

Бикеев Юрий Васильевич

Оптимизация диагностики узловых образований молочной железы с использованием ультразвукового исследования с контрастированием

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сенча Александр Николаевич

Официальные оппоненты:

-доктор медицинских наук, профессор **Синюкова Галина Тимофеевна**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, заведующий отделением - врач ультразвуковой диагностики.

-доктор медицинских наук **Фисенко Елена Полиектовна**, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В.Петровского», лаборатория ультразвуковой диагностики, главный научный сотрудник.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 29 » марта 2021 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, Москва, улица Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России (117997, ГСП-7, Москва, улица Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.mncrr.ru.

Автореферат разослан «___» февраля 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции по распространенности и смертности среди онкологических заболеваний в мире. Последние десятилетия отмечается увеличение числа женщин как со злокачественными, так и доброкачественными новообразованиями молочной железы (МЖ), 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 [Каприн А.Д., 2019; Рожкова Н.И., 2015; A.Howell, 2014; M.T.Mandelson, 2000]. Несмотря на заметные успехи в лечении опухолевой патологии данной локализации сохраняется актуальным вопрос не только ранней, но и дифференциальной диагностики.

Трудности дифференциальной диагностики злокачественных новообразований молочной железы (ЗНО) обусловлены многообразием и схожестью диагностических критериев (за счет невысоких показателей специфичности, большого количества ложноположительных результатов), отсутствием единого подхода к клинико-диагностической оценке результатов применения методов лучевой визуализации, что приводит к проведению значительного количества биопсий, выполнение, которых можно было избежать, увеличению сроков обследования, изменению тактики, неблагоприятным исходам лечения и к психоэмоциональному напряжению пациенток на всех этапах диагностического поиска [N.Caproni, 2010; A.Vlahiotis, 2018].

С 2014г. в Российской Федерации прошел регистрацию и начал внедряться в диагностическую практику эхоконтрастный препарат (ЭКП) второго поколения серы гексафторид, в связи с чем представляется актуальным проведение комплексного анализа возможностей его применения в диагностике опухолевой патологии МЖ [J.M.Correas, 2001; L.Tang, 2019; F.Piscaglia, 2012].

Несмотря на многообещающие результаты исследований, подчеркивающих информативность ультразвукового исследования с эхоконтрастированием

(КУУЗИ), специалисты часто оценивают возможности методики неоднозначно, подчеркивая отсутствие разработанных количественных и стандартных качественных показателей, позволяющих с высокой степенью достоверности проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований МЖ [F.Piscaglia, 2012].

Судя по публикациям в международной литературе, посвященным ультразвуковому исследованию с контрастированием в маммологической практике, можно сделать вывод о нарастающем интересе к данной инновационной технологии эхографии и актуальности темы дифференциальной диагностики опухолей МЖ с применением ЭКП. К сожалению, работы, посвященные этой теме в России, единичны.

Остаются нерешенными вопросы отсутствия четких качественных и количественных показателей, позволяющих проводить дифференциальную диагностику опухолевых заболеваний МЖ, возможности внедрения методики в алгоритмы комплексного обследования при выявлении очаговой патологии в МЖ.

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 диагностической эффективности при проведении ультразвукового исследования с контрастированием в дифференциальной диагностике 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, что 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 проведенного исследования 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); прекурсе «Проблема предрака молочной железы» III Национального научно-образовательного Конгресса «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» 11 февраля 2019г. (Москва); XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2020» 18 сентября 2020г. (Москва); XXI научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 30 сентября 2020г. (Москва), 1-ом Национальном междисциплинарном конгрессе «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста» 22 октября 2020г. (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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проанализированы данные комплексного обследования 145 пациенток с опухолевой патологией МЖ. По данным морфологического заключения больные были разделены на 2 группы: 1 группа – РМЖ (n=82), средний возраст 52,3 года, 2 группа - пациентки с доброкачественными УО (n=63), средний возраст 37,8 лет.

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

Второй этап включал проведение КУУЗИ. Для исследования использовали ЭКП гексафторид серы, приготовленный по инструкции производителя, в объеме 2,4 мл на 1 исследование. Нами было 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 проводилось на ультразвуковом сканере Resona 7 (Mindray, КНР), с использованием низкого механического индекса (0,06-0,07). В среднем продолжительность одного исследования составила 120-150 с. После окончания процедуры в режиме постобработки проводился анализ полученных фрагментов видеозаписи, с последующей оценкой качественных параметров, количественных характеристик, построением кривых «время-интенсивность», полученных из области интереса в опухолевом узле МЖ и ПТП на расстоянии 5-9 см от визуализируемого края опухоли.

