

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бикеев Юрий Васильевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ**

14.01.13 - «Лучевая диагностика, лучевая терапия»

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
А.Н.Сенча

Москва

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Опухолевые заболевания молочной железы. Основные проблемы и тенденции.....	11
1.2. Основные методы лучевой диагностики опухолевой патологии в современной онкомаммологии.....	13
1.2.1. Рентгеновская маммография и томосинтез	14
1.2.2. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография.....	18
1.2.3. Магнитно-резонансная томография	18
1.3. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования в онкомаммологии.....	20
1.3.1. В-режим (серая шкала).....	20
1.3.2. Допплеровские методики	23
1.3.3. Ультразвуковая эластография.....	26
1.4. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Характеристика обследованных пациентов и дизайн исследования.....	41
2.2. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике опухолевой патологии молочной железы... ..	48
2.3. Методика проведения ультразвукового исследования с контрастированием в клинической маммологии.....	54
2.4. Определение информативности ультразвукового исследования с применением контрастирования (методы статистического анализа).....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	62
3.1. Анализ качественных характеристик ультразвукового исследования с контрастированием.....	63
3.2. Анализ количественных параметров ультразвукового исследования с контрастированием.....	83
3.3. Комплексная оценка полученных данных (с учетом качественных и количественных показателей).....	100

3.4. Предложения по оптимизации алгоритма диагностического поиска у пациенток с опухолевой патологией молочной железы.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак молочной железы занимает лидирующие позиции по распространенности и смертности среди онкологических заболеваний в нашей стране и мире. Последние десятилетия отмечается увеличение числа женщин как со злокачественными, так и доброкачественными новообразованиями молочной железы, что связано не только с многообразием и агрессивностью факторов риска, но и с лучшей выявляемостью за счет развития и оптимизации методов и технологий диагностической визуализации [46, 135, 173]. Несмотря на заметные успехи в лечении опухолевой патологии данной локализации сохраняется актуальным вопрос ранней и дифференциальной диагностики с применением методов лучевой визуализации.

В настоящее время ультразвуковая диагностика является ведущей модальностью в алгоритмах выявления и дифференциальной диагностики опухолевой и неопухолевой патологии молочной железы. Техническое переоснащение амбулаторного и стационарного звена, совершенствование и внедрение цифрового диагностического оборудования, появление новых опций и инновационных технологий ультразвуковой визуализации определяют активный поиск новых модальностей и диагностических подходов, направленных на раннюю и более точную дифференциальную диагностику опухолевой патологии молочной железы, эффективную оценку зон регионарного метастазирования.

Трудности дифференциальной диагностики злокачественных новообразований молочной железы обусловлены многообразием и схожестью ультразвуковых критериев (за счет невысоких показателей специфичности, большого процента ложноположительных результатов), отсутствием единого подхода к клинико-диагностической оценке результатов применения методов лучевой визуализации, что часто приводит к проведению значительного количества неоправданных биопсий, увеличению сроков обследования, изменению тактики и неблагоприятным исходам лечения, к психоэмоциональному

напряжению пациенток на всех этапах диагностического поиска и терапии [160]. До 40% выявленной патологии в молочной железе (в том числе с низкой степенью риска рака) верифицируют при объективной необходимости морфологического заключения только в одном случае из пяти [146, 204].

В последние годы в арсенале специалистов ультразвуковой диагностики появились эхоконтрастные препараты, которые находят всё более широкое применение в мировой диагностической и онкологической практике. В 2001г. в Европе был запатентован эхоконтрастный препарат второго поколения серы гексафторид, в 2014г. он прошел регистрацию и начал внедряться в диагностические алгоритмы на территории Российской Федерации. В связи с этим представляется актуальным проведение исследования по изучению возможностей УЗИ с применением эхоконтрастных препаратов в диагностике опухолевой патологии молочной железы [3,108, 219].

Высокая эффективность эхоконтрастных средств отмечена в большом количестве зарубежных исследований [108, 190, 191, 239]. Эхоконтрастные препараты улучшают визуализацию сосудов микроциркуляторного русла с 36 до 95%, позволяют выявлять большой спектр ультразвуковых критериев микроваскуляризации опухолей, оценивать данные скорости кровотока, перфузии, получать информацию об особенностях ангиогенеза и ангиорхитектоники в зоне интереса при опухолевой патологии, что расширяет перспективы методики при проведении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований молочной железы [3, 108, 190, 191, 239].

Несмотря на результаты исследований, подчеркивающих информативность ультразвукового исследования с применением эхоконтрастных препаратов, специалисты часто оценивают возможности методики неоднозначно, подчеркивая отсутствие и несовершенство разработанных стандартных количественных и качественных показателей, позволяющих с высокой степенью достоверности проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований молочной железы [64, 232].

Согласно все чаще появляющимся публикациям, посвященным ультразвуковому исследованию с применением контрастных препаратов в клинической маммологии, можно сделать вывод о нарастающем интересе к данной инновационной технологии эхографии, актуальности темы, несовершенстве алгоритмов раннего выявления и дифференциальной диагностики опухолей молочной железы. К сожалению, работы, посвященные этой теме в России, единичны [3].

Остаются нерешенными вопросы методологии проведения исследования и несовершенства логистических решений у пациентов при выявлении узлового образования в молочной железе. Отсутствуют четкие качественные и количественные показатели, позволяющие проводить дифференциальную диагностику опухолевых заболеваний молочной железы. Остаются нерешенными вопросы внедрения методики в схемы и алгоритмы комплексного обследования при выявлении очаговой патологии молочной железы, что и определило актуальность нашей работы. На основании вышеизложенного были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования

Изучить возможности ультразвукового исследования с контрастированием в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую информативность качественных дифференциально-диагностических параметров ультразвукового исследования с контрастированием при выявлении узловых образований молочной железы.
2. Выявить достоверные количественные дифференциально-диагностические параметры ультразвукового исследования с контрастированием в узловых

образованиях и перитуморальных тканях молочной железы и оценить их диагностическую информативность.

3. Провести оценку диагностической информативности интегрированной (качественно-количественной) модели ультразвукового исследования с контрастированием и провести сравнение с методиками эхографии без применения контрастирования при проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии молочной железы.
4. Уточнить роль и место ультразвукового исследования с контрастированием в диагностических алгоритмах обследования женщин с новообразованиями молочной железы.

Научная новизна исследования

В ходе проведенного исследования были выявлены и проанализированы качественные характеристики и количественные параметры ультразвукового исследования с контрастированием в диагностике узловых образований молочной железы. Выявлены особенности перфузии не только в новообразованиях, но и в перитуморальных тканях молочной железы. Получены данные о диагностической эффективности методики на базе анализа качественной, количественной и интегрированной модели. Проанализированы и сопоставлены результаты модальностей мультипараметрической эхографии и ультразвукового исследования с контрастированием у пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы. Выявленное повышение диагностической информативности ультразвукового метода при добавлении методики ультразвукового исследования с контрастированием к мультипараметрическому ультразвуковому исследованию, комплексный анализ полученных результатов повышают эффективность дифференциальной диагностики, что позволяет применять эту методику в схемах и алгоритмах обследования пациенток с новообразованиями молочной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для более полной оценки особенностей перфузии в узловом образовании молочной железы и перитуморальных тканях определены качественные и количественные параметры и проведена оценка их диагностическая эффективность при проведении ультразвукового исследования с контрастированием в дифференциальной диагностики опухолевой патологии молочной железы. По результатам проведенной логистической регрессии выявлены качественные и количественные параметры, включенные в интегрированную (качественно-количественную) модель для проведения дифференциальной диагностики новообразований молочной железы.

Изучение диагностических возможностей ультразвукового исследования с применением контрастирования у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы позволило разработать оптимальный диагностический алгоритм обследования пациенток с целью дифференциальной диагностики и тем самым снизить количество неоправданных биопсий молочной железы, повысить диагностическую точность предоперационной диагностики, помогает в определении наиболее эффективной схемы комплексного лечения при раке молочной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. Методика ультразвукового исследования с контрастированием - поэтапная и эффективная технология, позволяющая детализировать параметры перфузии в узловом образовании и перитуморальной паренхиме молочной железы в режиме реального времени, является безвредной для здоровья и самочувствия пациента.
2. Качественные и количественные характеристики ультразвукового исследования с контрастированием при доброкачественном и злокачественном процессе в молочной железе имеют свои отличительные

признаки, которые могут использоваться как дифференциально-диагностические критерии.

3. Включение методики ультразвукового исследования с контрастированием в комплекс мультипараметрической эхографии позволяет повысить чувствительность, специфичность, точность ультразвукового метода при проведении дифференциальной диагностики и оценить распространенность опухолевого процесса в молочной железе.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований основана на статистической обработке данных согласно принципам доказательной медицины в программах Statistica (версия 12.5) и Medcalc (версия 15.8).

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации представлены в виде устных докладов на: XII международном конгрессе по репродуктивной медицине 19 января 2018г. (Москва); XXXI Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» 8 июня 2018г. (Москва); на предкурсе «Проблема предрака молочной железы» III Национального научно-образовательного Конгресса «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» 11 февраля 2019 г. (Москва); на XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2020» 18 сентября 2020г. (Москва); на XXI научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 30 сентября 2020 г. (Москва), на 1-ом Национальном междисциплинарном конгрессе «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста» 22 октября 2020 г. (Москва).

Апробация диссертационного исследования была проведена на заседании совместной научно-практической конференции отделений Отдела визуальной

диагностики и отделения патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (28 февраля 2020г.) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (протокол № 21 от 15 июня 2020г.).

Внедрение результатов исследования

В настоящее время результаты проведенной работы используются в лечебно-диагностическом процессе в подразделениях отдела визуальной диагностики и отделения патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах печатного текста; состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический список включает 244 источника: 79 отечественных и 165 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 рисунками, 21 таблицей, 17 диаграммами и 1 схемой.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Опухолевые заболевания молочной железы.

Основные проблемы и тенденции

Проблемы диагностики, лечения и реабилитации больных со ЗНО МЖ продолжает оставаться одной из важных онкологических проблем современного здравоохранения. РМЖ занимает одну из ведущих позиций среди всех злокачественных опухолей у женщин в России и мире. Доля злокачественных опухолей МЖ в структуре онкологической заболеваемости среди женщин составляет 24,2%, смертность - 15%, с наибольшей заболеваемостью в Новой Зеландии и Западной Европе (92,6 - 94,0) [95]. Согласно данным Национального института рака США, у 12,4% женщин в течение жизни прогнозируется развитие РМЖ [182]. В нашей стране РМЖ в структуре общей онкологической заболеваемости среди женщин занимает первое место, составляя 18,4%. Число заболевших женщин увеличивается с каждым годом: за 10 лет заболеваемость выросла более чем на 33,08%, ежегодный прирост составляет 2,8% [68]. Особенный рост заболеваемости (до 34%) наиболее агрессивными формами отмечен в ранней возрастной группе (от 19 до 39 лет) - 68 205 случаев в 2016 г. или 439 случаев на 100 тыс. населения [14]. Наблюдается тенденция постепенного роста заболеваемости среди женщин молодого возраста (до 40 лет), пик заболеваемости и смертности от РМЖ приходится на женщин детородного и трудоспособного возраста [70].

С 2005г. в РФ отмечается рост РМЖ, выявленного на начальных стадиях (71%). Прирост за 10 лет составил более 10%, около 1/3 всех злокачественных опухолей МЖ (28,4%) выявляются на поздних стадиях [68]. Несмотря на медленное снижение показателей смертности от этой патологии (за 10 лет на 14,8%), РМЖ продолжает занимать лидирующие позиции (17,1%) [67].

Одним из основных прогностических показателей при злокачественном поражении МЖ являются степень распространенности опухолевого процесса и состояние регионарных ЛУ на момент выявления. По данным Национального института рака США, выживаемость при РМЖ, выявленном на 0 - I стадии составляет 98,8 - 100%, и по мере увеличения стадии снижается (93% для II стадии, 72% для III стадии и 22% при IV стадии) [182].

В этой связи наибольшую актуальность приобретают вопросы эффективного раннего выявления РМЖ, более точного определения распространенности и адекватного стадирования процесса, что во многом определяет дальнейший эффективный выбор метода лечения и прогноз.

В настоящее время опухолевые и неопухолевые заболевания МЖ выявляются у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет и у 60% женщин более старшего возраста. 50 - 95% женского населения страдают диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии, которая может являться фоном для развития пролиферативных изменений, среди всех доброкачественных изменений МЖ частота узловой формы мастопатии составляет более чем 20% случаев [4-5, 27, 36, 42, 58, 62]. В ряде исследований было показано, что РМЖ встречается в 3 - 5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний МЖ и в 30 - 40 раз чаще при узловых формах мастопатии [4, 27, 39].

Несмотря на описанные часто выявляемые признаки РМЖ при проведении лучевых исследований, опухоли имеют разные проявления, поэтому только мультимодальный подход позволит с более высокой точностью обнаружить симптомокомплексы, характерные для злокачественного процесса [119]. При проведении дифференциальной диагностики опухолей в МЖ каждая диагностическая модальность имеет свои преимущества, ограничения, экономическую целесообразность, которые должны учитываться при выборе алгоритмов диагностического поиска. В связи с развитием науки и техники, появлением новых модальностей и инноваций лучевой визуализации, усовершенствованием диагностической аппаратуры, расширением их функциональных возможностей вопросы диагностической тактики при широком

спектре клинических проявлений заболеваний МЖ постоянно пересматриваются и совершенствуются [64].

Различие в проявлениях ультразвуковой картины, вариабельности гистологических форм, молекулярных подтипов и стадийности РМЖ, отсутствия единого унифицированного, высокоэффективного и абсолютно выверенного метода диагностики на сегодняшний день не существует унифицированного алгоритма обследования пациенток с патологией МЖ. Поэтому применение той или иной методики специалистами диагностического звена часто зависят от оснащённости клиники, опыта и уровня подготовки диагностических подразделений, от конкретной клинической ситуации, стадии и формы опухолевого поражения.

1.2. Основные методы лучевой диагностики опухолевой патологии в современной онкомамологии

Основными лучевыми методами неинвазивной диагностики заболеваний МЖ являются технологии визуализации такие как: РМГ, рентгеновский томосинтез, мультипараметрическое УЗИ, МРТ. В качестве дополнительных могут использоваться: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), маммосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и некоторые другие.

К инвазивным методам диагностики относятся: трепан-биопсия (core-биопсия), вакуумная аспирационная биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата, тонкоигольная аспирационная биопсия. Применение инвазивных процедур в комплексной диагностике опухолевой патологии МЖ повышает ее чувствительность до 92,5%, специфичность до 98 - 100%, диагностическую точность - до 93,1% [45, 129].

1.2.1. Рентгеновская маммография и томосинтез

РМГ является одним из основных методов лучевой диагностики, применяемых для скрининга, уточняющей и дифференциальной диагностики патологии МЖ [16, 40, 41, 47, 60, 133, 210].

За счет высокой контрастности и разрешающей способности современное цифровое рентгеновское оборудование позволяет выявлять на маммограммах УО и микрокальцинаты на фоне плотного железистого фона или диффузных изменений паренхимы МЖ, поэтому эта методика имеет выраженный потенциал в диагностических алгоритмах выявления изменений в МЖ.

Одновременно РМГ имеет ряд недостатков: прежде всего - проведение исследования сопровождается значительным дискомфортом при компрессии МЖ у ряда пациенток, а также использование ионизирующего излучения. У женщин с плотным железистым фоном (плотность по АСР С-D) чувствительность и специфичность РМГ снижается до 30 - 48%, что приводит к частым ложноотрицательным или ложноположительным заключениям [45-47].

Показатели чувствительности (63 - 95%) и специфичности (до 90%) в выявлении РМЖ одинаковы для цифровой и аналоговой РМГ [191-193]. Последние годы аналоговая маммография уступает свои позиции цифровой РМГ, выполнение которой более комфортно пациентке за счет уменьшения компрессии МЖ, лучевая нагрузка при этом снижается на 17-22% [122].

Чувствительность РМГ обратно пропорциональна плотности МЖ: у пациенток с преобладанием жировой ткани в МЖ достигает 98%, у женщин с плотной структурой снижается до 36% [79]. Учитывая физиологические особенности строения МЖ, отмечена корреляция между данными чувствительности и специфичности с одной стороны и возрастом пациентки с другой: до 40 лет 56% и 93%, а после 40 лет - 83% и 92% соответственно [17, 22, 80, 121, 124, 179, 181]. В связи с широким применением препаратов заместительной гормонотерапии, средств контрацепции или семейными особенностями строения и развития МЖ в течении жизни у 18 - 20% женщин сохраняется повышенная

плотность тканей МЖ. К сожалению, у женщин с плотной структурой МЖ риск развития злокачественного процесса повышается в 4 - 6 раза. Следовательно, одной из очевидных проблем РМГ остается снижение достоверности интерпретации изображений и точности из-за перекрытия, наложения или суммации теней, высокого поглощения излучения тканью. Несмотря на это, некоторые авторы считают, что в ряде случаев РМГ может быть эффективной в диагностических алгоритмах и у молодых женщин (до 35 лет) с плотным железистым фоном [84, 139].

По данным разных авторов точность РМГ в диагностике РМЖ колеблется в широких пределах 75 - 95%, при этом остается высокой доля ложноположительных результатов (9 - 17%), а недиагностированного РМЖ (ложноотрицательные результаты) - до 15 % [21, 117].

Совместное использование РМГ с мультипараметрическим УЗИ в диагностических алгоритмах повышает выявляемость опухолей МЖ с 48% до 97% [150].

При выявлении маммографических признаков, подозрительных на РМЖ, только в 30 - 40% случаев диагноз верифицируется гистологически, что свидетельствует о необходимости повышения специфичности диагностики непальпируемых форм РМЖ [25, 26, 43, 44, 59, 61, 76].

Ряд авторов подчеркивают возможности диагностики диффузных форм РМЖ с использованием РМГ, но все же большинство исследователей определяют низкую точность этого метода в оценке характера патологического процесса [164, 231]. При этом точность диагностики часто зависит от морфологического типа опухоли, характеристик строения и сопутствующей фоновой патологии МЖ [21].

Исследования некоторых авторов выявили значительное увеличение себестоимости исследований после ложно-положительных находок при РМГ, т.к. 8,4% обследуемых проходят дополнительные лучевые исследования [98, 105, 118, 160, 198]. Ложно-положительные результаты могут вызвать тревожность пациентки, что в последующем может привести к отказу от прохождения скринингового исследования.

Почти в 50% случаев у женщин, получивших скрининговую РМГ, за 10 лет проходят как минимум еще одно уточняющее исследование (лучевой метод диагностики), у 7 - 17% женщин из этого числа выполняется хоть одна биопсия МЖ, при этом в 77% случаев получается «не злокачественный» ответ, который не предусматривает дальнейшего обследования и лечения [101]. При выполнении тонкоигольной биопсии в 35% случаев получается неадекватное количество пунктата (чувствительность до 92%, специфичность не более 94%. Проведение core-биопсии повышает чувствительность диагностики до 98%, поэтому в 2009 г. Междисциплинарная группа специалистов по диагностике и лечению заболеваний МЖ рекомендовала core-биопсию как оптимальный начальный метод выбора для диагностики изменений в МЖ, выявленных лучевыми методами. Несмотря на эти рекомендации и преимущества core-биопсии, у 24 - 36% пациентов с узловыми образованиями МЖ до сих пор выполняется эксцизионная биопсия [29].

Для стандартизации выявленных изменений в МЖ при проведении маммографического исследования Американская коллегия радиологов (ACR) разработала систему описания изменений в МЖ BI-RADS, которая в последующем была адаптирована под ультразвуковой метод и МРТ. Главная ценность системы BI-RADS для практической медицины - возможность унификации выявленных диагностических признаков и определение общего понимания врачей диагностического и лечебного звена в выработке тактики ведения пациенток с патологией МЖ на разных этапах диагностики и лечения [23, 31].

Применение системы оценки и анализа изображения BI-RADS основано на определенных критериях, признаках и их сочетании для выработки диагностической и лечебной тактики ведения пациента (кратность и время контрольного наблюдения, необходимость морфологической верификации и т.д.) [155, 233].

В 2011г. возможности рентгенологического метода исследования МЖ расширились в связи с появлением рентгеновского томосинтеза, который представляет собой трехмерную РМГ за счет суммации серии маммограмм в

нескольких проекциях, после чего изображения в разных проекциях реконструируют и получают объемное изображение зоны интереса [37, 83, 220].

В 2011г. рентгеновский томосинтез был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и признан высокоперспективным в выявлении РМЖ. С 2016г. метод был утвержден в качестве скрининга в связи с высокой эффективностью. Однако, по мнению большинства авторов, он не может рассматриваться как отдельный метод диагностики и должен использоваться как дополнительная модальность к стандартной РМГ [83].

Улучшение визуализации при проведении томосинтеза способствовало уменьшению количества биопсий, увеличению выявляемости РМЖ, из-за снижения компрессии МЖ проведение исследования часто является более комфортным для женщин [79]. Отрицательными характеристиками методики являются: увеличение дозовой нагрузки при выполнении после стандартной ММГ, увеличение продолжительности исследования [66, 84].

В 89% случаев томосинтез эффективнее для определения истинных размеров УО и участков нарушения архитектоники паренхимы МЖ, в 88% случаев более чувствителен при выявлении микрокальцинатов (чувствительность увеличилась с 66 до 76%, специфичность возросла с 81 до 89 %, количество повторных уточняющих исследований снизилось на 43%). По данным отечественных авторов чувствительность цифрового томосинтеза при выявлении РМЖ составляет 93%, специфичность - 84% [8, 199].

Рентгеновский томосинтез отличается большей информативностью при обследовании пациенток с плотным железистым фоном МЖ. По данным Skaane P. и соавт. (2013) и по результатам проекта STORM внедрение томосинтеза увеличило точность диагностики на 40% при снижении количества ложноположительных диагнозов на 15% [106, 209].

Применение томосинтеза в алгоритмах диагностики заболеваний МЖ расширяет возможности рентгенологического метода, снижает количество прицельных РМГ, применение дополнительных укладок, снижает количество

инвазивных вмешательств для уточнения морфологии выявленных изменений, при этом увеличиваются интервалы мониторинга за счет повышения качества и точности диагностики [30].

1.2.2. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография

Развитие цифровой РМГ привело к созданию новой методики - РМГ с контрастированием (CESM - contrast-enhanced spectral mammography), которая позволяет оценивать контрастное усиление в зоне интереса. Контрастная РМГ состоит из трех составляющих ее изображений, связанных с экспозиционной дозой: низкодозовое изображение, высокодозовое изображение и рекомбинантное изображение [156, 159].

Внедрение методики CESM способствовало улучшению визуализации патологических изменений МЖ с плотной структурой паренхимы, ряд авторов указывает на увеличение показателей точности CESM в выявлении РМЖ в сравнении со стандартной РМГ, а также эквивалента эффективности сочетания РМГ с УЗИ. Чувствительность CESM в выявлении инвазивного РМЖ составила 93% (при РМГ- 78%). [91, 156, 157, 170, 171]. Некоторые авторы указывают на повышение эффективности этого метода в диагностике РМЖ на 40% при проведении и интерпретации опытным радиологом [114,120,141]. В исследовании Lalji U.C. и соавт. (2015) сообщается о повышении чувствительности методики CESM в выявлении РМЖ до 96,6%, а специфичности до 69,7% независимо от квалификации и стажа врача [157, 158].

1.2.3. Магнитно-резонансная томография

За последнее десятилетие метод МРТ приобрел широкое распространение в клинической маммологии при выявлении, проведения дифференциальной диагностики, оценки распространенности опухолевого процесса и стадирования РМЖ.

МРТ чаще используется у пациенток молодого возраста с более выраженным железистым компонентом паренхимы МЖ, особенно у пациенток с мутацией генов BRCA-1 и BRCA-2, при рентгено- и эконегативном РМЖ, при мультифокальном и мультицентричном росте опухоли, у пациенток после маммопластики; метод все шире применяется для оценки размеров УО, что бывает крайне необходимо при оценке эффективности проводимого неoadвантного лекарственного лечения [7, 71, 190, 184, 185, 202].

По данным ряда исследователей, чувствительность МРТ МЖ с контрастным усилением достигает 96 - 98%, однако остаются довольно низкими показатели специфичности (74,0 - 76,5%), что часто ограничивает применение этого метода в диагностических алгоритмах [8, 92, 103, 142, 143, 153, 205, 207, 221, 238]. Доказана высокая чувствительность МРТ в выявлении мультицентричных и мультифокальных форм РМЖ: выявляемость - до 80% всех фокусов, но в выявлении неинвазивного РМЖ этот метод демонстрирует низкую чувствительность [8, 21]. Невысокая специфичность МРТ часто приводит к увеличению количества неоправданных биопсий и повторных исследований, что значительно повышает затраты на обследование и удлиняет период догоспитального обследования. Несмотря на это, в некоторых исследованиях МРТ рекомендован не только как диагностический этап, но и для проведения скрининговых программ для женщин с высоким риском развития РМЖ [8, 197, 215].

По данным рандомизированного исследования COMICE (2010), количество повторных операций в группах с предоперационной МРТ и без МРТ было идентичным и составило 19%, при этом, количество операций с расширенным объемом у пациенток после МРТ было на 28% выше [21, 96, 154, 189, 222].

Недооценка или переоценка истинного размера опухоли при проведении МРТ, пока не позволяют рутинно использовать этот метод для планирования объема хирургического вмешательства или для оценки эффективности лекарственного лечения на дооперационном этапе. Требуется продолжение поиска

групп пациентов с перспективным влиянием этого метода лучевой диагностики на отдаленные результаты лечения [21].

Одним из методов лучевой диагностики патологии МЖ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Несмотря на лучевую нагрузку, сопоставимую с выполнением РМГ в двух проекциях и лучшую визуализацию УО (в сравнении с РМГ), эта модальность в монорежиме не получила широкого распространения в мировой практике из-за низкой чувствительности (59%) при выявлении микрокальцинатов и ранних форм РМЖ. По данным различных авторов чувствительность МСКТ составляет 61 - 72%, специфичность 83 - 88 % [37, 94, 183, 223].

1.3. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования в онкомамологии

Ультразвуковое исследование (эхография) - неионизирующий метод лучевой диагностики, в основе которого лежит исследование с помощью ультразвуковых волн с частотой более 2,5 МГц. Ультразвуковой метод позволяет визуализировать различные структуры МЖ, имеющие индивидуальные акустические особенности (частота волн 5-15 МГц). Мультипараметрическая эхография - исследование с применением комплекса современных и инновационных технологий ультразвуковой визуализации. На сегодняшний день, является высокоинформативной, доступной и неотъемлемой технологией всех алгоритмов проведения ранней и дифференциальной диагностики опухолевой и неопухолевой патологии МЖ, одной из основных методик навигации при проведении инвазивных диагностических процедур.

1.3.1. В-режим (серая шкала)

В-режим - эффективная базовая технология ультразвуковой визуализации МЖ, незаменима при оценке патологического очага в режиме реального времени,

в том числе у пациенток с рентгенологически плотной структурой МЖ, оценки зон регионарного метастазирования и ретромаммарного пространства. Метод часто является определяющим для оценки степени местного распространения опухолевого процесса, правильного стадирования, при выборе тактики лечения и реабилитации [109, 129].

При рассмотрении вопроса о влиянии фоновых дисгормональных заболеваний МЖ на диагностическую точность УЗИ одни исследователи считают, что они затрудняют визуализацию, по мнению других - подобное влияние отсутствует. Несомненным остается факт высокой точности УЗИ в диагностике опухолевой патологии МЖ при рентгенологически плотной МЖ [21]. В работе Вае S.M. и соавт. (2014) отмечены ложноотрицательные результаты (при рентгенонегативных формах РМЖ) за счет маскирующего эффекта плотной железистой ткани: 263 из 335 РМЖ рентгенологически не были выявлены и визуализировались только при проведении УЗИ [82].

Добавление УЗИ к РМГ при скрининговом обследовании позволяет обнаружить дополнительно 1,1 к 7,2 случаям РМЖ на 1000 женщин с высоким онкологическим риском, одновременно по данным верификации часто увеличивается количество ложноположительных результатов [87].

В исследовании Houssami N. и соавт. (2003) было продемонстрировано, что ультразвуковой метод в сравнении с РМГ является более эффективным методом при обследовании женщин до 45 лет: ультразвуковым методом выявлено 84,9% РМЖ, при проведении только РМГ - 71,7% [134]. По результатам проспективного рандомизированного многоцентрового исследования Berg W. и соавт. (2008), охватившего 21 центр и 2809 женщин с гетерогенно плотными или чрезвычайно плотными тканями МЖ, уровень выявления рака при ультразвуковом скрининге был выше, чем при использовании только РМГ [88].

С разработкой ультразвуковых сканеров нового поколения, появлением высокочастотных датчиков, внедрением новых функций таких как тканевая гармоника, ЦДК (ЭК), «микрокальцинаты», СЭГ, трехмерная реконструкция изображения, мультипланарное и панорамное сканирование, технологии

«фьюжн», активного внедрения в практику ЭКП появилась возможность получать изображения мельчайших анатомических деталей, анализировать особенности ангиорхитектоники области интереса, определять гемодинамические и перфузионные показатели на уровне микроциркуляторного русла, тем самым повышать чувствительность и специфичность ультразвукового метода в дифференциальной диагностике узловых образований МЖ [20, 32, 24, 73, 78].

Несмотря на отсутствие единого мнения специалистов лучевой диагностики по поводу информативности и точности ультразвукового метода, эффективность мультипараметрической эхографии в диагностике РМЖ характеризуется высокими показателями: в дифференциальной диагностике опухолей МЖ чувствительность может достигать 95 - 98%, специфичность - 42-59%; чувствительность в диагностике метастазов РМЖ в регионарные ЛУ составляет 86,3 - 92,9%, специфичность 56,0-79,2%, диагностическая точность- 57,0 - 73,3% [8, 12, 28, 163, 176].

В некоторых работах отмечается ограничение возможностей УЗИ из-за сложности визуализации неинвазивного рака и некоторых инвазивных непальпируемых раков, но, параллельно с совершенствованием методик эхографии, развитием ультразвуковой аппаратуры, меняется и подход к ультразвуковой семиотике опухолевых поражений МЖ [6, 48]. В Японии, с появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков, метод эхографии был одобрен как скрининговый при осмотрах женщин, что связано с особенностями строения МЖ: небольшой объем МЖ и плотный железистый фон, которые снижают диагностическую эффективность РМГ [149, 226].

Как и любой метод диагностики, ультразвуковой метод имеет свои недостатки: невозможность одномоментной визуализации всего органа, низкая информативность метода при большом объеме МЖ и при выраженной жировой инволюции. Имеется ограниченная возможность визуализации локальной перестройки и асимметрии тканей, микрокальцинатов, которые в 65% случаев являются первым признаком РМЖ [7]. По данным последних публикаций,

современная ультразвуковая аппаратура позволяет определить микрокальцинаты в структуре МЖ в 70 % случаев, а рак - в 90 % [63, 72, 186, 214].

Ультразвуковой метод имеет ведущую роль в диагностических алгоритмах у женщин после пластических операций на МЖ, количество которых неуклонно растет. Важно, что этот метод не связан с компрессионным воздействием на МЖ и перспективен для диспансерного наблюдения за состоянием желез после аугментационной маммопластики [77, 208].

Отсутствие ионизирующего излучения при проведении УЗИ позволяет проводить исследование многократно, что немаловажно для динамического наблюдения как в раннем послеоперационном периоде, так и для наблюдения за выявленными доброкачественными изменениями, не требующими хирургического вмешательства.

1.3.2.Допплеровские методики

В ультразвуковой диагностике большое значение уделяется не только характеристикам статичного изображения очаговых изменений МЖ, но и критериям развития микроциркуляторной сети, оценке кровотока (перфузии) в опухолевом узле и перитуморальных тканях, которые часто имеют отличительные особенности при злокачественных и доброкачественных процессах, а зачастую могут являться ключевыми признаками при проведении дифференциальной диагностики.

Методики визуальной оценки кровотока в опухолевом узле и ПТП (ЦДК, ЭК, импульсноволновой доплер) повышают чувствительности эхографии МЖ с 82 до 99%, специфичность - до 88% [175, 176]. Точность комплексной эхографии непальпируемых злокачественных УО МЖ значительно возрастает с 62% до 75%, а среди пальпируемых форм - с 93% до 98% [110]. Диагностическая ценность этих методик может снижаться при «малых» и аваскулярных формах РМЖ из-за слабовыраженной сосудистой сети [1, 8, 11, 18, 19, 38, 65].

В ЗНО присутствуют два компонента: эпителиальный и стромальный,

поэтому увеличение сосудистой сети зависит от равновесия между ангиогенными факторами и сосудистыми ингибиторами с образованием локусов интенсивного неоангиогенеза в местах преобладания ангиогенных стимулов. По этой причине ангиогенез в пределах одной опухоли является как гетерогенным, так и гетерохронным и тесно коррелирует с биологическими особенностями опухолевых клеток и стромального окружения [10].

При микроскопическом исследовании РМЖ характеризуется преимущественным увеличением числа кровеносных сосудов в периферической части, радиальным ходом более крупных сосудов, гистотопографической отдаленностью микроциркуляторных единиц, отсутствием анастомозов и сопровождением одних сосудов другими, уменьшением количества капилляров. В то же время кровоснабжение доброкачественных УО МЖ осуществляется преимущественно за счет 1 - 2 сосудов, расположенных на одном из полюсов УО [1, 35, 34].

Также характерна гистофизиологическая неоднородность, которая проявляется в различных участках образования активацией ангиогенеза, слабой дифференцировкой сосудов и регрессией отдельных звеньев микроциркуляторного русла [9]. В некоторых работах определяется прямая корреляция между количеством сосудов, развитием микроциркуляторного русла с размером опухолевого узла, степенью дифференцировки опухолевых клеток и метастазированием в регионарные лимфоколлекторы [123, 131].

Малоизученными остаются особенности зависимости опухолевого ангиогенеза при различных гистологических и иммунофенотипических вариантах РМЖ [123]. По литературным данным отмечена более выраженная васкуляризация в инвазивных дольковых раках в сравнении с неинвазивными протоковыми карциномами [10]. Выявление ключевых предикторов ангиогенеза в зависимости от молекулярных подтипов РМЖ (люминальный А, люминальный В, рак с гиперэкспрессией Her-2/neu, базальный, «нормальный» подтип) изучены в единичных работах и остаются противоречивыми [200]. В литературе представлены данные о более выраженной васкуляризации злокачественных

опухолей МЖ с прогностически неблагоприятным отрицательным рецепторным статусом, так и экспериментальные доказательства гормональной зависимости неоангиогенеза в РМЖ [132, 152]. Определение степени васкуляризации опухолей, в том числе на дооперационном периоде с использованием методов лучевой диагностики, имеет значение для выделения групп риска в целях планирования этапов комплексного лечения.

Имеющиеся данные по особенностям строения микрососудистого русла в доброкачественных опухолях довольно противоречивы, но чаще показатели плотности сосудов в ФА ниже, чем в злокачественных опухолях. Опубликованы исследования с противоречивыми данными, в которых сообщается как о меньшей плотности сосудистой сети в ФА в сравнении с внутрипротоковыми раками, так и о незначительных отличиях, т.к. в злокачественных опухолях с выраженным фиброзным компонентом плотность сосудистой сети меньше, чем в ФА с развитым эпителиальным компонентом [10, 131]. При проведении дифференциальной диагностики индексы интенсивности кровотока на входе в капиллярное русло чаще являются малоинформативными. Более значимыми являются показатели интенсивности выхода кровотока: в сравнении с внутрипротоковыми карциномами у доброкачественных опухолей он как правило ниже [123]. Несмотря на отсутствие достоверных ангиографических критериев для РМЖ более характерен высокий индекс резистентности, но существуют и исключения: в высокодифференцированных РМЖ индекс резистентности не повышается из-за слабо выраженной десмоплазии [86].

Использование ЦДК в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных УО МЖ остается спорным. Согласно данным исследования JAVTS BC-04, чувствительность и специфичность УЗИ в В-режиме существенно не улучшились от УЗИ с добавлением доплеровских методик (улучшение на 0,3% и 3,2% соответственно), кроме этого, васкуляризация была более выражена в опухолях с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и гиперэкспрессией HER2 и более высоким индексом митотической пролиферации

Ki-67 ($p < 0,001$), важным выводом исследования оказалось отсутствие связи васкуляризации с гистологическим типом опухоли [228].

