

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

АЛИЕВА ГЮНЕЛЬ САБИР КЫЗЫ

**КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Корженкова Галина Петровна

доктор медицинских наук

Колядина Ирина Владимировна

Москва — 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология рака молочной железы.....	12
1.2 Факторы, ассоциирующиеся с вероятностью неэффективного обследования при подозрении на РМЖ.....	13
1.3 Обзор современных методов диагностики раннего РМЖ.....	16
1.4 Рентгенологические и ультразвуковые признаки раннего РМЖ.....	21
1.5 Вопросы диагностики микрокарцином различных биологических подтипов.....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Дизайн исследования и критерии включения.....	32
2.2 Методы обследования и техническое оснащение.....	33
2.3 Интерпретация данных рентгенологического обследования.....	34
2.4 Определение биологических подтипов РМЖ.....	37
2.5. Статистический анализ.....	38
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАННИХ ФОРМ РМЖ	39
3.1 Клиническая семиотика раннего РМЖ.....	39
3.2 Диагностические возможности маммографии при раннем РМЖ.....	42
3.3 Характеристика кальцинатов у больных ранним РМЖ.....	48
3.4 Диагностические возможности ультразвукового исследования молочных желез у больных ранним РМЖ.....	57
3.5 Оценка чувствительности цифровой маммографии, УЗИ и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы.....	61
3.6 Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике раннего РМЖ.....	67

ГЛАВА 4 РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КАРЦИНОМЫ IN SITU72

4.1 Клинические симптомы раннего инвазивного рака и DCIS72

4.2 Возможности ММГ в дифференциальной диагностике инвазивного РМЖ
и карцином in situ74

4.3 Возможности УЗИ в дифференциальной диагностике инвазивного РМЖ
и карцином in situ80

4.4 Возможности МРТ в дифференциальной диагностике инвазивного РМЖ
и карцином in situ83

4.5 Оценка чувствительности лучевых методов диагностики при DCIS и
инвазивном РМЖ86

4.6 Клинические примеры дифференциальной диагностики инвазивного
рака и DCIS89

ГЛАВА 5 ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКРОКАРЦИНОМ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ ИНВАЗИВНОГО РМЖ97

5.1 Клиническая характеристика пациенток с инвазивным РМЖ98

5.2 Рентгенологическая характеристика микрокарцином различных
биологических подтипов101

5.3 Частота выявления и ключевые характеристики кальцинатов при
различных биологических подтипах раннего РМЖ105

5.4 Ультразвуковая характеристика опухолей различных биологических
подтипов109

5.5 МР-характеристика различных биологических подтипов раннего РМЖ112

5.6 Оценка чувствительности лучевых методов диагностики при различных
биологических подтипах РМЖ114

5.7 Клинические примеры дифференциальной диагностики инвазивных
микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ114

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С РАННИМИ ФОРМАМИ РМЖ (DCIS + инвазивный рак T1a-bN0M0)	141
ВЫВОДЫ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространённая онкологическая патология у женщин как в России, так и во всём мире. В 2018 году в России было диагностировано более 70 тысяч новых случаев РМЖ и, несмотря на современные методы лечения, 22,3 тысячи российских женщин погибло от прогрессирования заболевания [6, 42]. Важную роль в снижении смертности от РМЖ внесло введение программ маммографического скрининга в ряде стран Европы и США. Скрининг ввиду выявления заболевания на ранней, потенциально излечимой стадии, позволил снизить смертность от РМЖ в странах с развитой системой скрининга на 15-25% [10, 13, 14, 15, 23]. Опухоли, выявляемые в рамках маммографического скрининга РМЖ являются наиболее сложными в вопросах дооперационной дифференциальной диагностики, поскольку не имеют клинических проявлений и чаще всего представлены ранними формами заболевания (неинвазивным раком и инвазивными карциномами размером до 1,0 см) [13].

Маммография (ММГ) является единственным методом корректного скрининга РМЖ и ведущим методом диагностики ранних форм РМЖ, включая выявление карцином *in situ* и инвазивных опухолей минимальных размеров. Цифровая маммография уникальным образом сочетает в себе диагностическую ценность аналоговых предшественников и возможностей цифровых технологий, а использование системы формализованной оценки изображения BIRADS позволяет стандартизировать анализ полученных данных и обеспечить врачу-рентгенологу правильную дальнейшую тактику введения больных [18, 19, 20].

Неоспоримым преимуществом ММГ является возможность выявления микрокальцинатов, которые нередко являются единственным рентгенологическим признаком раннего РМЖ. Обнаружение промежуточных и злокачественных микрокальцинатов даже при отсутствии опухолевого узла позволяет предположить наличие раннего РМЖ [18, 19, 20]. В отличие от ММГ, ультразвуковая диагностика (УЗИ) не обладает достаточной разрешающей способностью при опухолях менее 1,0 см.; возможности УЗ-диагностики не позволяют визуализировать ранние

формы РМЖ, проявляющиеся в виде скопления микрокальцинатов, локальной тяжистой перестройки структуры, а также поражения протоков молочной железы [54, 69].

В конце 90-х годов с появлением метода ультразвуковой эластографии, в основе которого лежит высокая чувствительность сдвиговых акустических свойств тканей к их патофизиологическому состоянию, были разработаны качественные и количественные критерии соноэластографии, позволяющие диагностировать непальпируемые образования [4, 47].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) вошла в практику обследования по поводу РМЖ относительно недавно. Преимущество данного метода заключается в высокой разрешающей способности и контрастности отображения мягкотканых элементов, неинвазивности, возможности получения изображения в любой произвольной плоскости без механических перемещений. С целью повышения информативности метода МРТ применяется контрастное усиление, при котором чувствительность в диагностике РМЖ составляет 94%, специфичность — 96,7% [70, 73, 86].

Несмотря на наличие в арсенале онкологов таких современных методов диагностики заболевания, как ММГ, УЗИ и МРТ молочных желез, чувствительность данных методов при разных биологических подтипах РМЖ недостаточно изучена, не установлены точные дифференциально-диагностические критерии предоперационной оценки инвазивности опухолевого процесса, что является весьма актуальным и своевременным для выработки современного персонифицированного подхода [10, 11, 12]. Кроме того, наибольшие диагностические сложности возникают при выявлении ранних форм РМЖ, когда диагноз устанавливается на основании минимальных признаков заболевания, таких как наличие микрокальцинатов, изменения структуры ткани молочной железы и изменений внутри протоков. Выделение и систематизация рентгенологических признаков, характерных для микрокарцином позволит увеличить частоту выявления ранних форм заболевания на доклинической стадии, добиться максимальной эффективности лечения при минимальных финансовых вложениях,

что представляется весьма важной задачей для практического здравоохранения [8, 9, 16]. Таким образом, изучение рентгенологических характеристик ранних форм рака молочной железы, их взаимосвязи с клиническими и биологическими характеристиками является актуальной проблемой и требует проведения исследований на достаточном клиническом материале.

Цель исследования

Оптимизация комплексной диагностики ранних форм РМЖ с учетом клинических, рентгенологических и биологических особенностей опухолей.

Задачи исследования

1. Оценить диагностические возможности клинического обследования больных с ранними формами РМЖ.
2. Определить наиболее патогномоничные для маммографии, УЗИ и МРТ признаки раннего РМЖ.
3. Оценить чувствительность ММГ, УЗИ и МРТ в установлении категории BIRADS 4-5 у больных ранним РМЖ.
4. Определить факторы, влияющие на постановку ложноотрицательного результата ММГ и УЗИ (категории BIRADS 0-3) у больных ранним РМЖ.
5. Определить дифференциально-диагностические критерии лучевой диагностики DCIS и инвазивного РМЖ.
6. Изучить рентгенологические и ультразвуковые характеристики микрокарцином различных биологических подтипов раннего инвазивного РМЖ

Научная новизна

В диссертационной работе на основании анализа большого клинического материала (110 больных с DCIS и инвазивным РМЖ размерами до 1,0 см), собранного и проанализированного в профильном лечебном учреждении — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России были оценены результаты комплексной лучевой диагностики раннего РМЖ. Выделены наиболее патогномоничные рентгенологические, ультразвуковые и МР-признаки, позволяющие с высокой вероятностью установить правильный диагноз на

дооперационном этапе; определена чувствительность ключевых методов диагностики (ММГ, УЗИ и МРТ) в установлении категории BIRADS 4-5; выделены факторы, влияющие на постановку ложноотрицательного результата при выполнении ММГ и УЗИ при ранних формах РМЖ; выделены дифференциально-диагностические критерии для дооперационной диагностики инвазивности злокачественного процесса, представлены ключевые рентгенологические и ультразвуковые признаки при микрокарциномах различных биологических подтипов.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации алгоритма обследования больных с подозрением на ранний РМЖ. Выделение характерных рентгенологических и сонографических признаков у пациенток с агрессивными вариантами РМЖ (тройным негативным и HER2+) поможет не только повысить продуктивность скрининговой маммографии и снизить частоту выявления интервальных раков, но и улучшить возможности уточняющих методов диагностики пациенток с пальпируемыми опухолями.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе выполнения данной работы была проведена систематизация рентгенологической картины при неинвазивных и инвазивных формах РМЖ, а также сопоставление рентгенологической картины с морфологическими данными и иммунобиологическими характеристиками на достаточной популяции пациенток, что позволит оптимизировать алгоритм обследования больных с подозрением на РМЖ. Знание основных рентгенологических критериев и умение их интерпретировать при ранних формах заболевания позволит специалисту по лучевой диагностике установить правильный диагноз даже при непальпируемых формах РМЖ, а клиницисту поможет выбрать оптимальную лечебно-диагностическую стратегию. Выявленные рентгенологические, ультразвуковые и МР-признаки позволят проводить дифференциальную диагностику ранних форм РМЖ уже на этапе первичного обследования пациенток и повысить качество диагностики раннего РМЖ в условиях практического здравоохранения.

Методы и методология исследования

В настоящее ретроспективное исследование было включено 110 пациенток с протоковой карциномой *in situ* (DCIS) и инвазивным раком молочной железы размером до 1 см по данным морфологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования — стадии pT1a-bN0M0. Все пациентки находились на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для выполнения задач исследования разработан дизайн, согласно которому всем пациенткам проводился клинический осмотр врачом-онкологом, сбор анамнеза и комплексная лучевая диагностика (ММГ, УЗИ и, при необходимости МРТ молочных желез). Каждое из исследований завершалось классификацией выявленных изменений по системе BIRADS. Все пациентки с категорией BIRADS 4-5 направлялись на биопсию подозрительного образования молочной железы. Определение морфологических характеристик (гистологического типа, степени злокачественности и пролиферативной активности) и биологических подтипов РМЖ выполнялось в биопсийном/операционном материале в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии RUSSCO. Всем пациенткам выполнена радикальная операция, а послеоперационный морфологический диагноз служил критерием деления пациенток на группы DCIS и инвазивного РМЖ (с целью оценки дифференциально-диагностических критериев инвазивности), а также для разделения пациенток на подгруппы в соответствии с биологическим подтипом РМЖ. Все рентгенологические и ультразвуковые характеристики проанализированы у пациенток в общей группе, в подгруппах инвазивного рака и DCIS, а также при различных биологических подтипах заболевания.