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, поэтому изолированная оценка по какому-то определенному качественному или количественному показателю не гарантирует успех дифференциальной диагностики и требует комплексного анализа и трактовки полученных результатов и критериев.

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

При анализе качественных характеристик при РМЖ в 66 (80,5%) случаях выявлено неоднородное накопление ЭКП в УО, что связано с гетерогенным строением опухолевого узла, наличием зон некроза и дефицитом перфузии в центральных отделах узла. 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 накопление ЭКП (гиперваскулярное УО); доброкачественные УО в 34 (54%) случаях были изоваскулярными, в 10 (15,9%) наблюдениях отмечено интенсивное накопление ЭКП.

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

В 64 (78%) случаях ЗНО МЖ отмечалась быстрая скорость накопления ЭКП в фазе wash-in с небольшой вариативностью данных. В 56 (68%) наблюдениях в фазу вымывания (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 значительная вариативность данных.

Исследование окружающих опухоль сосудов показало, что в 79 (96,3%) злокачественных 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. 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 и определены операционные характеристики тестов: наиболее информативными (с более высокими показателями чувствительности и специфичности) оказались «однородность», «интенсивность», «четкость границ», «скорость накопления» и «скорость вымывания» КП.

По результатам ROC-анализа интегрированного показателя по качественным параметрам чувствительность составила 92,7%, специфичность - 87,3%. Площадь под ROC-кривой составила 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, c), 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 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 МЖ и перитуморальных тканях.

Оценка количественных характеристик накопления и выведения ЭКП в УО при злокачественном процессе имела достоверные отличия от таковых при доброкачественных новообразованиях ($p < 0,05$). Ими оказались все учитываемые показатели за исключением параметра АТ (таблица 1).

Таблица 1. Статистический анализ количественных показателей в доброкачественных ($n=63$) и злокачественных УО МЖ ($n=82$)

Показатель		Среднее значение	$\pm 95\%$ ДИ	Минимум	Максимум	p
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	
АТ, c	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, c	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, c	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±39,75	755,27-914,22	187,34	2131,39	0,001
	Злок.	1019,88±37,2	945,85-1093,9	347,14	1646,08	

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 $0,84\pm0,01$, BI $9,3\pm0,34$, AS $0,4\pm0,04$ дБ/с, PI $14,72\pm0,43$ дБ, DS - $0,11\pm0,01$ дБ/с, AUC $1019,88\pm37,21$ дБ/с) средних значений, полученных из доброкачественных УО (GOF $0,77\pm0,02$, BI $8,05\pm0,38$, AS $0,22\pm0,02$ дБ/с, PI $11,73\pm0,48$ дБ, DS - $0,59\pm0,01$ дБ/с, AUC $834,75\pm39,75$ дБ/с); данные показателей TTP и DT/2 оказались выше в доброкачественных образованиях ($17,9\pm1,47$ с, $46,79\pm1,26$ с), чем в ЗНО ($12,18\pm0,67$ с, $39,87\pm1,24$ с).

ТИС-кривая при РМЖ отличалась более быстрым (коротким) промежутком TTP, более выраженным (высоким) показателем PI и более быстрым периодом полувыведения ЭКП (DT/2) (рисунок 1).

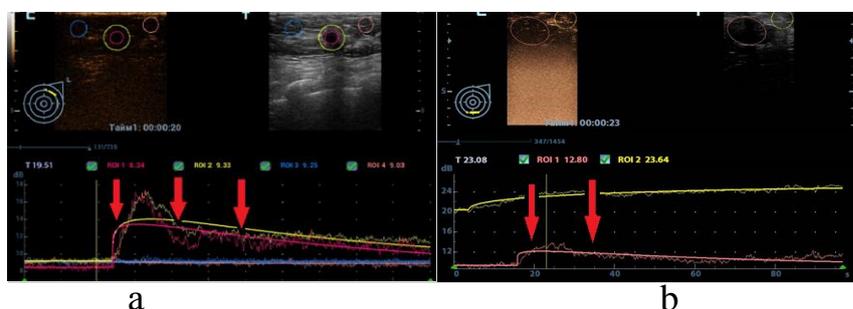


Рисунок 1. ТИС-кривые (кинетика контрастирования) в ЗНО (а) и доброкачественном УО МЖ (б)

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

Среднее значение показателя PI в ЗНО оказалось равным 14,7дБ, в доброкачественных УО - 11,7 дБ, разброс показателей был одинаковым в обеих группах. 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 (55,6%). Среднее значение DT/2 в доброкачественных опухолях также было достоверно выше, чем в злокачественных образованиях из-за тех же особенностей микроциркуляторного русла. Графическое отражение ROC-кривых для этих показателей приведено на рисунке 2.