1.3.3. Ультразвуковая эластография

Одной из современных модальностей мультипараметрического УЗИ является ультразвуковая эластография (соноэластография, СЭГ), в основе которой лежит различие эластических свойств (жесткости) нормальных и патологически измененных тканей. Патологические состояния вызывают изменения в структуре ткани, изменяя её свойства в основном за счет увеличения жесткости и снижения способности деформироваться при компрессии [126, 151, 239]. Оценивая роль СЭГ в современной ультразвуковой диагностике, Weismann С. и соавт. (2011) подчеркнули, что эта методика не является самостоятельной, а является только дополнительной модальностью мультипараметрического УЗИ [147, 230].

В зависимости от способа создания деформации и методов оценки результата выделяется статическая (компрессионная) и динамическая СЭГ (SWE - shear wave elastography).

При компрессионной СЭГ с помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определять степень деформации интересующей области исследования; при этом сжимаемые более мягкие участки будут деформироваться в большей степени, а жесткие - в меньшей.

Качественная оценка параметров проводится на основании цветовой кодировки эластичности тканей. Выявление и сочетание цветов позволяет выделить 5 основных эластотипов. В большинстве зарубежных и отечественных работ указывается, что первые три типа эластограмм чаще соответствует доброкачественным образованиям, а четвертый и пятый характерны для образований злокачественной природы [102, 203]. Выделение отдельных эластографических типов для кистозных образований позволяет проводить дифференциальную диагностику между солидным образованием и кистозным образованием с густым содержимым, что особенно актуально при небольших

размерах, когда в В-режиме нельзя четко выделить дифференциальные признаки кисты МЖ.

Количественная оценка осуществляется на основе расчета коэффициента жесткости Strain Ratio (StR), для этого оценивается соотношение жесткости образования и перифокальных тканей, которое выражается в процентах [21].

Компрессионные методы позволяют получать качественные (или сравнительные количественные) характеристики жесткости тканей, а использование сдвиговых волн дает возможность оценивать количественно модуль Юнга, по этой причине методики, основанные на изменении сдвиговых волн часто объединяют общим названием эластометрия.

Методика компрессионной СЭГ продемонстрировала высокие диагностические характеристики в визуализации РМЖ: точность до 88,3 %, специфичность - 80,7%, чувствительность - 75 % [138]. Компрессионная СЭГ имеет свои недостатки: не позволяет количественно оценить жесткость тканей; существует зависимость качества исследования от силы давления датчиком, направления деформации тканей; в процессе обследования не учитывается вязкость тканей, искажение полученных результатов под воздействием естественных движений органов и магистральных сосудов, зависимость точности данных от глубины сканирования.

СЭГ сдвиговой волной характеризуется более высокой точностью при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных УО за счет уменьшения субъективизма исследования. По данным Митькова В.В. и соавт. (2014) были выявлены следующие дифференциальные показатели: количественные признаки жесткости: $E_{\text{mean}} > 55$ кПа - РМЖ с чувствительностью 97,7%, специфичностью 85,9%; $E_{\text{max}} > 85,7$ кПа - РМЖ с чувствительностью 97,7%, специфичностью 87,5%; $\text{SWE-ratio} > 3,5$ - РМЖ с чувствительностью 100%, специфичностью 82,8% [33, 81]. Высокие прогностические показатели позволяют рассматривать СЭГ как методику, улучшающую дифференциальную диагностику опухолевой патологии МЖ [6].

Информативность качественных и количественных показателей подтверждает большие возможности современных ультразвуковых технологий, но мотивирует к продолжению исследований в данной области с целью поиска новых, более информативных и точных признаков при проведении дифференциальной диагностики опухолей МЖ.

1.4. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов

До недавнего времени ультразвуковое дуплексное (триплексное) исследование считалось уникальной неинвазивной методикой исследования сосудов и гемодинамики в зоне интереса. Однако, оставались ограничения, связанные с затруднением визуализации различий доплеровского сдвига частот от медленно движущейся крови и колебаний сосудистой стенки [15].

Появление стабильных ЭКП и их внедрение в практику во многом определило развитие и перспективы ультразвуковой визуализации. Эхоконтрастные вещества усиливают отраженный ультразвуковой сигнал от элементов крови, тем самым улучшают свойства доплеровских сигналов. Появилась возможность изучать гемодинамику и ангиорхитектонику, проследить фазы накопления и выведения ЭКП в паренхиме внутренних и поверхностно-расположенных органов, новообразованиях. Помимо этого, использование ЭКП позволяет решать проблему визуализации глубокорасположенных сосудов и сосудов малого диаметра со слабой скоростью кровотока [15].

Накопление опыта по применению ЭКП свидетельствует о чрезвычайно важной роли этой методики в современной диагностике, т.к. находит применение не только в выявлении опухолевой патологии, но и других направлениях: дифференцировке воспалительных заболеваний, атеросклероза, генетической патологии, а также таргетной терапии с освобождением лекарственных средств в тканях-мишенях [130, 194].

Достоинствами эхографии с использованием ЭКП являются:

- проведение в режиме реального времени;
- отсутствие ионизирующего излучения;
- низкая вероятность развития анафилактикоидных реакций;
- отсутствие нефротоксичного влияния;
- отсутствие необходимости применения седации или анестезии;
- мобильность, позволяющая использование в условиях операционной или палате интенсивной терапии;
- информативность у пациентов с высоким индексом массы тела (в случаях невозможности обследования другими методами визуализации);
- улучшение показателей точности исследования при проведении дифференциальной диагностики, корректировке планирования этапов комплексного лечения [13, 107, 176, 194, 195, 232].

Противопоказаниями к применению гексафторида серы являются:

1. гиперчувствительность к компонентам препарата;
2. острый коронарный синдром; острая сердечная недостаточность III - IV функционального класса по NYHA или тяжелая аритмия;
3. клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, типичную стенокардию покоя и значительное ухудшение течения заболеваний сердца в последние 7 дней, недавняя операция на коронарных артериях или другие факторы, предполагающие клиническую нестабильность (например, ухудшение показателей ЭКГ, лабораторных или клинических показателей);
4. тяжелая форма легочной гипертензии (легочное артериальное давление выше 90 мм ртутного столба);
5. неконтролируемая артериальная гипертензия и респираторный дистресс-синдром;
6. искусственная вентиляция легких;
7. острый период неврологических заболеваний;
8. беременность.

С ограничением применяется при остром эндокардите, искусственных клапанах сердца, остром сепсисе, гиперкоагуляции или недавно перенесенной тромбоэмболии, в терминальной стадия почечной или печеночной недостаточности [2].

В Европе первым официально зарегистрированным ЭКП в 1991г. стал Echovist (Schering, ФРГ). Препарат отличался нестабильностью и короткой длительностью циркуляции в кровеносном русле, поэтому в настоящее время используется исключительно для контрастной эхосальпингографии.

Для разрушения микропузырьков и получения изображения при использовании ЭКП Levovist (Schering, ФРГ) требовалась высокая акустическая мощность, т.к. только свободные пузырьки газа, которые высвобождаются после разрушения, обуславливают визуализацию усиленного ультразвукового сигнала [229].

Препарат второго поколения гексафторид серы (Sonovue), впервые был произведен в 2001г. (получена лицензия на применение в Европе, КНР, Индии, республике Корея). Представляет собой микропузырьки гексафторида серы стабилизированные мембраной из поверхностноактивных фосфолипидов, средний диаметр менее 8 мкм; физические особенности и стабильность этого ЭКП обусловили его более широкое использование в клинической практике по многим направлениям диагностического поиска [180, 195, 212].

В сосудистом русле микропузырьки гексафторида серы конъюгируют с эритроцитами, проникая в сосуды микроциркуляторного русла и исключают внесосудистую циркуляцию, что очень важно для исследования перфузии внутренних органов [188]. Микропузырьки имеют гибкий корпус, позволяющий быстро сокращаться и расширяться в ответ на изменения давления взаимодействующей с ними звуковой волны [90]. Микропузырьки действуют как резонансные рассеиватели, увеличивая сигнал обратного рассеивания до 30 дБ и создавая эхосигнал с характерными гармониками. В зависимости от энергии звука, выражающейся также в качестве акустической мощности, или МИ, изменяются свойства микропузырьков: при очень низком МИ их колебания симметричны и

движение в пуле крови линейное, в результате отмечается повышение эхогенности крови, при высоком МИ происходит несимметричное колебание и их быстрое разрушение [97]. Благодаря стабилизированной фосфолипидной мембране ЭКП гексафторид серы используется с низким механическим индексом, что позволяет проводить исследование более длительно в течение нескольких минут в режиме реального времени [93]. Более 80% гексафторида серы выводится легкими через 2 минуты после поступления препарата в венозное русло и полностью выводится из организма пациента через 15 мин.

В 2004 г. Европейской федерацией ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) были опубликованы рекомендации по использованию КУУЗИ в диагностике заболеваний печени, которые были пересмотрены в 2020г. В 2011г. EFSUMB опубликовала рекомендации по внепеченочному использованию УЗИ с применением ЭКП: в гастроэнтерологии, нефрологии и урологии, диагностике заболеваний органов грудной клетки, травм органов брюшной полости, исследовании церебральных и экстрацеребральных сосудов, артрологии, воспалительных изменений и онкопатологии поджелудочной железы, кишечника, использованию в эндоскопической практике, начались исследования по таргетной доставке химиопрепаратов с использованием эхоконтрастных средств [15, 104, 112, 113, 170].

Развитие молекулярных технологий стало привлекать и методики визуализации, что послужило основой для развития таргетных методов визуализации. Технология основывается на применении контрастных веществ, в структуру которых внедрены молекулы, способные конъюгировать с соединениями, являющимися маркерами определенных биохимических физиологических или патологических процессов и тем самым контрастировать биохимические соединения и клетки, экспрессирующие их на своих мембранах.

Показания к применению ЭКП расширяются, но чаще всего - это выявление и дифференциальная диагностика очаговых образований паренхиматозных органов. В диагностике очаговых заболеваний печени специфичность КУУЗИ с использованием гексафторида серы достигает 83%, при проведении

дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований печени повышается до 90% [195]. Использование ЭКП позволяет повысить диагностическую точность мультипараметрического УЗИ, в т.ч. при дифференцировке новообразований МЖ [75, 89, 100, 128, 136].

Согласно последним рекомендациям EFSUMB по применению УЗИ с контрастированием во внепеченочной практике, использование этой методики в диагностике заболеваний МЖ остается важным направлением исследования. Применение ЭКП в маммологии и получение качественных и конкретных количественных данных при исследовании является многообещающими, несмотря на то, что в настоящее время эта методика не может быть рекомендована для рутинного использования в большинстве диагностических алгоритмов [194].

В настоящее время при ранней диагностике и дифференцировке опухолей МЖ активно используют как качественную, так и количественную оценку полученных показателей КУУЗИ [227, 234].

Качественные критерии основаны на визуальной оценке специалистом интенсивности полученного ультразвукового изображения области интереса, времени захвата микропузырьков различными тканями, скорости вымывания ЭКП из зоны интереса, показатели которых имеют свои отличия при доброкачественных и злокачественных процессах. Опухолевые ткани чаще характеризуются более ранним накоплением ЭКП по сравнению с окружающими тканями МЖ, обычно гомо- или гетерогенного характера [167, 242].

Park A.Y. и соавт. (2016) выявили, что в режиме микрососудистой визуализации злокачественные опухоли отличались высоким сосудистым индексом ($15,1 \pm 7,3$), более выраженным интранодулярным кровотоком (95,1%) и большим количеством пенетрантных сосудов (80,5%). При проведении КУУЗИ в ЗНО отмечался высокий показатель PI - $37,1 \pm 25,7$ (доброкачественные опухоли $17,0 \pm 15,8$) ($p < 0,001$), AUC $1035,7 \pm 726,9$, гиперусиление - 95,1%, центрипетальное усиление - 70,7%, дефекты перфузии - 31,7%, выявлялись пенетрантные сосуды в 65,9%. Таким образом, по мнению авторов, использование режима

микрососудистой визуализации с применением ЭКП позволяет оценить особенности и выраженность развития микроциркуляторного русла [187].

В исследовании Бусько Е.А. (2017) была проведена оценка качественных характеристик КУУЗИ (n=106) и разработана классификация паттернов контрастирования; при этом было выявлено повышение диагностической эффективности мультипараметрического УЗИ при включении КУУЗИ в алгоритмы обследования при проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии МЖ (чувствительность - 96%, специфичность- 97%, точность - 96%) [3].

В клинической практике специалисты часто сталкиваются с несоответствием размеров опухолевого узла при макроскопическом исследовании и данными, полученными при УЗИ в В-режиме, что может привести к недооценке распространенности процесса и занижению стадии, и, как следствие, некорректному выбору схемы комплексного лечения РМЖ. В исследовании S. van Esser и соавт. (2007) продемонстрирована наибольшая точность КУУЗИ в сравнении с эхографией в В-режиме при определении размеров опухоли при РМЖ. Это может быть связано с гиперваскуляризацией и сосудистой инвазией перитуморальных тканей [140, 224]. Таким образом, появляются новые критерии дифференциальной диагностики, которые могут быть включены в классификацию BI-RADS. В пилотном исследовании Jun Luo и соавт. (2016) попытались оптимизировать классификацию BI-RADS за счет включения качественных характеристик КУУЗИ [172, 235].

Qian Li и соавт. (2018) опубликовали мета-анализ, посвященный сравнительному анализу УЗИ с контрастированием и без него в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ. Данные всех исследований были классифицированы на 2 группы (1 группа - 7 исследований из КНР, 1 из Японии и 1 из Италии - сравнивалась диагностическая точность КУУЗИ и УЗИ в монорежиме; 2 группа - 5 исследований из КНР - сравнение диагностической точности КУУЗИ в сочетании с УЗИ и УЗИ без использования ЭКП). По данным Hu и соавт. (2015) чувствительность КУУЗИ составила 0,86, специфичность 0,79, что было сопоставимо с этими же показателями без

применения контраста - 0,85 и 0,78 соответственно [236]. Другие исследования, посвященные диагностике злокачественных опухолей МЖ, отличались статистической гетерогенностью, но показатели точности КУУЗИ в мономодальном режиме были выше: чувствительность - 0,93 (95% CI: 0,91 – 0,95); специфичность - 0,86 (95% CI: 0,84 – 0,88). Также в мета-анализе было продемонстрировано, что КУУЗИ в монорежиме или в сочетании с УЗИ в В-режиме имеет лучшие значения AUC (площадь под ROC-кривой), чем УЗИ без применения ЭКП в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ [165].

Xiaoyun Xiao и соавт. (2014) попытались систематизировать полученные качественные характеристики и предложили для оценки и дифференциальной диагностики выявленных опухолевых образований МЖ пятибальную систему, которая продемонстрировала практическое удобство и высокую диагностическую точность:

1. усиление в образовании с четкими границами и четким отграничением от окружающих тканей;
2. синхронное усиление с окружающими тканями с нечеткими контурами (отграничением от окружающих тканей);
3. раннее усиление в сравнении с окружающими тканями, гомогенное или гетерогенное с четкими границами (иногда с кольцевидным усилением);
4. раннее усиление в сравнении с окружающими тканями, гетерогенное, наличие или отсутствие дефектов перфузии;
5. гетерогенное усиление с большим объемом (в сравнении с УЗИ в В-режиме) [234].

В исследовании Szabó В.К. и соавт. (2013) проводился анализ прогностических характеристик количественных индексов КУУЗИ в определении основных иммуногистохимических показателей РМЖ. Статистически значимую корреляцию обнаружили между показателями «время до пика контрастирования» (ТТР) и степенью дифференцировки опухоли ($p=0,023$), статусом прогестероновых рецепторов ($p=0,042$) и метастазированием в подмышечные ЛУ ($p=0,025$).

Скорость вымывания ЭКП (wash-out) в значительной степени ассоциировалась с рецепторным статусом эстрогенов и прогестеронов в опухоли ($p=0,042$, $p=0,026$ соответственно). Следовательно, данные количественного анализа могут косвенно использоваться для оценки прогностических факторов при РМЖ [217].

Работы Ricci P. (2007) и Caproni N. (2010) показали хорошую корреляцию данных КУУЗИ с результатами МРТ при исследовании МЖ. Сочетанное использование КУУЗИ и МРТ продемонстрировало высокую чувствительность (91% и 100%), специфичность (73% и 64%) и высокую диагностическую точность (86% и 91%), что свидетельствует о достаточной надежности критериев количественной оценки КУУЗИ в дифференциальной диагностике опухолевой патологии МЖ [15, 101, 201, 218]. Количественные и качественные данные в представленных исследованиях касались отличительных особенностей ангиоархитектоники и строения УО МЖ, но, учитывая влияние злокачественной опухоли на окружающие ткани паренхимы, есть основания для использования и оценки данных, полученных из перитуморальных тканей УО.

Злокачественные опухоли МЖ отличаются инфильтративным ростом и часто не имеют четко выраженной капсулы, нечеткие границы за счет инвазии в окружающие ткани. Напротив, доброкачественные опухоли МЖ обычно инкапсулированы и не инфильтрируют соседние ткани, чаще всего граница между опухолевым узлом и перитуморальными тканями определяется четко. Gruber I.V. и соавт. (2013) провели оценку УО МЖ 121 пациентки, в диагностическом алгоритме которых использовались РМГ, УЗИ и МРТ и сравнили размеры опухолевого узла. Размер УО при макроскопическом исследовании значительно отличался от размеров, полученных при УЗИ (8 мм), при этом разница данных была более выражена при дольковом РМЖ [127].

Stein R.G. и соавт. (2016) в своем исследовании проанализировали данные 6543 больных РМЖ и оценили точность измерения размера опухоли с помощью УЗИ в В-режиме. Средний диаметр опухоли по данным УЗИ составил 18,3 мм, тогда как при макроскопическом исследовании - 20,8 мм, анализ параметров ограничивается только опухолевым узлом и не учитывает биологические

особенности РМЖ - инвазивный рост и изменения перитуморальных тканей, в т.ч. неоангиогенез и ангиоархитектонику. Полученные результаты свидетельствуют о том, что перитуморальные ткани содержат важную диагностическую информацию, помогающую при проведении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных УО МЖ. Более того, в исследовании показано, что оценка совместных характеристик ПТП и УО было лучшим в дифференциальной диагностике РМЖ, но изолированное использование количественных параметров окружающих тканей также оказалось не менее информативным [148, 213].

Huang R. и соавт. (2019) опубликовали комплексный мета-анализ, посвященный сравнению диагностической точности КУУЗИ и СЭГ сдвиговой волной в дифференциальной диагностике доброкачественных и ЗНО различных локализаций. Полученные результаты продемонстрировали, что КУУЗИ - ультразвуковая модальность с высокими показателями чувствительности и специфичности, которая имеет более высокую диагностическую точность, чем СЭГ в выявлении РМЖ и рака щитовидной железы (ОШ=27,14, 95% CI: 2,30 - 51,97). Чувствительность КУУЗИ в диагностике ЗНО МЖ составила 0,89 (95% CI: 0,85, 0,92), специфичность - 0,85 (95% CI: 0,81, 0,89), положительное отношение правдоподобия 6,13 (95% CI: 4,70, 8,1), отрицательное отношение правдоподобия 0,12 (95% CI: 0,07, 0,21). Суммарное ОШ - 49,66 (95% CI: 29,42, 83,82), площадь под ROC-кривой составила 0,92 [136].

Вероятность выявления злокачественного процесса, при выявлении УО категории BI-RADS 4 составляет 2 - 94%, что приводит к большому количеству «неоправданных» биопсий, поэтому поиск достоверных отличительных признаков злокачественных опухолей становится крайне важной задачей [168, 237].

В исследовании Gang Liu и соавт. (2019) авторы провели анализ данных УЗИ в сочетании с СЭГ сдвиговой волной и эхо-контрастированием 74 УО МЖ категории BI-RADS 4. Чувствительность и специфичность эхографии в В-режиме составила 88,6% и 75,7% соответственно. При добавлении КУУЗИ в алгоритм обследования специфичность возрастала до 94,6%; сочетание УЗИ с СЭГ демонстрировало чувствительность и специфичность на уровне 88,6% и 90,5%

соответственно. Максимальные значения чувствительности и специфичности выявлены при мультимодальном исследовании (добавлении к УЗИ в В-режиме эластографии и КУУЗИ) 97,7% и 93,2% соответственно. Учитывая высокие прогностические показатели, мультипараметрическое УЗИ значительно улучшает точность диагностики опухолей МЖ категории BI-RADS 4 [168].

При сравнении данных чувствительности и специфичности компрессионной СЭГ и КУУЗИ выявлено, что КУУЗИ обладает более высокими диагностическими показателями (67,6% и 90,6%) в сравнении с компрессионной СЭГ (61,8% и 87,5%) оба метода являются многообещающими в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей МЖ [243].

В исследовании Xiaoyun Xiao и соавт. (2017) также сравнивалась точность КУУЗИ, компрессионной СЭГ и их сочетание у пациенток с размером опухолевого узла до 1 см. Выявлены следующие показатели специфичности: использование УЗИ в В-режиме - 17,4%, эластография - 56,2% и КУУЗИ - 86,0%, чувствительность 100%, 93,2%, 93,2% соответственно. Площадь под кривой (AUC) для УЗ в В-режиме составила 0,87, для комбинации УЗ в В режиме и СЭГ - 0,88, комбинации УЗ в В-режиме и КУУЗИ- 0,95, комбинация всех трех модальностей - 0,92. Из этого следует, что совместное использование эхографии и КУУЗИ дает более точный результат при проведении дифференциальной диагностики УО МЖ диаметром менее 1 см [233].

В работах Vlahiotis A. (2018) и по данным American Cancer Society, были рассчитаны затраты на дополнительные исследования, связанные с комплексной диагностикой заболеваний МЖ (томосинтез, МРТ и другие). Они составили около 8 млрд долларов в год, что говорит о необходимости поиска методов с более высокими показателями специфичности, что должно привести к минимизации количества диагностических этапов и более быстрому получения точного диагноза. В США тратится 3,05 млрд долларов в год на проведение диагностической РМГ (средняя стоимость 1 исследования 349 долларов), на диагностический ультразвук ежегодные расходы составляют 0,92 млрд. долларов (средняя стоимость 132 доллара), проведение биопсий обходится в 3,07 млрд.

долларов в год (средняя стоимость - 1938 долларов). В 49,4% после первоначального исследования назначается второе дополнительное исследование, в 20,1% - третье исследование, в 10% - четвертое исследование. В 10,3% проводится биопсия для верификации выявленных изменений в МЖ, выявленных при обследовании. По данным National Cancer Institute 71% биопсий (2,18 млрд долларов в год) являются ложно-положительными, выполнение которых можно было избежать при наличии более точного метода с наибольшей специфичностью. При этом исследователи акцентируют внимание не только на экономической составляющей, но и на отрицательном психологическом влиянии на женщину, которой предстоит пройти процедуру биопсии и ожидать морфологическое заключение [212].

По данным Kapetas P. (2019) использование мультимодальной модели (сочетание эхографии в В-режиме с КУУЗИ, СЭГ или дуплексным исследованием) показало самые высокие диагностические значения (среднее значение AUC 0,812 - 0,789, в сравнение с УЗИ в В-режиме 0,683 $p=0,0001$). Повышение диагностической точности привело к снижению ложно-положительных результатов и диагностических биопсий на 46,9% [145].

По данным Zhang W. (2018) при анализе диагностических параметров мультипараметрических ультразвуковых методик (В-режим, доплеровские методики, СЭГ сдвиговой волной, КУУЗИ) при обследовании пациенток с узелковыми формами РМЖ (преимущественно рак *in situ*) продемонстрирована высокая чувствительность всех модальностей (90 - 97,5%), но специфичность отличалась (использование только УЗИ в В-режиме 29%, УЗИ с доплеровскими методиками 41,9%, УЗИ с СЭГ и УЗИ с применением ЭКП - 58,1%, комплексное использование методик повышало чувствительность до 77,4%), точность УЗИ в В-режиме и с добавлением доплеровских методик составила 70%, УЗИ с контрастированием 76,1%, УЗИ с СЭГ 80,2%, и комплексное УЗИ 87,3% [241]. По данным Ping Xu и соавт. (2020) продемонстрирована высокая эффективность КУУЗИ в дифференциальной диагностике узелковой патологии МЖ. Статистически значимыми в дифференциальной диагностике доброкачественных

и злокачественных узловых заболеваний МЖ оказались: микрокальцификация, время контрастного усиления, интенсивность усиления, периферические кровеносные сосуды. При проведении УЗИ чувствительность составила 0,82, специфичность - 0,74, точность - 0,76; при добавлении КУУЗИ в алгоритм обследования выявлено увеличение чувствительности до 0,87, значительное улучшение по показателям специфичности до 0,92 и точности - 0,9. Таким образом, КУУЗИ может объективно, без использования инвазивных методик, проводить оценку кровотока и перфузии в узловых изменениях МЖ, что помогает в выявлении и дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной патологии [85, 237, 242].

С развитием новых подходов в лекарственном лечении РМЖ, хирургия МЖ также претерпела ряд изменений в направлении минимизации объема вмешательства как на самой МЖ, так и на регионарных лимфоколлекторах, что снижает риск развития ранних и отсроченных осложнений (длительная лимфоррея, лимфостаз верхней конечности, оппортунистические инфекции). С целью выявления сторожевого лимфатического узла чаще используется радиоизотопный метод с подкожным или внутрикожным введением радио-фармпрепарата. В литературе все чаще появляются данные, посвященные использованию ЭКП в диагностике и локализации сторожевого ЛУ при РМЖ, определены ключевые характеристики эхоусиления с использованием ЭКП при разных изменениях.

Liu J. и соавт. (2019) опубликовали данные о возможности выявления, локализации и дифференциальной диагностике сторожевых ЛУ при подкожном введении гексафторида серы у пациенток с ранними формами РМЖ. Уровень выявления достигал 71,17%, точность локализации ЛУ с эхо-контрастированием составила 94,67%. Чувствительность и специфичность КУУЗИ в дифференциальной диагностике метастатических ЛУ составила 98,0% и 49,2% соответственно. По выводам авторов подкожное введение ЭКП и сама методика КУУЗИ может эффективно использоваться для локализации сторожевого ЛУ Эта методика обладает высокой чувствительностью в выявлении сторожевых ЛУ, но

более низкой специфичностью в определении метастатических сигнальных ЛУ у пациентов с ранними стадиями РМЖ [166].

Опубликованные данные и проводимые новые исследования по применению ЭКП в практической диагностике позволяют утверждать, что КУУЗИ является стремительно развивающейся методикой визуализации, позволяющей с высокой специфичностью и точностью первично выявлять и проводить дифференциальную диагностику различных опухолевых и неопухолевых заболеваний МЖ. Однако, научные исследования, посвященные применению КУУЗИ в маммологии, дифференциальной диагностике УО МЖ немногочисленны и опубликованы преимущественно в зарубежной литературе. Учитывая нарастающий интерес к этой методике, необходимо проведение дополнительных исследований для отработки технологии, анализа и оценки эффективности методики, определения показаний к применению, стандартизации полученных данных, поиска качественных и количественных критериев для точной ранней и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ в условиях отечественного здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных пациентов и дизайн исследования

В настоящее проспективное, одноцентровое исследование были включены результаты анализа данных комплексного обследования с использованием методик ультразвуковой визуализации 145 пациенток с опухолевой патологией МЖ, проведенного на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики (отдел визуальной диагностики) и отделения патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им.В.И.Кулакова» Минздрава России в период с марта 2018 г. по январь 2020 г.

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственного задания «Ультразвуковое мультипараметрическое исследование с применением контрастных препаратов в диагностике заболеваний внутренних органов (контраст-усиленное ультразвуковое исследование). УДК 616 - 079 Рег.№ НИОКТР АААА-А18-118053190011-2.

Проведение исследования было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России на заседании от 14 июня 2018 года (протокол № 6).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты женского пола.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Наличие единичных или множественных УО в МЖ категории BI-RADS 3 - 5 по результатам УЗИ в В-режиме. При выявлении множественных УО в одной МЖ выбиралось УО с более высоким показателем BI-RADS.
4. Размер УО до 4 см (по данным УЗИ в В-режиме).
5. Наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Пациенты мужского пола.
2. Размер узлового образования более 4 см (по данным УЗИ в В-режиме).

3. Биопсия опухолевого образования, проведенная до исследования.
4. Беременность.
5. Легочная гипертензия.
6. Гиперчувствительность к компонентам препарата.
7. Возраст младше 18 лет.
8. Отсутствие информированного согласия пациента.

Во всех случаях выполнена морфологическая верификация, в зависимости от которой пациентки были разделены на две группы.

В первую группу были включены 82 пациентки со злокачественными опухолями МЖ (РМЖ), возраст которых варьировал от 34 до 74 лет (средний возраст 52,3 года), чаще всего данное заболевание встречалось в возрастном интервале от 51 до 70 лет (диагр. 1). Во всех случаях в предоперационном периоде или перед началом неoadъювантного лекарственного лечения выполнялась core-биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием для определения молекулярного типа опухоли.

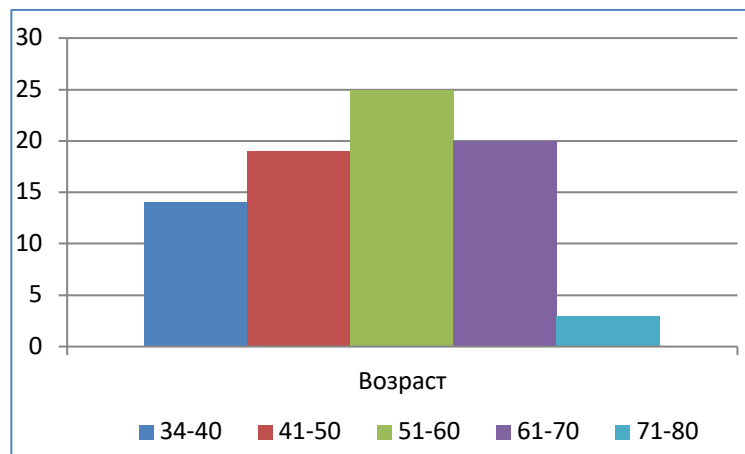


Диаграмма 1. Распределение больных РМЖ по возрасту

Во вторую группу включены 63 человека с доброкачественными опухолями МЖ. Возраст пациенток варьировал от 18 до 69 лет (средний возраст 37,8 лет) (диагр.2). Все узловые образования МЖ были верифицированы после проведения визуальных диагностических методик.

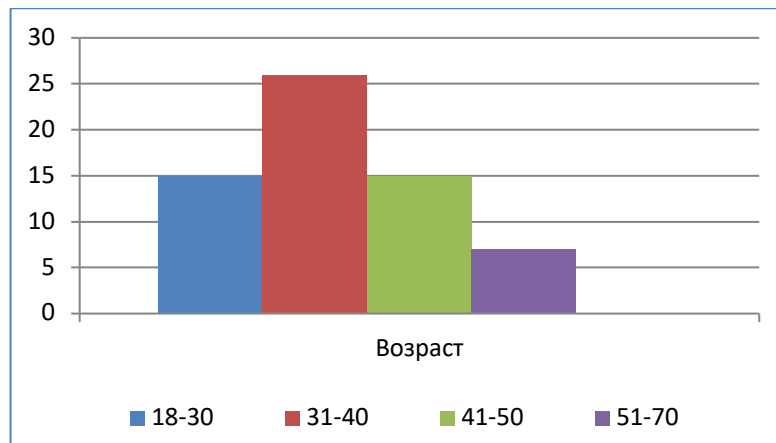


Диаграмма 2. Распределение больных с доброкачественными УО МЖ по возрасту

Локализация в правой МЖ при доброкачественной и злокачественной патологии наблюдалось у 80 (55,1%) больных, в левой МЖ - у 65 (44,9%) пациенток (диагр.3).



Диаграмма 3. Распределение больных по стороне поражения в МЖ

При анализе распределения опухолевого процесса по квадрантам МЖ (диагр.4) выявлено, что чаще всего УО локализовались в верхних квадрантах (45% - в верхне-наружном квадранте).

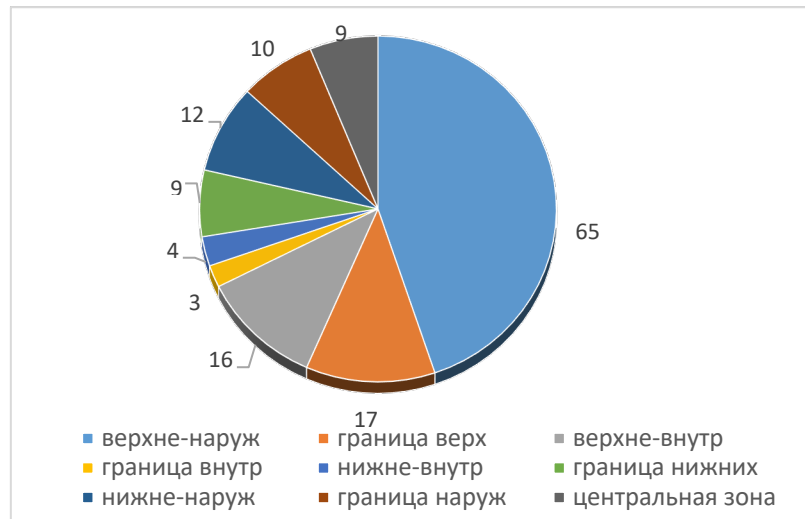


Диаграмма 4. Распределение больных по локализации (квадрантам) опухолевого процесса в МЖ

Распределение больных по стадиям РМЖ проводилось согласно классификации TNM (7-е издание, 2010 год) [211]. У большинства пациенток (78%) процесс диагностирован на I и II стадии заболевания (табл.1). При проведении мультипараметрического УЗИ в 12 случаях выявлена мультицентрическая (мультифокальная) форма РМЖ (2 и более узла).

Таблица 1. Распределение больных РМЖ по стадиям заболевания (n=82)

Стадия заболевания	Классификация TNM	Количество больных	
		Абс.	%
0	TisN0	4	4,8
I-30 (36,6%)			
Ia	T1N0	26	31,8
Ib	T0-1N1mic	4	4,8
II - 34 (41,5%)			
IIa	T0-1N1 T2N0	23	28
IIb	T2N1, T3N0	11	13,5
III - 13 (15,9%)			
IIIa	T0-2N2 T3N1-2	6	7,3
IIIb	T4N0-2	0	
IIIc	ТлюбоеN3	7	8,6
IV	ТлюбоеNлюбоеM1	1	1,2
Всего		82	100

Биопсия новообразований МЖ с морфологической верификацией была выполнена всем 145 пациенткам. Во всех случаях РМЖ проводилось развернутое гистологическое и иммуногистохимическое исследование для определения молекулярного типа опухоли с целью определения тактики лечения.

Core-биопсия УО МЖ выполнялась системой «пистолет-игла» (Bard Magnum, США) иглами диаметром 13-gauge и 14-gauge под ультразвуковой навигацией. В положении лежа на спине, после предварительного внутри- и подкожного введения анестетика под ультразвуковой навигацией к краю УО МЖ подводилась игла и выполнялся «выстрел», во время которого происходил забор образца (столбик ткани длиной 15 или 22 мм) из области интереса (не менее 3 образцов тканей). Полученный материал погружался в буферизированный раствор формалина и направлялся в патоморфологическую лабораторию для выполнения морфологического исследования. В морфологическом заключении описывался гистологический тип опухоли, при РМЖ - степень злокачественности (по Ellis Elston), определялась степень экспрессии рецепторов стероидных гормонов, HER2 и индекс митотической активности Ki-67.

Объем предоперационного обследования включал проведение мультипараметрического УЗИ обеих МЖ, включая исследование регионарных зон лимфооттока (подмышечные, подключичные, надключичные и парастернальные ЛУ); проведение маммографического исследования в 2-х проекциях (по показаниям). Для исключения отдаленного метастазирования у пациенток со ЗНО выполнялось УЗИ органов брюшной полости, малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, радиоизотопное исследование костной системы.

В нашем исследовании среди морфологических форм РМЖ наиболее часто встречался инвазивный рак неспецифического типа (протоково-дольковый вариант) - 63,4 % случаев, среди доброкачественных новообразований - фиброаденома (68,2%) (табл. 2,3).