Для статистической обработки все полученные данные о пациентках, ключевых рентгенологических и ультразвуковых характеристиках и биологических факторах опухоли были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе SPSS 20.0 for Windows. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ

SPSS 20.0 for Windows. Статистически достоверными различиями считались при достижении $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Чувствительность отдельных методов исследования ММГ и УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 весьма схожа (84,4% и 81,6%, соответственно), а комбинация двух методов (ММГ+УЗИ) позволила существенно увеличить чувствительность до 92,7%, $p=0,01$, что подтверждает важность комплексной лучевой диагностики при раннем РМЖ.

2. Характерными рентгенологическими признаками инвазивного рака являлись наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо узлового образования с кальцинатами (35% случаев), в то время как при DCIS чаще отмечались наличие кальцинатов без узла (56,7% случаев) и нарушение архитектоники (30%), $p=0,0001$.

3. Частота ложноотрицательных заключений (BIRADS 0-3) при DCIS при выполнении только УЗИ — 37%; при выполнении ММГ — 10%, а сочетание ММГ+УЗИ позволило снизить число ошибок до 6,6%. Частота ложноотрицательных результатов при инвазивном РМЖ при выполнении только ММГ или только УЗИ составила 18% и 11,3%, соответственно, а при их комбинации — всего 7,4%.

4. Чувствительность ММГ в установлении категории BIRADS 4-5 низка при HER2+ раке — всего 64%, при других биологических подтипах составляет > 75%. Чувствительность УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 при HER2+ раке также низка — 79%, при других биологических подтипах достигает 100%, $p < 0,05$. Комбинация ММГ и УЗИ позволяет установить категорию BIRADS 4-5 у всех больных с люминальным HER2-негативным и тройным негативным раком и всего у 79% пациенток с HER2+ подтипом раннего РМЖ.

Степень достоверности и апробация диссертации

Исследование проведено с использованием базы данных НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России с включением в анализ достаточного объема клинического материала (110 пациенток с ранними формами РМЖ – карциномой *in situ* и инвазивным раком T1a-bN0M0 стадий). Представленные в диссертационной работе теоретические положения, методологические подходы и выводы являются результатом проработки самостоятельного научного исследования. Достаточная для анализа результатов выборка, адекватные поставленным задачам методы исследования, тщательная интерпретация выявленных рентгенологических, ультразвуковых и МР-характеристик в соответствии с международной классификацией по системе ACR BIRADS и применение адекватных методов статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов и сформулированных выводов.

Материалы диссертации доложены на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 8 ноября 2017), втором национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов» и V Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (г. Москва, 11 мая 2017 г.), международной конференции «International Scientific and Practical Conference. Radiology: The eye of Medicine» (г. Баку, 30 марта 2019 г.), IV Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием "Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия" (г. Москва, 14 февраля 2020г.).

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 5 печатных работах, в том числе, в 5 изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) является доминирующей женской онкопатологией в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире; в 2018 году по данным международного агентства по изучению рака было выявлено более 2 миллионов новых случаев заболевания в мире, в Российской Федерации РМЖ диагностирован у более чем 70 тысяч российских женщин. Несмотря на программы ранней диагностики, совершенствование методов лечения и появление новых эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов, смертность от РМЖ также остается лидирующей у женщин [6, 44].

Появление программ маммографического скрининга в экономически развитых странах Европы и США позволило снизить смертность от рака молочной железы на 15-25% [11, 15, 44, 55, 58, 82]. Однако, основным ограничением эффективности программ скрининга РМЖ остаются ложноотрицательные результаты у 6-12% женщин и ложноположительные результаты, число которых достигает 15% [11, 15, 32, 34, 61, 68]. В зависимости от интерпретации самого определения «интервального» РМЖ, истинная доля ложноотрицательных результатов обследования может быть даже выше. Истинно «интервальные» раки молочной железы (возникшие в период между раундами скрининга) имеются только в 65% случаях, в то время как у каждой третьей женщины имеет место ошибка первичной диагностики — пропуск опухолей малых размеров рентгенологами [52]. Другой неблагоприятной стороной скрининга является выполнение дополнительного ненужного обследования или даже операций при неправильной интерпретации данных маммографического исследования, что может стать причиной физических и психологических травм здоровых женщин, и увеличить стоимость самого скрининга. Было показано, что у каждой четвертой женщины, регулярно участвующей в программе маммографического скрининга в течение 10 лет, будет установлен хотя бы один ложноположительный результат, и только в трети случаев диагноз РМЖ, действительно, подтвердится

морфологически [33, 38, 78]. В связи с вышесказанным, поиск путей оптимизации ранней диагностики рака молочной железы, анализа и интерпретации результатов лучевого обследования молочных желёз у женщин является одной из приоритетных задач современной онкологии.

1.2 Факторы, ассоциирующиеся с вероятностью неэффективного обследования при подозрении на РМЖ

Анализ результатов маммографии имеет особую сложность у ряда женщин; умение выделить данную подгруппу и определить дополнительные диагностические критерии, которые позволят правильно интерпретировать полученные результаты обследования, является важной задачей рентгенолога. Основной проблемой специалиста при маммографическом скрининге является получение ложноотрицательного результата (пропуск уже имеющегося злокачественного новообразования). Причем, по данным ретроспективного анализа, данный риск не был снижен даже при замене стандартной плёночной маммографии на цифровую [51].

Наиболее значимый фактор, ассоциирующийся с вероятностью неэффективного маммографического обследования женщин — это плотность ткани молочной железы. Отмечено, что чувствительность маммографии прогрессивно падает с 80% до 30% у женщин с высокой плотностью молочных желёз, при этом риск выявления интервального рака возрастает в 9,5 раз (95% ДИ=2,78-32,3) в данной подгруппе [64].

Среди других факторов риска неэффективности маммографии были отмечены: молодой возраст, отягощенный семейный анамнез, наличие предшествующей биопсии по поводу доброкачественных образований молочной железы, и низкий индекс массы тела [68]. Некоторые авторы отмечают также важную роль использования заместительной гормональной терапии [53]. Риск получения ложноположительных результатов маммографического обследования чаще отмечен у женщин молодого возраста, при отягощенном семейной анамнезе, наличии предшествующей биопсии молочной железы по поводу доброкачественной патологии, использовании заместительной гормональной

терапии и отсутствии данных ранее выполненных маммографий для сравнения [49]. При наличии всех вышеперечисленных факторов риск установления ложноположительного результата первой маммографии составляет 98,1%, а девятой — 100%. При отсутствии данных факторов вероятность ложноположительного результата маммографического обследования при первом раунде скрининга составляет 0,7%, при девятом — 4,9% [34]. С риском получения ложноотрицательных результатов маммографического обследования связана плотность молочных желез, причем, как доля плотной ткани (ОР 8,37), так и абсолютный объём плотной ткани (ОР 4,92) [92]. Именно доля плотной ткани в молочных железах, по данным крупного мета-анализа, является более достоверным показателем для оценки риска ложноотрицательного результата скрининга, и поэтому рекомендована к использованию [72].

По данным Meeson S. с соавторами, разница в оптической плотности зоны опухоли и здоровой ткани молочной железы была на 0,1 ниже для ложнонегативных раков, чем для скрининговых карцином. Кроме того, ложноотрицательные раки чаще локализовались у края грудной клетки (22% против 10%). Крайне редко ложноотрицательные результаты маммографии имели место при наличии кальцификатов, как единственного признака заболевания [65].

Многофакторный анализ Boyd N.F. с соавторами показал, что главной причиной ложноотрицательного результата маммографического скрининга является больший объём плотной ткани по отношению ко всей площади молочной железы, а не показатель оптической плотности ткани. Вторым достоверно значимым фактором риска ложноотрицательного результата был молодой возраст женщин [28]. На основании полученных результатов автором был предложен стандартизованный критерий — процент маммографической плотности (ПМП, англ. PMD — percent mammographic density). При ПМП, равном 75%, риск РМЖ оказался в 4-6 раз выше по сравнению с женщинами, у которых этот параметр составляет 10% [29].

Плотность молочных желез можно оценить несколькими методами, наиболее распространенные из которых — система BIRADS и Cumulus. Единая форма отчёта

для маммографических исследований Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), предложенная Американской коллегией радиологов (ACR) и включающая 4 степени градации (a, b, c, d), проста в использовании и применима в рамках скрининга, но в значительной степени подвержена субъективной оценке. В США у каждой пятой женщины по-разному оценивается плотность молочных желез одним и тем же рентгенологом при повторных снимках, и у каждой третьей — при оценке другим рентгенологом [66]. По данным мета-анализа, в 12–19% случаев степень плотности молочных желез будет реклассифицирована в принципиально другую категорию (например, из «неплотных» в «плотные»), что имеет важное и принципиальное значение для оценки группы риска и интенсификации профилактического обследования. Cumulus является более сложной системной оценкой плотности молочных желез, позволяет получить более объективные результаты, но при этом требует больших временных затрат, поэтому преимущественно используется в клинических исследованиях и редко — в рутинной практике [79]. С широким распространением цифровой маммографии всё чаще стали использоваться компьютерные методы оценки плотности молочных желез, а применение специализированного программного обеспечения позволяет получать воспроизводимые результаты исследований [48].

Компьютерная модель регрессионного анализа для выделения специфических характеристик ложноотрицательного РМЖ включила 32 рентгенологических фактора, из которых два фактора выявлялись достоверно чаще: нерегулярность градиента интенсивности свечения ткани и эксцентричность участков плотной ткани железы [84]. Первый фактор представляет собой более концентрированное скопление плотных участков в ткани молочных желез при нормативных значениях самого показателя; отношение риска наличия ложноотрицательного РМЖ у женщин с таким фактором составляет 1,32 (95% ДИ: 1,12-1,56). Для второго показателя (эксцентричности) характерен овальный объём распределения плотной ткани, в то время как при нормальном строении молочных желез участок плотной ткани при очерчивании имеет более округлую форму. При наличии данного фактора риск

ложноотрицательного рака молочной железы составляет 1,20 (95% ДИ: 1,04-1,39) [84].