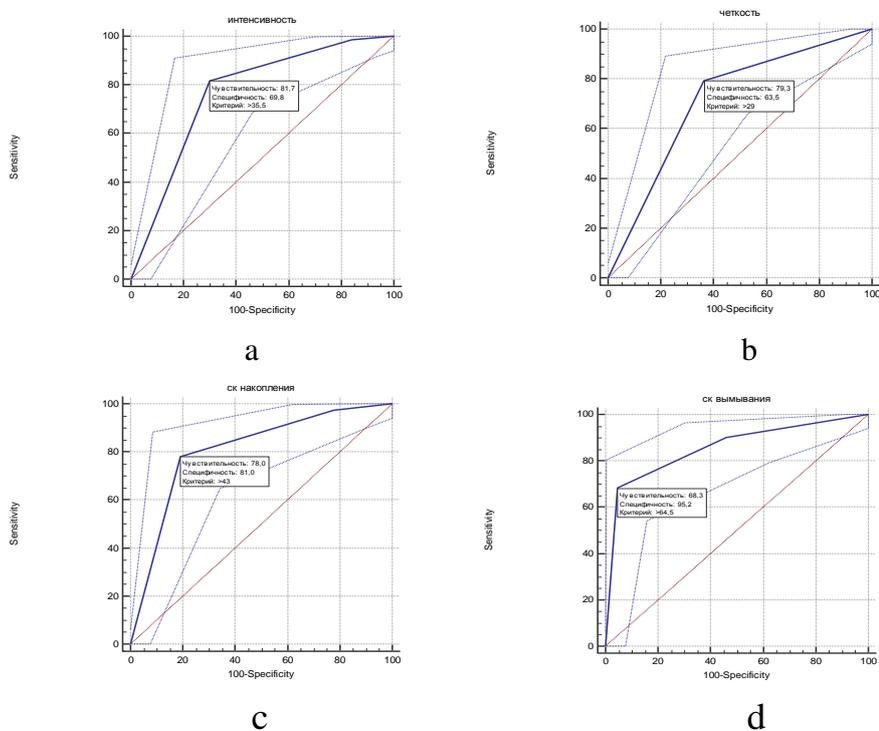


Рисунок 2. ROC-кривые прогностических возможностей качественных показателей в опухолях МЖ. а - «интенсивность накопления ЭКП», б - «четкость границ» с - «скорость накопления ЭКП» в опухолях МЖ, d - «скорость вымывания ЭКП»

Оценка количественных показателей ПТП в случае злокачественного процесса МЖ выявила более быстрое время накопления ЭКП - 27с (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 (таблица 2).

Слабой стороной КУУЗИ является невысокая специфичность большинства количественных параметров (менее 80%), что заставляет с осторожностью относиться к результатам КУУЗИ при изолированном использовании отдельных параметров при проведении дифференциальной диагностики злокачественных доброкачественных новообразований МЖ.

Таблица 2. 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	921,2-1085,3	277,78	2806,18	

Вычисление отношения шансов определило достоверный набор количественных показателей, оказывающих непосредственное влияние на точность окончательного заключения, выявлено два показателя в УО МЖ: VI «интенсивность фона» и DS «скорость снижения контрастирования» и два показателя в ПТП: DT/2 «период полувыведения» и «показатель соответствия» GOF, мощность количественной модели 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 высокое качество модели.

После проведенного анализа качественных и количественных показателей с применением логистической регрессии выявлены значимые качественные признаки УЗИ с контрастированием: «четкость границ», «скорость накопления» и «скорость вымывания ЭКП» и количественные параметры: показатель DS в УО, характеризующий перфузионные данные о скорости вымывании ЭКП, а в ПТП – показатели DT/2 и коэффициент GOF.

Логарифмическое правдоподобие сводной модели равно 198. Итоговая мощность интегрированной 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. В итоге анализа чувствительность интегрированного показателя составила 96,3%, специфичность - 92,1%. 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 важное значение при проведении дифференциальной диагностики опухолевой патологии МЖ.