Таблица 2. Распределение больных с РМЖ по морфологическим вариантам (n=82)

Гистологический тип	Число больных	%
Инвазивный рак неспецифического типа (протоково-дольковый)	52	63,4
Инвазивный дольковый рак	10	12,2
Особые формы рака МЖ:		
Рак in situ	4	4,9
Инвазивный медуллярный рак	5	6,2
Муцинозный рак	3	3,6
Инвазивный тубулярный рак	8	9,7
Всего	82	100

Таблица 3. Распределение больных с доброкачественными УО МЖ по морфологическим вариантам (n=63)

Гистологический тип	Число больных	%
Фиброаденома	43	68,2
Узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии	10	15,8
Склерозирующий аденоз	2	3,2
Непролиферативный фиброаденоматоз	2	3,2
Олеогранулёма	3	4,8
Радиальный рубец	1	1,6
Абсцесс (на фоне лактационного мастита)	2	3,2
Всего	63	100

Из-за различия в морфологических типах и экспрессионных подтипах, РМЖ является гетерогенным заболеванием, а широкий спектр мутаций могут служить маркерами в диагностике и проводимом лечении РМЖ [9]. В нашем исследовании преобладали опухоли люминального А и В фенотипов; распределение пациенток в зависимости от биологического подтипа (фенотипа) РМЖ представлено в табл.4.

Из 82 пациенток РМЖ метастатическое поражение ЛУ (в т.ч. в сторожевые ЛУ) наблюдалось в 29 случаях (35,4%), у остальных 53 (64,6%) данных за метастатический процесс получено не было.

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от фенотипа РМЖ (n=82)

Биологический подтип	Число больных	%
Люминальный А	30	36,6
Люминальный В	25	30,5
HER2 позитивный	7	8,5
Люминальный (базальный)	20	24,4
Всего	82	100

При гистологическом исследовании чаще встречались умеренно-дифференцированные опухоли Grade 2 (58.5%) (диагр. 5).

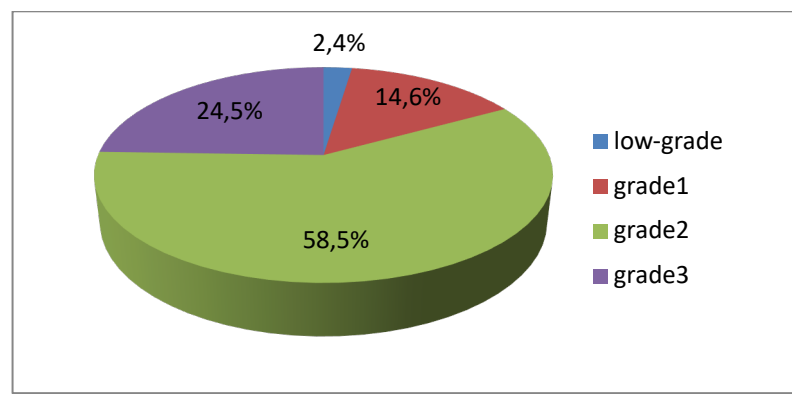


Диаграмма 5. Распределение больных с диагнозом РМЖ в зависимости от дифференцировки опухоли

На первом этапе комплексного лечения 74 пациенткам (90,2%) с РМЖ выполнено хирургическое лечение в разных объемах: в 68% случаев - мастэктомия с сохранением грудных мышц (модификация по Маддену), в 32% случаев радикальное хирургическое лечение ограничено органосохранной операцией (радикальная резекция), 8 пациенткам выполнена core-биопсия с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием, т.к. на первом этапе комплексного лечения проводилась неoadъювантная химиотерапия. У пациенток с доброкачественными УО МЖ в 50 случаях выполнена секторальная резекция МЖ, 13 пациенткам выполнена только морфологическая верификация с последующим динамическим наблюдением (диагр. 6).

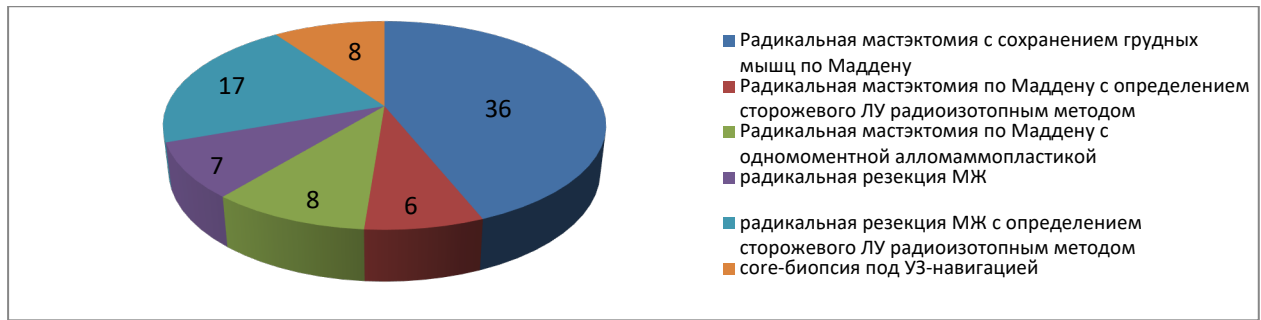


Диаграмма 6. Распределение больных со ЗНО МЖ в зависимости от проведенного лечения

В исследование были включены пациентки с размером опухоли до 4 см (по данным эхографии в В-режиме) для корректной оценки размеров опухолевого распространения и состояния ПТП. Распределение пациенток в зависимости от размеров УО представлены в таблице 5.

Таблица 5. Распределение больных по размерам УО в В-режиме (n=145)

Размеры (см)	ЗНО (n=82)	Доброкачественные УО (n=63)
0,5-1,0	14	5
1,1-1,5	24	24
1,6-2,0	21	10
2,1-2,5	15	5
2,6-3,0	5	4
3,1-3,5	3	15

2.2. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике опухолевой патологии молочной железы

Ультразвуковое исследование в В-режиме

На первом этапе проводилось УЗИ в В-режиме, для детализации ультразвуковых параметров применялись методики тканевой гармоники, дуплексного (триплексного) сканирования, ультразвуковой СЭГ.

УЗИ МЖ проводилось на ультразвуковых аппаратах DC-8 и Resona 7 (Mindray, КНР), линейными датчиками с частотой 7,5 - 18 МГц. Для УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства использовались те же аппараты с

конвексными датчиками 3,5 - 5 МГц. Ультразвуковые изображения регистрировались на термобумаге, фото- и видеоархив сохранялись на жестком диске ультразвукового сканера. На каждую обследуемую пациентку заполнялся протокол исследования, в котором выделялось 4 раздела: паспортная часть, протокол, заключение комплексного ультразвукового исследования, рекомендации.

Исследование проводилось без специальной предварительной подготовки в положении пациентки лежа на спине с отведенными за голову руками. Оценивались следующие структуры МЖ: толщина кожи, сосок, зона ареолы и ретроареолярной области, подкожно-жировая клетчатка, передний и задний листок расщепленной фасции, связки Купера, расширение млечных протоков, степень развития железистой ткани (толщина в верхне-наружных квадрантах), наличие включений, состояние ретромаммарного пространства. При выявлении локально измененных участков МЖ проводилось их детальное исследование, изучение васкуляризации, детализация эластичности (жесткости) структур. Ультразвуковой датчик устанавливался перпендикулярно поверхности МЖ. Исследование проводилось по квадрантам - чаще, в спиральном направлении от периферии к соску. Для лучшей визуализации ретроареолярной области проводилась дополнительная компрессия датчиком и использовались не только стандартные прямые, но и косые срезы. В завершении исследования проводился осмотр регионарных зон лимфооттока (в над- и подключичной, подмышечной, парастернальной зонах).

При выявлении УО и его детализации датчик располагали перпендикулярно исследуемой области для получения эхографических срезов в поперечном, продольном и косых плоскостях сканирования, что позволяет определять точные размеры образования, его локализацию и топическое отношение к окружающим тканям.

В ультразвуковом В-режиме анализировали следующие характеристики МЖ для последующей классификации УО по шкале BI-RADS [74]:

- наличие участков локального нарушения структуры железы (очаговых или диффузных образований);
- толщина кожных покровов;
- четкость границы между глубоким (дорзальным) слоем дермы и подлежащими структурами (клетчаткой);
- наличие и степень расширения млечных протоков;
- состояние соска, зоны ареолы и ретроареолярной зоны.

Выявленные объемные образования МЖ в В-режиме оценивали согласно системе BI-RADS по следующим ультразвуковым критериям:

- количество узловых образований;
- локализация по стороне и квадрантам МЖ;
- размеры (в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях);
- форма (округлая, овальная, неправильная);
- границы (ровные, неровные);
- контуры (четкие, нечеткие);
- эхогенность (пониженная, повышенная, средняя - сопоставимая с жировой тканью);
- эхоструктура (однородная, неоднородная);
- наличие включений: гиперэхогенные, анэхогенные (размеры, расположение, наличие дорсальных изменений эхосигнала);
- взаимоотношение с окружающими анатомическими структурами.

ЛУ оценивали по следующим ультразвуковым критериям:

- локализация по зонам (над- и подключичная, подмышечная, парастеральная);
- количество;
- соотношение поперечного и переднезаднего размера;
- форма (овальная, шаровидная, неправильная);
- эхогенность ЛУ (повышенная, средняя, низкая);

- дифференцировка кортикального и мозгового слоя ЛУ, при утолщении кортикального слоя - размеры;
- дифференциация хилуса ЛУ.

Дуплексное (триплексное) сканирование

Дуплексное (триплексное) сканирование применялось для выявления и анализа расположения сосудов МЖ (симметричное, равномерное; асимметричное, неравномерное), оценки васкуляризации УО МЖ, определения типа и характера васкуляризации ЛУ (рис.1).

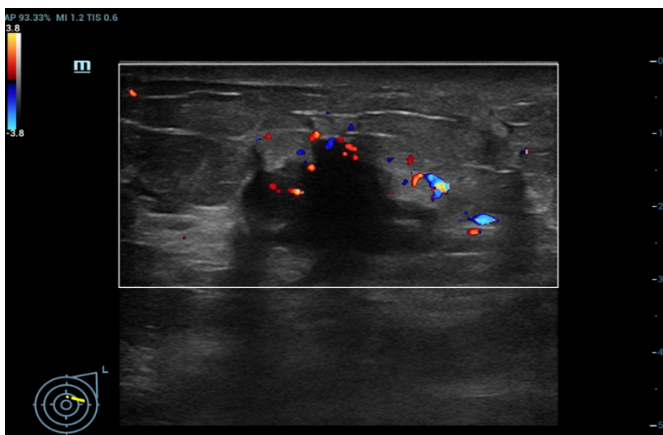


Рисунок 1. РМЖ. Дуплексное исследование: неравномерное, асимметричное расположение сосудов в опухолевом узле и множественные цветные локусы в ПТП

Функция энергетического доплеровского картирования при проведении мультипараметрического УЗИ МЖ давала возможность получения изображения сосудистых структур независимо от угла визуализации.

При анализе сосудистой архитектоники очаговых образований МЖ в режиме ЦДК оценивали: сосуды, огибающие и питающие опухоль; тип внутриопухолевого кровотока; интенсивность сосудистого рисунка; симметричность; наличие деформации сосудистого рисунка.

Ультразвуковая эластография

Ультразвуковая эластография (СЭГ)- методика, позволяющая характеризовать жесткость (эластичность) тканей при использовании различного характера компрессионного воздействия. Для оценки данных, полученных при СЭГ определялись качественные и количественные критерии. При качественной оценке анализировалось распределение эластичности тканей МЖ. Количественные критерии оценивались по модулю Юнга и коэффициенту эластичности (Strain ratio) - степени деформации образования МЖ по сравнению с неизменными окружающими тканями.

Исследование проводилось на ультразвуковых сканерах DC-8 (Mindray, КНР), Resona-7 (Mindray, КНР), линейными датчиками 7 - 14 МГц с функцией «эластография».

При умеренной компрессии ультразвуковым датчиком исследуемой области получалось изображение в виде цветового кодирования эластичности, сравнение проводилось параллельно с изображением ROI в режиме серой шкалы на другой половине экрана. Эластичность тканей отображалась в зависимости от сжимаемости структур: более плотная структура отображалась оттенками синего цвета, участки с промежуточными значениями эластичности- зеленым цветом, а наиболее сжимаемые зоны - красным цветом.

При проведении СЭГ принципиальными моментами считались минимальная компрессия датчиком без деформации тканей МЖ и выбор оптимальной зоны интереса с включением перитуморальных тканей для корректного распределения различий в плотности образования и окружающих тканей.

При использовании СЭГ очаговые образования МЖ оценивали по следующим ультразвуковым критериям:

- наличие (факт проявления) цветового паттерна в структуре узла, его интенсивность;
- тип окрашивания;
- однородность окрашивания (однородное, неоднородное);

- площадь окрашивания узла в сравнении с размерами в В-режиме;
- степень дифференцировки окрашивания сравнении с перитуморальными тканями.

Классификация изображения, полученного при СЭГ по Ueno E. (2006), включает пять основных типов. Первые три типа характеризуют доброкачественные образования (рис. 2 а, б, в), четвертый и пятый типы характерны для РМЖ (рис. 8 г, д). Для жидкостных образований отдельно выделен многослойный тип эластограмм (рис. 2 е) [138].

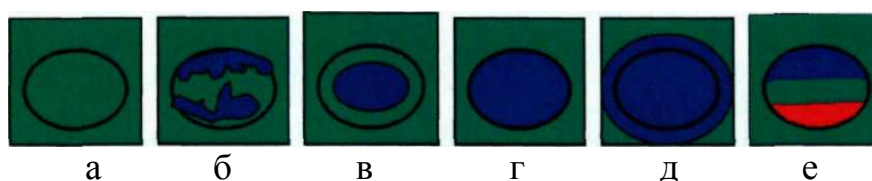
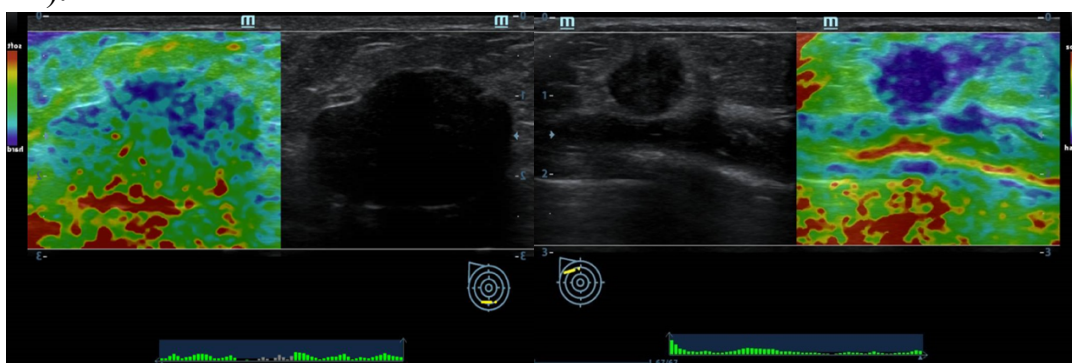


Рисунок 2. Базовая классификация эластограмм по Ueno

При первом типе эластограммы образование равномерно окрашивается в зеленый цвет, как и окружающие ткани. При втором - образование имеет мозаичную структуру с более плотными участками синего цвета и эластичными участками зеленого цвета. Центральная часть УО третьего типа картируется синим цветом, периферические отделы - зеленым (рис. 2 а). При четвертом типе образование имеет более плотную структуру и полностью картируется синим цветом. При пятом типе образование и окружающие ткани окрашены в синий цвет (рис. 2 в).



а

в

Рисунок 3. СЭГ: а - ФА МЖ, 2 тип соноэластограммы, в - РМЖ, 5 тип соноэластограммы (образование и перитуморальные ткани окрашены в синий цвет - несжимаемы)

Ультразвуковая эластометрия (количественная оценка жесткости тканей) проводилась в двух режимах.

1. С измерением модуля Юнга и скорости поперечной волны (м/с);
2. С измерением коэффициента эластичности (индекс Strain ratio).

При измерении скорости поперечной волны маркер «зоны интереса» располагали внутри УО или на участках максимально жесткого эластографического в непосредственно прилежащих к узлу тканях. В качестве референсной зоны для стандартизации и повышения воспроизводимости исследования выбирали неизмененный участок МЖ (жировую ткань).

Измерение количественных показателей осуществлялось трижды в патологически измененном участке и зоне без признаков эластографических изменений. Для каждого показателя вычислялось среднее значение.

2.3. Методика проведения ультразвукового исследования с контрастированием в клинической маммологии

Оценка результатов КУУЗИ включала два этапа: первый- анализ качественных характеристик накопления, распределения и вымывания контрастного вещества в УО и ПТП; на втором этапе проводился количественный анализ характеристик накопления и вымывания ЭКП в опухолевом узле и ПТП с помощью анализа кривой «время-интенсивность» (ТИС-кривая). Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере Resona-7 (Mindray, КНР) с опцией «Contrast».

Перед исследованием пациенту врачом-оператором рассказывалось о ходе процедуры, возможных осложнениях, уточнялся аллергологический анамнез, подписывалось информированное добровольное согласие на проведение исследования. Ассистент (медицинская сестра) в условиях процедурного кабинета устанавливал пациенту в кубитальную вену периферический венозный катетер 20G с тремя гнездами для канюли шприца,

после чего фиксировал его к коже. После этого приступали к приготовлению раствора ЭКП согласно инструкции.

Для проведения всех исследований использовался ЭКП гексафторид серы, имеющий «Решение о государственной регистрации лекарственного препарата №20-2-404006/Р/РЛП-У от 05.08.2013г. Министерства Здравоохранения РФ». Через пробку к содержимому флакона с леофилизатом добавляли 5 мл растворителя (изотонический раствор натрия хлорида), после чего флакон неинтенсивно встряхивали в течение 20 секунд, до полного смешивания содержимого. Приготовленная суспензия находится в стабильном состоянии во флаконе не более 6 часов, что нужно учитывать при назначении и проведении нескольких исследований в один день.

Пациентку просили принять горизонтальное положение на кушетке, ассистент занимал место со стороны, где был установлен венозный катетер (противоположная сторона от оператора). Оператор на ультразвуковом сканере производил сканирование исследуемой области по стандартной методике, визуализировал патологическое образование и фиксировал изображение в центральной части экрана.

Условиями применения методики во время получения контрастного изображения являлись: стабильная фиксация выбранной плоскости сканирования в течение всего исследования, отсутствие или минимальная компрессия на зону исследования, низкий механический индекс (0,06-0,07), локализация фокуса несколько ниже зоны интереса, болюсное введение раствора с ЭКП.

Ассистент через адаптер наполнял шприц готовым раствором с ЭКП в объеме 2,4 мл, после чего присоединял его к венозному тройнику (кран для инфузионной терапии) продольно в соответствии с направлением кубитальной вены. Второй шприц с физиологическим раствором хлорида натрия в объеме 5 мл присоединялся к тройнику перпендикулярно. Данная последовательность действий необходима для снижения потери (разрушение) микропузырьков во время введения.

Оператор переводил УЗ сканер в режим контрастной гармоник (режим «Contrast»), при этом на контрольном экране справа визуализировалось контрольное изображение УО в В-режиме.

По команде оператора ассистент болюсно вводил раствор с ЭКП, после введения переводил кран проводника и вводил физиологический раствор хлорида натрия. Синхронно с командой о начале введения ЭКП оператор активировал таймер и начинал запись видеофайла. Исследование заканчивалось на 3 минуте, когда концентрация микропузырьков становилась неинформативной. После завершения процедуры оценивалось состояние пациентки, проводился опрос о самочувствии и жалобах, при отсутствии - удалялся венозный катетер и пациентку отпускали.

В режиме постобработки изображений приступали к анализу полученных данных. На первом этапе выполнялась оценка качественных параметров, которую проводили два исследователя - специалисты ультразвуковой диагностики (стаж по специальности более 10 лет).

По качественным характеристикам накопления и распределения ЭКП, все УО оценивали по следующим характеристикам:

1. По характеру накопления и распределения контраста в УО МЖ:

- однородное (определялось как диффузное и равномерное усиление очага поражения);
- неоднородное или гетерогенное (визуализация нескольких участков/зон в пределах одного УО с разной интенсивностью эхосигнала).

2. По интенсивности накопления (в сравнении с неизменной окружающей тканью в момент максимального контрастирования):

- с гиперинтенсивным контрастным усилением (гиперконтрастные) - УО, накапливающие ЭКП интенсивнее окружающей паренхимы;
- с изоинтенсивным контрастным усилением (изоконтрастные) - уровень накопления ЭКП в УО и ПТП идентичен;
- с гипоинтенсивным контрастным усилением (гипоконтрастные) - накопление ЭКП перитуморальными тканями интенсивнее, чем в УО.

3. По четкости контуров УО при контрастировании:

- с четкими границами (граница УО от паренхимы прослеживаются четко на всем протяжении);
- с нечеткими границами (граница между УО и ПТП дифференцируется слабо или нечетко, возможно прерывание границы).

4. По скорости накопления ЭКП (в сравнении с окружающей паренхимой МЖ):

- с быстрым накоплением (поступление ЭКП в УО происходит быстро после введения в вену до момента появления в ПТП);
- синхронное - скорость накопления ЭКП в УО сопоставима со скоростью накопления в окружающей паренхиме МЖ;
- с медленным накоплением (поступление ЭКП в перитуморальные ткани происходит быстрее, чем в УО).

5. По скорости вымывания ЭКП (в сравнении с окружающей паренхимой МЖ):

- с быстрым вымыванием (эхосигналы от микропузырьков ЭКП в УО исчезают быстрее, чем от структур паренхимы);
- со скоростью вымывания, сопоставимой со скоростью вымывания из окружающей паренхимы;
- с медленным вымыванием (эхосигналы от ЭКП в УО продолжают визуализироваться после исчезновения из ПТП).

6. По соответствию размеров УО в В-режиме и при КУУЗИ (измерение передне - заднего и продольного размеров в обоих режимах исследования):

- размеры УО при КУУЗИ больше, чем в В-режиме;
- размеры сопоставимы в обоих режимах;
- размеры УО при КУУЗИ меньше, чем в В-режиме.

7. По наличию дефектов перфузии:

- определялись дефекты перфузии (зоны стойкого отсутствия эхосигнала с одновременным наличием контрастирования в других участках УО);
- без дефектов перфузии.

8. По наличию окружающих (перитуморальных) сосудов:

- выявлялись - сигналы от ЭКП регистрировались в сосудах ПТП на расстоянии не более 5 мм от визуализируемого края УО);
- перитуморальные сосуды не выявлены (отсутствие эхосигнала от перитуморальных сосудов).

На втором этапе КУУЗИ проводилась оценка количественных параметров накопления и вымывания ЭКП в зоне интереса с использованием автоматического программного обеспечения, встроенного в ультразвуковой сканер. Анализ количественных параметров отражал характеристики кровотока (перфузии) в опухоли и ПТП и основывался на определении соотношения времени и интенсивности накопления ЭКП. В УО выделялись зоны интереса (ROI-1) диаметром 4 - 7 мм. Для количественного анализа использовался сегмент видеозаписи с момента поступления ЭКП в венозное русло до полного вымывания из УО и ПТП. Для получения количественных характеристик КУУЗИ перитуморальных тканей, вторая зона интереса (ROI-2) диаметром 4 - 7 мм устанавливалась в паренхиме на расстоянии 5-9 мм от видимого края УО. При соблюдении вышеописанных условий исследования анализ полученных кривых происходил автоматически и отображался на экране в виде таблиц с цифровыми значениями с последующим построением кривых «время-интенсивность» на базе полученных данных (ТИС-кривые), где ось X - время накопления контрастного препарата (*c*), а ось Y - интенсивность накопления (дБ).

В нашем исследовании оценивались следующие количественные характеристики, которые графически отражены в виде ТИС- кривой на рисунке 4:

1. Коэффициент соответствия (Goodness of Fit, GOF): расчет степени соответствия кривой; диапазон 0 - 1, где 1 означает, что кривая точно соответствует исходным данным.
2. Показатель «Интенсивность фона» (Base Intensity, BI): фоновая интенсивность в отсутствие контрастного вещества.
3. Время появления контрастного усиления (Arrival Time, AT, *c*) - момент времени, когда начинает нарастать интенсивность контрастного усиления.

4. Наклон при подъеме (Ascending Slope, AS, дБ/с) - скорость нарастания интенсивности контрастного усиления (wash-in, наклон на участке между начальной точкой прохождения препарата и максимумом).
5. Время максимума (Time to Peak, TTP, с) - момент максимального значения интенсивности контрастного усиления с момента поступления ЭКП в УО.
6. Максимум интенсивности (Peak Intensity, PI, дБ) - максимальная интенсивность контрастного усиления.
7. Время полувыведения (DT/2, с) - время, за которое интенсивность контрастного усиления снижается до половины максимального значения.
8. Скорость снижения контрастного усиления (Descending Slope, DS, дБ/с)- скорость снижения интенсивности контрастного усиления (wash-out), наклон кривой при снижении интенсивности контрастного усиления.
9. Площадь под кривой (Area under the curve, AUC, дБ/с) - площадь под кривой «время- интенсивность».

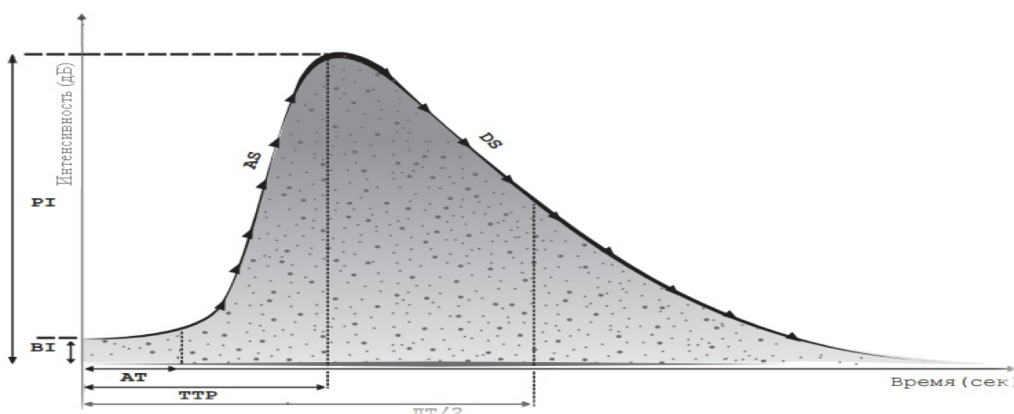


Рисунок 4. Графическое отображение количественных показателей в системе координат «время-интенсивность» (TIS-кривая)

2.4. Определение информативности ультразвукового исследования с применением контрастирования (методы статистического анализа)

Для создания исходной базы данных был использован комплект прикладного программного обеспечения Microsoft Office XP. База была оформлена в виде таблицы сопряженности в MSExcel. Все данные заносились в «Базу данных пациентов с опухолевыми образованиями МЖ», отражающую полученные

качественные и количественные данные пациентов с индивидуальными вариантами ультразвуковых изменений в УО и ПТП МЖ при проведении мультипараметрического УЗИ и КУУЗИ.

Степень достоверности результатов проведенных исследований основана на статистической обработке данных согласно принципам доказательной медицины в программах Statistica (версия 12.5) и Medcalc (версия 15.8).

Для количественных показателей проверялась гипотеза о соответствии распределения рядов закону нормального распределения. Показатели, которые подчинялись закону нормального распределения, были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), для тех, которые не подчинялись этому закону использовались структурные характеристики такие как медиана, 2,5 перцентили, 97,5-перцентили и минимального-максимального значений (Min-Max). 95% ДИ вычисляли на основании биномиального распределения. Статистическую достоверность оценивали с помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента и уровню его значимости (t). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Качественные данные были описаны с использованием абсолютных и относительных частот. Для качественных параметров использовали непараметрический показатель хи-квадрат (χ^2).

Для оценки прогностической ценности ультразвуковых признаков использовали односторонний дисперсионный анализ (Kruskal - Wallis ANOVA by Ranks).

Для оценки эффективности каждого из учитываемых параметров и предсказательной способности стратификационных систем был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), определялся индекс Йодена, чувствительность, специфичность, положительное (+LR) и отрицательное (-LR) отношение правдоподобия, положительного (+PV) и отрицательного (-PV) предсказательных значений с указанием их 95% ДИ. При отсутствии достоверности различий среди параметров, рассматриваемых по отдельности, было

проведено их объединение процедурой логистической регрессии (достоверными считались различия при $p \leq 0,05$).

Для оценки зоны общих (перекрещивающихся) критериев между системами и выраженности степени подобия и различия между ними проведены многомерное шкалирование и корреспондентский анализ. При анализе проводилась оценка как количественных, так и непараметрических показателей (χ^2 Пирсона) и параметров ROC-кривой, качество моделей оценивали, применяя критерий Хосмера-Лемешова.

Для оценки возможности выбора показателей на основании учета достоверно связанных переменных (предикторов) и зависимой переменной с точностью постановки окончательного диагноза (совпадение с морфологическим заключением) применялась логистическая регрессия, в основе которой лежит следующее уравнение

$$\text{LOG} = \text{const} + k_1 \times x_1 + k_2 \times x_2 + \dots + k_n \times x_n$$

LOG - вычисленный показатель решаемого регрессионного уравнения;

k - коэффициент регрессионной функции; x – предикторы, параметры ($i = 1, 2, \dots, n$).

Для оценки качества моделей и отдельных предикторов, их вклада в разделение групп использовались регрессионные коэффициенты и такие показатели как, ОШ и 95% ДИ для ОШ по каждому предиктору.

Характеристики качества и прогностической силы созданных моделей отмечены в таблице 6, в которой представлена экспертная шкала оценки качества модели в зависимости от площади под ROC-кривой.

Таблица 6. Качество модели в зависимости от площади под кривой

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время УЗИ остается одним из ведущих неинвазивных методов лучевой диагностики в клинической маммологии, являясь модальностью первой линии в диагностических алгоритмах. Несмотря на доказанную эффективность имеющихся режимов УЗИ, разработчики новых аппаратов проводят поиск новых технических решений с целью повышения диагностических возможностей этого метода. К таким современным развивающимся модальностям эхографии относится КУУЗИ (contrast-enhanced ultrasound- CEUS) [162, 232]. В России эта методика стала широко внедряться в практику с 2014 г. после прохождения государственной регистрации ЭКП второго поколения серы гексафторида.

Данные о кровоснабжении, перфузии и ангиоархитектонике УО МЖ и перитуморальных тканей, несомненно, являются важными диагностическими критериями, поэтому вопрос о включении параметров КУУЗИ в систему оценки ультразвуковых изображений МЖ как теста дифференциальной диагностики до сих пор остается дискуссионным и актуальным.

В результате выборки в настоящее исследование были включены 145 женщин. Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 1 - 2 (глава 2), из которой видно, что в группе с РМЖ преобладали женщины более старшей возрастной группы (средний возраст 52,3 года) в пери- или постменопаузальном периоде, а в группе с доброкачественными опухолями преобладали женщины более молодого возраста (средний возраст 37,8 лет) с более выраженной гормонально активной железистой тканью, выраженным кровоснабжением этого органа. Поэтому, полностью нельзя исключать влияние возрастного фактора, строения тканей МЖ и гормональной активности на окончательные результаты КУУЗИ.

На первом этапе оценки диагностических возможностей КУУЗИ в дифференциальной диагностике опухолей МЖ проводилась обработка и анализ полученных качественных характеристик.

3.1. Анализ качественных характеристик ультразвукового исследования с контрастированием

По характеру накопления и распределения контраста в УО МЖ в 66 случаях (80,5%) ЗНО имели неоднородное накопление ЭКП (диагр. 7).



Диаграмма 7. Показатели однородности накопления ЭКП в злокачественных узловых образованиях

Неоднородность накопления связана с гетерогенным строением опухолевого узла, наличием зон гипоксии и некрозов преимущественно в центральных отделах. Неравномерное контрастное усиление отображало распределение сосудов и ангиоархитектонику в УО на уровне микроциркуляторного русла, хаотично и нетипично расположенные сосуды, сосудистые анастомозы в опухолевом узле, что обеспечивало более быстрое вымывание ЭКП (wash-out), являясь признаком, характерным для злокачественного процесса. Неоднородное накопление ЭКП свидетельствовало о наличии внутриопухолевых зон дефицита перфузии, что часто зависело от степени выраженности фиброзного компонента и участков дегенерации в УО МЖ (рис. 5).

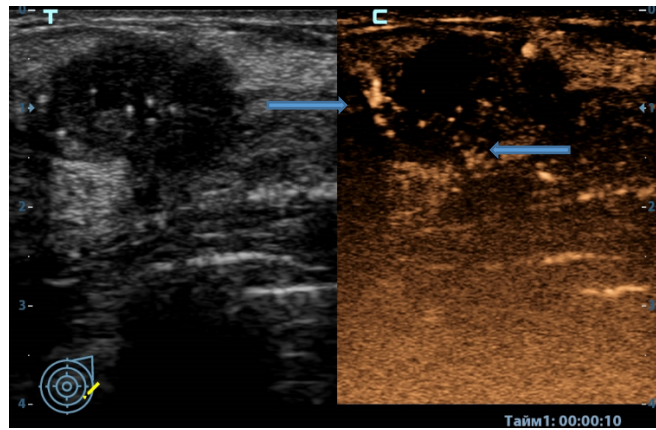


Рисунок 5. РМЖ (гистологическое заключение- неспецифический инвазивный рак). КУУЗИ: отмечается неоднородное накопление ЭКП в структуре опухолевого узла

При КУУЗИ ПТП чаще имела умеренную интенсивность накопления ЭКП и гетерогенное контрастное усиление, которые имели максимальное выражение через 15 - 20 секунд после поступления ЭКП в венозное русло, после 35 - 40 секунды происходило медленное и равномерное вымывание.

Доброкачественные УО МЖ в равной пропорции демонстрировали как однородное, так и неоднородное накопление ЭКП: 31 и 32 случая соответственно (49,2% и 50,8%), что особенно зависело от выраженности фиброзного компонента (диагр. 8).

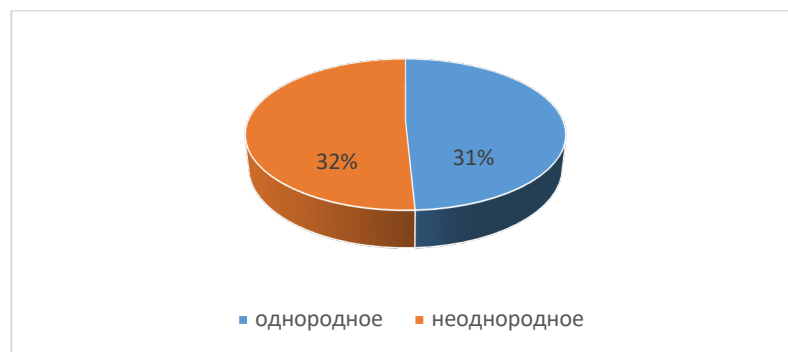


Диаграмма 8. Показатель «однородность накопления ЭКП» в доброкачественных УО

Объяснением данному факту может быть более структурированный кровоток, и особенности строения микроциркуляторного русла, характерные для доброкачественных опухолей МЖ. Динамика накопления ЭКП в

доброкачественных опухолях чаще всего была однотипной, но в то же время имела свои индивидуальные характеристики (рис.6).

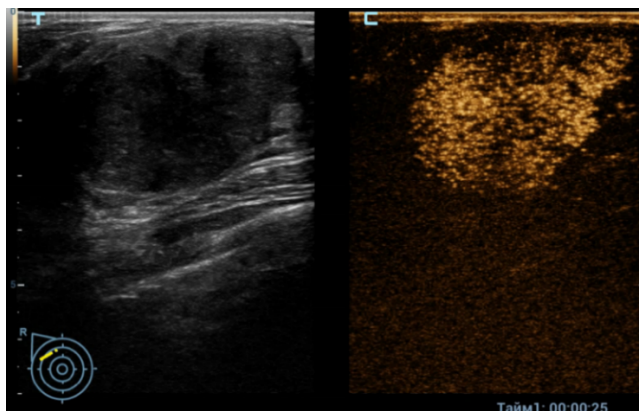


Рисунок 6. Фиброаденома МЖ (гистологическое заключение – фиброаденома). КУУЗИ: отмечается интенсивное, но однородное накопление ЭКП по всему УО на 25 с исследования

В исследовании Lee и соавт. (2019) неоднородное накопление ЭКП выявлялось чаще в ЗНО (71%), при этом оно характеризовались усилением по периферическому типу (67%), а гомогенное контрастирование доброкачественных опухолей статистически достоверно позволяло проводить дифференциальную диагностику с ЗНО. Janu E. и соавт. (2020) выявили статистические различия по выраженности контрастного усиления: 55,2% ЗНО имели выраженную и гетерогенную васкуляризацию, чувствительность этого качественного показателя составила 89,6%, а специфичность - 48,6% [139, 161].