Таким образом, наибольшую диагностическую сложность в интерпретации данных маммографического обследования имеют женщины с высокой плотностью молочных желез, а одним из наиболее важных диагностических критериев является наличие кальцификатов.

1.3 Обзор современных методов диагностики раннего РМЖ

К основным методам лучевой диагностики РМЖ относят маммографию, УЗИ, МРТ и ПЭТ. Каждый из данных методов имеет свои недостатки и сильные стороны (Таблица 1).

Таблица 1 — Методы лучевой диагностики раннего РМЖ [27]

Метод	Чувствительность/ Специфичность	Недостатки
Маммография	68% / 75%	Ионизирующее излучение, низкая информативность у женщин с высокой плотностью молочных желез
УЗИ	83% / 34%	Низкая специфичность, большее влияние фактора оператора по сравнению с другими методами
МРТ	94% / 26%	Длительность исследования, высокая стоимость, наличия ряда медицинских ограничений (наличие водителя ритма и т.д.)
КТ	91% / 93%	Высокая доза ионизирующего излучения, высокая стоимость
ПЭТ	61% / 80%	Высокая доза ионизирующего излучения, высокая стоимость

Из недостатков ММГ следует отметить высокую долю как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Если вероятность неудачи однократного маммографического скрининга относительно невысока, то при регулярном обследовании каждая четвертая женщина может хотя бы раз получить недостоверный результат [78]. Внедрение цифровой ММГ значительно

изменило формат работы диагностических служб, однако степень объективных различий в качестве обследований и интерпретации результатов остаётся спорным [93].

Томосинтез, как следующая ступень эволюции цифровой маммографии, позволяет получать трёхмерное изображение молочных желез за счет выполнения серии маммографических снимков подвижным аппаратом под разными углами и их компьютерное преобразование. Это позволяет значительно снизить необходимость компрессии молочных желез, что сокращает вероятность возникновения эффекта наложения тканей и перекрытия опухоли.

В мультицентровом ретроспективном исследовании ТОММУ с включением 7060 женщин сравнивалась эффективность стандартной цифровой ММГ и маммографии с томосинтезом. Авторами показано, что использование томосинтеза по сравнению с цифровой маммографией значительно не изменило чувствительность исследования (87 vs 89%, соответственно, $p > 0,05$), но существенно увеличило специфичность исследования с 58% до 69% ($p < 0,001$). При этом, у женщин с высокой плотностью молочных желез ($> 50\%$) комбинация ММГ и томосинтеза демонстрировала лучшую чувствительность по сравнению со стандартным исследованием: 93% vs 86%, соответственно, $p = 0,03$ [41].

В проспективном когортном исследовании STORM с включением 7292 женщин было показано, что использование ММГ с томосинтезом позволило повысить частоту диагностики РМЖ с 4,8 до 7,4 на 100 000 женщин, прошедших скрининг [35].

Еще одним новым направлением в ранней диагностике РМЖ является маммография с контрастным усилением (йодсодержащими контрастными препаратами). Диагностика новообразований при контрастной маммографии основывается на оценке ангиогенеза в зоне предполагаемого опухолевого очага, что принципиально отличает ее от стандартного метода. Важные данные демонстрирует Lalji U.S.: было предложено 10 специалистам с разным уровнем опыта как в обычной маммографии, так и в маммографии с контрастным усилением, пересмотреть 199 маммограмм женщин из голландской программы

скрининга. Использование контрастного усиления позволило существенно увеличить чувствительность (с 93 до 96,9%) и специфичность (с 35,9 до 69,7%) исследований вне зависимости от опыта специалистов. При этом, чувствительность исследований увеличилась счёт улучшения интерпретации маммограмм рентгенологами-ординаторами — прибавка чувствительности составила 6,8% (1,6-12%, $p=0,011$), а специфичность исследований повышалась вне зависимости от квалификации и опыта специалиста [60]. Однако, использование ММГ с контрастированием увеличивает лучевую нагрузку по сравнению со стандартной цифровой маммографией, и доказательная база исследований по томосинтезу ограничена небольшим количеством работ, что не позволяет рекомендовать его к широкому внедрению в клиническую практику [63]. Более того, в мета-анализе 8 работ с включением 920 женщин отмечен высокий риск субъективности полученных данных во всех исследованиях [87].

УЗИ является недорогим методом лучевой диагностики, способным повысить информативность полученных при ММГ данных, но редко используется в самостоятельном варианте. Рандомизированное контролируемое исследование J-Start с участием 72998 японских женщин показало преимущество комбинации ММГ и ультразвукового исследования молочных желез по сравнению с только маммографией в достоверном увеличении числа выявленных случаев РМЖ — со 117 (0,32%) до 184 (0,5%), $p=0,0003$ [69]. Несмотря на достаточный уровень доказательности данного исследования, результаты работы не были экстраполированы во все страны, поскольку популяция японских женщин имела некоторые популяционные особенности (высокую плотность ткани и небольшой размер молочных желез), что могло отразиться на полученных положительных результатах данного исследования.

Ультразвуковое исследование рутинно используется в дополнение к ММГ только у женщин группы высокого риска, либо в самостоятельном варианте при наличии противопоказаний к маммографии [54]. Основными недостатками УЗИ являются низкая специфичность метода и большая зависимость результата интерпретации данных от квалификации врача; кроме того, большинство

выявляемых при ультразвуковом исследовании образований в молочных железах являются доброкачественными, и их дифференциальная диагностика часто бывает невозможна при помощи только этого метода.

Ультразвуковая эластография является дополнительным методом диагностики, помогающим повысить информативность стандартного УЗИ-исследования. При этом, самостоятельное применение эластографии не имеет преимуществ перед обычным ультразвуковым исследованием [43]. При эластографии оценивается степень изменения размера и формы тканей после внешней компрессии под воздействием эластографического датчика, а полученные данные отображаются графически и накладываются на ультразвуковую картинку [4, 77].

Выделяют несколько стандартизованных систем качественной оценки данных эластографии, среди которых: 5-бальная по Itoh (на основе оценки цветовых данных изображения до и во время компрессии) и 4-бальная по Fleury (учитывает дополнительно цветовые характеристики тканей после декомпрессии) [40, 56]. Чувствительность эластографии зависит в значительной мере от выбранной шкалы оценки полученных результатов: от 79% — в первых исследованиях, до 93% — в последних работах с использованием более совершенных систем интерпретации данных [36, 76]. Однако ключевой проблемой метода остается сложность стандартизации степени компрессии, что может приводить к невоспроизводимости получаемых результатов в различных клиниках [96].

Магнитно-резонансная томография молочных желез в добавлении к ММГ изучалась только для скрининга групп высокого риска наследственного РМЖ [86]. Ее применение достоверно повышало чувствительность исследования, однако высокая стоимость исследования не позволила провести аналогичные работы в группах умеренного и низкого риска развития заболевания [70]. Несмотря на высокую чувствительность, МРТ характеризуется и большой долей ложноположительных результатов.

В ретроспективном исследовании с участием 650 женщин из группы высокого риска выполнение МРТ показало высокую чувствительность метода при выявлении рака — 92,3% (при ММГ только 30,8%), но низкую специфичность — всего 85,9% по сравнению с 96,8% для маммографии. Несмотря на это, в данном исследовании в 9 из 13 выявленных случаев диагноз рак молочной железы был поставлен только на основании данных МРТ [73].

В канадском исследовании с включением 236 женщин изучена эффективность различных методов диагностики РМЖ у носительниц значимых герминальных мутаций генов BRCA1 и BRCA2; было выявлено 16 случаев инвазивного РМЖ и 6 случаев протоковой карциномы *in situ*. У 17 (77%) женщин карцинома была диагностирована при МРТ, у 8 (26%) — при маммографии, у 7 (33%) — выявлена при УЗИ, в 2 случаях (9,1%) — при клиническом осмотре [94]. Данные результаты подтверждают, что МРТ молочных желез с контрастом имеет максимальную эффективность именно для группы высокого риска развития рака молочной железы.

Роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) в диагностике раннего РМЖ посвящено несколько исследований. Так, в работе Peng N.J. с соавторами ПЭТ/КТ было выполнено с целью дифференциальной диагностики у 54 женщин с положительными результатами ММГ, в дальнейшем во всех случаях была выполнена биопсия выявленных образований. Результаты ПЭТ/КТ оказались положительными в 9 из 11 (81,8%) случаях у пациенток с установленным инвазивным РМЖ и у 3 из 15 (20%) — с неинвазивной опухолью. При этом, ложноположительных результатов не было отмечено [71].

Рутинное использование метода ПЭТ/КТ для диагностики раннего РМЖ ограничено различным поглощением радиофармпрепарата разными гистологическими вариантами опухоли. Степень поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) при протоковом раке максимальна; такие карциномы выявляются при ПЭТ/КТ в 95% случаев. Однако, степень поглощения радиофармпрепарата при дольковом раке значительно ниже из-за характерно более низкой метаболической активности, поэтому карциномы долькового РМЖ

выявляются реже. В целом же, чувствительность ПЭТ/КТ для всех опухолей малых размеров менее 1 см остаётся низкой [46, 47]. Метод ПЭТ/КТ является наиболее информативным при отечно-инфильтративной форме РМЖ и при тройном негативном биологическом подтипе. Благодаря характерному высокому гликолизу, при данных клинических ситуациях коэффициент SUV коррелирует с индексом пролиферативной активности [26, 31, 85, 89]. Несмотря на эти данные, место ПЭТ/КТ в диагностике ранних форм РМЖ остаётся не ясной, а информативность исследования у женщин с непальпируемыми новообразованиями — крайне низкой [50, 90].

1.4 Рентгенологические и ультразвуковые признаки раннего РМЖ

Маммографическая картина раннего РМЖ весьма вариабельна; к характерным признакам злокачественности относятся наличие кластеров кальцификатов в молочной железе, узловых образований с заострёнными краями, а также плотных новообразований. Однако у значительной доли женщин рентгенологические признаки заболевания значительно менее выражены, а диагноз ставится на основании таких минимальных признаков, как наличие асимметрии, расширения протока, локальной неоднородности архитектоники железы, признаков повышения плотности ткани молочной железы [80, 81]. Правильная постановка диагноза нередко требует от специалиста проведения нестандартного диагностического поиска и субъективной, не поддающейся стандартизации, оценки выявленных изменений и наблюдаемой картины.