При анализе методик ультразвуковой визуализации чувствительность была значительно выше при сравнении качественной и интегрированной модели как с УЗИ в В-режиме, так и с мультипараметрическим УЗИ (для качественной модели- 13,98% и 11,58%, для интегрированной модели- 17,6% и 15,2% соответственно), по показателям специфичности определена такая же тенденция: для качественной модели- 11,1%, 7,2%, для интегрированного показателя- 15,9%, 12,0% соответственно. Количественная модель КУУЗИ не выявила значительного

улучшения показателей чувствительности и специфичности в сравнении с мультипараметрическим УЗИ, а повышение этих диагностических параметров в сравнении с серошкальным режимом 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» (таблица 3).

Таблица 3. 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		
			Качественная модель	Количественная модель	Интегрированная 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

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 оказалось УЗИ в серошкальном режиме (0,74) (рисунок 3).

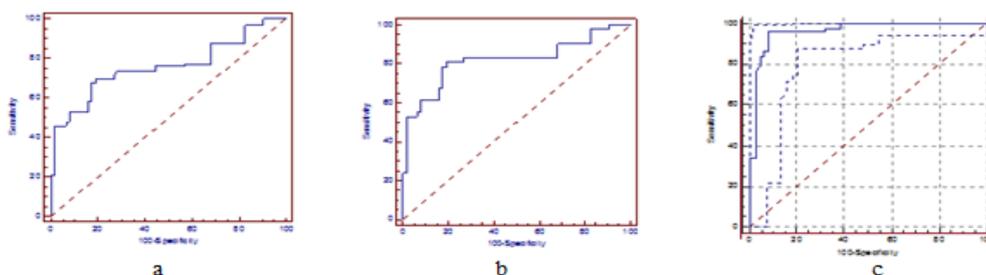


Рисунок 3. ROC-кривые методик ультразвуковой визуализации, примененных в исследовании для проведения дифференциальной диагностики УО МЖ. а - В-

режим, b - мультипараметрическое УЗИ, с - интегральная модель КУУЗИ, отражающие диагностические возможности каждой модальности ($p < 0,05$)

Развитие методик, связанных с определением и оценкой перфузии, создание ультразвуковых сканеров для новых модальностей эхографии логично привели к появлению КУУЗИ, позволяющему получать интегральную оценку кровотока (перфузии) 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 с этим, важным является изучение возможности включения КУУЗИ в алгоритм визуальной диагностики при 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.

Применение КУУЗИ у пациенток с УО категории BI-RADS 3 с высокой вероятностью позволяет изменять категорию BI-RADS до категории 2 и избегать выполнение тонкоигольной аспирационной 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, с, 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)

Таким образом, методика КУУЗИ продемонстрировала высокие диагностические возможности при проведении дифференциальной диагностики новообразований МЖ, а ее применение в алгоритмах маммологических пациентов повысило точность ультразвукового метода.

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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сенча, А.Н. Ультразвуковые контрасты в эхографии/ А.Н.Сенча, Е.А.Сенча, Э.И.Пеняева, Е.П.Федоткина, Ю.В.Бикеев, Л.А.Тимофеева// Практическая медицина.- 2018.- № 1(112).- С. 74-80.
2. Бикеев, Ю.В. Качественный анализ ультразвукового исследования с применением контрастного препарата в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы/ Ю.В.Бикеев, А.Н.Сенча,

- В.В.Родионов, Л.Б.Шубин, Е.А.Сенча// Медицинская визуализация.- 2019.- №1.- С.87-96.
3. Сенча, А.Н. Ультразвуковое исследование с контрастированием в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы/ А.Н.Сенча, Ю.В.Бикеев, В.В.Родионов, Л.Б.Шубин, Е.А.Сенча// Акушерство и гинекология.- 2019.-№11.- С.167-174.
 4. Сенча, А.Н. Инновации ультразвуковой визуализации опухолей молочной железы/ А.Н.Сенча, Ю.В.Бикеев, В.В.Родионов [и др.]// Медицинский оппонент.- 2019.- № 3(7).- С.89-92.
 5. Колядина, И.В. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы)/ И.В.Колядина, В.В.Кометова, Ю.В.Бикеев, С.В.Хохлова, В.В. Родионов // Опухоли женской репродуктивной системы.- 2020.- №16(2).- С.38-43.

Список сокращений

ЗНО- злокачественное новообразование

КУУЗИ - контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)

МЖ- молочная железа

ПТП- перитуморальная паренхима

РМЖ- рак молочной железы

ЭКП- эхоконтрастный препарат

УЗИ- ультразвуковое исследование

УО- узловое образование

ТИС-кривая - time-intensity curve - кривая «время-интенсивность»