В нашем исследовании по интенсивности накопления (в сравнении с неизменной окружающей тканью) в 67 случаях (81,7%) ЗНО накопление ЭКП происходило быстрее (гиперваскулярные УО), в 14 случаях (17,1%) выявлен изоинтенсивный тип накопления, в 1 УО (1,2%) определялось гипоинтенсивное накопление ЭКП (рис. 7, диагр.9).

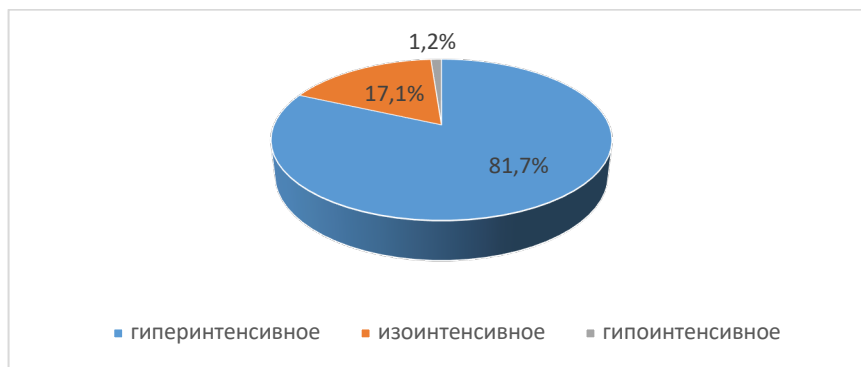


Диаграмма 9. Показатель интенсивности накопления ЭКП в ЗНО МЖ

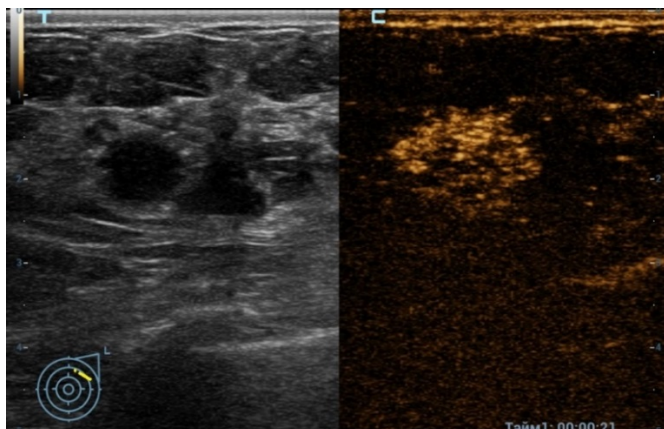


Рисунок 7. РМЖ (гистологическое заключение- неспецифический инвазивный рак). КУУЗИ: интенсивное контрастирование УО и ПТП на 21 с исследования

Доброкачественные новообразования МЖ характеризовались различными особенностями по интенсивности накопления ЭКП: в 34 случаях (54%) отмечалось накопление ЭКП, сопоставимое с накоплением в окружающих тканях, в 19 случаях (30,1%) - гиперинтенсивное накопление, в 10 случаях (15,9%) интенсивность накопления ЭКП окружающими тканями превосходила интенсивность накопления в УО, в 19 случаях (30,1%) отмечалось гипоинтенсивное накопление ЭКП - эти образования относили к гиповаскулярным (диагр.10).

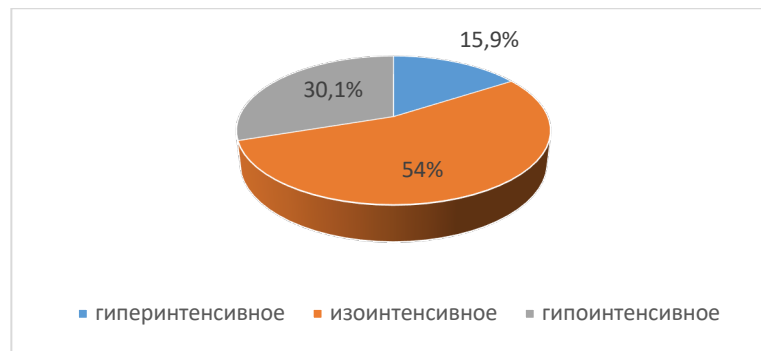


Диаграмма 10. Показатели интенсивности накопления ЭКП в доброкачественных УО

Интенсивность накопления ЭКП связана с выраженностью сосудистой сети как в самом УО, так и в ПТП. ЗНО и быстрорастущие доброкачественные опухоли МЖ отличаются ускоренным ростом сосудов и выраженной микроциркуляторной сетью. Новообразованные кровеносные сосуды отличаются от неизмененных капилляров неправильной формой, аномальным калибром, фенестрированным эндотелием и образованием периваскулярных пространств, что приводит к различной перфузии и повышению проницаемости. По данным литературы отмечена разница сосудистого рисунка опухолей и окружающих их тканей в зависимости от размера и характера образования: при проведении дуплексного (триплексного) сканирования, исследование ФА размером менее 15 мм не выявлено внутриопухолевых сосудов, в 3,5 % наблюдений определялись пограничные артерии, при этом в перитуморальных тканях оставался неизмененный сосудистый рисунок; вокруг ФА более 15 мм в 95% случаев уже определялись пограничные артерии, а в 67% случаев - внутриопухолевые сосуды; внутри злокачественных опухолевых узлов размером менее 15 мм в 32% случаев выявляются сосудистые структуры, а в 95% регистрируются пограничные артерии, при увеличении размеров более 15 мм внутриопухолевые и пограничные артерии регистрируются в 100% случаев. При этом выявлялись сосуды радиального направления (направлены к центру опухоли) или перфорантные сосуды, которые не характерны для доброкачественных опухолей [73, 139].

Полученные нами данные в исследовании по показателю «интенсивность накопления» в доброкачественных новообразованиях МЖ отличались

вариативностью, следовательно, его нельзя считать значимым при проведении дифференциальной диагностики при этой патологии. Вариативность данных по интенсивности накопления в доброкачественных УО выявлена в работе Lee и соавт. (2019): гиперконтрастирование - 42%, изоконтрастирование - 23%, гипоконтрастирование - 34%; при РМЖ преобладало гиперконтрастирование (71%). Huber S. и соавт. (1998) в своем исследовании продемонстрировали, что дифференциальная диагностика ФА с эпителиальной гиперплазией может быть сопряжена с трудностями вследствие более выраженного уровня эхо-усиления. Наиболее специфичным качественным признаком злокачественных опухолей МЖ в этом исследовании оказалось выявления радиального хода сосудов в УО (97,7%), авторы объяснили это развитием сосудов в окружающей паренхиме под воздействием факторов роста опухоли, продуцируемых опухолевыми клетками [161, 137].

Таким образом, в нашем исследовании ЗНО по качественным параметрам характеризовались быстрым (интенсивным), неравномерным и неоднородным контрастированием, в то время как при доброкачественных процессах преобладало контрастирование умеренной интенсивности и отмечена вариативность по показателю «однородность накопления ЭКП».

При анализе четкости контуров УО МЖ при контрастировании: среди доброкачественных УО в 40 случаях (63,5%) отмечались четкие границы (диагр.11а). При оценке четкости границ ЗНО в 65 случаях (79,3%) отмечена нечеткость границ и только в 17 случаях (20,7%) выявлены четкие контуры (диагр.11в). В нашем исследовании этот качественный показатель был статистически значимым ($p < 0,0001$).

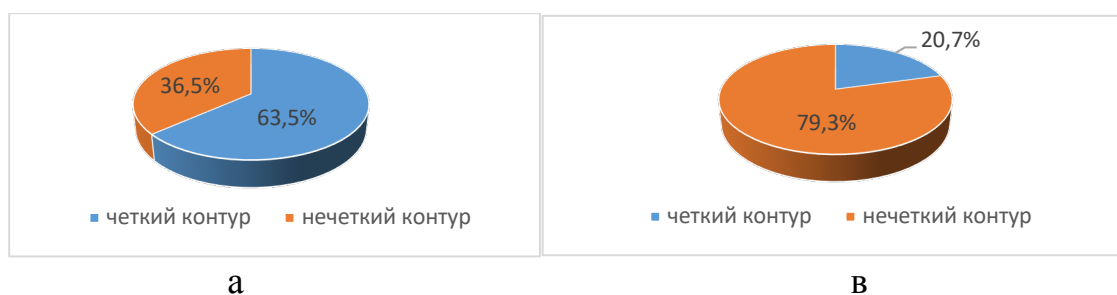


Диаграмма 11. Показатели четкости контуров при КУУЗИ: а - доброкачественные УО, в - ЗНО

Отсутствие четкости контуров при КУУЗИ в случае ЗНО связано с инвазивным (инфильтративным) ростом опухоли и распространением на окружающие ткани, в след за которым происходит увеличение сосудистого компонента ПТП за счет стимуляции механизмов неоангиогенеза (рисунок 8, 9).

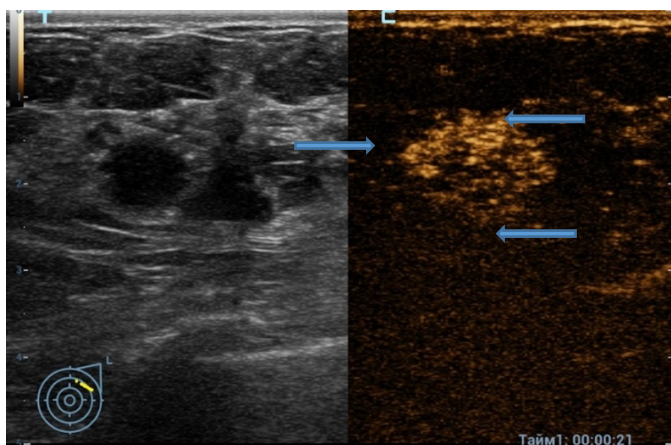


Рисунок 8. РМЖ (гистологическое заключение - неспецифический инвазивный рак). КУУЗИ: отмечается нечеткость контуров при использовании ЭКП в сравнении с четкими контурами при проведении исследования в В-режиме (21 с исследования)

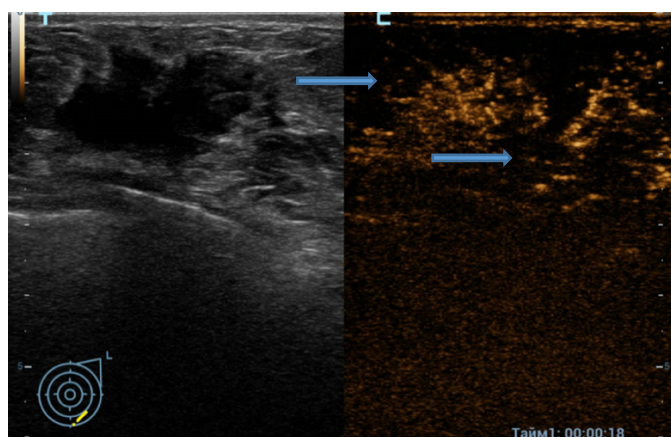


Рисунок 9. РМЖ (гистологическое заключение - инфильтрирующий дольковый рак). КУУЗИ: отмечается нечеткость контуров как УО, так и отдельных участков ПТП с интенсивным накоплением ЭКП (18 с)

При анализе скорости накопления и вымывания ЭКП в доброкачественных новообразованиях МЖ была констатирована высокая вариативность показателей, говорящая о спорной прогнозируемости признаков и о невысокой диагностической

значимости в дифференциальной диагностике. Выявлены следующие показатели: в 37 случаях (58,7%) скорость была сопоставима со скоростью накопления ЭКП окружающей паренхимой, в 14 случаях (22,3%) отмечено быстрое накопление ЭКП, в 12 случаях (19,0%) - медленное накопление в сравнении с окружающей паренхимой МЖ (диагр.12а)

ЗНО имели меньшую вариативность данных по этому качественному параметру: быстрая скорость накопления ЭКП зафиксирована в 64 случаях (78%); скорость накопления сопоставимая со скоростью накопления окружающими тканями в 16 случаях (19,5%) и только в 2 случаях (2,5%) - медленное накопление ЭКП (диагр. 12в, рис. 10).

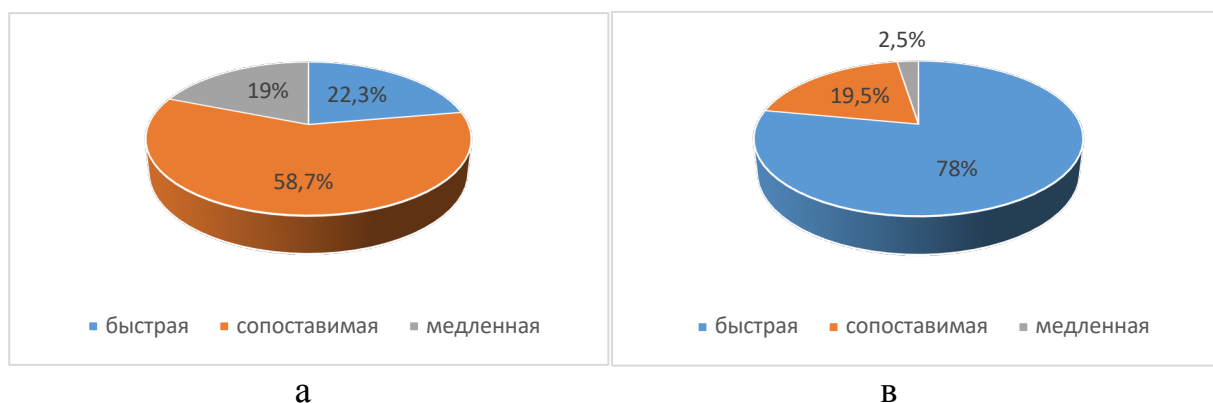


Диаграмма 12. Скорость накопления ЭКП: а - доброкачественные УО, в - ЗНО МЖ

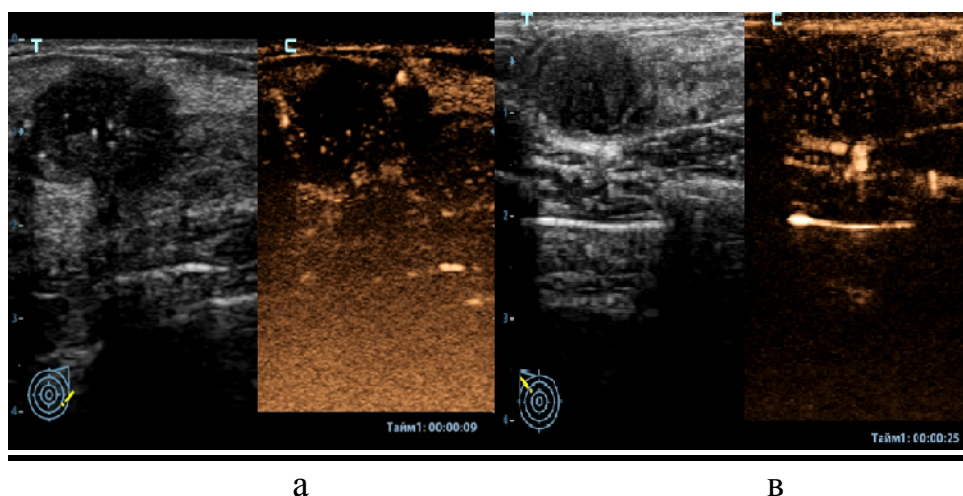
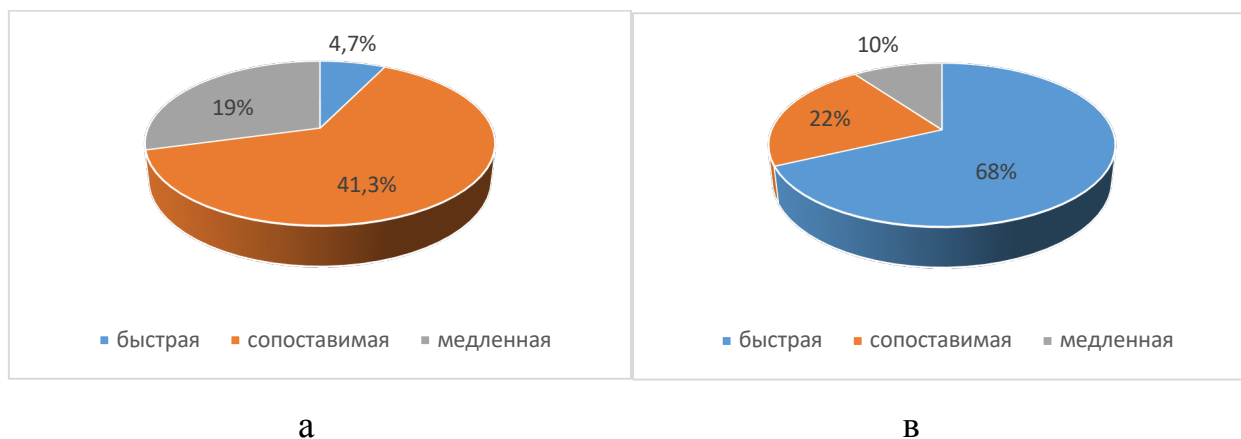


Рисунок 10. а - РМЖ. КУУЗИ: раннее появление контраста в узловом образовании - 9 с; в - ФА МЖ. КУУЗИ: позднее появление ЭКП по периферии образования на 25 с исследования

В проведенном исследовании скорость вымывания ЭКП (в сравнении с окружающей паренхимой) при исследовании злокачественных и доброкачественных УО МЖ имела статистические различия ($p < 0,0001$). В доброкачественных УО выявлены следующие показатели: в 34 случаях (54%) отмечалось медленное вымывание ЭКП, в 26 случаях (41,3%) скорость вымывания ЭКП была сопоставима с вымыванием из окружающей паренхимы и только в 3 случаях (4,7%) выявлено быстрое вымывание ЭКП (диагр.13а).

При оценке вымывания ЭКП в 56 случаях (68%) ЗНО зарегистрировано достаточно равномерное и более быстрое (в сравнении с доброкачественными УО) вымывание ЭКП; в 18 случаях (22%) - средняя интенсивность вымывания ЭКП (в сопоставлении с окружающими тканями) и в 8 УО (10%) - медленная скорость вымывания (диагр.13в).



а
в
Диаграмма 13. Показатели скорости вымывания ЭКП: а доброкачественные УО, в – ЗНО МЖ

Наличие дефектов перфузии в УО не выявило явных различий между доброкачественными и злокачественными образованиями ($p = 0,368$). Только в 12 (19%) доброкачественных УО МЖ и в 11 (13,4%) ЗНО МЖ отмечены дефекты перфузии (рис. 11). По этой причине изолированное использование этого показателя нельзя считать достоверным при проведении дифференциальной диагностики УО.

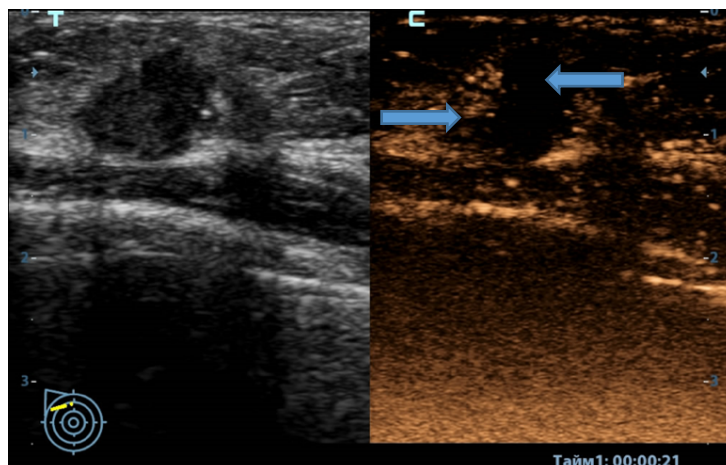


Рисунок 11. РМЖ (гистологическое заключение - неспецифический инфильтрирующий рак). КУУЗИ: определяются единичные дефекты перфузии по латеральному краю УО (22 с исследования)

При сравнении размеров УО в В-режиме и при КУУЗИ в 2 (2,5%) случаях ЗНО МЖ размеры при контрастировании оказались меньше (средняя разница 0,6 см), чем в В-режиме. В 54 случаев (65,8%) при КУУЗИ выявлялись большие размеры, при этом разница составляла 0,4 - 1,3 см; в 26 случаях (31,7%) размеры УО были сопоставимы в обоих режимах эхографии (диагр.14, рис. 12-13).

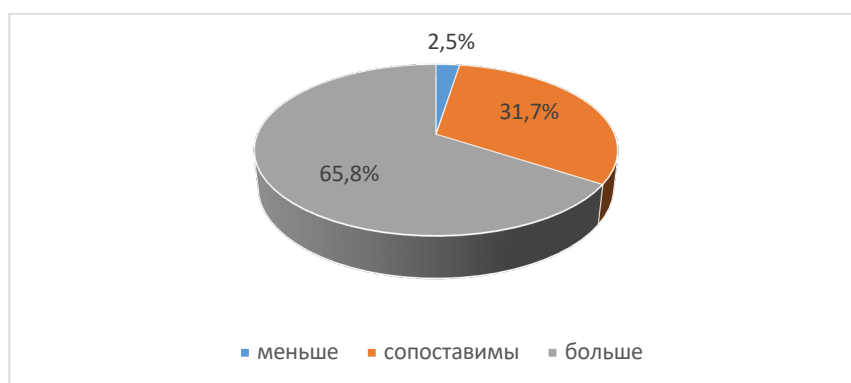


Диаграмма 14. Размеры ЗНО МЖ при проведении КУУЗИ

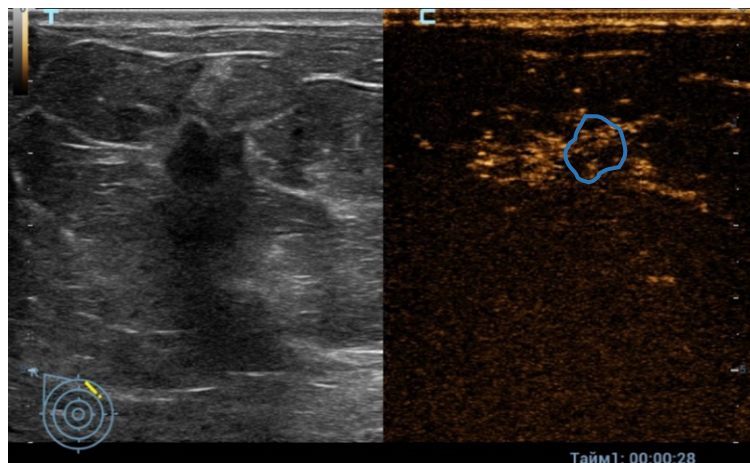


Рисунок 12. РМЖ (гистологическое заключение- неспецифический инфильтрирующий рак). В-режим и КУУЗИ: при сопоставлении размеров в В-режиме и КУУЗИ- размеры УО при В-режиме 8x9 мм, при КУУЗИ 14x11 мм (28 с исследования)

Выявленное в нашем исследовании эхоусиление вокруг ЗНО (даже небольших размеров) согласуется с исследованиями, в которых указывается на достоверное увеличение сосудистой плотности вокруг злокачественного УО. Gruber I.V. и соавт. (2013) провели оценку и сравнение размеров УО 121 пациентки, в диагностическом алгоритме которых использовались РМГ, УЗИ и МРТ. Размер УО при макроскопическом исследовании значительно отличался от размеров, полученных при УЗИ в В-режиме (разница составила 8 мм), при этом разница была более выраженной при дольковом РМЖ [127].

По данным исследования Фисенко Е.П. (2009) в перитуморальных тканях ЗНО МЖ размером менее 15 мм в 89,5% случаев визуализировалась зона усиленного сосудистого рисунка, по мере увеличения опухоли (размер более 15 мм) эта зона отмечается уже в 97,6% случаев. За счет эхоконтрастирования этой зоны истинные размеры опухолевого узла увеличивались [73].

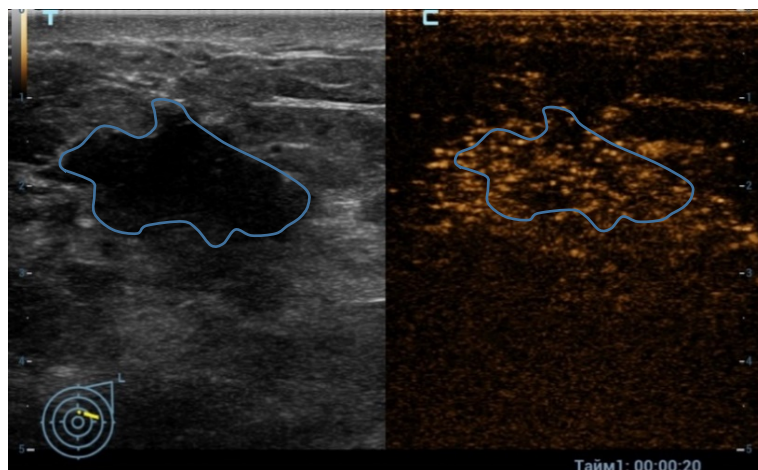


Рисунок 13. РМЖ (гистологическое заключение - неспецифический инфильтрирующий рак). В-режим и КУУЗИ: размеры УО при КУУЗИ превосходят размеры в В-режиме (20 с исследования)

В нашем исследовании при оценке размеров доброкачественных образований МЖ только в 16 случаях (25,4%) размеры при контрастировании превышали таковые в В-режиме (разница в размерах составляла 0,3 - 0,8 см), в остальных случаях размеры совпадали (диагр.15, рис.14).

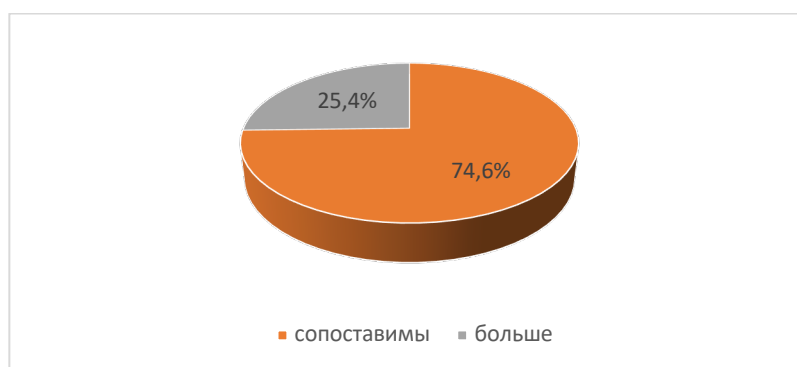


Диаграмма 15. Сопоставление размеров доброкачественных УО МЖ при исследовании в В-режиме и КУУЗИ

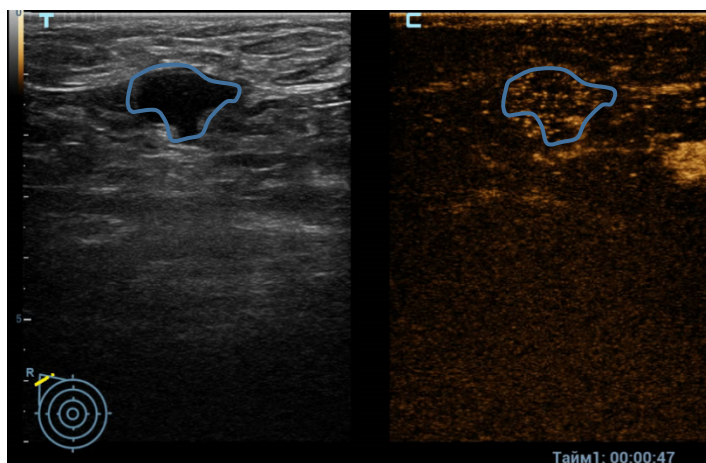


Рисунок 14. Узловая мастопатия (гистологическое заключение - непролиферативный фиброаденоматоз). КУУЗИ: размеры УО при проведении КУУЗИ и в В-режиме сопоставимы (47 с исследования)

Stein R.G. и соавт. (2016) в своем исследовании проанализировали данные 6543 больных с диагнозом РМЖ и оценили точность измерения размера опухоли с помощью эхографии. Средний диаметр опухоли по данным УЗИ составил 18,3 мм, тогда как при макроскопическом исследовании - 20,8 мм. Анализ параметров ограничивался только опухолевым узлом, не учитывались биологические особенности РМЖ - инвазивный рост и изменения ПТП, в т.ч. неоангиогенез и ангиоархитектоника. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПТП содержит важную диагностическую информацию, помогающую в проведении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных УО МЖ. В исследовании показано, что оценка совместных характеристик ПТП и УО была оптимальной в дифференциальной диагностике РМЖ, одновременно, изолированное использование параметров окружающих тканей (без учета данных из УО) оказалось не менее информативным [213].

Исследование показателя «окружающие сосуды» выявило достоверность полученных данных ($p < 0,0001$). Согласно нашим данным, в 79 случаях (96,3%) ЗНО МЖ и в 41 (65%) доброкачественном УО визуализированы перитуморальные сосуды (диагр.16, рис. 15).

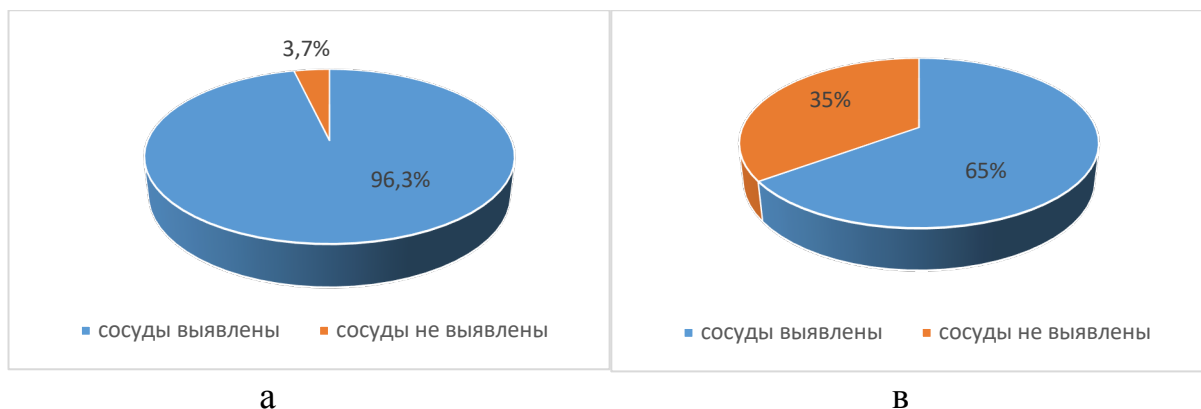


Диаграмма 16. Перитуморальная васкуляризация при злокачественном (а) и доброкачественном (в) процессе

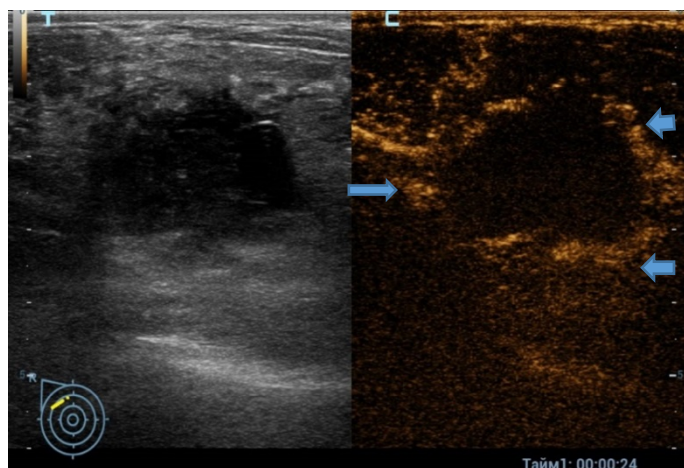


Рисунок 15. РМЖ (гистологическое заключение - неспецифический инфильтрирующий рак). КУУЗИ: определяется раннее вымывание ЭКП из УО и интенсивное контрастирование ПТП (24 с исследования)

Эти данные сопоставимы с данными исследований, в которых сообщается об усилении сосудистого рисунка по мере роста УО. Lee и соавт. (2019) сообщают о выявлении перитуморальных сосудов в 75% ЗНО и 44% доброкачественных УО. Разброс данных по показателям «скорость накопления», «наличие перитуморальных сосудов» и «интенсивность накопления» не выявил статистической разности между РМЖ и доброкачественными УО МЖ ($p > 0,05$) [73, 161].

Исследование Park A.Y. и соавт. (2018), было посвящено оценке параметров перфузии по данным УЗИ и определению связи между ультразвуковыми

параметрами и гистологической плотностью микрососудистого русла. По результатам исследования ЗНО отличались более высоким индексом васкуляризации ($15,1 \pm 7,3$, доброкачественные УО - $5,9 \pm 5,6$) и более сложной сосудистой морфологией (82,9% против 42,1%). По мнению авторов, большинство параметров КУУЗИ ассоциированы с микрососудистой плотностью: для ЗНО характерно гетерогенное гиперуселение по центрипетальному типу, наличие пенетрантных сосудов и дефектов перфузии ($p < 0.05$) [187].

Все полученные данные качественных параметров представлены в сводной таблице 7.

Таблица 7. Характеристики, полученные при анализе качественных параметров в УО МЖ (n=145)

Качественный показатель	ЗНО (n=82)	Доброкач. УО (n=63)
Однородность ($p < 0,0001$)		
Однородное	16 (19,5%)	31 (49,2%)
Неоднородное	66 (80,5%)	32 (50,8%)
Интенсивность ($p < 0,0001$)		
Гиперинтенсивное	67 (81,7%)	10 (15,9%)
Изоинтенсивное	14 (17,1%)	34 (54%)
Гипоинтенсивное	1 (1,2%)	19 (30,1%)
Четкость контуров ($p < 0,0001$)		
Четкий	17 (20,7%)	40 (63,5%)
Нечеткий	65 (79,3%)	23 (36,5%)
Скорость накопления ($p < 0,0001$)		
Быстрая	64 (78%)	14 (22,3%)
Сопоставимая с паренхимой	16 (19,5%)	37 (58,7%)
Медленная	2 (2,5%)	12 (19%)
Скорость вымывания ($p < 0,0001$)		
Быстрая	56 (68%)	3 (4,7%)
Сопоставимая с паренхимой	18 (22%)	26 (41,3%)
Медленная	8 (10%)	34 (54%)
Дефекты перфузии ($p = 0.37$)		
Нет	71 (87%)	51 (81%)
Есть	11 (13%)	12 (19%)
Размеры (в сопоставлении с В-режимом) ($p < 0,0001$)		
Меньше	2 (2,5%)	-
Сопоставимы	26 (31,7%)	47 (74,6%)
Больше	54 (65,8%)	16 (25,4%)
Окружающие сосуды ($p < 0,0001$)		
Визуализируются	79 (96,3%)	41 (65%)
Не визуализируются	3 (3,7%)	22 (35%)

Для оценки качества каждого качественного показателя применялась процедура ROC-анализа и созданы ROC-кривые с определением операционных диагностических характеристик для каждого качественного параметра (табл. 8).

Таблица 8. Операционные диагностические характеристики качественных показателей при КУУЗИ

	Однородность	Интенсивность	Четк. границ	Скор. накопл.	Скор. вымыв.	Размеры УО.	Дефекты перф.	Окруж. сос.
Чувствительность	80,49	81,71	79,27	78,05	68,29	65,85	86,59	96,34
-95% ДИ (Se)	70,3	71,6	68,9	67,5	57,1	54,6	77,3	89,7
+95% ДИ (Se)	88,4	89,4	87,4	86,4	78,1	76,0	93,1	99,2
Специфичность	49,21	69,84	63,49	80,95	95,24	74,60	19,05	34,92
-95% ДИ (Sp)	36,4	57,0	50,4	69,1	86,7	62,1	10,2	23,3
+95% ДИ (Sp)	62,1	80,8	75,3	89,8	99,0	84,7	30,9	48,0
Отношение правдоподобия (+LR)	1,58	2,71	2,17	4,10	14,3	2,59	1,07	1,48
-95% ДИ (+LR)	1,2	1,8	1,5	2,4	4,7	1,7	0,9	1,2
+95% ДИ (+LR)	2,1	4,0	3,1	6,9	43,7	4,1	1,2	1,8
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,4	0,26	0,33	0,27	0,33	0,46	0,70	0,10
-95% ДИ (-LR)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,03
+95% ДИ (-LR)	0,7	0,4	0,5	0,4	0,5	0,6	1,5	0,3
+PV	65,9	76,8	72,6	83,4	94,6	76,0	56,7	64,4
-95% ДИ (PV)	55,6	66,4	62,0	42,9	85,3	64,2	47,4	55,1
+95% ДИ (PV)	75,3	85,3	81,6	91,0	98,8	85,5	65,6	73,0
-PV	67,4	75,8	71,5	75,1	71,1	64,1	53,7	88,6
-95% ДИ (-PV)	52,2	63,0	58,1	63,4	60,4	52,3	32,0	69,9
+95% ДИ (-PV)	80,2	85,9	82,6	84,7	80,3	74,8	74,5	97,7

Согласно данным таблицы 8 наиболее информативными (с более высокими показателями чувствительности и специфичности) оказались показатели «однородность», «интенсивность», «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания ЭКП». Графическое отражение ROC-кривых для этих показателей приведено на рисунках 16 - 17, операционные характеристики качественных показателей по результатам ROC-анализа представлены в таблице 9.