При выявлении узлового образования в молочной железе ключевыми рентгенологическими характеристиками являются его контур, форма и плотность. Для злокачественных опухолей характерна неправильная форма узлового образования; однако, иногда встречается и дольчатая форма опухоли. При оценке контура узлового образования необходимо обращать внимание на отсутствие капсулы (визуализируется в виде ободка просветления); однако, данный признак может определяться при быстрорастущих и агрессивных биологических формах заболевания. Наличие нечеткого контура в сочетании с усилением сосудистого рисунка является характерным признаком злокачественных опухолей инвазивного

строения; типичными являются его контуры типа «хвоста кометы» со спикулообразными тяжами или размытые плохо дифференцируемые контуры [20].

В большинстве случаев при неопальпируемых формах рак молочной железы на рентгенологических снимках выглядят как небольшая звездчатая структура. Возможны два вида таких звездчатых структур: по типу «черной» и «белой звезды»; в обоих случаях причиной изменений может быть неопластический процесс. При «черной звезде» отсутствует плотный центр; однако, такая картина может наблюдаться и при послеоперационных и посттравматических изменениях. Лучи (спикулы) «черной звезды» не достигают кожи, в отличие от лучей «белой звезды», которые обычно достигают кожных покровов. Наличие «белой звезды» с плотным центром с большей долей вероятности указывает на злокачественность процесса и требует морфологической верификации диагноза. Ассиметрия плотности молочной железы может также встречаться как при РМЖ, так и при целом ряде поствоспалительных и посттравматических изменений, поэтому должна анализироваться в совокупности с другими факторами. Так, сочетание втяжения контура ткани молочной железы и асимметрии плотности на одном и том же участке молочной железы с большей вероятностью говорит о наличии неопластического процесса [18, 19].

При анализе маммограмм 300 больных ранним РМЖ с непальпируемыми опухолями Sickles Е.А. отметил, что наиболее распространённым рентгенологическим признаком злокачественности были кластеры кальцификатов, выявленные в 42% случаях. Такие распространённые признаки РМЖ, как ветвящиеся, искривлённые, стержневидные тени, встречались только в 23% случаев раннего РМЖ; в 39% случаев четко дифференцировался отдельный опухолевый узел и только у 16% женщин он имел характерные формы (пуговчатые и заострённые). У каждой пятой больной диагноз раннего РМЖ ставился на основании косвенных рентгенологических признаков — наличия асимметрии, локального нарушения архитектоники железы, отдельного расширенного протока и повышения плотности молочной железы. Таким образом, рентгенологическая картина раннего РМЖ существенно отличается от таковой при более продвинутых

стадиях заболевания. Типичные рентгенологические черты злокачественности отмечаются менее чем у половины женщин, в то время как у каждой пятой пациентки постановка диагноза возможна только на основании ювелирного анализа косвенных рентгенологических признаков [80, 81].

Микрокальцинаты (микрокальцификаты) часто являются единственным проявлением DCIS и раннего инвазивного РМЖ. Впервые микрокальцинаты были описаны на основании рентгенологического исследования послеоперационных препаратов немецким хирургом А. Soloman более 100 лет назад [83]. R. Leborgne в 1949 году доказал, что наличие микрокальцинатов может быть единственным проявлением раннего РМЖ [62]. Однако, кальцинаты могут быть признаком и доброкачественных процессов в молочной железе, и даже при наличии подозрительных кальцификатов, требующих выполнения биопсии, диагноз злокачественного процесса подтверждается всего у трети женщин [91]. Оксанчук и соавторы представили результаты анализа 1195 маммограмм пациенток РМЖ, у которых в 40% случаев были выявлены микрокальцинаты при ММГ, при этом половину данных случаев составили именно непальпируемые формы заболевания [21].

Макрокальцинаты размерами более 2 мм обычно имеют доброкачественную природу, в то время как микрокальцинаты размером менее 0,5 мм в диаметре характерны для злокачественных процессов, наиболее часто — для протокового варианта РМЖ [37].

С целью стандартизации описания и интерпретации рентгенологических находок на маммографии American College of Radiology (ACR) разработали классификацию кальцинатов по системе BIRADS (BI-RADS), которая предполагает использование единой терминологии для описания кальцинатов похожей рентгенологической формы. Согласно классификации BIRADS аморфные кальцинаты являются подозрительными в отношении злокачественности, а линейные, ветвящиеся и плеоморфные кальцинаты являются злокачественными. Группированные кальцинаты считаются подозрительными по распространению, а линейные или сегментарные кальцинаты указывают на наличие злокачественного

новообразования молочной железы с высокой долей вероятности. После анализа каждому кальцификату дается категория от 0 до 6, где 0 — недостаточно диагностических данных, а 6 — высокая вероятность злокачественности. При нарастании показателя по шкале от 1 до 6 возрастает и вероятность наличия неопластического процесса. При наличии кальцинатов категории 4-6 необходима биопсия и морфологическая верификация диагноза [24, 30].

По локализации различают дольковые, протоковые и стромальные кальцинаты. Дольковые кальцинаты расположены, как правило, билатерально в виде «чашечек» и характерны для доброкачественных процессов в молочной железе, наиболее часто встречаются при склерозирующем аденозе, кистах и фиброзно-кистозной мастопатии [2, 3]. Для женщин с инволютивными изменениями характерно появление рассеянных кальцинатов с чёткими ровными контурами, размерами до 1 мм, которые появляются в результате кальцинирования участков кистозной гиперплазии, как следствия инволюции ткани молочных желез. Атрофические изменения в железистой ткани нередко приводят к образованию точечных кальцинатов, которые рассеяны равномерно в пределах одной или нескольких долей молочной железы [17].

Кальцинаты обызвествления, как подвид дольковых кальцинатов, требуют морфологической верификации ввиду возможности наличия злокачественного новообразования. Рентгенологически они выглядят как образования различных форм и размеров, с острыми неровными краями: по типу «сломанной иглы», «наконечника стрелы», «битого камня». Ещё более подозрительными в отношении наличия злокачественного процесса являются кальцинаты по типу «комочков ваты». Они представлены сгруппированными разнокалиберными точечными образованиями; ряде случаев такие кальцинаты локализуются диффузно по всей ткани молочной железы, что требует дифференциальной диагностики между склерозирующим аденозом с пролиферацией эпителия и злокачественным процессом [17, 22].

Расположение кальцинатов в протоках молочной железы часто является одним из характерных признаков DCIS. Внутрипротоковые кальцитаны могут быть

в виде «змеиной кожи» — прерывистые мелкие точечные, либо в виде непрерывных линий более 1 мм в диаметре, повторяющих топографию всей доли молочной железы. Первые более характерны для рака молочной железы, а вторые — для женщин с эктазией протоков или плазмоцитарным маститом. При уменьшении размера кальцинатов менее 1 мм, размытости и нечеткости их контуров требуется проведение дифференциальной диагностики для исключения злокачественного процесса [1, 17].

Доброкачественные изменения молочных желез обычно сопровождают стромальные кальцинаты, крупные и глыбчатые, расположенные вне железистой ткани, по типу «оправы» в периферических участках жирового некроза, в мелких фиброаденомах и кистах.

Форма кальцинатов может отражать морфологические характеристики злокачественной опухоли. Так, наличие линейных и ветвящихся кальцинатов характерно для комедокарциномы; криброзный и микропапиллярный протоковый рак молочной железы чаще всего имеет проявления в виде кальцинатов точечного или рассыпного типа, различных размеров и очертаний [27]. Подозрительными в отношении мультифокального роста злокачественной опухоли являются линейные кальцинаты с внутрипротоковыми депозитами, сегментарные кальцинаты в одном и более протоках и его ветвях, а также кластеры кальцификатов (5 и более на 1 см³) [37].

В соответствии с локализацией кальцинатов в молочной железе возраст и риск их злокачественности в следующей последовательности: диффузные, региональные, сгруппированные, линейные, сегментарные. Наибольший риск РМЖ (категории 4В-4С) по классификации BIRADS устанавливается при наличии аморфных, мелких плеоморфных, мелких линейных, крупных неоднородных, а также мелких червеобразных кальцинатов [74].

Биологические характеристики опухоли, ее степень злокачественности, уровень пролиферативной активности и принадлежность к определенному молекулярно-генетическому подтипу являются основой для персонифицированного подхода в выборе лечебной стратегии при РМЖ [8, 9, 16].

Несмотря на большое число исследований по рентгенологической характеристике раннего РМЖ, в настоящий момент каких-либо четких патогномичных рентгенологических признаков того или иного иммунофенотипа опухоли не выделено. Кроме того, не предложено убедительной дифференциально-диагностической панели признаков для карцином *in situ* и инвазивного рака молочной железы, что требует изучения данного вопроса на большой выборке пациенток.

Знание основных рентгенологических критериев и умение их интерпретировать при ранних формах заболевания позволит специалисту по лучевой диагностике установить правильный диагноз даже при непальпируемых формах РМЖ, а клиницисту поможет выбрать оптимальную лечебно-диагностическую стратегию. Однако, необходима систематизация рентгенологической картины при DCIS и инвазивных карциномах, а также сопоставление патогномичных признаков с морфологическими данными и иммунобиологическими характеристиками на достаточной популяции пациенток для оптимизации алгоритма обследования женщин с подозрением на РМЖ.

1.5 Вопросы диагностики микрокарцином различных биологических подтипов

Диагностика раннего РМЖ проводится с помощью цифровой маммографии, УЗИ и МРТ молочных желез с контрастированием, причем, именно цифровая маммография является ведущим и единственно рекомендованным методом рутинного скрининга РМЖ в популяции женщин всего мира, а ультразвуковое исследование и МРТ служат методами уточняющей диагностики [13, 15, 67]. Многолетние результаты программ маммографического скрининга показали высокую частоту выявления карцином *in situ* и инвазивных опухолей люминального HER-негативного подтипа. Частота диагностики раннего инвазивного рака агрессивных биологических подтипов (HER2-положительного, HER2+ и тройного негативного рака, ТНР) остается низкой, что связано, прежде всего, с биологическим поведением опухоли. Опухоли малых размеров с данными агрессивными подтипами рака обладают высоким митотическим потенциалом и

быстрым темпом роста, что позволяет им «перерасти» раунд скрининга. Они выявляются уже в качестве интервальных раков (обнаруживаются в межскрининговый интервал или в течение двух лет после последнего раунда скрининга) [14, 67]. Вопрос о возможностях ранней диагностики карцином малых размеров с агрессивным фенотипом остается открытым даже в странах с многолетним опытом популяционного скрининга РМЖ; именно поэтому проводятся исследования по поиску наиболее патогномичных рентгенологических и ультразвуковых признаков у пациенток с разными биологическими подтипами опухоли.