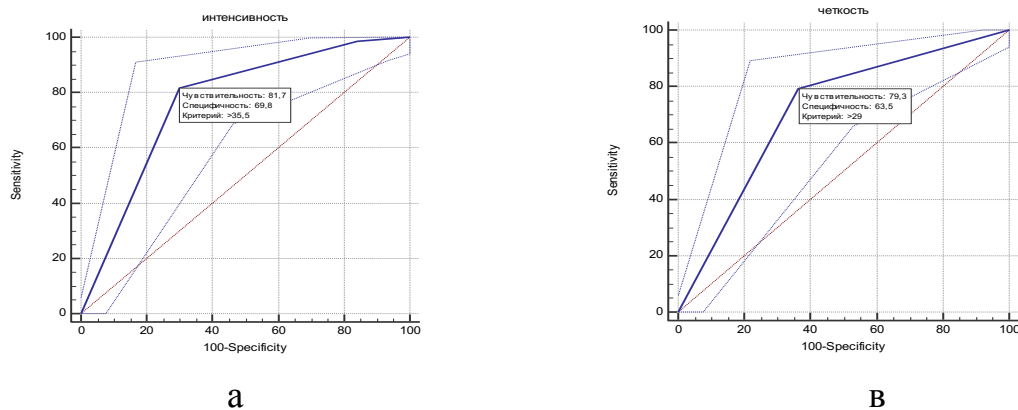


Рисунок 16. ROC-кривые прогностических возможностей качественных показателей в опухолях МЖ. а - «интенсивность накопления контраста», в- «четкость границ»

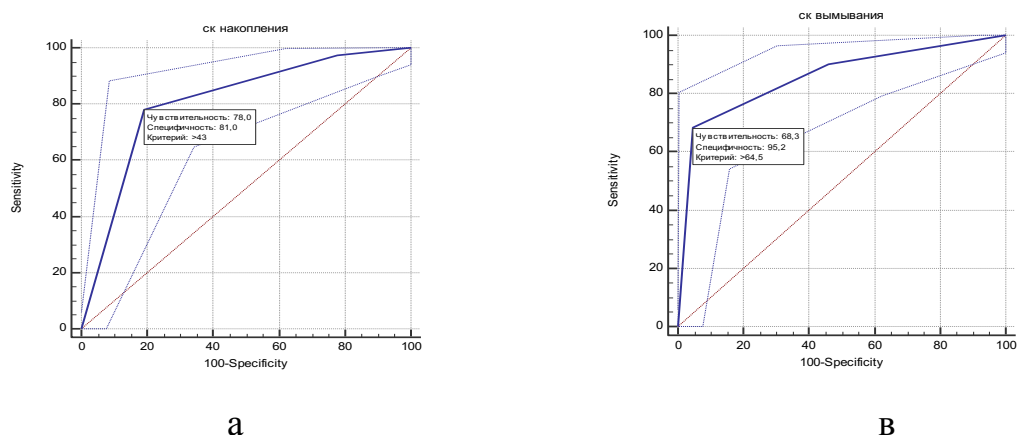


Рисунок 17. ROC-кривая прогностических возможностей качественных показателей. а-«скорость накопления ЭКП» в опухолях МЖ, в- «скорость вымывания ЭКП»

Выявленные достоверные различия по большинству учитываемых качественных параметров КУУЗИ ($p < 0,05$) указывают на правильный вектор в подходах, примененных для построения дифференциального ряда выявленной опухолевой патологии МЖ. Однако, по полученным данным затруднительно сделать однозначно верное заключение о том какие параметры необходимо учитывать и использовать в каждом конкретном случае. Из-за большого количества одновременно учитываемых параметров и возникающих вариантов их взаимной комбинации возникают затруднения и субъективизм на уровне принятия решения. Для поиска достоверных показателей была проведена процедура логистической регрессии.

При анализе полученных данных были выявлены значимые переменные, оказывающие мультипликативный эффект на точность окончательного диагноза.

Ими оказались показатели «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания», «наличие дефектов перфузии». Регрессионные коэффициенты переменных, вошедших в модель приведены в таблице 3. Построенная модель оказалась достоверной при логарифмическом правдоподобию нулевой модели равной 198,5; $\chi^2=103,4$; уровне значимости $p<0,0001$ и $DF=4$ с $\text{Cox \& Snell } R^2=0,51$. Критерии «однородность накопления», «интенсивность накопления», «отличие размеров в В-режиме» и «наличие окружающих сосудов» были исключены.

Таблица 9. Показатели качественных характеристик «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания», «наличие дефектов перфузии», включенные в итоговую качественную модель

Переменная	Коэффициент	Станд. ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Четкость границ	0,032283	0,0091472	12,4557	0,0004
Скорость накопления	0,027266	0,0078790	11,9757	0,0005
Скорость вымывания	0,037462	0,0085380	19,2513	<0,0001
Дефекты перфузии	-0,030331	0,010854	7,8087	0,0052

Для выявления статистической значимости связи между качественными показателями вычислялось ОШ, которое показало достоверный набор параметров качественного анализа, оказывающих непосредственное влияние на точность окончательного диагноза.

Нами были выявлены переменные с достоверно высоким шансом реализации в дифференциальной диагностике УО МЖ: «четкость границ», «скорость накопления ЭКП», «скорость вымывания ЭКП», «наличие дефектов перфузии» в УО, показатели которых приведены в таблице 10.

Критерий согласия Хосмера-Лемешова оказался незначимым ($p=0,0016$) при $\chi^2=23,18$ и $DF=7$. Прогностическая мощность модели составила 88,28%, что говорит о высоких диагностических возможностях включения в модель вышеперечисленных качественных показателей.

Таблица 10. Показатели ОШ значимых предикторов, влияющих на точность при проведении дифференциальной диагностики УО МЖ

Переменная	ОШ	ДИ (-95%)	ДИ (95%)
Четкость границ	1,0328	1,0145	1,0515
Скорость накопления	1,0276	1,0119	1,0436
Скорость вымывания	1,0382	1,0209	1,0557
Наличие дефектов перфузии	0,9701	0,9497	0,9910

После проведенной комплексной оценки с помощью ROC-анализа и логистической регрессии была получена итоговая модель качественного анализа, параметры диагностической ценности которой представлены в таблице 11.

Таблица 11. Операционные характеристики сводной модели качественных параметров

Характеристика	Сводные данные
Чувствительность	92,68
-95% ДИ (Se)	84,8
+95% ДИ (Se)	97,3
Специфичность	87,3
-95% ДИ (Sp)	76,5
+95% ДИ (Sp)	94,4
Отношение правдоподобия (+LR)	7,3
-95% ДИ (+LR)	3,8
+95% ДИ (+LR)	14,0
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,08
-95% ДИ (-LR)	0,04
+95% ДИ (-LR)	0,2
+PV	89,9
-95% ДИ (PV)	81,3
+95% ДИ (PV)	95,5
-PV	90,7
-95% ДИ (-PV)	80,7
+95% ДИ (-PV)	96,6

По результатам ROC-анализа были получены данные об информативности качественных показателей КУУЗИ. Площадь под характеристической кривой составила 0,932 (высокое качество модели и прогностических возможностей) при стандартной ошибке равной 0,0243 с 95% ДИ от 0,88 до 0,97, при уровне значимости меньше 0,0001. Информативность индекса Йодена составила 0,799 с 95% ДИ от 0,69 до 0,88. Чувствительность модели оценки качественных показателей составила 92,68%, специфичность - 87,3% (график зависимости «чувствительность - специфичность» представлен на рис. 18).

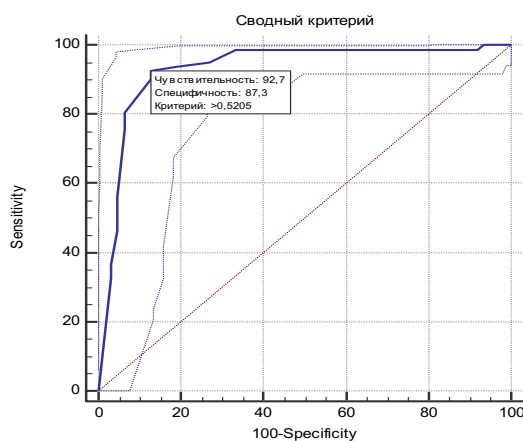


Рисунок 18. ROC-кривая прогностических возможностей интегрированного качественного показателя

При анализе качественных характеристик КУУЗИ установлено, что доброкачественные и злокачественные опухоли МЖ отличаются друг от друга по скорости накопления и вымывания ЭКП, четкости границ и наличию зон перфузии. Несмотря на однотипность показателей накопления и динамику вымывания ЭКП, одновременно, продемонстрированы и индивидуальные характеристики. Оценка этих показателей выявила высокую диагностическую точностью (чувствительность - 92,68%, специфичность - 87,3%) при проведении дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного процесса.

В исследовании Young Mei Wang и соавт. (2016) продемонстрировано статистическое различие между злокачественными и доброкачественными УО по восьми качественным характеристикам. Гиперусиление и неоднородное

распределение ЭКП в 68,2% и 74,4% случаев было характерно для ЗНО, а гипо- или изоусиление и однородное распределение ЭКП сопряжено с доброкачественным процессом (80,5% и 70,7% соответственно). Нечеткие (79,1%) и неровные границы (82%), наличие дефектов перфузии (47,7%) и перитуморальных сосудов (61,6%), большие размеры в сравнении с УЗИ в В-режиме (40,7%) характеризовали ЗНО. Диагностическая точность и чувствительность качественной модели составила 82,7% и 82,6% соответственно. Сао Х.Л. и соавт. (2014) в своей работе определили связь показателей «наличие дефектов перфузии», пенетрантных кровеносных сосудов и гетерогенного усиления со злокачественным процессом. Похожие результаты опубликованы по данным исследования Jian Liu и соавт. (2014) - ЗНО отличались от доброкачественных более быстрой скоростью накопления ЭКП, гетерогенным накоплением (в т.ч. за счет дефектов перфузии), нечеткими границами при контрастировании, гиперусилением в момент пика усиления ($p < 0,05$) [99, 169, 227]. В исследовании Wan С. и соавт. (2012) модель КУУЗИ с качественными характеристиками продемонстрировала чувствительность на уровне 70,2%, специфичность - 93,2%, точность - 81,3% [244].

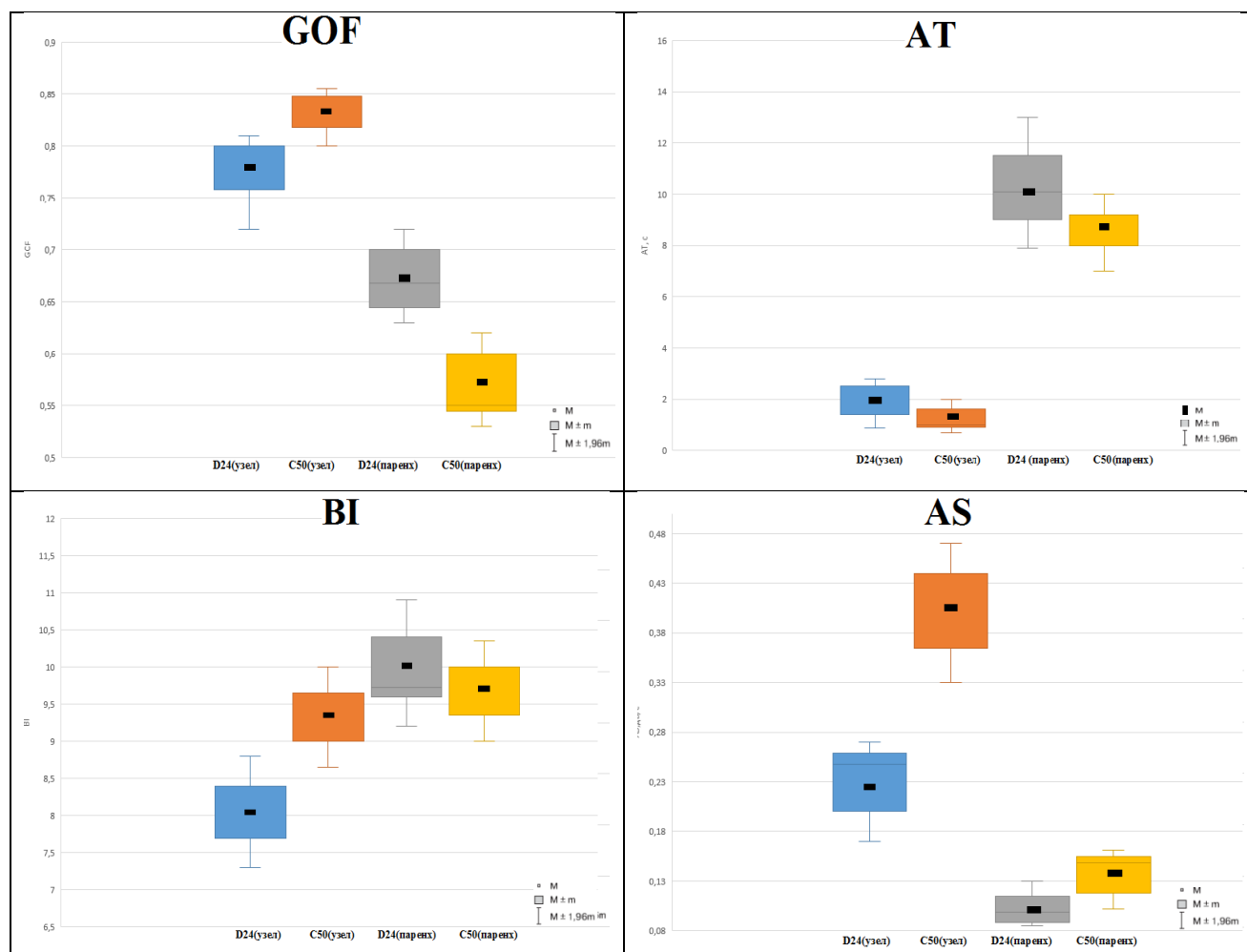
3.2. Анализ количественных параметров ультразвукового исследования с контрастированием

Наряду с визуальной оценкой и определением качественных характеристик КУУЗИ, в режиме постобработки изображения регистрировались и анализировались количественные показатели контрастирования, предусмотренные программным обеспечением ультразвукового аппарата в опции «Contrast»: коэффициент соответствия (Goodness of Fit, GOF), интенсивность фона (Base Intensity, BI), время появления контрастного усиления (Arrival Time, AT, с), наклон при подъеме (Ascending Slope, AS, дБ/с, время максимального накопления ЭКП в очаге с момента введения (Time to Peak, TTP, с), максимальную интенсивность накопления (Peak Intensity, PI, дБ), время полувыведения (DT/2, с), скорость снижения контрастного усиления (Descending Slope, DS, дБ/с), площадь под кривой

(Area under the curve, AUC, дБ/с). После этого в автоматическом режиме происходило построение кривой в координатной сетке «время - интенсивность» (TIC-кривая), параметры которой связаны с плотностью микрососудистого русла и перфузией в анализируемой области [111, 125].

Для поиска различий количественных параметров КУУЗИ в УО и ПТП в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями МЖ был применен двусторонний *t*-тест для независимых выборок.

Результаты представлены графически в виде диаграмм типа «ящик с усами» (box-and-whiskers diagram), в которых отображены параметрические критерии: среднее значение, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значение выборки и выбросы (не проводилось сравнение достоверности различий учитываемых показателей в пределах УО и паренхимы) (диагр.17).



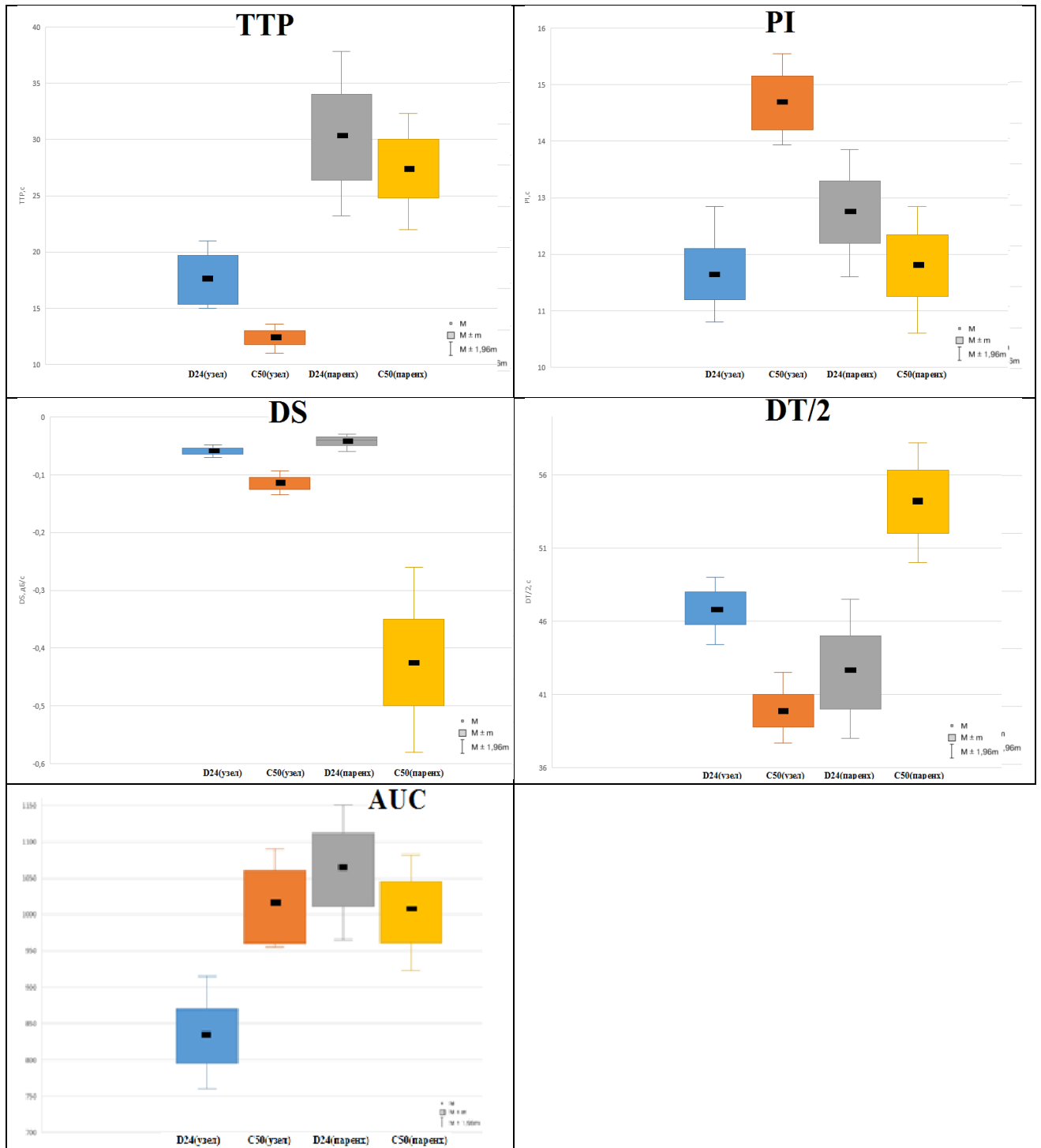


Диаграмма 17. Диаграммы типа «ящик с усами», демонстрирующие среднее значение, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значение параметрических показатели КУУЗИ (GOF, BI, AT, AS, TTP, PI, DT/2, DS, AUC) в доброкачественных УО и ЗНО, а также в ПТП доброкачественных и злокачественных УО.

В результате количественной оценки были получены средние значения параметров в доброкачественных и злокачественных УО МЖ, представленные в таблице 12.

Таблица 12. Статистический анализ количественных показателей в доброкачественных (n=63) и злокачественных УО МЖ (n=82)

Показатель		Среднее значение	$\pm 95\%$ ДИ	Минимум	Максимум	<i>p</i>
GOF	Добр.	0,77 \pm 0,02	0,74-0,81	0,45	0,94	0,001
	Злок.	0,84 \pm 0,01	0,82-0,86	0,57	0,95	
VI	Добр.	8,05 \pm 0,38	7,29-8,82	1,67	12,9	0,015
	Злок.	9,30 \pm 0,34	8,63-9,97	2,3	14,47	
AT, с	Добр.	2,03 \pm 0,34	1,35-2,71	0,13	12,6	0,119
	Злок.	1,37 \pm 0,26	0,87-1,88	0,13	10,89	
AS, дБ/с	Добр.	0,22 \pm 0,02	0,18-0,27	0,01	0,65	0,0002
	Злок.	0,40 \pm 0,04	0,33-0,47	0,02	1,53	
TTP, с	Добр.	17,90 \pm 1,47	14,97-20,83	8,6	68,93	0,0002
	Злок.	12,18 \pm 0,67	10,85-13,51	5,67	33,34	
PI, дБ	Добр.	11,73 \pm 0,48	10,76-12,69	5,16	21,4	0,0001
	Злок.	14,72 \pm 0,43	13,87-15,57	5,04	23,11	
DT/2, с	Добр.	46,79 \pm 1,26	44,28-49,31	29,07	74,93	0,0002
	Злок.	39,87 \pm 1,24	37,40-42,34	12,88	67,29	
DS, дБ/с	Добр.	-0,06 \pm 0,01	-0,07- -0,05	-0,16	-0,01	0,0001
	Злок.	-0,11 \pm 0,01	-0,13- -0,09	-0,42	-0,01	
AUC, дБ/с	Добр.	834,75 \pm 39,75	755,27-914,22	187,34	2131,39	0,001
	Злок.	1019,88 \pm 37,2	945,85-1093,91	347,14	1646,08	

Данные по количественным параметрам, полученным при анализе показателей ПТП доброкачественных и злокачественных УО представлены в таблице 13.

Оценка количественных характеристик накопления и выведения (вымывания) ЭКП при РМЖ имела отличия от таковых при доброкачественных новообразованиях МЖ (рис. 19, 20).

Таблица 13. Статистический анализ количественных показателей в ПТП доброкачественных (n=63) и злокачественных УО (n=82)

Показатель		Среднее значение	$\pm 95\%$ ДИ	Минимум	Максимум	<i>p</i>
GOF	Добр.	0,68 \pm 0,02	0,65-0,72	0,39	0,96	0,0004
	Злок.	0,58 \pm 0,02	0,55-0,62	0,19	0,92	
VI	Добр.	10,00 \pm 0,42	9,15-10,85	5,14	28,57	0,558
	Злок.	9,69 \pm 0,34	9,02-10,36	2,8	23,79	
AT, с	Добр.	10,34 \pm 1,25	7,85-12,84	0,27	43,67	0,198
	Злок.	8,60 \pm 0,7	7,22-9,97	0,13	30,29	
AS, дБ/с	Добр.	0,11 \pm 0,01	0,09-0,13	0,01	0,36	0,236
	Злок.	0,13 \pm 0,02	0,10-0,16	0,01	0,71	
TTP, с	Добр.	30,32 \pm 3,65	23,02-37,62	0,07	95,53	0,480
	Злок.	27,23 \pm 2,6	22,05-32,41	0,07	108,66	
PI, дБ	Добр.	12,72 \pm 0,58	11,56-13,87	5,15	28,57	0,225
	Злок.	11,74 \pm 0,55	10,66-12,83	3,91	33,53	
DT/2 с	Добр.	42,63 \pm 2,45	37,73-47,54	0,9	83,47	0,0004
	Злок.	54,18 \pm 2,01	50,03-58,33	0,6	97,123	
DS, дБ/с	Добр.	-0,05 \pm 0,01	-0,06- -0,04	-0,21	-0,01	0,0001
	Злок.	-0,42 \pm 0,08	-0,58- -0,26	-1,8	-0,01	
AUC дБ/с	Добр.	1058,73 \pm 46,86	965,06-1152,39	517,67	2743,15	0,376
	Злок.	1003,24 \pm 41,25	921,17-1085,32	277,78	2806,18	

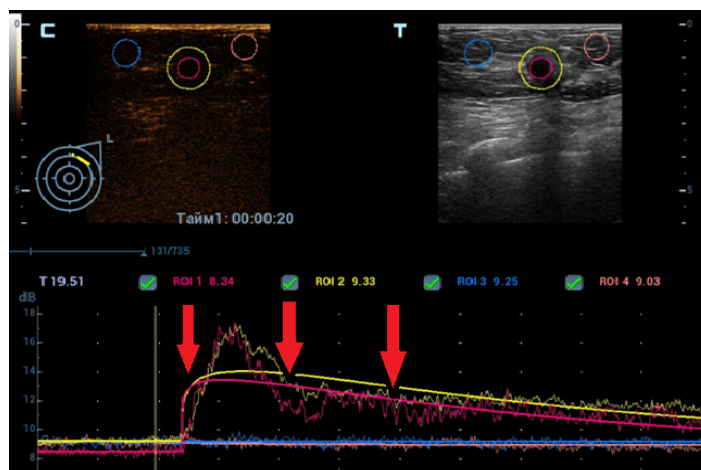


Рисунок 19. РМЖ. КУУЗИ: кинетика контрастирования гипervasкулярного УО. ТИС-кривая характеризуется быстрым накоплением ЭКП, высокими показателями PI и интенсивным вымыванием ЭКП

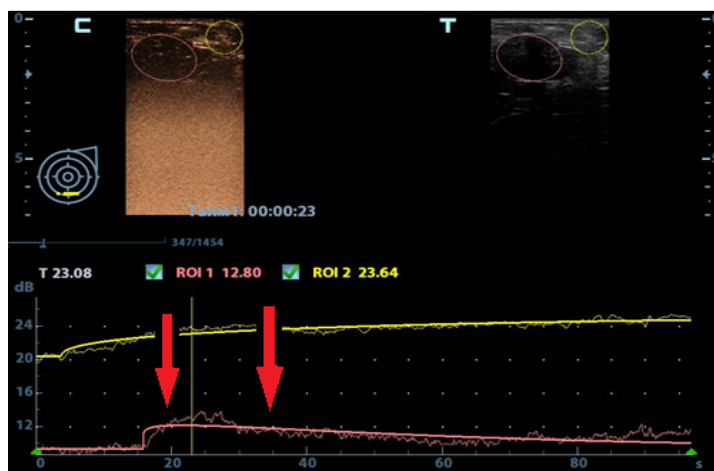


Рисунок 20. ФА МЖ. КУУЗИ: кинетика контрастирования УО. ТИС-кривая характеризуется медленным накоплением и поздним появлением ЭКП в УО, невысоким показателем PI и медленным снижением уровня сигнала при вымывании ЭКП

При анализе количественных характеристик в УО МЖ выявлено восемь достоверно различающихся параметров ($p < 0,05$): GOF, BI, AS, TTP, PI, DT/2, DS, AUC. Данные большинства количественных показателей в ЗНО оказались достоверно выше (GOF $0,84 \pm 0,01$, BI $9,3 \pm 0,34$, AS $0,4 \pm 0,04$ дБ/с, PI $14,72 \pm 0,43$ дБ, DS - $0,11 \pm 0,01$ дБ/с, AUC $1019,88 \pm 37,21$ дБ/с) средних значений, полученных из доброкачественных УО (GOF $0,77 \pm 0,02$, BI $8,05 \pm 0,38$, AS $0,22 \pm 0,02$ дБ/с, PI $11,73 \pm 0,48$ дБ, DS - $0,59 \pm 0,01$ дБ/с, AUC $834,75 \pm 39,75$ дБ/с); данные показателей TTP и DT/2 оказались выше в доброкачественных образованиях ($17,9 \pm 1,47$ с, $46,79 \pm 1,26$ с), чем в ЗНО ($12,18 \pm 0,67$ с, $39,87 \pm 1,24$ с).

По литературным данным среди параметров КУУЗИ одними из наиболее важных в дифференциальной диагностике опухолевой патологии являются данные перфузии, связанные со скоростью накопления и вымывания ЭКП (wash-in и wash-out), поэтому ожидалось, что наиболее информативными окажутся индексы времени до пика контрастирования (TTP), максимальной интенсивности накопления (PI) и периода полувыведения ЭКП из участка интереса (DT/2). Эти показатели зависят от выраженности сосудистой сети как самой МЖ, так и микрососудистой плотности опухолевого узла (сосудистая плотность и их диаметр

сосудов), скорости кровотока в МЖ и опухоли (прямая зависимость от гормонального фона организма и тканей МЖ), количества питающих опухоль сосудов и, в незначительной степени, от показателей артериального давления у пациента.

В ходе исследования было установлено, что пик контрастирования (ТТР) наиболее быстро наступает в ЗНО МЖ ($12,18 \pm 0,67$ с с разбросом данных от 5,67 до 33,34 с); в доброкачественных УО время до наступления максимальной интенсивности контрастного усиления более медленное и составило $17,9 \pm 1,47$ с, но с большим разбросом величин (8,6 - 68,9 с), при этом вероятность ошибки не превышала 0,0002.

Объяснением недостоверности по этому индексу могла стать вариативность распределения сосудов и различная интенсивности кровотока, что характерно для опухолей различной локализации, а особенно для новообразований железистых органов.

При проведении ROC-анализа получены данные о диагностической значимости ТТР, указывающие на его диагностические возможности и порой неоднозначность его интерпретации в клинической практике (рис. 21). В частности, установлено, что площадь под ROC-кривой показателя ТТР составила $0,75 \pm 0,04$, *z*-статистика - 6,12, ассоциативный критерий меньше 10,2. Ориентируясь на шкалу значений площади под ROC-кривой, отражающих качество диагностического теста, можно утверждать, что ТТР в опухолях МЖ - тест с низкой чувствительностью (53,7%), но высокой специфичностью (92,1%). Таким образом, динамика накопления ЭКП (wash-in) в доброкачественных УО отличается от динамики накопления ЭКП при РМЖ ($p < 0,0001$).

С позиции оценок шкалы значений площади под ROC-кривой, параметр ТТР в опухолях МЖ является хорошим диагностическим тестом ($0,747 \pm 0,04$), близким по значению к 0,8, что свидетельствует о средней прогностической силе данной модели.

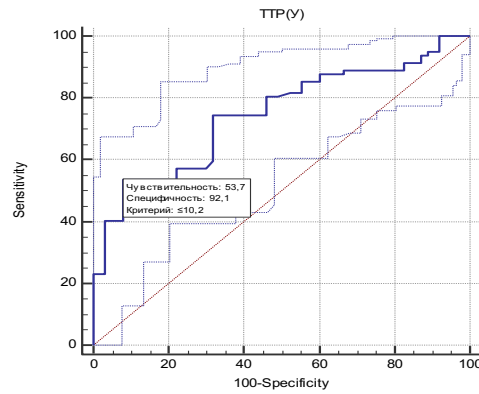


Рисунок 21. ROC-кривая, отражающая прогностические возможности показателя ТТР в опухолях МЖ

По данным Janu E. и соавт. (2020) статистически значимыми количественными показателями КУУЗИ в УО ($p < 0,001$) являются ТТР и WIS (wash-in slope). Как и в нашем исследовании, ЗНО МЖ продемонстрировали статистически значимо более низкие показатели ТТР (20 с, в доброкачественных образованиях - 29 с; чувствительность - 77,6%, специфичность - 52,7%) и более высокие значения wash-in slope (в ЗНО 0,24дБ/с, в доброкачественных узлах 0,13 дБ/с, разница 0,11 дБ/с; чувствительность - 74,6%, специфичность - 66,4%) в сравнении с показателями доброкачественных УО. По показателям PI и AUC не было выявлено статистической разницы ($p > 0,05$) [139].

При оценке показателя ТТР в ПТП для проведения дифференциальной диагностики при злокачественном процессе выявлено более быстрое время наступления пика контрастирования (ТТР) $27,23 \pm 2,6$ с (в случае доброкачественного процесса $30,32 \pm 3,65$ с, $p = 0,5$), однако, была выявлена крайне низкая чувствительность (8,5%) и невысокая специфичность (68,25%). Таким образом, анализ значений индекса ТТР показал, что накопление ЭКП в опухолях МЖ происходит с различной интенсивностью в зависимости от морфологического строения не только самой опухоли, но и перитуморальных тканей.

Среди количественных показателей КУУЗИ особого внимания заслуживает показатель максимальной интенсивности накопления ЭКП (PI), который отражает способность задерживать максимальный объем контрастного препарата за счет выраженности микроциркуляторной сосудистой сети и прямо связан с

показателями микрососудистой плотности. По этим причинам максимум интенсивности (PI) выше в ЗНО вследствие более высокой скорости кровотока из-за выраженности артериовенозных шунтов, что характерно для злокачественного неангиогенеза [115, 196].

В проведенном исследовании показатели параметра PI в злокачественных опухолях оказались выше (среднее значение $14,72 \pm 0,43$ дБ), чем в доброкачественных УО ($11,73 \pm 0,49$ дБ), разброс был одинаковым в обеих группах (5,0 - 23,1 дБ). При проведении ROC-анализа получены данные о диагностической значимости индекса PI: площадь под ROC-кривой выявлена на уровне $0,72 \pm 0,4$, z-статистика - 5,14, ассоциативный критерий больше 12,01. Ориентируясь на шкалу значений площади под характеристической кривой, отражающую качество диагностического теста, можно утверждать, что показатель PI в опухолях МЖ является тестом с высокой чувствительностью (81,7%), но невысокой специфичностью (55,56%); модель с использованием индекса PI обладает средней прогностической силой ($p < 0,0001$) (рисунок 22).

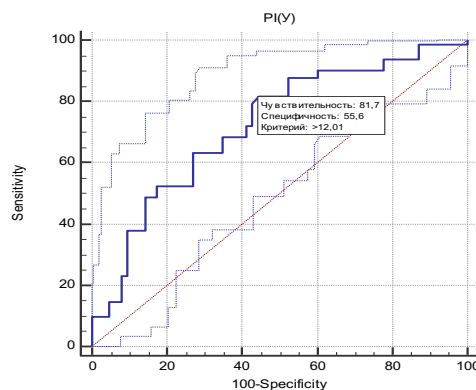


Рисунок 22. ROC-кривая, отражающая прогностические возможности показателя PI в опухолях МЖ

При оценке этого параметрического индекса в ПТП значения были практически сопоставимы с показателями при доброкачественном процессе ($11,74 \pm 0,55$ дБ и $12,72 \pm 0,58$ дБ соответственно, $p = 0,23$), определены низкие показатели чувствительности и специфичности (54,9% и 63,5% соответственно). Использование данных параметра PI в ПТП для дифференциальной диагностики

узловой патологии МЖ не гарантирует высокую чувствительность и специфичность и сопряжено с высокой вероятностью ошибки.

В исследовании Lee и соавт. (2019) при оценке количественных показателей КУУЗИ доброкачественные УО демонстрировали более длительное время до максимума накопления ЭКП ($p=0,078$), одновременно отмечался более низкий уровень индекса PI (медиана 55,4 дБ, при РМЖ - 49,6 дБ, $p=0,021$). Отмечена незначительная разница по показателям PI в доброкачественном УО и ПТП (2,3 дБ) [261]. Как и в проведенном нами исследовании, для ЗНО были характерны высокий показатель PI и более короткий TTP.

В работах Wan C. (2012), Stuhmann M. (2000) и Huber S. (1998) и соавт. выявлены статистически значимые количественные показатели, позволяющие проводить дифференциальную диагностику опухолей МЖ: TTP, PI и AS. TTP был значительно короче, а скорость wash-in значительно выше в ЗНО ($18,01 \pm 6,20$ с), чем в доброкачественных УО ($14,19 \pm 5,21$ с), показатели AS и DS в ЗНО выше ($8,53 \pm 3,65$ и $0,91 \pm 0,39$), чем в доброкачественных опухолях ($6,53 \pm 4,68$ и $0,87 \pm 0,44$ соответственно), показатель DS не выявил статистической значимости ($p=0,6$); показатель PI в ЗНО был значительно выше ($p < 0,05$). Чувствительность показателей TTP и PI составила - 68,1% 61,7%, специфичность - 64,6% и 61,4% соответственно [137, 216, 244].

Похожие результаты опубликованы в работах YoungMei Wang и соавт. (2016) и Jian Liu и соавт. (2014): TTP отличался более коротким временем ($29,19$ с $\pm 12,49$, в доброкачественных УО - $40,92$ с $\pm 23,21$), а PI оказался значительно выше в ЗНО- $5,84 \pm 3,69$ дБ ($3,88 \pm 3,06$ дБ в доброкачественных УО) ($p < 0,05$), при этом отмечена низкая специфичность количественной модели (31,7%) [169, 227].

В исследование Carponi N. и соавт. (2010), на основании сравнения результатов КУУЗИ и МРТ, были сделаны выводы: PI являлся наиболее значимым количественным параметром КУУЗИ при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей ($p=0,02$), чувствительность и специфичность этого параметра составили 91% и 73%

соответственно; при оценке ТТР среднее время в доброкачественных узлах -25,9 с, а в ЗНО - 13,5 с ($p=0,06$) [101].

Исследование Park A.Y. и соавт. (2019) выявило следующие особенности: ЗНО отличались более высокими значениями PI ($37,1\pm 25,7$; при доброкачественной патологии - $17,0\pm 15,8$, $p=0,001$, чувствительность - 63,3%, специфичность - 82,5%). По данным Szabo B.K. и соавт. (2013) отмечено более раннее пиковое усиление (аналогичное параметрам ТТР и WIS) и более быстрое вымывание ЭКП при более агрессивных формах РМЖ, при этом оценка качественных параметров (тип васкуляризации, однородность) и количественных параметров (PI, AUC) существенно не улучшили дифференциальную диагностику опухолевых образований МЖ [187, 217].

В нашем исследовании среднее значение параметра «период полувыведения» (DT/2) в доброкачественных опухолях МЖ было достоверно выше, чем в ЗНО ($46,79\pm 1,26$ с и $39,87\pm 1,24$ с, $p=0,0002$). Установлено, что площадь под ROC-кривой показателя DT/2 равна $0,68\pm 0,04$, z-статистика 4,09, а ассоциативный критерий меньше 0,07. Данные показатели говорят о низкой прогностической силе этого параметрического показателя. Вместе с тем его чувствительность составила 62,2%, а специфичность - 71,4%. Несмотря на достоверность данных ($p<0,0001$), использование этого показателя сопряжено с невысокой диагностической силой и большой вероятностью ошибки при проведении дифференциальной диагностики (рисунок 23).

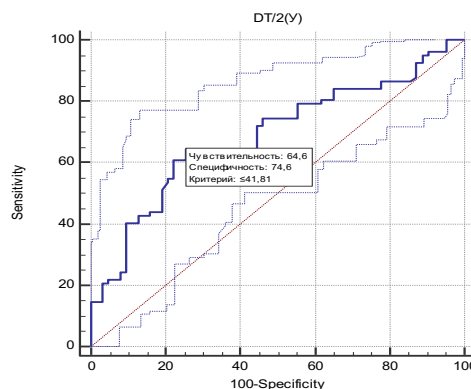


Рисунок 23. ROC-кривая, отражающая прогностические возможности показателя DT/2 в опухолях МЖ

Суммируя полученные данные по параметрическим показателям, в нашем исследовании кривая «время - интенсивность» (TIC-кривая) злокачественных УО характеризовалась более быстрым (коротким) промежутком ТТР, более выраженным (высоким) показателем PI и более быстрым периодом полувыведения (DT/2).

При анализе количественных параметров в ПТП достоверно различимыми оказались 2 показателя: GOF, DT/2 ($p < 0,05$). Среднее значение показателя GOF в ПТП доброкачественных образований ($0,68 \pm 0,18$) достоверно выше средних значений этих показателей в злокачественных опухолях ($0,58 \pm 0,02$); среднее значение показателя DT/2 ($54,18 \pm 2,09$ с) в ПТП ЗНО достоверно выше, чем в ПТП доброкачественных новообразований ($42,63 \pm 2,454$ с), при этом вероятность ошибки составила 0,0004. Klimonda Z. и соавт. (2019) в своем исследовании также пришли к выводам о том, что использование данных, полученных из ПТП, имеет свои основания в связи с биологическими особенностями злокачественных опухолей МЖ, которые имеют специфическое влияние на окружающие ткани [148].

При проведении ROC-анализа по показателю GOF в ПТП получены данные о диагностической значимости данного параметра. В частности, установлено, что площадь под ROC-кривой равна $0,665 \pm 0,4$, z -статистика 3,7, ассоциативный критерий $\leq 0,53$ (рисунок 24). Ориентируясь на шкалу значений площади под ROC-кривой, можно утверждать, что показатель GOF в ПТП МЖ - тест с низкой чувствительностью (47,6%), но высокой специфичностью (85,7%). Учитывая полученные данные о диагностической ценности этого параметра, можно судить о его незначительной прогностической силе при проведении дифференциальной диагностики УО МЖ ($p < 0,0001$).

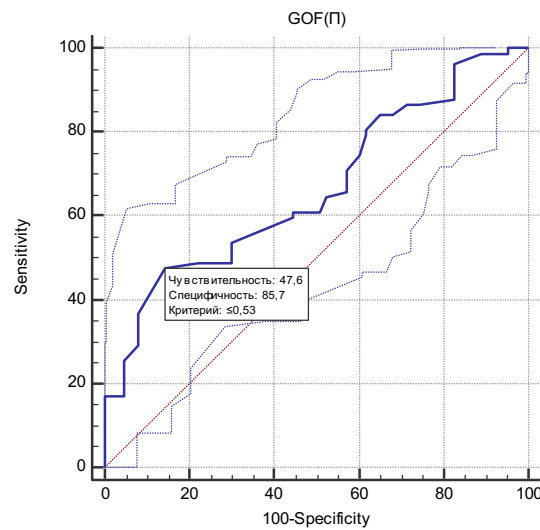


Рисунок 24. ROC-кривая, отражающая прогностические возможности показателя GOF в ПТП МЖ

На основании полученных данных был проведен статистический анализ диагностических возможностей количественных параметров КУУЗИ при проведении дифференциальной диагностики опухолей МЖ. На его основе построены ROC-кривые, определены пороговые значения (cut-off) и операционные диагностические характеристики для всех количественных показателей как в УО, так и в ПТП (табл.14,15).

Для выявления статистической значимости связи между выделенными количественными критериями как в УО, так и в ПТП вычислялся индекс ОШ, демонстрирующий набор показателей, оказывающих влияние на точность окончательного заключения. Выявлено четыре количественных показателя, имеющие достоверно высокий шанс своей реализации. Ими оказались: VI и DS в УО и DT/2 и GOF в ПТП. Значения ОШ каждой из переменных, с 95% ДИ приведены в таблице 17.

Таблица 14. Уровень количественных критериев и координат ROC-кривой КУУЗИ в УО МЖ (n=145)

	GOF	BI	AT	TTP	PI	AS	DT/2	DS	AUC
Критерий	>0,8	>9,88	≤0,3	≤10,2	>12,01	>0,25	≤41,81	≤-0,07	>1059,9
Чувствительность	75,61	65,85	52,44	53,66	81,71	59,76	64,63	62,20	46,34
-95% ДИ (Se)	64,9	54,6	41,1	42,3	71,6	48,3	53,3	50,8	35,3
+95% ДИ (Se)	84,4	76,0	63,6	64,7	89,4	70,4	74,9	72,7	57,7
Специфичность	55,56	74,6	88,89	92,06	55,56	74,6	74,60	71,43	90,48
-95% ДИ (Sp)	42,5	62,1	78,4	82,4	42,5	62,1	62,1	58,7	80,4
+95% ДИ (Sp)	68,1	84,7	95,4	97,4	68,1	84,7	84,7	82,1	96,4
Отношение правдоподобия (+LR)	1,70	2,59	4,72	6,76	1,84	2,35	2,54	2,18	4,87
-95% ДИ (+LR)	1,3	1,7	2,3	2,8	1,4	1,5	1,6	1,4	2,2
+95% ДИ (+LR)	2,3	4,1	9,8	16,1	2,5	3,7	4,0	3,3	10,8
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,44	0,46	0,54	0,50	0,33	0,54	0,47	0,53	0,59
-95% ДИ (-LR)	0,3	0,3	0,4	0,4	0,2	0,4	0,3	0,4	0,5
+95% ДИ (-LR)	0,7	0,6	0,7	0,6	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7
+PV	67,5	76,0	85,2	89,2	69,2	74,2	75,7	72,7	85,6
-95% ДИ (PV)	56,8	64,2	72,2	76,9	58,8	61,8	63,8	60,5	71,6
+95% ДИ (PV)	77,1	85,5	93,7	96,3	78,3	84,3	85,3	82,8	94,4
- PV	65,1	64,1	60,5	61,9	71,3	60,3	63,3	60,7	58,0
-95% ДИ (-PV)	51,1	52,3	50,0	51,5	56,9	48,8	51,5	48,9	47,8
+95% ДИ (-PV)	77,4	74,8	70,3	71,6	83,1	71,0	74,0	71,7	67,7

По результатам проведенного анализа с применением логистической регрессии выявлены значимые количественные показатели КУУЗИ, оказывающие эффект на точность окончательного диагноза. Ими оказались два показателя в УО МЖ (BI и DS) и два показателя ПТП (DT/2 и GOF), при логарифмическом правдоподобии нулевой модели равной 198,52; $\chi^2=59,66$; уровне значимости $p<0,0001$ и DF=4 с Cox & Snell $R^2=0,34$. Регрессионные коэффициенты переменных, вошедших в модель, приведены в таблице 16.

Таблица 15. Уровень количественных критериев и координат ROC кривой КУУЗИ, полученных из ПТП (n=145)

	GOF	BI	AT	TTP	PI	AS	DT\2	DS	AUC
Критерий	≤0,53	≤9,4	≤8,8	>40,7	≤10,4	>0,13	>47,8	>-0,23	≤1308,7
Чувствительность	47,56	62,20	75,61	8,54	54,88	54,88	73,17	73,17	93,9
-95% ДИ (Se)	36,4	50,8	64,9	3,5	43,5	43,5	62,2	62,2	86,3
+95% ДИ (Se)	58,9	72,7	84,4	16,8	65,9	65,9	82,4	82,4	98,0
Специфичность	85,71	49,21	58,73	68,25	63,49	77,78	77,78	0,00	25,4
-95% ДИ (Sp)	74,6	36,4	45,6	55,3	50,4	65,5	65,5	0,00	15,3
+95% ДИ (Sp)	93,3	62,1	71,0	79,4	75,3	87,3	87,3	5,7	37,9
Отношение правдоподобия (+LR)	3,33	1,22	1,83	0,27	1,50	2,47	3,29	0,73	1,26
-95% ДИ (+LR)	1,7	0,9	1,3	0,1	1,0	1,5	2,0	0,6	1,1
+95% ДИ (+LR)	6,4	1,6	2,5	0,6	2,2	4,1	5,3	0,8	1,5
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,61	0,77	0,42	1,34	0,71	0,58	0,34	-	0,24
-95% ДИ (-LR)	0,5	0,5	0,3	1,1	0,5	0,4	0,2	-	0,09
+95% ДИ (-LR)	0,8	1,1	0,6	1,6	1,0	0,8	0,5	-	0,6
+PV	80,3	59,9	69,1	24,7	64,8	75,1	80,1	47,2	60,6
-95% ДИ (PV)	66,1	48,6	58,3	10,4	52,2	62,0	69,1	38,2	51,4
+95% ДИ (PV)	90,4	70,6	78,6	44,8	76,0	85,5	88,5	56,4	69,3
- PV	57,2	51,6	66,3	37,9	53,5	58,5	70,3	0,00	77,3
-95% ДИ (-PV)	46,8	38,6	52,7	29,1	41,8	47,4	58,4	0,00	54,3
+95% ДИ (-PV)	67,2	64,4	78,2	47,3	64,9	69,0	80,5	15,8	92,3

Таблица 16. Показатели количественных параметров в УО и ПТП

Переменная	Коэффициент	Станд. ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
BI(УО)	0,29683	0,083115	12,7542	0,0004
DS (УО)	-18,36693	4,72904	15,08043	0,0001
DT/2 (ПТП)	0,040313	0,011919	11,4396	0,0007
GOF (ПТП)	-4,50138	1,33001	11,4547	0,0007

Таблица 17. Отношение шансов значимых количественных показателей КУУЗИ

Переменная	ОШ	ДИ (-95%)	ДИ (95%)
BI(узел)	1,346	1,143	1,58
DS (узел)	0,094	0,0001	1,897
DT/2 (паренхима)	1,041	1,017	1,066
GOF (паренхима)	0,011	0,0008	0,150

Критерий согласия Хосмера-Лемешова оказался на незначимом уровне ($p=0,0066$) при $\chi^2=19,5525$, $DF=7$. Мощность модели составила 80%.

Операционные характеристики для интегрированного количественного показателя так же были рассчитаны процедурой ROC-анализа, который выявил, что чувствительность модели КУУЗИ с использованием количественных характеристик составила 81,71%, специфичность - 80,95%. Площадь под характеристической кривой оказалась равной $0,85 \pm 0,03$ при стандартной ошибке 0,032 (95% ДИ от 0,781 до 0,904), при уровне значимости меньше 0,0001, ассоциативный критерий был больше 0,56, индекс Йодена - 0,63 (95% ДИ от 0,5 до 0,74), что указывало на хорошее качество интегрированной количественной модели. (таблица 18).

Таблица 18. Сводные операционные характеристики итогового количественного показателя КУУЗИ

Показатель	Сводные данные
Чувствительность	81,7
-95% ДИ (Se)	71,6
+95% ДИ (Se)	89,4
Специфичность	80,95
-95% ДИ (Sp)	69,1
+95% ДИ (Sp)	89,8
Отношение правдоподобия (+LR)	4,29
-95% ДИ (+LR)	2,6
+95% ДИ (+LR)	7,2
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,23
-95% ДИ (-LR)	0,1
+95% ДИ (-LR)	0,4
+PV	84,0
-95% ДИ (PV)	73,9
+95% ДИ (PV)	91,3
-PV	78,4
-95% ДИ (-PV)	66,6
+95% ДИ (-PV)	87,5

График зависимости «чувствительность - специфичность» (ROC-кривая) интегрированного количественного показателя представлен на рисунке 25.

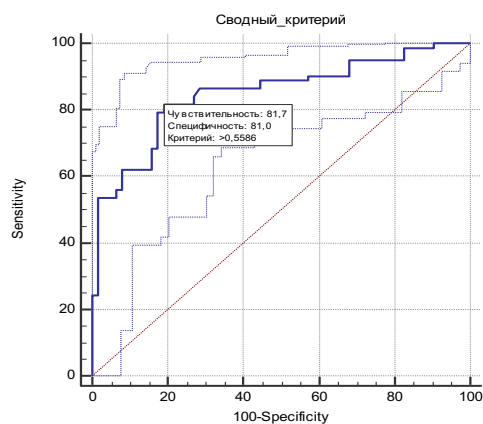


Рисунок 25. ROC-кривая прогностических возможностей интегрированного количественного показателя

По данным Yuan Z. и соавт. (2013) чувствительность, специфичность и точность параметрической (количественной) визуализации при КУУЗИ в опухолях МЖ составили 84,1%, 85,4% и 84,7% соответственно. По результатам, полученным в исследовании Wan C. и соавт. (2010), операционные характеристики количественного анализа были определены на следующем уровне: чувствительность - 80,9%, специфичность - 52,3%, точность - 80,9%. Young Mei Wang и соавт. (2016) в проведенном исследовании сообщили о низкой специфичности количественной модели - 31,7% [227, 240, 244].

При субъективной оценке количественных показателей КУУЗИ, с целью определения их возможностей в дифференциальной диагностике опухолей МЖ, не было выявлено универсального (ключевого) параметра, т.к., кроме многообразия вариантов строения микроциркуляторного русла в опухолевом узле, на параметры КУУЗИ оказывают влияние дополнительные факторы, часто непосредственно не связанные с морфологией процесса.

На основании данных, полученных в нашем исследовании, можно констатировать, что применение количественной оценки КУУЗИ повышает способность ультразвуковой диагностики в выявлении различий между

злокачественными и доброкачественными опухолевыми процессами, а также предоставляет диагностическую информацию о характере поражения МЖ.

3.3. Комплексная оценка полученных данных (с учетом качественных и количественных показателей)

После проведенного комплексного анализа качественных и количественных показателей с применением логистической регрессии выявлены значимые качественные показатели КУУЗИ: «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания ЭКП. Критерии «однородность», «интенсивность накопления», «отличие размеров в В-режиме», «наличие окружающих сосудов и дефектов перфузии» были исключены. Среди количественных параметров после проведения логистической регрессии выделен показатель DS в УО, характеризующий перфузионные данные о скорости вымывании ЭКП (wash-out), а в ПТП - показатели DT/2 и коэффициент GOF.

При логарифмическом правдоподобии сводной нулевой модели равной 198,52; $\chi^2=127,78$; уровне значимости $p<0,0001$ и DF=2 с Cox & Snell $R^2=0,59$. Сводные данные по качественным и количественным параметрам, а также ОШ качественных и количественных предикторов представлены в таблице 19.

Таблица 19. Сводная модель по качественным и количественным показателям КУУЗИ

Переменная	Коэффициент	Станд. ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>	ОШ	ДИ (-95%)	ДИ (95%)
Качественные критерии	6,320	1,0612	35,477	<0,0001	555,82	69,45	4448,43
Количественные критерии	4,397	1,185	13,776	0,0002	81,17	7,96	827,46

При определении критерия согласия Хосмера-Лемешова $\chi^2=22,9$ и DF=7, $p=0,0018$. Итоговая мощность модели (коэффициент конкордации) составила

90,34%, что говорит о высоких диагностических возможностях комплексного использования качественно-количественной модели КУУЗИ.

Расчет операционных характеристик для интегрированного качественно-количественного показателя проводился процедурой ROC-анализа, полученные операционные характеристики представлены в таблице 20. По результатам проведенного анализа площадь под ROC-кривой составила 0,96 при стандартной ошибке равной 0,017 с 95% ДИ от 0,915 до 0,986, ($p < 0,0001$). Индекс Йодена вычислен на уровне 0,88 (95% ДИ от 0,7962 до 0,9475).

Таблица 20. Сводные операционные характеристики сводного (качественно-количественного) показателя КУУЗИ

Показатель	Сводные данные
Чувствительность	96,34
-95% ДИ (Se)	89,7
+95% ДИ (Se)	99,2
Специфичность	92,06
-95% ДИ (Sp)	82,4
+95% ДИ (Sp)	97,4
Отношение правдоподобия (+LR)	12,14
-95% ДИ (+LR)	5,5
+95% ДИ (+LR)	28,2
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,04
-95% ДИ (-LR)	0,01
+95% ДИ (-LR)	0,1
+PV	93,7
-95% ДИ (PV)	86,1
+95% ДИ (PV)	97,9
-PV	95,4
-95% ДИ (-PV)	86,9
+95% ДИ (-PV)	99,1

Итоговые значения представлены в виде ROC-кривой (рис. 26). Таким образом, по результатам исследования чувствительность интегрированного (качественно-количественного) показателя составила 96,3%, специфичность -

92,1%, что говорит о высоком качестве модели с совместным использованием качественных и количественных параметров при проведении дифференциальной диагностики опухолей МЖ.

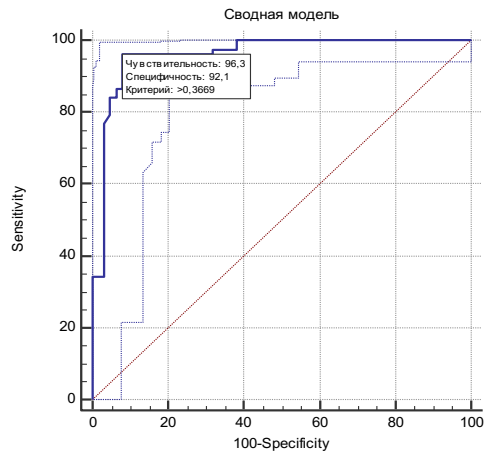


Рисунок 26. ROC-кривая сводной (качественно-количественной) модели КУУЗИ (чувствительность - 96,3%, специфичность - 92,1%)

В мета-анализе, опубликованном Huang R. и соавт. (2019), проанализированы исследования Miyamoto (2014), Xia (2014), Xian (2016), Yuan (2013). Средние показатели чувствительности КУУЗИ в целом составили 89% (95% ДИ 0,85 - 0,92), специфичности - 85% (95% ДИ 0,81-0,89), они схожи с диагностическими параметрами, представленными Wan C. и соавт. (2012): чувствительность, специфичность и точность итоговой качественно-количественной модели составили 83,0%, 88,6% и 85,7% соответственно. [136, 244].

В исследовании Jian Liu и соавт. (2014) точность качественно-количественной модели, в которую вошли качественные показатели «однородность», «размер образования при КУУЗИ», качественный индекс PI, составила 91,8%, площадь под характеристической кривой - 91,3%, что сопоставимо с диагностическими показателями нашего исследования. В итоге, при проведении КУУЗИ качественный анализ мог быстро и с высокой вероятностью помочь в уточнении характера поражения, при этом предсказательная способность

качественного анализа оказалась выше, чем при использовании количественных параметров [169].

В исследовании YoungMei Wang и соавт. (2016) после проведения ROC-анализа характеристическая кривая для качественной, количественной и качественно-количественной модели составила 0,897, 0,716, 0,903 соответственно. Была продемонстрирована невысокая эффективность модели КУУЗИ с количественными показателями в сравнении с качественной и интегрированной моделью. По данным Janu E. и соавт. (2020) качественный анализ, несмотря на его субъективность, оказался более эффективным в проведении дифференциальной диагностики опухолей МЖ, а сочетание количественного и качественного анализа не повысило прогностическую способность КУУЗИ. Результаты исследования Wan C. и соавт. (2012) также выявили высокую диагностическую эффективность качественного и комбинированного (качественно-количественного) анализа [139, 227, 244].

При анализе прогностической силы КУУЗИ оценивалась площадь под ROC-кривой, характеризующая эффективность методики: наиболее высоким оказался показатель у качественной (0,93) и интегрированной (качественно-количественной) модели (0,96). Площадь под кривой при ROC-анализе для количественной модели оказалась минимальной (0,85), что характеризовало эту модель как наименее прогностически ценную и диагностически эффективную.

Согласно полученным данным, при использовании эхографии в В-режиме и мультипараметричного УЗИ (СЭГ и доплеровские методики) была проведена оценка диагностической эффективности каждой примененной методики, для этого применена процедура ROC-анализа и созданы ROC-кривые с определением операционных диагностических характеристик, рассчитаны показатели чувствительности, специфичности и точности (табл. 21).

Таблица 21. Диагностическая эффективность методик ультразвуковой визуализации при выявлении и проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии МЖ

	В-режим	Мульти- параметрич. УЗИ (Вреж+СЭГ +доплер)	В-реж+КУУЗИ		
			Качест- венная модель	Количест- венная модель	Интегри- рованная модель
Чувствительность	78,7	81,1	92,68	81,7	96,3
Специфичность	76,2	80,1	87,3	80,6	92,1
Точность	77,5	80,6	89,9	81,3	94,2
AUC	0,74	0,83	0,93	0,85	0,96

Таким образом, по результатам анализа данных в нашем исследовании, модальностью с самой высокой чувствительностью в диагностике опухолевой патологии МЖ оказалась КУУЗИ. Как качественная, так и интегрированная модель, превосходили по чувствительности УЗИ в В-режиме на 13,98 и 17,6% соответственно; при сравнении с мультипараметрическим УЗИ чувствительность этих моделей КУУЗИ была выше на 11,58% и 15,2% соответственно.

По показателю специфичности качественная модель КУУЗИ превосходила В-режим на 11,1%, а интегрированная модель повышала показатели УЗИ в В-режиме на 16%. Также эти модели улучшали специфичность диагностики в сравнении с мультипараметрическим УЗИ на 7,2% и 12% соответственно.

Отдельное использование модели с количественными показателями не выявило значительных отличий по чувствительности в сравнении с использованием УЗИ в В-режиме и мультипараметрической эхографией (разница составила 3% и 0,6% соответственно). При сравнении специфичности количественной модели КУУЗИ с УЗИ в В-режиме разница составила 4,75%, а с мультипараметрическим УЗИ не было выявлено различий по диагностической ценности (увеличение специфичности на 0,85%).

При сравнении показателя точности методика КУУЗИ с применением качественно-количественных характеристик продемонстрировала наиболее высокие значения (94,2), наименьшая точность у эхографии в В-режиме (77,5).

При анализе прогностической силы методик ультразвуковой визуализации была проведена оценка и сравнение площади под ROC-кривой. Наиболее высоким оказался показатель методики КУУЗИ с использованием интегрированной (качественно-количественной) модели (0,96). Среди всех ультразвуковых методик наименее прогностически ценной для проведения дифференциальной диагностики УО МЖ оказалось УЗИ в В-режиме (0,742). ROC-кривые, полученные при проведении УЗИ в В-режиме, мультипараметрическом УЗИ с использованием методик СЭГ и доплеровских методик, а также интегральной модели КУУЗИ представлены на рисунке 27.

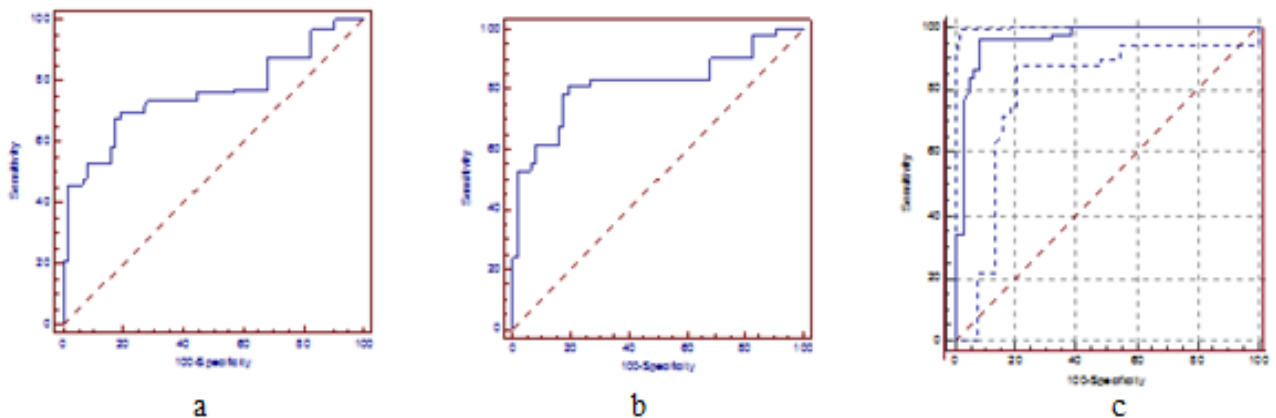


Рисунок 27. ROC-кривые методик ультразвуковой визуализации, примененных в исследовании для проведения дифференциальной диагностики УО МЖ (а - В-режим, б - мультипараметрическое УЗИ, с - интегральная модель КУУЗИ), отражающие диагностические возможности каждой модальности ($p < 0,05$)

В работах, посвященных КУУЗИ в маммологии, данные по диагностической ценности моделей КУУЗИ и ультразвуковым методикам в целом неоднозначны. Du J. и соавт. (2012) сообщили, что совместное использование УЗИ в В-режиме и КУУЗИ обеспечивает большую диагностическую эффективность, чем любой из этих методов по отдельности: чувствительность при этом составила 81,8%,

специфичность - 78,6%. Авторы пришли к выводу о том, что для более точной интерпретации полученных данных необходимо учитывать и некоторые ограничения методики КУУЗИ такие как: операторо-зависимость (для проведения качественного анализа важна высокая квалификация специалиста), длительность проведения исследования (начало перфузии зависит от сердечного выброса). Также сложности могут возникать из-за вариативности и индивидуального уровня базальной перфузии паренхимы МЖ, который зависит от менструального цикла, соблюдение осторожности при давлении датчиком на область интереса (опухолевые сосуды обычно более легко сжимаемы, и излишнее давление может снижать эффективность методики). Очевидным ограничением КУУЗИ для оценки параметров перфузии является получение информации из одного среза ROI [116].

В исследовании Ricci P. и соавт. (2007) КУУЗИ продемонстрированы типичные характеристики усиления при опухолевой патологии МЖ, включая кривые перфузии, которые сопоставимы с кривыми МРТ, поэтому методике УЗИ с контрастированием была дана высокая оценка как надежной модальности дифференциально-диагностического алгоритма [201].

По данным Kapetas P. (2019) использование комплексной ультразвуковой модели (сочетание УЗИ в В-режиме с КУУЗИ, СЭГ или ЦДК) показало самые высокие диагностические значения (среднее значение характеристической кривой 0,81 - 0,79, в сравнение с УЗИ в В-режиме 0,68, $p=0,0001$), а повышение точности диагностики привело к снижению ложно-положительных результатов и диагностических биопсий на 46,9% [145].

Таким образом, полученные в нашем исследования данные по качественным, количественным и интегрированным показателям, продемонстрировали способность методики КУУЗИ в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей МЖ, а также выявлено значительное улучшение показателей чувствительности и специфичности в сравнении с другими методиками ультразвуковой визуализации. Основываясь на этом заключении, возможно внедрение этой методики в диагностические алгоритмы у пациенток с опухолевой патологией МЖ.

3.4. Предложения по оптимизации алгоритма диагностического поиска у пациенток с опухолевой патологией молочной железы

Среди признаков, используемых в дифференциальной диагностике опухолей и прогностических факторов РМЖ, особое место занимает степень васкуляризации, уровень развития и плотность микрососудистого русла в УО МЖ. Для его оценки часто используются модальности дуплексного (триплексного) ультразвукового сканирования, которые имеют некоторые недостатки: неизбежные искажения доплеровского спектра (aliasing – эффект), фоновый шум с беспорядочным частотным сдвигом, зависимость от угла падения ультразвукового луча, высокая зависимость от движения окружающих структур, возникновение так называемых артефактов движения и «закрашивание» периваскулярных отделов. При проведении КУУЗИ возможно использовать не только качественные (субъективные), но и количественные (объективные) показатели для оценки параметров перфузии.

Использование качественных характеристик при КУУЗИ позволяет выделять УО в зависимости от однородности накопления ЭКП (однородное, неоднородное), интенсивности накопления ЭКП (гиперинтенсивные, изоинтенсивные и гипоинтенсивные), а также по скорости накопления и вымывания ЭКП (с быстрым, медленным и сопоставимым с окружающими тканями), что существенно влияет на мнение специалиста о характере процесса. Причиной сложности при проведении дифференциальной диагностики УО МЖ на основании их васкуляризации являются не только особенности кровоснабжения МЖ в целом, но и широкая вариативность ангиоархитектоники в УО различного морфологического строения [69]. В современном мультипараметрическом УЗИ применение контрастных препаратов позволяет не только оценить ангиоархитектонику УО на более высоком техническом уровне (в сравнении с доплеровскими технологиями), но и выявить особенности перфузии как в УО, так и ПТП, которые имеют свои морфофункциональные отличия при злокачественном процессе.

Применение КУУЗИ у пациенток с УО категории BI-RADS 3 с высокой вероятностью позволяет изменять категорию BI-RADS до категории 2 и избежать выполнения тонкоигольной пункции или core-биопсии с целью верификации процесса, при этом пациентке рекомендуется контрольное (динамическое) наблюдение через 6-12 мес. В случае определения признаков злокачественного процесса на базе признаков качественного и количественного анализа КУУЗИ категория BI-RADS повышается до категории 4 (BI-RADS 4), что требует обязательного проведения верификации. Включение КУУЗИ в алгоритм обследования при категории BI-RADS 4b, c, 5 позволяет получить дополнительные данные об особенностях перфузии, строения и размеров УО (распространенность опухолевого процесса), соответственно помогает хирургам точнее прогнозировать объем хирургического вмешательства или даже корректировать схему лечения, т.к. от точности измерения опухолевого образования зависит стадия РМЖ. Проведение КУУЗИ у пациенток с УО категории BI-RADS 6 также целесообразно как в предоперационном периоде в планировании объема хирургического вмешательства, так и у пациенток в процессе неoadьювантного лекарственного лечения до проведения хирургического этапа для оценки эффективности проводимой терапии (изменение размеров УО, оценка перфузии в УО и перитуморальных тканях (схема 1).

Таким образом, методика КУУЗИ позволяет значительно влиять на стратификацию УО по категориям системы BI-RADS и, соответственно, влиять на тактику ведения или схему последующего лечения.

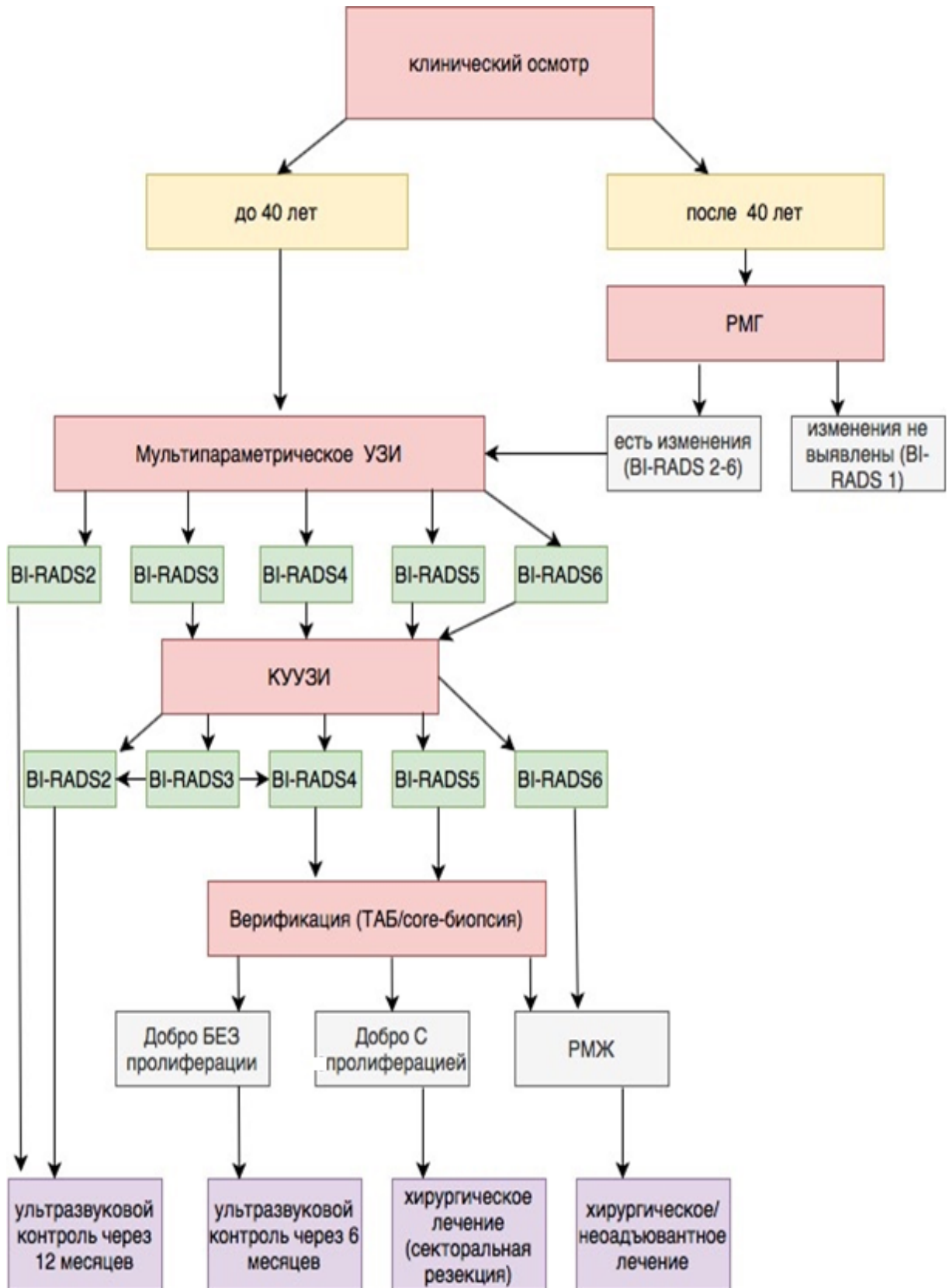


Схема 1. Диагностический алгоритм обследования пациенток с узловой патологией МЖ, включающий различные технологии лучевой и ультразвуковой визуализации, включая КУУЗИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ранней и дифференциальной диагностики опухолевой патологии МЖ остается чрезвычайно актуальной. Неуклонный рост РМЖ отмечается в большинстве стран мира. По данным ВОЗ в 2018 г. в мире выявлено около 2,1 млн. новых случаев злокачественных опухолей МЖ. В России также отмечается неблагоприятная тенденция и стабильный рост заболеваемости РМЖ: за 10 лет - увеличение на 43% (с 318,9 до 456,6 больных на 100000 населения). Также увеличивается смертность от РМЖ: в 2018г. РМЖ стал причиной смерти 627 тысяч женщин, летальность составила 3,2% [67].