Рентгенологические особенности РМЖ различных биологических подтипов подробно изучены у 606 японских женщин (от 27 до 89 лет; средний возраст — 50 лет) в исследовании Tamaki K. И соавторов [88]. Основными изученными рентгенологическими характеристиками были плотность молочной железы, края и форма опухоли, вид микрокальцинатов и наличие нарушения архитектоники. Авторами отмечено, что люминальные раки существенно чаще отмечены при низкой плотности молочной железы, а тройные негативные и HER2+ опухоли чаще выявлялись у женщин с высокой плотностью, $p < 0,001$. Неправильная форма и звездчатые края опухоли, а также наличие аморфных кальцинатов были характерными признаками люминального HER2-негативного рака; округлая или дольчатая форма с четкими краями ассоциировалась с тройным негативным биологическим подтипом. У больных с HER2+ подтипом РМЖ преобладали опухоли округлой формы с микродольчатыми краями, с наличием плеоморфных кальцинатов ($p < 0,001$). Выявленные маммографические диагностические критерии у больных с различными биологическими подтипами весьма ценны и могут помочь более точному прогнозированию биологического поведения злокачественных новообразований молочной железы [95].

В другом исследовании (Kim M.Y. с соавторами) показана прогностическая ценность ММГ для дифференциальной диагностики тройного негативного РМЖ [59]. В исследование включены маммограммы 281 больной с люминальным раком, 83 пациенток с HER2+ подтипом и 45 — с тройными негативными карциномами,

чтение и трактовка результатов маммограмм проводилось двумя независимыми рентгенологами. Большинство тройных негативных раков (93,3%) были представлены опухолевым узлом и узловым образованием или локальной асимметрией ткани молочной железы без микрокальцинатов ($p < 0,001$). Характеристики опухолевого узла при тройном негативном РМЖ были следующими: гиперденсная структура (89,3%), овальная или дольчатая форма (68,9% и 28,6%, соответственно), нечеткие или ограниченные края образования (42,9% и 32,1%, соответственно). При УЗИ опухоли данного подтипа были представлены гипоехогенными образованиями без микрокальцинатов (82,2%), неправильной или овальной формы (68,9 и 28,9%), с микродольчатыми, ограниченными или нечеткими краями (46,7%, 17,8% и 17,8%, соответственно) и с горизонтальной ориентацией (68,9%). По мнению авторов, такая подробная рентгенологическая семиотика позволит сократить число диагностических ошибок и увеличить возможность раннего выявления тройного негативного РМЖ [59].

Характерные рентгенологические и сонографические признаки при различных биологических подтипах РМЖ были представлены в работе S. Rashmi у 191 больной [75]. В исследовании анализировались наличие микрокальцинатов, края и форма узлового образования, его ориентация, эхогенность, наличие задней акустической тени и васкуляризация. Авторами подчеркивают, что микрокальцинаты выявлялись при HER2+ РМЖ (в 70% случаев) и при люминальном А подтипе (29,8%), и были чрезвычайно редки при тройном негативном варианте опухоли (всего 6,7%), $p < 0,0001$. Хорошо очерченные края и наличие заднего акустического усиления были типичными характеристиками тройного негативного рака, в то время как акустическое затенение и размытость контуров были патогномоничны для люминального HER2-негативного рака, $p < 0,0001$ [75].

Аналогичные результаты представлены в исследовании Filiz Çelebi с соавторами [39]; анализ ультразвуковых данных у 201 пациентки инвазивным РМЖ показал четкую взаимосвязь краев опухоли и характеристик задней акустической тени с биологическим подтипом. Так, карциномы с задним

акустическим затенением ассоциировались с люминальным и HER2+ подтипом рака (ОР 7,42, $p=0,002$), а также низкой и умеренной степенью злокачественности (G1/G2), ОР 2,42, $p=0,003$. Четко очерченные края ассоциировались с тройным негативным РМЖ (ОР 6,72, $p<0,001$) и степенью анаплазии G3 (ОР 5,42, $p<0,001$) [39].

В крупном исследовании Wojcinski S. были проанализированы ультразвуковые характеристики опухолей у 315 пациенток РМЖ [95]; было отмечено, что для инвазивного долькового рака были характерны угловатые края опухолевого узла (39% vs 22%, $p=0,04$) и реже имело место заднее акустическое усиление (3% vs 16%, $p=0,023$) по сравнению с инвазивным протоковым раком. Кроме того, для низкодифференцированных раков G3 чаще отмечено наличие дольчатых краев резекции и заднего акустического усиления по сравнению с высокодифференцированными карциномами (67 vs 46%, $p=0,001$). HER2+ РМЖ ассоциировался с высокой степенью архитектурных нарушений в окружающей ткани молочной железы, а для тройного негативного подтипа были характерны дольчатые края (67% случаев) и усиление заднего акустического сигнала (в 33% случаев), $p<0,001$ [95]. Возможные объяснения таких особенностей в ультразвуковой картине при различных биологических подтипах РМЖ авторы видят в разных темпах роста опухоли и реакции окружающих тканей. Так, нечеткие края опухоли и заднее затенение при люминальных карциномах может быть обусловлено медленным ростом опухоли и наличием стромальной реакции и перифокального фиброза, в то время как высокая агрессивность и быстрый рост карцином с тройным негативным подтипом может объяснять отсутствие реакции со стороны окружающей ткани, четкие контуры и округлую форму образования [75].

Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике карцином различных биологических подтипов у женщин молодого возраста были изучены в исследовании An Y.Y. Наиболее характерными признаками злокачественного новообразования при ММГ были гиперденсное узловое образование (66,7%) и нечеткие края опухоли (50%), при УЗИ — гипоэхогенная

структура (77,8%) и нечеткие контуры образования (57,8%), при МРТ — неправильная форма (63,3%), нечеткие края новообразования (43,3%), гетерогенное усиление сигнала (60%) с кинетикой вымывания (69,4%). Микрокальцинаты при ММГ ассоциировались с HER2+ подтипом опухоли, а наличие узлового образования — с тройным негативным раком ($p=0,04$). Овальная / круглая форма при УЗИ ($p=0,005$), усиление контура ($p=0,004$) и высокая интенсивность сигнала T2 при МРТ ($p=0,04$) были наиболее характерными признаками тройного негативного подтипа РМЖ.

Ассоциация МР-признаков с биологическим подтипом карцином также наглядно отражена в исследовании Grimm L.J. с соавторами [45]; при оценке данных МРТ у 278 пациенток авторами показано, что круглая форма образования характерна для тройного негативного рака (17,1%), при других подтипах она отмечена всего в 0-8,3% случаев, $p=0,039$. Гладкие края опухоли при МРТ чаще всего соответствовали HER2+ РМЖ (33,3%), при других биологических подтипах данный признак встречался с частотой $<17\%$, а внутреннее усиление было характерной чертой люминального В варианта заболевания, $p=0,003$ [45].

В 2020 году были представлены результаты исследования (Karbasian N. с соавторами) по сравнению рентгенологических и ультразвуковых характеристик у 107 женщин с ТН РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2 [57]. Авторы отмечают, что наиболее типичными признаками тройного негативного рака было наличие узлового образования гипоехогенной структуры с микродольковыми или угловатыми краями. Причем, в 2/3 случаев карциномы с данным подтипом имели горизонтальную ориентацию (что чаще всего отмечается при доброкачественных образованиях), в трети случаев — заднее акустическое усиление. Значимых рентгенологических и ультразвуковых различий между BRCA-ассоциированными раками и BRCA-негативными опухолями не отмечено. Таким образом, авторы подчеркивают, что горизонтальная ориентация опухоли и заднее акустическое усиление сигнала может быть причиной диагностических ошибок у пациенток с ТН РМЖ [57].

Резюмируя все вышесказанное хочется отметить, что интерес к оценке предсказательной ценности маммографии, УЗИ и МРТ при различных биологических подтипах рака молочной железы растет во всем мире; выделение характерных рентгенологических и ультразвуковых признаков у пациенток с агрессивными вариантами РМЖ (тройным негативным и HER2+ подтипом) может не только повысить продуктивность скрининговой маммографии, но и улучшить возможности уточняющих методов диагностики пациенток с пальпируемыми опухолями.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования и критерии включения

В основе данного когортного исследования лежит ретроспективный анализ результатов базы данных НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В анализ включено 110 пациенток с морфологически верифицированными ранними формами РМЖ: протоковой карцинома *in situ* (DCIS), инвазивным РМЖ размером до 1,0 см по данным планового гистологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования — стадии pT1a-bN0M0. Все пациентки находились на обследовании и последующем лечении в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Дополнительными критериями включения были: наличие в медицинской карте данных клинического осмотра, результатов маммографического и ультразвукового обследования, отсутствие ко времени проведения диагностических исследований оперативного вмешательства на молочной железе и вакуумной биопсии в течении последних 6 месяцев (Рисунок 1).

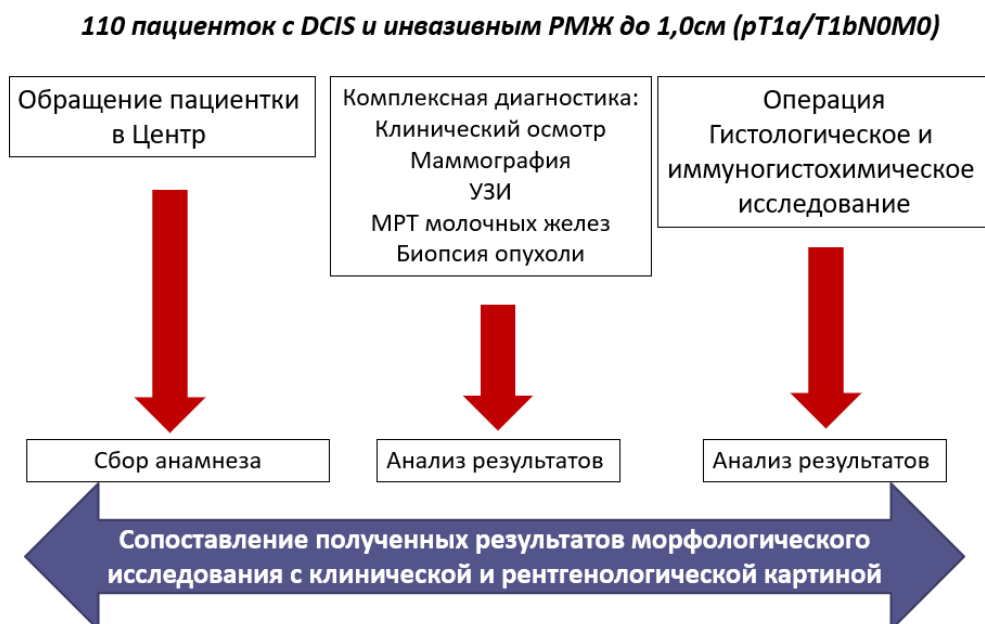


Рисунок 1 — Дизайн исследования

2.2 Методы обследования и техническое оснащение

Все пациентки прошли клинический осмотр врача, включающий сбор анамнеза и мануальный осмотр молочных желез и потенциальных зон регионарного метастазирования.