Используемые в настоящее время методы лучевой диагностики не являются совершенными, этапность их применения также не всегда последовательна, экономически выверена и корректна. Общим ограничением для них является неоднозначность интерпретации результатов, связанная прежде всего с многообразием индивидуальных особенностей строения и морфологической структуры патологических изменений в МЖ. Необходимость совершенствования методов диагностики опухолей МЖ, внедрения современных модальностей и инноваций прежде всего ультразвуковой, лучевой диагностики крайне необходима и очевидна.

Ультразвуковые технологии визуализации, обладая рядом преимуществ, прежде всего благодаря своей доступности, отсутствию подготовки при исследовании, безболезненности, безопасности для пациента, неинвазивности и высокой эффективности, получили широкое распространение в диагностических алгоритмах при выявлении патологии МЖ. Ультразвуковая эхография высоко информативна при выраженной маммографической плотности, что делает его более востребованным при обследовании молодых женщин и пациенток с высокой плотностью МЖ. К основным ограничениям УЗИ относят: оператор- и аппаратозависимость, определенный субъективизм диагностической оценки полученного изображения, малую информативность при фиброзно-жировой инволюции МЖ, трудности визуализации микрокальцинатов и локальной тяжистой перестройки структуры паренхимы МЖ.

В маммологической практике продолжается процесс совершенствования и оптимизации диагностических алгоритмов, поиск новых высокоинформативных, доступных и экономически выверенных методов и технологий. Среди них одной из перспективных и многообещающих по своим функциональному диапазону является методика КУУЗИ, обладающая рядом преимуществ, важной составляющей мультипараметрического УЗИ в ранней и дифференциальной диагностике опухолевой патологии МЖ.

Небольшой клинический опыт применения КУУЗИ в России, неоднозначность литературных данных, отсутствие четких (особенно при количественном анализе) дифференциально-диагностических критериев, систематизации и выверенных комбинаций признаков (симптомокомплексов) опухолей МЖ при КУУЗИ, не позволяют достоверно оценить эффективность методики, сформулировать и систематизировать возможности, ограничения, показания и противопоказания к использованию этой методики, детализировать этапность проведения исследования, определить место в диагностических алгоритмах, сопоставить и сравнить с другими модальностями мультипараметрического УЗИ.

Необходимость решения поставленных вопросов определила цель настоящего исследования: изучить возможности ультразвукового исследования с контрастированием в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы. Для этого были поставлены следующие задачи: разработать методические приемы и оптимальную последовательность проведения ультразвукового исследования с контрастированием при исследовании молочной железы; определить диагностическую информативность качественных дифференциально-диагностических параметров ультразвукового исследования с контрастированием при выявлении узловых образований молочной железы; оценить диагностическую информативность количественных параметров эхоконтрастирования в доброкачественных и злокачественных новообразованиях и перитуморальной паренхиме молочной железы; сравнить диагностическую информативность интегрированной (качественно-количественной) модели

ультразвукового исследования с контрастированием с методиками эхографии без применения контрастирования при проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии молочной железы; уточнить роль и место ультразвукового исследования с контрастированием в диагностических алгоритмах обследования женщин с новообразованиями молочной железы.

Для решения поставленных задач проанализированы данные обследования 145 пациенток с опухолевой патологией МЖ, которые проходили обследование и лечение на базе отделений отдела визуальной диагностики, отделения патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Научная работа проведена в рамках Государственного задания «Ультразвуковое мультипараметрическое исследование с применением контрастных препаратов в диагностике заболеваний внутренних органов (контраст-усиленно ультразвуковое исследование) (УДК 616-079 Рег.№ НИОКТР АААА-А18-118053190011-2).

По данным морфологического заключения больные были разделены на 2 группы: 1 группа – пациентки со ЗНО (n=82) в возрасте 34 - 74 года (средний возраст 52,3 года), 2 группа - пациентки с доброкачественными УО МЖ (n=63), средний возраст 37,8 лет.

Исследование состояло из последовательных этапов.

На первом этапе проводилось УЗИ в В-режиме и с применением методик мультипараметрической эхографии (дуплексное (триплексное) сканирование, ультразвуковая СЭГ). Исследование проводилось на ультразвуковых аппаратах DC-8 и Resona 7 (Mindray, КНР), линейными датчиками с частотой 7,5 - 18 МГц.

На следующем этапе проводилось ультразвуковое исследование с контрастированием. Для проведения КУУЗИ МЖ использовали ЭКП гексафторид серы в объеме 2,4 мл на 1 исследование. Выявлено, что такой объем является оптимальным для получения качественных изображений, корректной дифференцировки количественных характеристик при разном объеме МЖ и размере опухоли независимо от массы тела, безопасным и хорошо переносимым для пациента. При проведении работы не отмечено ни одного осложнения.

Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере Resona-7 (Mindray, КНР) с опцией «Contrast», датчиками 7,5 – 18 МГц с использованием низкого механического индекса (0,06 - 0,07). Продолжительность одного исследования в среднем составляла 120-150 с. После окончания процедуры в режиме постобработки проводился анализ полученных фрагментов видеозаписи, с последующей оценкой качественных характеристик, количественных параметров, построением кривых «время - интенсивность», полученных из области интереса в опухолевом узле МЖ и ПТП на расстоянии 5 - 9 мм от визуализируемого края опухоли.

Оценка результатов КУУЗИ включала два последовательных этапа: первый - анализ качественных характеристик накопления, распределения и вымывания контрастного вещества в УО и окружающих тканях; на втором этапе проводился количественный анализ перфузионных параметров накопления и вымывания ЭКП в опухолевом узле и ПТП и оценка кривой «время-интенсивность» (ТИС-кривая).

Анализ полученных результатов КУУЗИ показал, что выраженность сосудистого компонента в УО МЖ достаточно вариативна и часто не вписывается в стандартные представления о сосудистом русле опухолей различного морфологического строения, изолированная оценка по определенному качественному или количественному показателю не гарантирует успех дифференциальной диагностики и требует комплексного анализа и трактовки полученных результатов и критериев мультипараметрического УЗИ.

Результаты анализа диагностических возможностей КУУЗИ показали высокую эффективность, позволяющую не только выявлять РМЖ на ранних стадиях, но и успешно проводить дифференциальную диагностику.

По качественным характеристикам накопления и распределения ЭКП, узловые образования МЖ оценивались по критериям: однородность, интенсивность, скорость накопления и вымывания контраста, четкость контуров, сравнение размеров узла с размерами в В-режиме, наличие или отсутствие дефектов перфузии, наличие и выраженность сосудов в ПТП.

При анализе качественных характеристик при РМЖ в 66 (80,5%) случаях выявлена неоднородность накопления ЭКП в УО, что связано с гетерогенным строением опухолевого узла, наличием зон некроза, дефицитом перфузии в центральных отделах опухоли. Доброкачественные УО МЖ в равной пропорции наблюдений демонстрировали различную однородность накопления ЭКП.

Интенсивность накопления ЭКП связана с выраженностью сосудистой сети. По этому качественному показателю в 67 случаях (81,7%) ЗНО выявлено интенсивное (гиперваскулярное) накопление ЭКП; доброкачественные УО в 34 (54%) случаев были изоваскулярными, в 10 (15,9%) наблюдениях отмечено интенсивное накопление ЭКП.

В итоге, контрастирование при РМЖ преимущественно было смешанным, быстрым (интенсивным) и неравномерным, в то время как при доброкачественных процессах чаще отмечалась умеренная интенсивность накопления ЭКП и большая вариативность по однородности накопления.

В 64 (78%) случаях ЗНО МЖ отмечалась быстрая скорость накопления ЭКП в фазу wash-in с небольшой вариативностью данных. В 56 (68%) наблюдениях в период wash-out зарегистрировано достаточно равномерное, более интенсивное (в сравнении с окружающей паренхимой МЖ) вымывание ЭКП. При анализе этих же качественных характеристик в доброкачественных новообразованиях МЖ была констатирована вариативность данных.

Исследование окружающих опухоль сосудов показало, что в 79 (96,3%) злокачественном и в 41 (65%) доброкачественном УО МЖ были визуализированы перитуморальные сосуды, что связано с увеличением периферической плотности микрососудистого русла по мере роста опухоли.

Для поиска достоверных показателей, которые необходимо использовать в каждом конкретном случае, была проведена процедура логистической регрессии, которая решала задачу анализа связи между несколькими независимыми переменными. По ее результатам значимыми предикторами, оказывающими мультипликативный эффект на точность окончательного заключения, оказались показатели: «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания» и

«наличие дефектов перфузии». После проведения статистического анализа прогностическая мощность модели составила 88,3%, что говорит о высоких диагностических возможностях включения в модель вышеперечисленных качественных показателей. Для оценки качества каждого качественного показателя была применена процедура ROC-анализа, на основе которого созданы ROC-кривые, определены операционные характеристики тестов. Наиболее информативными (с более высокими показателями чувствительности и специфичности) оказались параметры: «однородность», «интенсивность», «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания» ЭКП.

По результатам ROC-анализа интегрированного показателя по качественным параметрам КУУЗИ: чувствительность составила 92,7%, специфичность - 87,3%, площадь под ROC-кривой - 0,93, что говорит о высоком качестве модели, хороших прогностических возможностях, позволяющих проводить дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного процесса в МЖ.

При проведении количественного анализа оценивались показатели, заложенные в программное обеспечение ультразвукового сканера (программа Contrast QA): индекс соответствия (Goodness of Fit, GOF), интенсивность фона (Base Intensity, BI), время появления контрастного усиления (Arrival Time, AT, с), наклон при подъеме (Ascending Slope, AS, дБ/с), время максимума (Time to Peak, TTP, с), максимум интенсивности (Peak Intensity, PI, дБ), время полувыведения (DT/2, с), скорость снижения контрастного усиления (Descending Slope, DS, дБ/с) и площадь под кривой (Area under the curve, AUC, дБ/с). Полученные цифровые значения индексов из УО и ПТП МЖ автоматически формировались в таблицах для определения дифференциально-диагностических критериев, в последующем проводилось построение ТИС-кривых, отражающих зависимость «время - интенсивность».

В результате анализа количественных параметров с использованием двустороннего *t*-теста для независимых выборок были получены средние значения, максимальные и минимальные значения параметров в УО и ПТП МЖ.

Оценка количественных характеристик накопления и выведения ЭКП при ЗНО имела достоверные отличия от таковых при доброкачественных новообразованиях по всем учитываемым показателям ($p < 0,05$), за исключением индекса АТ. Данные большинства количественных показателей в ЗНО оказались достоверно выше (GOF $0,84 \pm 0,01$, BI $9,3 \pm 0,34$, AS $0,4 \pm 0,04$ дБ/с, PI $14,72 \pm 0,43$ дБ, DS - $0,11 \pm 0,01$ дБ/с, AUC $1019,88 \pm 37,21$ дБ/с) средних значений, полученных из доброкачественных УО (GOF $0,77 \pm 0,02$, BI $8,05 \pm 0,38$, AS $0,22 \pm 0,02$ дБ/с, PI $11,73 \pm 0,48$ дБ, DS - $0,59 \pm 0,01$ дБ/с, AUC $834,75 \pm 39,75$ дБ/с); данные показателей ТТР и DT/2 оказались выше в доброкачественных образованиях ($17,9 \pm 1,47$ с, $46,79 \pm 1,26$ с), чем в ЗНО ($12,18 \pm 0,67$ с, $39,87 \pm 1,24$ с). ТИС-кривая при РМЖ отличалась более быстрым (коротким) промежутком ТТР, более выраженным (высоким) показателем PI, более быстрым периодом полувыведения ЭКП (DT/2).

В ходе исследования было установлено, что «пик контрастирования» (ТТР) наступает быстрее в злокачественных опухолях (среднее значение - $12,2$ с); в доброкачественных УО - медленнее (18 с), с большим разбросом величин. С позиции оценок шкалы значений характеристической кривой параметр ТТР в опухолях МЖ является хорошим диагностическим тестом ($0,75$), что свидетельствует о средней мощности модели использования этого показателя в дифференциальной диагностике.

Среднее значение показателя PI в ЗНО МЖ составило $14,7$ дБ, в доброкачественных УО - $11,7$ дБ, разброс показателей был одинаковым в обеих группах пациентов. Ориентируясь на шкалу значений площади под характеристической кривой, можно утверждать, что PI в опухолях МЖ является тестом с высокой чувствительностью ($81,7\%$) и невысокой специфичностью ($55,56\%$). Среднее значение DT/2 в доброкачественных опухолях также было достоверно выше, чем в ЗНО из-за тех же особенностей микроциркуляторного русла.

Оценка количественных показателей ПТП в случае злокачественного процесса МЖ выявила более быстрое время накопления ЭКП - 27 с (при доброкачественном процессе - $30,3$ с), более длительную циркуляцию ЭКП в

перитуморальных сосудах, его последующее медленное вымывание ($DT/2 - 54$ с) в сравнении с ПТП при доброкачественном процессе ($DT/2 - 42,6$ с), что сопоставимо с показателями в опухолевом узле.

Выявленная невысокая специфичность количественных параметров КУУЗИ (менее 80%) заставляет с осторожностью относиться к результатам КУУЗИ при изолированном использовании отдельных параметров при проведении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований МЖ.

Вычисление ОШ определило достоверный набор количественных показателей, оказывающих непосредственное влияние на точность окончательного заключения: в УО МЖ - VI «интенсивность фона» и DS «скорость снижения контрастирования» (wash-out) и показатели в ПТП- $DT/2$ «период полувыведения» и «показатель соответствия» GOF. Мощность модели количественных параметров при совместном использовании этих параметров составила 80%.

Операционные характеристики для интегрированного количественного показателя так же были рассчитаны процедурой ROC анализа, который выявил, что чувствительность модели с использованием количественных характеристик равна 82%, специфичность - 81%. Площадь под характеристической кривой составила 0,85, что указывало на хорошее качество модели.

После проведенного анализа качественных и количественных показателей КУУЗИ с применением логистической регрессии выявлены значимые качественные признаки: «четкость границ», «скорость накопления», «скорость вымывания ЭКП» и количественные параметры: показатель DS в УО, характеризующий перфузионные данные о скорости вымывании ЭКП (wash-out), в ПТП - показатели $DT/2$ и коэффициент GOF. Логарифмическое правдоподобие сводной модели равно 198. Итоговая мощность комбинированной (качественно-количественной) модели (коэффициент конкордации) составила 90,3%.

Расчет операционных характеристик для интегрированного (качественно-количественного) показателя проводился процедурой ROC анализа. По его результатам площадь под ROC- кривой составила 0,96. По результатам анализа

чувствительность интегрированного показателя составила 96,34%, специфичность-92,06%. Исследование показало, что КУУЗИ является эффективной модальностью в диагностике опухолей МЖ, позволяющей не только качественно, но и количественно оценивать особенности микроциркуляторного русла и перфузии, что имеет ключевое значение в проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии МЖ.

При анализе диагностической эффективности методик ультразвуковой визуализации при проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии МЖ модальностью с самой высокой чувствительностью оказалось КУУЗИ. Как качественная, так и интегрированная модель, превосходили по чувствительности УЗИ в В-режиме на 14% и 17,6% соответственно; при сравнении с мультипараметрическим УЗИ чувствительность этих моделей КУУЗИ была выше на 11,6% и 15,2% соответственно.

По показателям специфичности качественная модель КУУЗИ превосходила УЗИ в В-режиме на 11,1%, а интегрированная модель повышала диагностическую эффективность УЗИ в В-режиме на 16%. Также качественная и качественно-количественная модели КУУЗИ улучшали специфичность диагностики в сравнении с мультипараметрическим УЗИ на 7,2% и 12% соответственно. Количественная модель КУУЗИ не выявила значительного улучшения показателей чувствительности и специфичности в сравнении с мультипараметрическим УЗИ при проведении дифференциальной диагностики УО МЖ, а повышение этих диагностических параметров в сравнении с УЗИ в В-режиме было незначительным.

По показателю точности методика КУУЗИ с применением качественно-количественных характеристик продемонстрировала наиболее высокие значения (94,2%). Наименьшая точность у модальности «УЗИ в В-режиме» (77,5%).

При анализе прогностической силы методик ультразвуковой визуализации была проведена оценка и сравнение площади под ROC-кривой. Наиболее высоким оказался показатель методики КУУЗИ с использованием интегрированных (качественно-количественных) переменных (0,96), что характеризовало ее как наиболее надежную диагностическую модальность при проведении

дифференциальной диагностики. Наименее прогностически ценной оказалась модальность УЗИ в В-режиме (0,74).

Развитие методик визуализации, связанных с определением и оценкой степени перфузии, создание ультразвуковых сканеров для новых модальностей логично привели к появлению и внедрению в практическое здравоохранение методики КУУЗИ, позволяющей получать интегральную оценку кровотока, микроваскуляризации в патологическом очаге и окружающих тканях. На сегодняшний день это динамично развивающаяся технология, данные по применению ЭКП в диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний разных локализаций постоянно накапливаются и совершенствуются. В связи этим, важным является изучение возможности включения КУУЗИ в алгоритмы визуальной диагностики при различной патологии МЖ на современном этапе развития маммологии. Одновременно, по нашему мнению, КУУЗИ не может рассматриваться как альтернативная модальность и замена классической эхографии в маммологической практике, а имеет перспективы исключительно как составная часть мультипараметрической ультразвуковой диагностики.

Усовершенствование алгоритмов с введением этой модальности в практику повышает точность ультразвукового метода в дифференциальной диагностике опухолевой патологии МЖ, что позволяет снизить количество ложноположительных результатов, уменьшить количество неоправданных биопсий, снизить экономические затраты комплексной диагностики. Технология информативно полно и точно позволяет оценивать местную распространенность опухолевого процесса при РМЖ, что помогает онкологам в планировании комплексного лечения данной патологии, а хирургам - в уточнении объема операции и границ резекции МЖ.

ВЫВОДЫ

1. Методика ультразвукового исследования с контрастированием – эффективная технология дифференциальной диагностики новообразований молочной железы. Статистически значимыми качественными параметрами ультразвукового исследования с контрастированием для дифференциальной диагностики новообразований молочной железы являются: четкость границ (чувствительность 79,27%, специфичность 63,41%), скорость накопления эхоконтрастного препарата (чувствительность 78,05%, специфичность 80,95%), скорость вымывания эхоконтраста (wash-out) из узлового образования (чувствительность 68,29%, специфичность 95,24%), наличие дефектов перфузии ($p<0,05$). Чувствительность качественной модели составила 88,28%, специфичность - 92,7%.
2. Диагностически значимыми количественными параметрами в узловом образовании являются: GOF, BI, AS, TTP, PI, DT/2, DS, AUC; в перитуморальной паренхиме: GOF, DT/2 ($p<0,05$). Чувствительность количественной модели составила 81,71%, специфичность - 80,95%.
3. Чувствительность качественно-количественной модели ультразвукового исследования с контрастированием составила 96,3%, специфичность - 92,1%. Использование методики ультразвукового исследования с контрастированием в диагностических комплексах достоверно повышает чувствительность ультразвукового исследования в В-режиме с 78,7 до 96,3%, специфичность - с 76,2 до 92,1% ($p<0,05$).
4. Выполнение ультразвукового исследования с контрастированием у пациенток с опухолевой патологией молочной железы повышает точность эхографии в В-режиме с 77,5%, а мультипараметрического ультразвукового исследования с 80,6% до 94,2% ($p<0,05$), что позволяет включить данную методику в диагностический алгоритм у пациенток с патологией молочной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ультразвуковое исследование с контрастированием - простая в выполнении и легко воспроизводимая методика, обладающая высокой эффективностью при проведении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований молочной железы; ее выполнение возможно как в специализированных центрах, так и на поликлиническом уровне при условии наличия эхоконтрастного препарата и оборудования учреждения ультразвуковым аппаратом с опцией для проведения и оценки эхоконтрастирования (Contrast QA), ультразвуковой сканер должен быть настроен на низкий механический индекс (0,06 - 0,07).
2. Для получения информативного результата следует применять рекомендуемую методику с определенной этапностью: болюсное введение готовой суспензии с ЭКП внутривенно через свободный конец периферического катетера с безинтервальным (не более 2 с) введением физиологического раствора натрия хлорида через дополнительный инъекционный порт. Достаточный объем вводимой суспензии с гексафторидом серы для получения качественных изображений- 2,4 мл. Во время проведения исследования являются важными стабильная фиксация выбранной плоскости сканирования в течение всего исследования и минимальная компрессия на зону исследования.
3. Для повышения точности исследования рекомендуется использовать как качественные параметры, так и количественные характеристики, определяемые не только в узловом образовании, но и в перитуморальной паренхиме молочной железы (GOF, BI, AS, TTP, PI, DT/2, DS, AUC; в перитуморальной паренхиме: GOF, DT/2 ($p < 0,05$)). При проведении дифференциальной диагностики узловых образований молочной железы по количественным показателям следует применять анализ перфузии (TIC-анализ).

4. Рекомендуется включение методики ультразвукового исследования с контрастированием в диагностический алгоритм при выявлении узловой патологии в молочной железе (чувствительность - 96,3%, специфичность – 92,1%), что позволяет ограничиться динамическим наблюдением без выполнения инвазивных вмешательств у пациенток с узловыми образованиями категории BI-RADS 2-3.
5. Применение методики КУУЗИ возможно не только у пациенток с узловыми образованиями молочной железы категории BI-RADS 2-4 для проведения дифференциальной диагностики, но и у пациенток с категорией BI-RADS 5-6, что позволяет более точно оценить размеры и распространенность опухолевого поражения на дооперационном этапе или в процессе проводимого лекарственного лечения рака молочной железы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДИ - доверительный интервал
- ЗНО - злокачественное новообразование
- КУУЗИ - контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)
- ЛУ - лимфатический узел (лимфатические узлы)
- МЖ - молочная железа (молочные железы)
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- ОШ - отношение шансов
- ПТП - перитуморальная паренхима
- РМЖ - рак молочной железы
- РМГ - рентгеновская маммография
- СЭГ - соноэластография (ультразвуковая эластография)
- УЗИ - ультразвуковое исследование (эхография)
- УО - узловое образование
- ФА - фиброаденома
- ЦДК - цветовое доплеровское картирование
- ЭК- энергетическое картирование
- ЭКП- эхоконтрастный препарат
- AS - Ascending Slope – скорость нарастания интенсивности контрастного усиления (дБ/с)
- AT - Arrival Time - количественный показатель КУУЗИ, характеризующий начало нарастания интенсивности контрастного усиления (с)
- BI - Base Intensity, количественный показатель КУУЗИ, характеризующий фоновую интенсивность в отсутствие контрастного вещества
- AUC - Area under the curve - площадь под кривой «время-интенсивность»
- BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System- стандартизированная шкала оценки результатов, полученных при УЗИ, РМГ и МРТ
- DCIS - ductal carcinoma in situ - неинвазивный протоковый рак
- DS - Descending Slope - скорость снижения интенсивности контрастного усиления (дБ/с)
- DT/2 - время полувыведения контрастного препарата (с)
- GOF - Goodness of Fit - показатель степени соответствия кривой, количественный показатель КУУЗИ
- PI - Peak Intensity - максимальная интенсивность контрастного усиления (дБ)
- ROI - region of interest, зона интереса
- ТИС-кривая - time-intensity curve - кривая «время-интенсивность»
- ТТР - Time to Peak – время достижения пика контрастного усиления (с)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, С. Ю. Морфогенетические потенции коммуникационных систем при дисплазиях и фиброаденомах молочной железы/ С.Ю.Абросимов, А.Е. Доросевич, О.А. Голубев //Архив патологии. - 1996. - № 3. - С. 33-37.
2. Аскерова, Н.Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.13/ Н.Н. Аскерова.- М., 2019. - 119 с.
3. Бусько, Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы/ Е.А. Бусько// Радиология – практика.- 2017.- №4 (64).- С. 6-17.
4. Высоцкая, И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни / И.В.Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2009. - №1-2. - С.44-46.
5. Высоцкая, И.В. Клинические рекомендации российского общества онкомамологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез/ И.В. Высоцкая, В. П.Летягин, В.Г.Черенков [и др.] //Опухоли женской репродуктивной системы.- 2016.-12(3).-С.43-52.
6. Высоцкая, И.В. Современные возможности диагностики патологии молочных желез / И. В. Высоцкая, Н. В. Заболотская, В. П. Летягин, К. П. Лактионов, К. А. Чубарова, Н. В. Левкина // Опухоли женской репродуктивной системы-М., 2015.- № 5.-С. 18-26.
7. Гажонова, В.Е. Скрининг рака молочной железы: состояние проблемы и пути решения/ В.Е.Гажонова, Н.Н.Виноградова, А.В.Зубарев // Кремлевская медицина. Клинический вестник.-2018.-т.№3.-С.6-11.
8. Гажонова, В.Е. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы/ В.Е.Гажонова В.Е., М.П.Ефремова, Е.А. Дорохова// РМЖ.- 2016. -N5. С. 321-324.

9. Гришина, К.А. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы/ К.А.Гришина, Т.А.Музаффарова, В.А.Хайленко, А.В. Карпучин// Опухоли женской репродуктивной системы.- 2016.- 12(3) С.36-42.

10. Должиков, А.А. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты/ А.А.Должиков, М.И.Чурноусов, П.М.Быков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», -2010.- №4. С.148-155.

11. Доросевич, А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост: актовая речь / А.Е. Доросевич. - Смоленск, 2007. - 44с.

12. Еремин, Е.В. Программно-аппаратный комплекс для ультразвуковой эластографии биологических тканей/ Е.В Еремин, Е.М. Тиманин //Тезисы докладов VI научной конференции по радиофизике.-Н. Новгород: ИПФ РАН. -2002. - С. 379-381.

13. Ермолицкий, Н. М. Эхография с контрастированием: теоретическое приложение или практическая необходимость? (обзор литературы)/ Н.М.Ермолицкий // Проблемы здоровья и экологии. - 2014. - №2 (40).-С.31-35.

14. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. - М., 2017.-170с.

15. Зубарев, А.В. Применение эхоконтрастных препаратов в клинике и перспективы синхронизации УЗИ, КТ- и МРТ-изображений (собственный опыт и обзор литературы) / А.В.Зубарев, А.А.Фёдорова, В.В.Чернышев [и др.] // Медицинская визуализация.- 2015.- №1.- С.94-114.

16. Кабин, Ю.В. Применение ультразвуковой технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPurge) в диагностике рака молочной железы/ Ю.В. Кабин, А.И. Громов, В.В. Капустин // Диагностика и практика. - 2011. - №6. - С.47.

17. Карпова, М.С. Алгоритм лучевой диагностики рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.12/ Карпова М.С.- М., 2015.-132 с.

18. Коган, И.Ю. Васкуляризация паренхимы молочных желёз у женщин с фиброзно-кистозной болезнью /И.Ю.Коган, М.О. Мясникова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Том. LVI, спец.вып. - С.159.

19. Коган, И.Ю. Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии / Коган И.Ю., Белоусова О.Н., Асеева И.В. // Бюллетень Сибирской медицины. - 2005. - Том 4., прилож. 1. - С. 175

20. Комплексная лучевая диагностика очаговых поражений печени: метод. рекомендации № 98/198 / Л.А. Тютин, П.Г. Таразов, С.М. Березин [и др.]. - СПб., 1998. - С. 23.

21. Комяхов, А.В. Оценка эффективности неoadьювантной системной терапии рака молочной железы с помощью магнитно-резонансной томографии и сонографии: автореферат дис....кандидата медицинских наук: 14.01.12, 14.01.13/ А.В. Комяхов. - СПб., 2016. - 26 с.

22. Корженкова, Г.П. Опыт использования цифровой маммографии. / Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин// Радиология-практика. - 2009. - №6. - С. 42-48.

23. Корженкова, Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез/ Г.П.Корженкова// Опухоли женской репродуктивной системы.-2016.-№12(4).- С.10-16.

24. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: учебно-методическое пособие / В.П. Куликов, Л.Э. Шульгина, М.Л. Дическул [и др.]. - М. : Стром, 2011. - 512 с.

25. Куплевацкая, Д.И. Возможности стереотаксической биопсии под рентгеновским контролем в диагностике непальпируемого рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук:14.01.19/ Д.И.Куплевацкая.- СПб., 2004.- 203с.

26. Куплевацкая, Д.И. Сопоставление результатов рентгеновской цифровой маммографии и МРТ молочных желез с контрастным усилением в определении показаний к стереотаксической биопсии/ Д.И.Куплевацкая, Е.В Квятковская, В.В.Шаракова, О.В.Лукина//Лучевая диагностика и терапия.- 2015.-№(4).- С. 42-50.

27. Липницкий, Е.М. Профилактика рака молочной железы / Е.М. Липницкий // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2001. - №1. - С. 40-44.
28. Маммология: Национальное руководство / под ред. Харченко В.П., Рожковой Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 324 с.
29. Маммология: Национальное руководство / Рос. Асоц. маммологов; под ред.: А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Гэотар-Медиа, 2019. - 491 с.
30. Микушин, С.Ю. Возможности рентгенологического и автоматизированного ультразвукового томосинтеза в диагностике заболеваний молочной железы: диссертация ... канд. мед. наук :14.01.13 //С.Ю. Микушин. - Обнинск, 2020.- 119 с.
31. Митина, Л.А. Лучевая диагностика патологии молочных желез с использованием системы BI-RADS/ В.И.Казакевич, Е.П.Фисенко, Н.В.Заболотская// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.- 2013.- №1(3).- С.17-19.
32. Митьков, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика: учеб. для вузов / В.В. Митьков. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Видар, 2011. - 720 с.
33. Митьков, В.В. Информативность ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике рака молочной железы / В.В. Митьков, К.А. Чубарова, Н.В. Заболотская, М.Д. Митькова// Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2014.-№1.- С.12-24.
34. Мнихович, М.В. Предрак и рак молочной железы: световая и электронномикроскопическая оценка экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и клеточного микроокружения / М.В.Мнихович, М.М.Тернов, В.Г.Мигляс // Патология.- 2011.- т.8.-№1.- С.36-41
35. Мнихович, М. В., Экстрацеллюлярный матрикс, ангиогенез и клеточное микроокружение при дисгормональных гиперплазиях, фиброаденомах и раке молочной железы (световое и электронно-микроскопическое исследование/М.В.Мнихович, М.М.Тернов// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. -2010. -№1, С. 30-37.

36. Мордвинов, Ю.П. Ультразвуковая диагностика непальпируемых образований молочной железы/ Ю.П. Мордвинов, В.И. Апанасевич, Д.Н. Королев// Человек и лекарство: Материалы IX Дальневосточного медицинского конгресса, приложение к Тихоокеанскому медицинскому журналу. -Владивосток: Медицина Дальнего Востока.- 2012.- №3.- 62-63.

37. Оксанчук, Е.А. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) в диагностике непальпируемых образований молочной железы с высокой плотностью тканей: диссертация ... канд.мед.наук: 14.01.13, 14.01.12 / Оксанчук Е.А. - М., 2017. 144 с.

38. Пальцев, М.А, Межклеточные взаимодействия: монография/ М.А.Пальцев, А.А.Иванов, С.Е.Северин// -М., Медицина. - 2003.-288 с.

39. Практическая маммология / под ред. М.И. Давыдова и В.П. Летягина. - М.: Практическая медицина, 2007. - 272 с.

40. Призова, Н.С. Методологические аспекты, результаты и перспективы скрининга рака молочной железы в крупном административном регионе: дис. канд. мед.наук. / Н.С. Призова. - М: 2014 - 114 с.

41. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 декабря 2019 г. №1032н «О внесении изменений в приложения №1, 2 и 3 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 г. №302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядок проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2019 № 56976).

42. Прилепская, В.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии/ В.Н. Прилепская, О.Б. Швецова// Гинекология. -2000. - Т. 2. - № 6. - С.201-204.

43. Прокопенко, С. П. Инвазивная рентгенорадиология в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний молочной железы/ С.П.Прокопенко// Вопросы онкологии.- 2000.- Т. 46, № 6.- С. 693-698.

44. Рожкова, Н. И. Высокие инвазивные технологии при комплексном клиничко-рентгено-сонографическом обследовании молочной железы/ Н.И.Рожкова, С.П.Прокопенко, О.Э.Якобс // Медицинская визуализация.- 2000. -№ 2.- С. 34-37.

45. Рожкова, Н.И. Лучевая диагностика в маммологии. Руководство для врачей / под ред. Н.И. Рожковой. - М.: СИМК, 2014.-128 с.

46. Рожкова, Н.И. Профилактика - приоритет клинической маммологии / Н.И. Рожкова, А.Д. Каприн.- М.: СИМК, 2015.- 185 с.

47. Рожкова, Н.И. Цифровая маммологическая клиника: технологии визуализации. / Н.И. Рожкова, В.А. Горшкова// Специальное Издательство Медицинских Книг. - 2013. - 153 с.

58. Рожкова, Н.И Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы. Диагностика и лечение: руководство для врачей. Под ред. В. А. Солодкого, Н. И. Рожковой. М.: Специальное изд-во мед.книг, 2012. 43 с.

59. Рожкова, Н.И. Интервенционные методики исследования при заболеваниях молочных желез/ Н.И.Рожкова, В.П.Харченко, Н.М.Фролов // Вестник рентгенологии и радиологии.- 1998.-№ 3.- С. 26-30.

60. Семиглазов, В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова с соавт. // Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. Санкт - Петербург. - 2013. - 234 с.

61. Семиглазов, В. В. Роль стереотаксической биопсии в диагностике непальпируемых форм рака молочной железы / В.В.Семиглазов, Ю.А. Фомин, А.Г.Веснин, В.Ф.Семиглазов // Актуальные вопросы маммологии: материалы Межрегион. науч.-практич. конф.- Барнаул, 2001.- С. 208-210.

62. Семинар по клинической маммологии /Под ред. академика М. И. Давыдова и проф. В. П. Летягина- М.: АБВ-пресс, -2006.- 104 с.

63. Сенча, А.Н. Методики ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы / А.Н. Сенча, Е.В. Евсеева, Д.А. Петровский, Ю.Н. Патрунов, Е.Д. Сергеева. – М.: Видар – 2011. – 144 с.

64. Сенча, А.Н. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов / А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Ю.Н. Патрунов, Э.И. Пеняева, А.В. Кашманова, Е.А. Сенча. - Москва: Издательский дом Видар. -М, 2015. - 144 с.

65. Ситко, Л.А. Структурно-функциональные взаимоотношения иннервации, кровообращения и гормональной регуляции на различных этапах маммогенеза в норме и патологии/ Л.А. Ситко, С.С. Степнов, В.М. Никонов [и др.] // Омский научный вестник.- 2003.-№24, приложение.- С.147.

66. Солодкий, В.А. Первый опыт томосинтеза для повышения диагностической эффективности заболеваний молочной железы. / В.А. Солодкий, Н.И. Рожкова, М.Л. Мазо // Лечащий врач. - 2012. - №11. - С. 25-27

67. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ Радиологии” Минздрава России.- 2018. -236 с.

68. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.- М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ Радиологии” Минздрава России. -2019. - 236 с.

69. Тимофеева, Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков: дис... д-ра мед.наук: 14.01.13/ Л.А.Тимофеева.-М., 2020.- 342 с.

70. Трофимова, Е.Ю. Ультразвуковая диагностика рака молочной железы / Е.Ю.Трофимова //Российский онкологический журнал.- 1997.- №6.- С.26-29

71. Труфанов Г.Е., Серебрякова С.В., Юхно Е.А. МРТ в маммологии. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 201 с.

72. УЗИ с эластографией в маммологии / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, Л. И. Иванов и др. - М. : ЭЛБИ-СПб., 2013. - 256 с.

73. Фисенко, Е. П. Изменения кровотока как критерий диагностики рака молочной железы// Ангиология и сосудистая хирургия.- 2009. -том15 №1.- С.33-98.
74. Фисенко, Е.П. Применение шкалы BI-RADS при ультразвуковом исследовании молочной железы / Е.П.Фисенко, Н.Н. Ветшева. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». - Вып. 4. - М., 2017. - 14 с.
75. Фомина, С.В. Ультразвуковое исследование печени с использованием эхоконтрастных препаратов на основе гексафторида серы: диссертация ... канд.мед.наук:14.01.13, 14.03.06/ С.В.Фомина . - Томск, 2017. - 115 с.
76. Харченко, В. П. Новейшие инвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы / В.П.Харченко, Н.И. Рожкова, С.П. Прокопенко, Е.В.Меских// Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии: Материалы 2-й Всерос. науч.-практич. конф. с международным участием.- М., 2003.- С. 157-165.
77. Хеден П. Энциклопедия пластической хирургии./ П.Хеден.- М.: АСТ Астрель, 2001.- 327 с.
78. Хоффер М. Компьютерная томография. Базовое руководство / М. Хоффер.// - М.: Мед. лит., 2006. - 208 с.
79. Шершнева, М.А. Роль и место современных радиологических и ультразвуковых технологий в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13/ Шершнева М.А. - Москва, 2016. - 22 с.
80. Al Mousa, D.S. How mammographic breast density affects radiologists' visual search patterns. / D.S.Al Mousa, P.C. Brennan, E.A. Ryan et al. // Academic Radiology. - 2014. - Vol. 21(11). - P.1386-1393.
81. Bai, M. Virtual touch tissue quantification using acoustic radiation force impulse technology: initial clinical experience with solid breast masses/ M.Bai M, L.Du, J.Gu [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine.- 2012.-Vol. 31(2).- P.289-94.
82. Bae, S.M. Breast cancer detected with screening US: reason a not detection at mammography / S.M. Bae, W.K. Moon // Radiology. - 2014. – Vol. 270(2). - P. 369-377.

83. Baker, J.A., Lo J.Y. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature/ J.A.Baker, J.Y.Lo // Academic Radiology.- 2011.-Vol.18(10).- P.1298-1310.
84. Baker, J.A. Breast Tomosynthesis. / J.A. Baker, J.Y. Lo. //Academic Radiology. - 2011. - Vol. 18(10). - P.1298-1310.
85. Balleyguier, C. New potential and applications of contrast-enhanced ultrasound of the breast: Own investigations and review of the literature/ C.Balleyguier, P. Opolon, M.C. Mathieu [et al.]// European Journal of Radiology.- 2009.- №69.- P. 14-23.
86. Bamber, J.C. Ultrasound elasticity imaging: definition and technology/ J.C.Bamber // European Radiology.- 1999. -Vol. 9 (3). P. 327-330.
87. Berg, W.A. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk/ W.A. Berg, Z.Zhang, D. Lehrer D [et al.] //JAMA.- 2012.- Vol. 307(13).- P.1394-1404.
88. Berg, W.A. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666/ W. A. Berg, A. I. Bandos, E. B. Mendelson, D. Lehrer, R.A. Jong, E.D. Pisano// Journal of the National Cancer Institute, Volume 108(4).- P.367.
89. Bertolotto, M. Renal masses with equivocal enhancement at CT: characterization with contrast-enhanced ultrasound/ M.Bertolotto, C.Cicero, R.Perrone, F.Degrassi [et al.] // American Journal of Roentgenology.-2015.-№ 204.-P. 557-65.
90. Blomley, M. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound/ M. Blomley, J.Cooke, E.Unger [et al.]// BMJ.- 2001.- Vol. 322 (7296).- P.1222-1225.
91. Blum, K.S. Use of contrast-enhanced spectral mammography for intramammary cancer staging: preliminary results/K.S. Blum, C. Rubbert, B.Mathys [et al.] //Academic Radiology.- 2014.-Vol.21.-P.1363-1369.
92. Boetes, C. Ductal carcinoma in situ and breast MRI/ C. Boetes, R.Mann // Lancet.-2007.-Vol. 370 (9586).- P. 459-460.
93. Bolondi, L. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice/L. Bolondi, J. Correas, R. Lencioni[et al.] // Digestive and Liver Disease.- 2007; Vol. 39 (2).- P. 187-195.

94. Boone, J.M. Dedicated breast CT: radiation dose and image quality evaluation / J.M. Boone [et al.] // Radiology. - 2001. – Vol. 221(3). P. 657- 67.
95. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries/ F.Bray, J.Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians.- 2018; №68(6).- P. 394-424.
96. Breslin, T.M. Trends in advanced imaging use for women undergoing breast cancer surgery/ T.M. Breslin, M. Banerjee, C.Gust, N.J.Birkmeyer// Cancer. - 2013.- Vol. 119. - P. 1251-1256.
97. Burns, P. Microbubble contrast for radiological imaging: Principles/ P.Burns, S.Wilson// Ultrasound quarterly.- 2006.- Vol. 22 (1).- P.5-13.
98. Dabbous, F.M. Burden and Morbidity of Breast Screening and Diagnostic Work up: Results from a Community Based Approach/ F.M. Dabbous// University of Illinois at Chicago. 2016.-Thesis.-103 p.
99. Cao, X.L. Contrast-enhanced ultrasound characteristics of breast cancer: correlation with prognostic factors/ X.L. Cao, W.Bao, S.G.Zhu [et al.]// Ultrasound in medicine and biology.-2014.-Vol. 40. -P. 11-17.
100. Cantisani, V. Prospective comparative evaluation of quantitative-elastosonography (Q-elastography) and contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of thyroid nodules: preliminary experience/ V. Cantisani, F.Consorti, A.Guerrisi [et al.]// European Journal of Radiology.-2013.-Vol.82.- P.1892-1898.
101. Caproni, N. Contrast-enhanced ultrasound in the characterization of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI/ N.Caproni, F.Marchisio, A.Pecchi [et al.]// European Radiology.- 2010.- Vol. 20.- P. 1384-1395.
102. Cho, N. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses/ N.Cho, W.K.Moon, H.Y.Kim// Journal of Ultrasound in medicine.- 2010.- Vol.29(1).-P. 1-7.
103. Chopier, J. Radiopathological correlations: masses, non-mass like enhancements and MRI-guided biopsy/ J.Chopier, C. Dratwa, M.Antoine [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging.-2014.-Vol.95(2). -P.213-225

104. Christoph, F. Dietrich Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS/Christoph F. Dietrich [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. -2020.- Vol.46(10).- P. 2579-2604.

105. Chubak, J. Cost of breast-related care in the year following false positive screening mammograms/ J. Chubak, D.M. Boudreau, P.A. Fishman, J.G. Elmore // *Med Care*. -2010.- Vol. 48(9).- P.815-20.

106. Ciatto, S. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study/ S. Ciatto, N. Houssami, D. Bernardi, F. Caumo, M. Pellegrin [et al.] // *The Lancet Oncology*. - 2013. - Vol. 14 (7). - P. 583 - 589.

107. Claudon, M. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver -update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS / M. Claudon [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. -2013.-Vol. 34(1).- P. 11-29.

108. Correas, J. M. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts/ J. M. Correas [et al.] // *European radiology*. - 2001. - Vol. 11(8). - P. 1316-1328.

109. 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.

110. Delorme, S. Colour Doppler sonography in breast tumours: an update / S. Delorme, I. Zuna, S. Huber et al. // *European Radiology*. - 1998. - Vol.8. - P. 189-193.

111. Dietrich, C. F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion/ Dietrich C. F. [et al.] // *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. - 2012. - Vol.33(4). - P. 344-351.

112. D'Onofrio, M. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and contrast-enhanced endoscopic ultrasound (ECEUS) for the differentiation of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis/ M. D'Onofrio [et al.]

//Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. - 2014. - Vol.35(6). - P. 515-521.

113. D'Onofrio, M. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas / M. D'Onofrio M. [et al.] //World journal of radiology. - 2010. - Vol. 2 (3). - P. 97.

114. Dromain, C. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results/ C. Dromain, F.Thibault, S.Muller [et al.] //European Radiology.- 2011.- Vol. 21.-P.565-74.

115. Du, J. Correlation of real-time gray scale contrast - enhanced ultrasonography with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression for assessment of angiogenesis in breast lesions/ J.Du, F.H.Li, H.Fang, J.G.Xia, C.X. Zhu // Journal of Ultrasound in Medicine.- 2008.- №27.- P.821-831

116. Du, J. Differentiating benign from malignant solid breast lesions: Combined utility of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in comparison with magnetic resonance imaging/ J.Du , L.Wang, C-F.Wan, J.Hua, H.Fang, J.Chen [et al.]// European Journal of Radiology.-2012.- Vol. 81(12).- P.3890-3899.

117. Duffy, S. W. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties/ S.W.Duffy [et al.] //Cancer.-2002.- Vol.95 (3).- P.458-469.

118. Elmore, J.G.Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations/ J.G.Elmore,M. B.Barton, V.M. Mocerri [et al.] // The New England Journal of medicine.- 1998.- Vol.338(16).- P.1089-96.

119. Eubank, W.B. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging/ W.B.Eubank, D.A. Mankoff // Seminars in nuclear medicine.- 2005. Vol. 35. P. 84 - 99.

120. Fallenberg, E.M. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size/ E.M.Fallenberg, C.Dromain, F.Diekmann [et al.] // European Radiology. - 2013.-Vol.24.-P.256.

121. Freer, P.E. Mammographic breast density: impact on breast cancer and implication for screening / P.E. Freer // RadioGraphics. - 2015. - №35. - P. 302-315

122. Frey, H. Real time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity/ H. Frey //Radiology.- 2003.- №43(10).- P.850-5.

123. Furman-Haran, E. Magnetic resonance imaging reveals functional diversity of the vasculature in benign and malignant breast lesions/ E.Furman-Haran, E. Schechtman, F. Kelcz [et al.] // Cancer. - 2005. - Vol. 104 (4). - P. 709-718.

124. Garcia –Manso, A. Study of the effect of breast tissue density on detection of masses in mammograms. /A. Garcia-Manso, C.J. Garcia-Orellana, H.M. Gonzalez-Velasco [et al.] // Computational and Mathematical Methods in Medicine - 2013.- P.2013:213794.

125. Gauthier, T. P. Perfusion quantification using dynamic contrast-enhanced ultrasound: The impact of dynamic range and gain on time-intensity curves/ T. P. Gauthier, M. A. Averkiou, E. L. S. Leen //Ultrasonics. - 2011. - Vol. 51 (1). - P. 102-106.

126. Giuseppetti, G.M.Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report/ G.M.Giuseppetti, A.Martegani, B.DiCioccio, S. Baldassarre // La Radiologia Medica.- 2005.- № 110.- P. 69-76.

127. Gruber, I. V. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer./ I. V. Gruber [et al.]// BMC Cancer.-2013.- № 13.- P.328

128. Guang, Y. Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue -enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis/ Y.Guang, H.Ding, A. Cai, Y. Huang // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.- 2011.- №137.- P.1595.

129. Guo, R. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review/ R. Guo, G. Lu, B. Qin, B.Fei// Ultrasound in medicine and biology.- 2018.-№44(1).-P. 37-70.

130. Halpern, E.J. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment/ E.J. Halpern, L.G. Gomella, F. Forsberg, P.A. McCue, E.J. Trabulsi. //Journal of Urology.- 2012.-Vol.188(5).- P.1739-1745.

131. Hansen, S. Angiogenesis in breast cancer. A comparative study of the observer variability of methods for determining microvessel density/ S.Hansen, D.A. Grabau, C.Rose [et al.] // *Laboratory Investigation*. - 1998. - Vol. 78. - P. 1563-1573.

132. Higgins, K.J. Vascular endothelial growth factor receptor-2 expression is induced by 17 (beta)-estradiol in ZR-75 breast cancer cells by estrogen receptor (alpha)/Sp proteins/ K.J. Higgins, S. Liu, M. Abdelrahim [et al.] // *Molecular Endocrinology*. - 2006. - Vol. 147. - P. 3285 - 3295.

133. Hofvind, S. Screening-detected breast cancers: discordant independent double reading in a population-based screening program. / S. Hofvind, B.M. Geller, R.D. Rosenberg, P. Skaane // *Radiology*. - 2009. - Vol. 253(3) - P.652-660

134. Houssami, N. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms / N. Houssami, L. Irwig, J.M. Simpson [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. - 2003. - Vol.180. - P. 935-940.

135. Howell, A. Risk determination and prevention of breast cancer / A. Howell, A. S. Anderson, R.B. Clarke, S.W. Duffy [et al.] // *Breast Cancer Research*.- 2014.- №.16.- P.446.

136. Huang, R. Comparative Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound and Shear Wave Elastography in Differentiating Benign and Malignant Lesions: A Network Meta-Analysis / R. Huang, L. Jiang, Y. Xu [et al.] // *Frontiers in Oncology*.- 2019.- №9.- P.102.

137. Huber, S. Effects of a microbubble contrast agent on breast tumors: computer-assisted quantitative assessment with color Doppler US-early experience/ S.Huber, T.Helbich, J.Kettenbach, W.Dock, I.Zuna // *Radiology*.-1998.-Vol.208(2). -P. 485-489.

138. Itoh, A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A.Itoh, E.Ueno, E.Tohno [et al.] // *Radiology*.- 2006.- №239(2).- P.341-50.

139. Janu, E. Prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasound of breast BI-RADS 3-5 lesions/ E. Janu, L. Krikavova, J.Little, K. Dvorak// *BMC Medical Imaging*.- 2020.-№ 20.- P.1-9.

140. Jiang, Y.X. Breast tumor size assessment: comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound/ Y.X.Jiang, H.Liu, J.B.Liu [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology*.- 2007.- №33.- P. 1873-1881.

141. 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, D.D. Dershaw, J.S.Sung [et al.] // *Radiology*. -2013.-Vol.266.-P.743-51.

142. Johnson, K. S. Suspicious Breast Lesions Detected at 3.0 T Magnetic Resonance Imaging/ K.S.Johnson, J. A. Baker, Sh. S. Lee, M.S. Soo // *Academic Radiology*.- 2012.- Vol. 19 (6).- P. 667-674.

143. Johnson, K. S. Cancellation of MRI Guided Breast Biopsies for Suspicious Breast Lesions Identified at 3.0 T MRI/ K.S. Johnson, J.A.Baker [et al.] // *Academic Radiology*.- 2013.- Vol. 20 (5).- P. 569-575.

144. Kamby, C. The pattern of metastases in human breast cancer: Influence of systemic adjuvant therapy and impact on survival/ C.Kamby, B. Ejlersten, J.Andersen [et al.] // *Acta Oncologica*. - 1988. - Vol. 27. - P. 715-719.

145. Kapetas, P., Quantitative Multiparametric breast ultrasound: Application of Contrast-Enhanced Ultrasound and Elastography leads to an improved differentiation of benign and malignant lesions/ P. Kapetas, P. Clauser, R.Woitek [et al.] // *Investigative Radiology*.- 2019.- Vol.54(5).- P. 257-264.

146. Kasahara, Y. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women/ Y.Kasahara, , M.Kawai, , I.Tsuji [et al.] // *Breast Cancer*.-2013.-№ 20.-P. 310-315.

147. Khokhlova, E. Real-time sonoelastography in differentiation of solid breast lesion. Abstracts from the 12th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology / E.Khokhlova, E.Lukyanova, N.Rozhkova, A.Zubarev// *Journal of Ultrasound in Medicine*.- 2009.- Vol.35(8).- P.153.

148. Klimonda, Z. Breast-lesions characterization using Quantitative Ultrasound features of peritumoral tissue/ Z.Klimonda, P. Karwat [et al.]// *Scientific Reports*.-2019.- № 9.-P.1-9.

149. Kobayashi, T. Screening of breast cancer by echography in cancer detection center / T. Kobayashi [et al.] // Ultrasonic examination of the breast.- 1983.-Wiley, New York.- P. 299-300.

150. Kolb, T.M. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations/ T.M.Kolb, J.Lichy, J.H. Newhouse// Radiology.- 2002.-Vol.225(1).-P.165-175.

151. Konofagou, E.E. Elastography: from theory to clinical applications/ E.E. Konofagou, J. Ophir, T.A. Krouskop, B.S. Garra// Summer Bioengineering Conference, Florida, 2003.

152. Koukourakis, M.I. Angiogenesis relates to estrogen receptor negativity, c-erbB-2 overexpression and early relapse in node-negative ductal carcinoma of the breast / M.I.Koukourakis, C.Manolas, G.Minopoulos [et al.] // International Journal of Surgical Pathology.-2003.-Vol.11(1).-P.29-34.

153. Krammer, J. Characteristics of axillary lymph nodes apparent on dynamic contrast-enhanced breast MRI in healthy women/ J. Krammer, D. Engel, J.Nissen, A. Schnitzer A. [et al.] // Clinical Imaging.- 2012.- Vol. 36 (4).- P. 249-254.

154. Kuhl, C.K. Dynamic image interpretation of MRI of the breast/ C.K.Kuhl, H.H. Schild // Journal of Magnetic Resonance Imaging. -2000. - Vol. 12. - P. 965-974.

155. Lacquement, M.A. Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System / M.A.Lacquement, D.Mitchell, A.B.Hollingsworth // Journal of the American College of Surgeons.- 1999.- Vol.189(1).- P.34-40.

156. Lalji, U.C. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria./ U.S.Lalji, C.R.Jeukens, I.Houben [et al.] //European Radiology.-2015.- Vol. 25.- P. 2813-2820.

157. Lalji, U. Contrast-enhanced dual-energy mammography: a promising new imaging tool in breast cancer detection/ U. Lalji, M. Lobbes //Womens Health.-2014.- №10.- P.289-298.

158. 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, I.P. Houben, R.Prevoš [et al.]// European Radiology.- 2016.- № 26.- P. 4371-4379.

159. 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] // European Radiology. - 2016. - № 26(1). - P. 4371-4379.

160. Lee, D.W. Resource use and cost of diagnostic workup of women with suspected breast cancer/ D.W. Lee, P.E. Stang, G.A. Goldberg, M.Haberman //The Breast Journal.- 2009.-Vol. 15(1).- P.85-92.

161. Lee, S.C. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Breast Masses: Adjunct Tool to Decrease the Number of False-Positive Biopsy Results/ S.C. Lee, H. Tchelepi, E. Grant [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine.- 2019.- Vol.38(9).-P. 2259-2273.

162. Lencioni, R. Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents / Ed. by R. Lencioni.- Springer, 2006. - 262 p.

163. Leutch, W. Teaching atlas of breast ultrasound. Thieme, Stuttgart. 1992. P. 67-81.

164. Li, J.J. The role of mammographic calcification in the neoadjuvant therapy of breast cancer imaging evaluation/ J.J.Li, C.Chen, Y.Gu, G.Di, J.Wu, G.Liu, Z.Shao // PLoS One. - 2014. - Vol.11. - P. 24-32.

165. Li, Q. Meta-Analysis: Contrast-Enhanced Ultrasound Versus Conventional Ultrasound for Differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions/ Q.Li, M.Hu, Z.Chen [et al.]// Ultrasound in Medicine and Biogogy.- 2018.- Vol. 44(5).- P.919-929.

166. Liu, J. Percutaneous contrast-enhanced ultrasound for localization and diagnosis of sentinel lymph node in early breast cancer/ J. Liu, X. Liu, J. He [et al.]// Scientific Reports.- 2019.-№9(1).-P.1-6.

167. Liu H., Jiang Y.X., Liu J.B. et al. Evaluation of breast lesions with contrast-enhanced ultrasound using the micro vascular imaging technique: Initial observations. Breast. 2008.-№ 17.-P. 532-539.

168. Liu, G. BI-RADS 4 breast lesions: could multi-mode ultrasound be helpful for their diagnosis?/ G.Liu, M.K.Zhang, Y.He, Y.Liu, X.R.Li [et al.] //Gland Surgery.- 2019.- Vol.8(3).- P. 258-270.

169. Liu, J. Comparative study of contrast-enhanced ultrasound qualitative and quantitative analysis for identifying benign and malignant breast tumor lumps/ J.Liu, Y.H.Gao, D.D.Li [et al.]// Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.- 2014.-Vol. 15(19).- P.8149-8153.

170. Lobbes, M. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications/ M.Lobbes, M.L.Smidt, J.Houwers [et al.] // Clinical Radiology.- 2013.- Vol.68.- P. 935-944.

171. Luczyńska, E. Contrast-enhanced spectral mammography: comparison with conventional mammography and histopathology in 152 women/ E.Luczyńska, S.Heinze-Paluchowska, S.Dyczek [et al.] // Korean Journal of Radiology.- 2014.-Vol.15.- P.689-696.

172. Luo, J. Contrast-enhanced ultrasound improved performance of breast imaging reporting and data system evaluation of critical breast lesions/ J.Luo, J.-D. Chen, Q. Chen, L.-X., G.Zhou [et al.] // World Journal of Radiology.-2016.- Vol 8(6). -P. 610-617.

173. Mandelson, M.T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M.T. Mandelson, N. Oestreicher, P.L. Porter [et al.] // Journal of the National Cancer Institute.- 2000.- Vol.92(13). -P.1081-1087.

174. Medical radiology. Diagnostic imaging and radiation. Contrast media in ultrasonography Basic principles and clinical applications/ A. L. Baert [et al.]; Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.- 2005.410 p.

175. Mehta, T.S. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma / T.S. Mehta, S. Raza, J.K. Baum // Seminars in Ultrasound, CT and MRI. - 2000. - Vol.21. - P. 297-307.

176. Milz, P. Evaluation of breast lesions by power Doppler sonography/ P. Milz, A. Lienemann, M.Kessler [et al.] // European Radiology.- 2001.- Vol.11.- P. 547-554.

177. Miyamoto, Y. Efficacy of Sonazoid (Perflubutane) for Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differentiation of Focal Breast Lesions: Phase 3 Multicenter Clinical Trial/ Y.Miyamoto, T., Ito, E.Takada, K.Omoto, T.Hirai, F.Moriyasu //American Journal of Roentgenology.- 2014.- Vol. 202(4). - P.400-407.

178. Moon, H. Therapeutic Ultrasound Contrast Agents for the Enhancement of Tumor Diagnosis and Tumor Therapy/ H.Moon, C.Yoon, T.W.Lee [et al.]// Journal of Biomedical Nanotechnology.-2015.- Vol.11(7).-P.1183-1192.

179. Morán, P. A survey of patient dose and clinical factors in a full field digital mammography system. / P. Morán, M. Chevalier, J.I. Ten [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. - 2005. - Vol.114 (1-3) - P. 375-379.

180. Morel, D.R. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging / D.R. Morel, I. Schwieger, L. Hohn [et al.] // Investigative Radiology. - 2000. – № 35 (1). - P. 80-85.

181. Morrow M. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. / M. Morrow, J. Waters, E. Morris // Lancet. - 2011. - Vol. 9805. - P.1804-1811.

182. National Cancer Institute (NCI). Cancer statistics. [Электронный ресурс]. 2016. Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.

183. Neal, C.H. Imaging of breast cancer - related changes after surgical therapy / C.H. Neal [et al.] // American Journal of Roentgenology. - 2014. – Vol. 202(2). - P. 675-683

184. Orel, S.G. MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience/ S.G.Orel, M.Rosen, C.Mails, M.D.Schnall// Radiology.- 2006.- Vol.238(1).-P. 54-61.

185. Orel, S.G. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience/ S.G.Orel, M.D.Schnell, R.W.Newman [et al.]// Radiology.- 1994.- Vol.193(1).-P. 97-102.

186. Park, A.Y. The utility of Micro Pure ultrasound technique in assessing grouped microcalcifications without mass on mammography / A.Y. Park [et.al] // Journal of Breast Cancer. - 2016. - Vol.19(1). - P.83-86.

187. Park, A.Y. A prospective study on the value of ultrasound microflow assessment to distinguish malignant from benign solid breast masses: association between ultrasound

parameters and histologic microvessel densities/ A.Y.Park, M.Kwon, O.H.Woo [et al.] // Korean Journal of Radiology.- 2019.- Vol.20(5).- P.759-772.

188. Petelska, A.D. The Effect of Contrast Medium SonoVue on the Electric Charge Density of Blood Cells/A.D.Petelska, J.R.Janica, J.Kotynska [et al.]// The Journal of membrane biology. -2012.- Vol.245(1), P.15–22

189. Peters, N.H. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET-randomised controlled trial/ N.H.Peters, S.van Esser, M.A.van den Bosch [et al.] // European Journal of Cancer. - 2011. - Vol.47. - P. 879-886.

190. Pilewskie, M. Magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed breast cancer: a review of the literature/ M.Pilewskie, T.A King // Cancer. - 2014. - Vol.15. - P. 2080-2089.

191. Pisano, E.D. American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial: objectives and methodology/E.D. Pisano, C.A.Gatsonis, M.J.Yaffe [et al.] //Radiology.- 2005.-Vol.236(2).- P.404-412.

192. Pisano, E.D. Diagnostic performance of digital versus film mammography in breast-cancer screening / E.D. Pisano [et al.] // The New England Journal of Medicine. - 2005. - №17. - P. 1773-1783.

193. 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. – Vol.246(2). - P.376-383.

194. Piscaglia, F. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications/ F. Piscaglia [et al.] //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. - 2012. - Vol. 33(1). - P. 33-59.

195. Piscaglia, F. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations / F. Piscaglia // Ultrasound in Medicine and Biology. - 2006. - №32. - P. 1369-1375.

196. Pitre-Champagnat, S. Dynamic contrast-enhanced ultrasound parametric maps to evaluate intratumoral vascularization/ S.Pitre-Champagnat, I.Leguierney, J.Bosq,

P.Peronneau, F.Kiessling, L.Calmels [et al.] // Investigative Radiology.- 2015.-№ 50.- P. 212-217.

197. Podo, F. The Italian multicentre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk/ F.Podo, F.Sardanelli, R. Canese [et al.] // Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.- 2002. - Vol. 21.- P. 115-124.

198. Poplack, S.P. Screening mammography: costs and use of screening-related services/ S.P. Poplack, P.A.Carney, J.E. Weiss, L.Titus-Ernstoff [et al.]// Radiology.- 2005.- Vol. 234(1).- P. 79-85.

199. Rafferty, E.A. Effect of age on breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography/ E.A.Rafferty, S.L.Rose, D.P.Miller [et al.]// Breast Cancer Research and Treatment.- 2017.- Vol.164(3).- P. 659-666.

200. Ribeiro-Silva, A. Vascular endothelial growth factor expression in the basal subtype of breast carcinomas/ A.Ribeiro-Silva, F.Ribeiro, S.Zucoloto // American Journal of Clinical Pathology. - 2006. - Vol.125. - P. 512-518.

201. Ricci, P. Benign and malignant breast lesions: efficacy of real time contrast-enhanced ultrasound vs. magnetic resonance imaging/ P.Ricci, V.Cantisani, L.Ballesio [et al.] // Ultraschall in der Medizin.- 2007.-№ 28.-P. 57-62.

202. Saadatmand, S. Cost- effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging/ S.Saadatmand, M.M.Tilanus-Linthorst, E.J.Rutgers [et. al.] // Journal of the National Cancer Institute. - 2013. - Vol.105. - P. 1314-1321.

203. Samani, A. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion technique based investigation of 169 samples/ A.Samani, J.Zubovits, D.Pleues // Physics in Medicine and Biology.- 2007.-Vol. 52(6).- P. 1565-76.

204. Schousboe, J.T. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness/ J.T. Schousboe, K.Kerlikowske, A.Loh, S.R.Cummings // Annals of Internal Medicine.- 2011.- Vol.155(1).- P.10-20.

205. Schlossbauer, T. Dynamic Breast MRI in the Course of Neoadjuvant Chemotherapy/ T.Schlossbauer, S.Sourbron, A.Scholz [et al.] // Academic Radiology.- 2010.- Vol. 17(4).- P. 441-449.

206. Schroeder, R.J. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions/ R.J.Schroeder, M.Bostanjoglo, J.Rademaker// European Radiology.- 2003.- Vol.13(1).-P.68-79.

207. Seely, J.M. Management of Breast Magnetic Resonance Imaging-Detected Lesions/ Seely J. M. // Canadian Association of Radiologists Journal. -2012.- Vol. 63(3).- P. 192-206.

208. Shumakova, T.A. Complex radiological diagnosis of a breast cancer at women after augmentation mammoplasty of silicone gel implants/ T.A.Shumakova, V.Y. Savello // Tumors of female reproductive system.- 2014.- №3.- P. 36-46.

209. Skaane, P. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in population-based Screening programme using independent double reading with arbitration / P. Skaane, A.L. Bandos, R. Gullien [et al.] // European Radiology.- 2013.- Vol. 23.- P.2061-2071.

210. Smith, R.A. The randomised trials of breast cancer screening what have we learned? / R.A. Smith, S.W. Duffy, R. Gabe [et al.] // Radiological Clinics of North America. - 2004.- Vol.42(5).- P.793-5.

211. Sobin, L.H TNM classification of malignant tumours / L.H. Sobin et al.// eds. 7th ed. NY: Springer-Verlag, 2010.

212. SonoVue International non-proprietary name: sulfurhexafluoride. Assessment report. Ed. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). UK: EMA, 2014.- P.1-33.

213. Stein, R.G. The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography - a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients/ R.G.Stein, D.Wollschläger, R.Kreienberg [et al.] // BMC Cancer.-2016.-№ 16.

214. Stolben, F. High-frequency breast ultrasound for the detection of microcalcifications and associated masses in BI-RADS-4a patients / F. Stolben [et al.] // *Anticancer Research*. - 2011. – Vol.31(8). - P. 2575-2581.

215. Stoutjesdijk, M.J. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer/ M.J.Stoutjesdijk, C.Boetes, G.J.Jager [et al.] // *Journal of National Cancer Institute*. - 2001. - Vol. 93. - P.1095-1102.

216. Stuhmann, M. Tumor vascularity of breast lesions: potentials and limits of contrast-enhanced Doppler sonography/ M.Stuhmann, R.Aronius, M.Schietzel // *American Journal of Roentgenology*.- 2000.-Vol.175(6).- P. 1585-1589.

217. Szabó, B.K. Correlation of contrast-enhanced ultrasound kinetics with prognostic factors in invasive breast cancer /B.K.Szabó, A.Saracco, E.Tánczos [et al.]// *European Radiology*.- 2013.- Vol.23(12).- P.3228-3236.

218. Szabo, B.K. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria/ B.K.Szabo, P.Aspelin, M.K.Wiberg [et al.] // *Acta Radiology*.- 2003.-№ 44.-P. 379-386.

219. Tang, LA multicenter study of a contrast-enhanced ultrasound diagnostic classification of breast lesions/ L.Tang, Y.Chen, Z.Du [et al.]// *Cancer Management Reserch*.-2019.-№11.- P.2163-2170.

220. Thibault, F. Digital breast tomosynthesis versus mammography and breast ultrasound: a multi reader performance study/ F.Thibault, C.Dromain, C.Breucq [et al.]// *European Radiology*.- 2013.- Vol. 23(9).- P.2441-2449.

221. Thomassin-Naggara, C. Diffusion-weighted MR imaging of the breast: Advantages and pitfalls/ C.Thomassin-Naggara, J.De Bazelaire Chopier [et al.]// *European Journal of Radiology*.- 2013.- Vol. 82(3).- P. 435-443.

222. Turnbull, L. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial/ L.Turnbull, S.Brown, I.Harvey [et al.] // *Lancet*. - 2010. - Vol. 375. - P. 563-571.

223. Uematsu, T. Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of

breast cancer / T. Uematsu // Breast Cancer Research and Treatment. - 2008. - Vol. 112(3). - P. 461-74.

224. van Esser, S. Accuracy of contrast-enhanced breast ultrasound for preoperative tumor size assessment in patients diagnosed with invasive ductal carcinoma of the breast/ S. van Esser, W.B. Veldhuis, R.van Hillegersberg [et al.] // Cancer Imaging.- 2007.-№7.- P. 63-68.

225. Vlahiotis, A. Analysis of Utilization Patterns and Associated Costs of the Breast Imaging and Diagnostic Procedures After Screening Mammography/ A.Vlahiotis, B.Griffin, A.T.Stavros, J.Margolis // Clinico Economics and Outcomes Research.- 2018.- №10.- P.157-167.

226. Wagai, T. Screening of breast cancer by echography / T. Wagai, M. Tsutsumi // Ultrasound and cancer. Excerpta Medica, Amsterdam. - 1983. - P. 315-322.

227. Wang, Y. Qualitative, quantitative and combination score systems in differential diagnosis of breast lesions by contrast-enhanced ultrasound/ Y. Wang, W. Fan, S. Zhao, K. [et al.] //European Journal of Radiology.- 2016.- №85.- P.48-54.

228. Watanabe, T. Multicenter Prospective Study of Color Doppler Ultrasound for Breast Masses: Utility of Our Color Doppler Method/ T.Watanabe, S. Kaoku, T.Yamaguchi [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. -2019.- Vol.45(6).- P.1367-1379.

229. Wen, Q. Ultrasound contrast agents and ultrasound molecular imaging / Q. Wen, S. Wan, Z. Liu [et al.]//Journal of Nanoscience and Nanotechnology.- 2014.- Vol.14(1).- P.190-209.

230. Weismann, C. Breast sonography - 2D, 3D, 4D ultrasound or elastography?/ C.Weismann, C.Mayr, H.Egger, A.Auer A. // Breast Care (Basel).-2011.- Vol 6(2).-P. 98-103.

231. Weiss, A. Calcifications on mammogram do not correlate with tumor size after neoadjuvant chemotherapy/ A.Weiss, K.C.Lee, Y.Romero, E.Ward, Y.Kim, H.Ojeda-Fournier, J. Einck, S.L. Blair // Annals of Surgical Oncology. - 2014. -Vol. 21. - P.10-33.

232. Weskott, H-P. Contrast enhanced ultrasound / H-P. Weskott. - 1st edition. Bremen: UNI-MED, 2011. 198 p.

233. Xiao, X., Diagnosis of sub-centimetre breast lesions: combining BI-RADS-US with strain elastography and contrast-enhanced ultrasound- a preliminary study in China/ X. Xiao, Q. Jiang, , H. Wu [et al.]// *European Radiology*.- 2017.-№27.-P. 2443.

234. Xiao, X. Breast Contrast-Enhanced Ultrasound: Is a scoring system feasible? A Preliminary Study in China/ X. Xiao, B.Ou, H.Yang [et al.]/ *PLoS One*.-2014.- Vol. 9 (8).- e105517.

235. Xiao, X. Incorporating Contrast-Enhanced Ultrasound into the BI-RADS Scoring System Improves Accuracy in Breast Tumor Diagnosis: A Preliminary Study in China/ X. Xiao, L. Dong, Q. Jiang, X. Guan, H. Wu, B. Luo// *Ultrasound in medicine and biology*.-2016.-Vol.42(11).-P. 2630-2638.

236. Xu, H-X. The current status of contrast-enhanced ultrasound in China/ H-X. Xu, M-D. Lu // *Journal of Medical Ultrasonics*.-2010.-Vol.37(3).- P.97-106.

237. Xu, P. Breast non-mass-like lesions on contrast-enhanced ultrasonography: Feature analysis, breast image reporting and data system classification assessment/ P.Xu, M.Yang, Y.Liu, Y.P.Li, H.Zhang, G.R.Shao // *World Journal of Clinical Cases*.- 2020.- Vol. 8(4).- P.700-712.

238. Yamaguchi, K. Decision making for breast lesions initially detected at contrast-enhanced breast MRI/ K.Yamaguchi, D.Schacht, C.A.Sennett [et al.] // *American Journal of Roentgenology*.- 2013.- Vol. 201(6).- P. 1376-1385.

239. Yang, W. Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions/W.Yang, P.J. Dempsey // *Radiologic Clinics of North America*.- 2007.-№45.- P.845-861.

240. Yuan, Z. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound parametric imaging in breast tumors/ Z.Yuan, J.Quan, Z.Yunxiao, C.Jian, H.Zhu, G.Liping// *Journal of Breast Cancer*.- 2013.-Vol.16(2).- P. 208-213.

241. Zhang, W. Non-Mass Breast Lesions on Ultrasound: Feature Exploration and Multimode Ultrasonic Diagnosis. /W.Zhang, X.Xiao, X.Xu [et al.]// *Ultrasound in Medicine and Biology*.- 2018.- Vol.44(8).-P.1703-1711.

242. Zhao, H. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the differentiation of malignant and benign breast lesions/ H. Zhao, R. Xu, Q. Ouyang, L. Chen, B. Dong, Y. Huihua //European Journal of Radiology.- 2010.-№73.- P. 288-293.

243. Zhao, L. Using the area ratio to differentiate between benign and malignant breast lesions: ultrasound strain elastography versus contrast enhanced ultrasound/ L. Zhao, Z. Lei [et al.]// Journal of Medical Imaging and Health Informatics///- 2019.- Vol. 9(14).- P. 744-749.

244. Wan, C. Evaluation of breast lesions by contrast enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis/ C.Wan, J.Du, H.Fang, F.Li, L.Wang // European Journal of Radiology.- 2012.- Vol.81(4).-P.444-450.