Всем женщинам старше 40 лет выполнялась маммография с последующим УЗИ молочных желез. Инструментальное обследование у женщин моложе 40 лет включало УЗИ молочных желез; при подозрительной сонографической картине выполнялась маммография. МРТ молочных желез назначалось на усмотрение врача в качестве дополнительного метода исследования.

ММГ проводилась на маммографических аппаратах фирмы Siemens Mammomat 3000 с оцифровкой изображения CR-система фирмы Carestream Health и полноформатных цифровых маммографических систем Siemens Mammomat Inspiration. Молочная железа помещалась в кассетодержатель, производилась её постепенная компрессия до уровня, необходимого для получения изображений должного качества. Во всех случаях использовалось как минимум две проекции во время маммографии: прямая кранио-каудальная и косая медио-латеральная. Дополнительно на усмотрение врача выполнялись прицельные снимки.

УЗИ выполнялось на аппарате Siemens Acuson S2000 с использованием режимов: В-режима, режима доплерографии, эластографии.

МРТ выполнялось на аппарате Magnetom Espree (1,5 T) с использованием серий стандартных протоколов. Для болюсного введения контрастного препарата использовались одноразовые колбы (инжекторные) (Disposable MRI Kit). В качестве контрастного препарата использовался «Гадовист» 7,5 (Рисунок 1).

Все объемные образования, выявленные в ходе УЗИ, подвергались core-биопсии под контролем УЗИ. В случае, если при выполнении УЗИ не выявлялись найденные при ММГ изменения в виде асимметричного уплотнения, перестройки структуры ткани железы, а также в виде скопления промежуточных и злокачественных микрокальцинатов (BIRADS 4 и BIRADS 5), выполнялась биопсия со вспомогательным вакуумом. Тонкоигольная аспирационная биопсия

выполнялась только при кистозном характере образования, установленном при УЗИ (Рисунок 1).

Противопоказаниями к проведению ММГ считались: беременность, период лактации, изъязвление кожных покровов молочной железы. Противопоказаний к УЗИ молочных желез не было.

Противопоказаниями к МРТ молочных желез были: установленный кардиостимулятор, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки, ферромагнитные аппараты, наличие у пациентки кровоостанавливающих клипс сосудов головного мозга (с учётом риска развития внутримозгового или субарахноидального кровотечения).

2.3 Интерпретация данных рентгенологического обследования

При ММГ оценивались следующие параметры: наличие и локализация узловых образований, их форма и контуры, наличие деформации молочной железы, изменения кожи, сосков, ареол и подкожной жировой клетчатки, рентгенологическая плотность ткани молочной железы (по ACR BI-RADS) [50], а также симметричность распределения участков плотности, нарушение архитектоники молочной железы, рентгенологическая структура молочной железы.

Узловые образования классифицировались на:

- круглые;
- овальные;
- дольчатые;
- образования неправильной формы;

их края — на:

- четкие;
- нечеткие;
- скрытые;
- мелкодольчатые;
- лучистые.

Структура молочной железы разделялась на:

- тяжистую;
- глыбчатую;
- звездчатую;
- смешанную.

Оценивалось наличие, число и локализация кальцинатов. Кальцинаты разделялись по степени злокачественности (доброкачественные, промежуточные и злокачественные), а также по виду. К доброкачественным кальцинатам относили:

- кальцинаты кожи;
- сосудистые;
- зернистые;
- крупные продолговатые;
- круглые;
- кальцинаты с просветлением в центре;
- кальцинаты в виде кольца;
- взвеси кальция;
- кальцинаты швов;
- дистрофические кальцинаты;
- кальцинаты по типу «чашечек», «прута», «линзы»;
- псевдокальцинаты.

Кальцинатами промежуточной злокачественности считались:

- аморфные нечеткие;
- крупные неоднородные;
- кальцинаты по типу «комочков ваты»;
- кальцинаты по типу «пудры»;
- чешуйчатые кальцинаты;
- пунктирные кальцинаты с размытыми контурами.

Как злокачественные кальцинаты классифицировались:

- мелкие плеоморфные;
- мелкие линейные;

- линейные ветвящиеся;
- кальцинаты по типу «гранул»;
- кальцинаты по типу «битого камня»;
- кальцинаты по типу «наконечника стрелы»;
- кальцинаты по типу «змеиной кожи»;
- кальцинаты по типу «отпечатка протоков»;
- плеоморфные кальцинаты.

Дополнительно оценивался характер распределения кальцинатов в молочной железе. Оно подразделялось на:

- диффузное;
- региональное;
- линейное;
- сгруппированное;
- сегментарное.

При УЗИ форма образования и локализация узловых образований определялись аналогично маммографии. Края подразделялись на:

- четкие ровные;
- четкие неровные;
- нечеткие ровные;
- нечеткие неровные;
- скрытые;
- неотчетливые нечеткие;
- неотчетливые зубчатые;
- неотчетливые мелкодольчатые;
- неотчетливые игольчатые.

Их ориентация могла быть параллельной и непараллельной. Оценивалось наличие у образований эхогенного ареола, а также эхогенность структуры — анэхогенная, гиперэхогенная, гипоехогенная, изоэхогенная, смешанная. По данным УЗИ также оценивались наличие кальцинатов или микрокальцинатов, васкуляризация выявленных узловых образований, наличие кист молочных желез.

По данным МРТ аналогичным маммографии и УЗИ образом оценивалось наличие, локализация, форма и края узловых образований. Специфичным для МРТ была оценка типа контрастирования новообразований. Он подразделялся на гомогенный, гетерогенный, периферический, неконтрастируемый, с контрастируемыми и неконтрастируемыми внутренними перегородками. Определялся тип динамической кривой контрастирования (первый, второй или третий) и максимальная интенсивность сигнала. Распределение зоны контрастирования оценивалось как очаговое, линейное, протоковое, сегментарное, регионарное, множественное, диффузное. Тип контрастирования разделялся на гомогенный, гетерогенный, точечный, сливной, сетчатый. Также оценивалась симметричность контрастирования.

Каждое из исследований (ММГ, УЗИ и МРТ) завершалось классификацией выявленных изменений по BIRADS. Все пациентки с категорией BIRADS 4-5 направлялись на биопсию подозрительного образования молочной железы, с определением морфологического варианта опухоли (инвазивного/неинвазивного), гистологического типа, степени злокачественности, а также биологического подтипа при верификации инвазивной карциномы.

2.4 Определение биологических подтипов РМЖ

Определение морфологических характеристик (гистологического типа, степени злокачественности и пролиферативной активности) и биологических подтипов РМЖ выполнялось в биопсийном/операционном материале в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии RUSSCO [20, 25]. Все случаи рака молочной железы были классифицированы на следующие подтипы:

1) люминальный А подтип; устанавливался при наличии всех факторов: рецепторы эстрогенов положительные (РЭ), HER2-негативный, Ki67 низкий (<20%), рецепторы прогестерона (РП) высокие (>20%);

2) люминальный В HER2-негативный; трактовался при наличии экспрессии рецепторов эстрогена, HER2-отрицательном статусе и наличия одного из

следующих факторов: высокой пролиферативной активности (Ki67>20%), либо низкой экспрессии (<20%) рецепторов прогестерона;

3) люминальный HER2-положительный; данный подтип устанавливался при наличии экспрессии рецепторов эстрогена и/или прогестерона и HER2-положительном статусе опухоли;

4) нелюминальный HER2-положительный; устанавливался при отсутствии экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и HER2-положительном статусе опухоли;

5) ТН РМЖ; трактовался при отсутствии в опухоли экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2.

2.5. Статистический анализ

Выполнен анализ основных клинических, рентгенологических и ультразвуковых и МР-признаков ранних форм РМЖ, выделены наиболее характерные критерии инвазивного рака и карцином *in situ*, оценена предсказательная ценность маммографии, УЗИ и МРТ в установлении категории BIRADS (BI-RADS), а также представлены дифференциально-диагностические различия между основными биологическими подтипами раннего РМЖ. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для изучения параметрических и непараметрических критериев в исследовании использовались критерии χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера при малых выборках и критерий Манна-Уитни соответственно. Использовались таблицы сопряжения 2x2. Для факторного анализа параметров с двумя вариантами значений использована логистическая регрессия. Во всех случаях использовался 95% доверительный интервал. Статистически достоверными различиями считались при достижении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

**КЛИНИЧЕСКАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
РАННИХ ФОРМ РМЖ****3.1 Клиническая семиотика раннего РМЖ**

В исследование включено 110 женщин с ранними формами рака молочной железы (DCIS и инвазивным РМЖ размерами не более 1,0 см — pT1bN0M0) в возрасте 21-77 лет, медиана возраста составила 53,5 лет, средний возраст — 53,9 лет. Большинство пациенток в исследовании было старше 50 лет: в возрасте 50-59 лет — 36 женщин (32,7%) и столько же (36 пациенток, 32,7%) — в возрасте старше 60 лет. Моложе 40 лет было 11 больных (10%) и в возрасте 40-50 лет — 27 (24,5%). Пациентки в менопаузе преобладали — 60 случаев, 54,5%, в пременопаузе/перименопаузе было 50 женщин (45,5%). Подавляющее большинство больных не имели явных факторов повышенного высокого риска развития РМЖ (105 больных, 95,5%), отягощенный семейный анамнез был отмечен в 3 случаях (2,7%), наличие значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2 выявлено у двух женщин (1,8%).

У половины пациенток (57 случаев, 51,8%) жалобы со стороны молочных желез на момент обращения отсутствовали, 43 женщины (39,1%) отметили наличие уплотнения в молочной железе, а в 10 случаях (9,1%) причиной обращения к онкологу стало наличие выделений из сосков (Таблица 2). Следует отметить, что при клиническом осмотре врачом дополнительно выявлено уплотнение в молочной железе еще у 11 пациенток. Наличие пальпируемого уплотнения в молочной железе соответствовало зоне распространения опухоли при ее поверхностной локализации и малых размерах молочной железы. Преобладали опухоли, выявленные при скрининговой ММГ — 46 случаев (41,8%), диагностированные при профилактическом УЗИ — 7 случаев (6,4%) или случайно обнаруженные при обследовании по поводу других заболеваний — 3 случая (2,7%).

Таблица 2 — Клинические характеристики и анамнез пациенток, включенных в исследование

Характеристика пациенток	Число больных n=110	%
Возраст пациенток		
<40 лет	11	10
40-50 лет	27	24,5
50-60 лет	36	32,7
старше 60 лет	36	32,7
Менопаузальный статус		
пре- и перименопауза	50	45,5
менопауза	60	54,5
Наличие факторов риска развития РМЖ		
отягощенный семейный анамнез	3	2,7
носительство мутаций генов BRCA1/2	2	1,8
риск не выявлен	105	95,5
Клиническая симптоматика		
жалоб нет	57	51,8
уплотнение в молочной железе	43	39,1
выделения из соска	10	9,1
Метод выявления опухоли в МЖ		
обнаружила уплотнение самостоятельно	43	39,1
выявлена при скрининговой ММГ	46	41,8
выявлена при УЗИ	7	6,4
дополнительно выявлено уплотнение врачом	11	10
выявлена при других исследованиях	3	2,7

Клинический размер пальпируемого уплотнения в молочной железе составил 0,5-2,9 см (средний размер — 1,28 см, медиана — 1,0 см), преобладала неправильная форма пальпируемого уплотнения (75,9%), малая подвижность или неподвижность относительно окружающих тканей (57,4% и 35,2%, соответственно) (Таблица 3).

Таблица 3 — Клинические характеристики раннего РМЖ

Клинические признаки раннего РМЖ	Число случаев n=110	%
Размер уплотнения при пальпации, см		
≤0,5	3	5,7
0,5-1,0	28	52,8
1,0-2,0	18	34
>2,0	4	7,5
Форма уплотнения при пальпации		
округлая	8	14,8
дольчатая	1	1,9
бугристая	4	7,4
неправильная	41	75,9
Подвижность уплотнения		
подвижное уплотнение	4	7,4
неподвижное уплотнение	19	35,2
малоподвижное уплотнение	31	57,4
Выделения из сосков*		
нет	100	90,9
серозные	3	2,7
кровянистые	2	1,8
зеленые	2	1,8
темные	3	2,7
* наличие выделений из сосков оценено для всех пациенток		

Выделения из сосков у пациенток с ранними формами РМЖ были редки (всего 10 случаев, 89,1%), у 3 пациенток (2,7%) — серозные, у 2 (1,8%) — кровянистые, у 2 (1,8%) — зеленые и в 3 случаях (2,7%) — темные.

Таким образом, клиническая симптоматика раннего РМЖ достаточно скудна; в более половине случаев отсутствуют какие-либо признаки злокачественного процесса, что затрудняет первичную диагностику и является частой причиной ошибок при первичном обследовании больных ранним РМЖ.

3.2 Диагностические возможности маммографии при раннем РМЖ

Рентгенологическая диагностика включала у 91 пациентки (82,7%) маммографию и УЗИ молочных желез и регионарных зон; у 18 пациенток (16,4%) было выполнено комплексное обследование, включающее ММГ, УЗИ и МРТ; только в 1 случае у очень молодой пациентки было выполнено УЗИ и МРТ молочных желез (0,9%) (Рисунок 2).

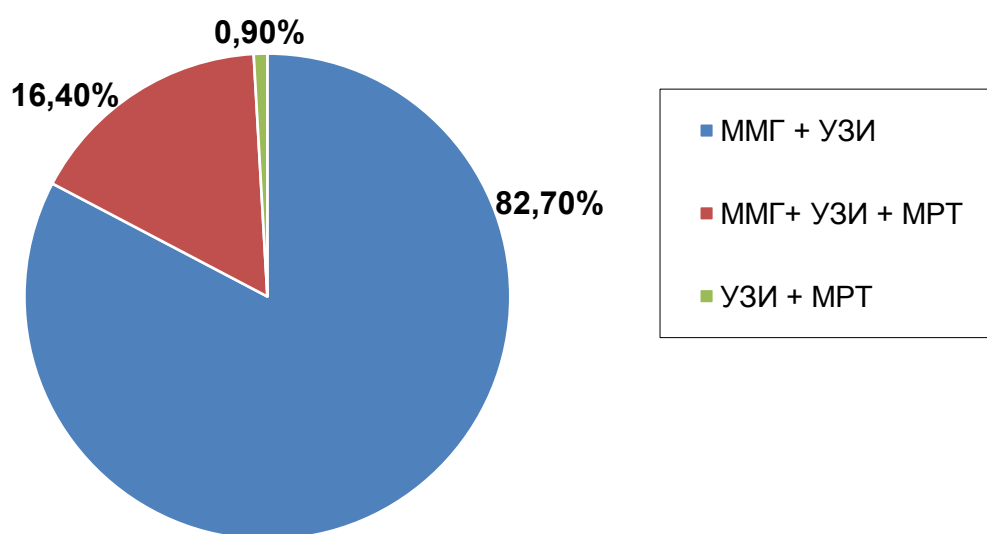


Рисунок 2 — Методы рентгенологической диагностики раннего РМЖ

Маммография выполнена 109 женщинам в исследовании; преобладала низкая плотность молочных желез (1-2 тип) — в 81 случае, 74,3%, у 28 больных (25,7%) плотность ткани МЖ была выше 50%, что является негативным маммографическим признаком, затрудняющим интерпретацию результатов исследования. Нормальная структура ткани молочных желез отмечена у большинства пациенток (97 случаев, 88,9%), тяжистая структура отмечена всего у 4 (3,7%), а смешанная структура — у 8 больных (7,4%).

Наиболее характерными рентгенологическими признаками ранних форм РМЖ были наличие узлового образования при ММГ — у 61 пациентки (55,9%) и наличие кальцинатов — в 62 случаях (57,9%) (Рисунок 3). Другие рентгенологические признаки (нарушение архитектоники, наличие очаговой

ассиметрии, локального расширения протока и другие) отмечены существенно реже (Рисунок 4). Деформация ткани молочной железы отсутствовала у 107 больных (98,2%); втяжение кожи над опухолевым узлом при ММГ отмечено только в 2 случаях (1,8%). Уплотнение ареолы имели 5 женщин (4,6%), нарушение архитектоники — 13 (11,9%), у 3 пациенток (2,8%) было выявлено очаговое ассиметричное уплотнение в молочной железе, и в 2 случаях (1,8%) при ММГ было выявлено локальное расширение протока (Таблица 4).

Поскольку в исследование включались только больные с ранними формами РМЖ (DCIS и инвазивным РМЖ со стадиями T1a-bN0M0) на было отмечено деформации и изменения кожи, подкожно-жировой клетчатки и сосково-ареолярного комплекса.

Узловое образование в молочной железе диагностировано при ММГ у 61 пациентки (55,9%), причем, в 26 случаях (42,6%) отмечена локализация опухоли в верхне-наружном квадранте, в 12 (19,7%) — в верхне-внутреннем квадранте, все остальные локализации опухоли отмечены в <10% случаев. Глубина расположения опухоли соответствовала средней трети молочной железы у 49 пациенток (80,3%), реже отмечалась локализация в задней трети (у 10, 16,4%) и в переднем отделе молочной железы (всего у 2 пациенток, 3,3%).

Размеры опухолевого узла по данным ММГ составляли 0,6-1,8 см (медиана размера — 1,0 см); размеры опухоли до 0,5см не отмечены ни в одном случае, у 60 пациенток (98,4%) размеры опухоли были от 0,6 до 1,0 см. Наиболее патогномичными рентгенологическим признаками злокачественности были: неправильная форма узлового образования (93,4%), нечеткие или лучистые края (62,3% и 29,5%, соответственно) и высокая плотность новообразования (гиперденсные опухоли отмечены в 90,2% случаев) (Таблица 5).

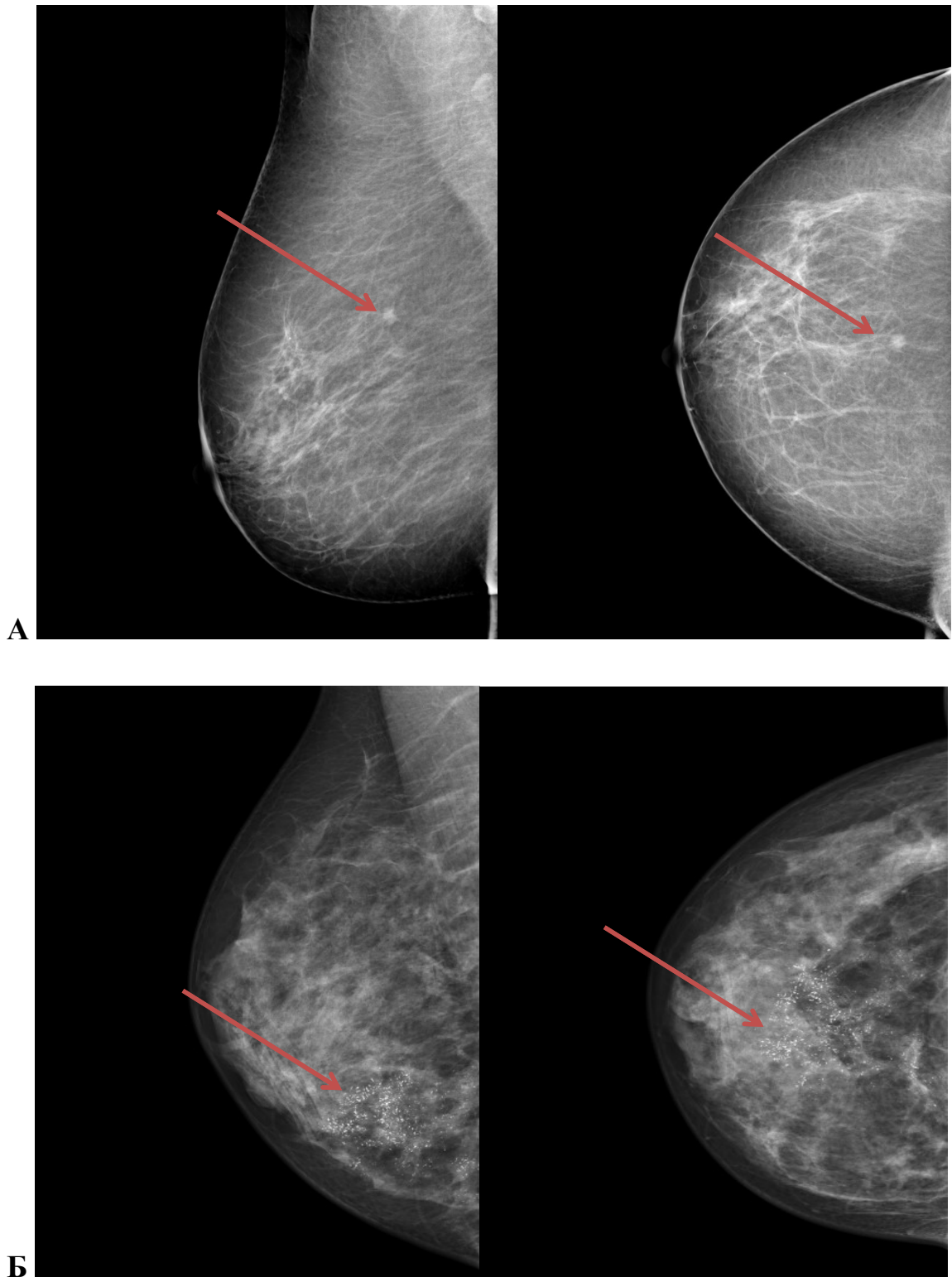


Рисунок 3 — Наиболее характерные рентгенологические признаки раннего РМЖ: А — наличие узлового образования в молочной железе (косая и прямая проекция); Б — наличие злокачественных микрокальцинатов (косая и прямая проекция); стрелками указаны узловое образование и микрокальцинаты

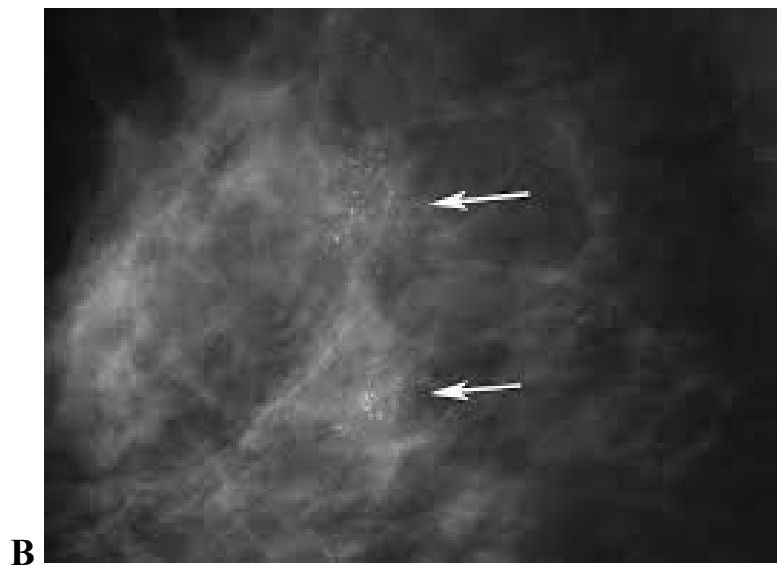


Рисунок 3 (продолжение) — Наиболее характерные рентгенологические признаки раннего РМЖ: В — злокачественные микрокальцинаты (прицельный снимок), стрелками указаны скопления кальцинатов

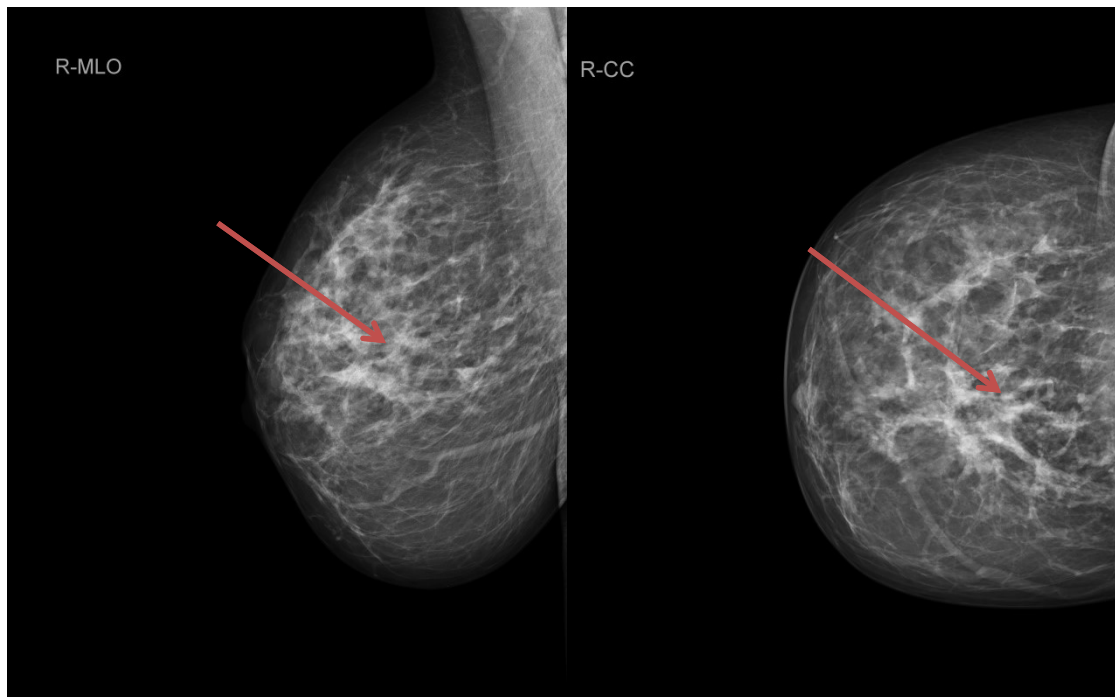


Рисунок 4 — Нарушение архитектоники ткани молочной железы (косая и прямая проекция, указано стрелками)

Таблица 4 — Маммографическая оценка состояния ткани молочных желез и рентгенологические признаки раннего РМЖ

Рентгенологические признаки раннего РМЖ	Число случаев n=109	%
Плотность ткани молочных желез		
1 тип (<25%)	25	22,9
2 тип (25-50%)	56	51,4
3 тип (50-75%)	19	17,4
4 тип (>75%)	9	8,3
Структура ткани молочной железы		
нормальная	97	88,9
тяжистая	4	3,7
смешанная	8	7,4
Деформация молочной железы при ММГ		
нет	107	98,2
есть	2	1,8
Уплотнение ареолы при ММГ		
нет	104	95,4
есть	5	4,6
Нарушение архитектоники при ММГ		
нет	96	88,1
есть	13	11,9
Очаговое ассиметричное уплотнение при ММГ		
нет	106	97,2
есть	3	2,8
Локальное расширение протока при ММГ		
нет	107	98,2
есть	2	1,8
Узел при ММГ		
есть	61	55,9
нет	48	45,1
Кальцинаты в молочной железе		
нет	47	43,1
есть	62	57,9

Таблица 5 — Рентгенологические характеристики выявленного при ММГ узлового образования (анализ 61 случая)

Рентгенологические признаки раннего РМЖ	Число случаев n=61	%
Размер узла при ММГ, см		
диапазон размеров	0,6-1,8	
медиана	1,0	
до 0.5	0	
0,6-1,0	60	98,4
>1,0	1	1,6
Локализация узла при ММГ		
верхне-наружный квадрант	26	42,6
верхне-внутренний квадрант	12	19,7
нижне-наружный квадрант	5	8,2
нижне-внутренний квадрант	5	8,2
центральный отдел	3	4,9
граница внутренних квадрантов	1	1,6
граница наружных квадрантов	2	3,3
граница верхних квадрантов	4	6,6
граница нижних квадрантов	3	4,9
Глубина расположения узла при ММГ		
передняя треть	2	3,3
средняя треть	49	80,3
задняя треть	10	16,4
Форма узла при ММГ		
круглая	4	6,6
неправильная	57	93,4
Края узла при ММГ		
четкие	1	1,6
скрытые	4	6,6
нечеткие	38	62,3
лучистые	18	29,5

Плотность узла при ММГ		
гиперденсный	55	90,2
изоденсный	2	3,3
гиподенсный	1	1,6
неоднородный	3	4,9

3.3 Характеристика кальцинатов у больных ранним РМЖ

Другим важным рентгенологическим признаком злокачественного процесса является наличие кальцинатов в молочной железе. При анализе маммограмм кальцинаты выявлены у 62 из 109 (57,9%) пациенток, что было идентично частоте выявления узлового образования в молочной железе — 61 случай, 55,9%. Преобладали множественные кальцинаты (в 69,4%), причем, в 38,7% случаев отмечено их сгруппированное расположение, а каждая третья пациентка (33,9%) имела диффузное распространение кальцинатов по ткани молочной железы (Таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика кальцинатов МЖ, выявленных при ММГ

Рентгенологические признаки раннего РМЖ	Число случаев n=62	%
Кальцинаты при ММГ		
единичные	19	30,6
множественные	43	69,4
Размер площади кальцинатов при ММГ, см		
диапазон размеров	0,5-13,0	
медиана	1,4	
<0,5	1	1,6
0,6-1,0	6	9,7
1,0-2,0	7	11,3
>2,0	48	77,4

Локализация микрокальцинатов при ММГ		
верхне-наружный квадрант	17	27,4
верхне-внутренний квадрант	7	11,3
нижне-наружный квадрант	2	3,2
нижне-внутренний квадрант	5	8,1
центральный отдел	10	16,1
граница внутренних квадрантов	1	1,6
граница наружных квадрантов	2	3,2
граница верхних квадрантов	3	4,8
граница нижних квадрантов	2	3,2
вся железа	13	21,1
Вид кальцинатов		
доброкачественные	22	35,5
промежуточные	8	12,9
злокачественные	32	51,6
Расположение кальцинатов		
диффузное	21	33,9
региональное	6	9,7
сгруппированное	24	38,7
линейное	2	3,2
сегментарное	9	14,5

В верхне-наружном квадранте кальцинаты выявлялись в 27,4% случаев, в центральном отделе — у 16,1% пациенток, располагались диффузно по всей железе — у 21,1%, в других отделах железы микрокальцинаты обнаруживались реже.

Размер площади скопления кальцинатов был от 0,5 см до 13,0 см (медиана — 1,4 см), причем, скопления кальцинатов на малой площади были редки: до 0,5 см — у 1 больной, 1,6%, от 0,6 см до 1,0 см — у 6 (9,7%), от 1,0 см до 2,0 см — у 7 пациенток (11,3%), у 48 женщин (77,4%) площадь скопления кальцинатов была больше 2,0 см.

Характерные рентгенологические признаки злокачественности микрокальцинатов отмечены у 32 пациенток (51,6%); преобладали кальцинаты в виде битого камня (37,5%) и плеоморфные кальцинаты (34,4%). В каждом третьем случае (35,5%) кальцинаты имели вид доброкачественных; преобладали округлые кальцинаты — 77,3% случаев. Промежуточный характер кальцинатов отмечен у 8 (12,9%) пациенток; в данной группе доминировали аморфные кальцинаты (50%) (Рисунки 4, 5, 6).

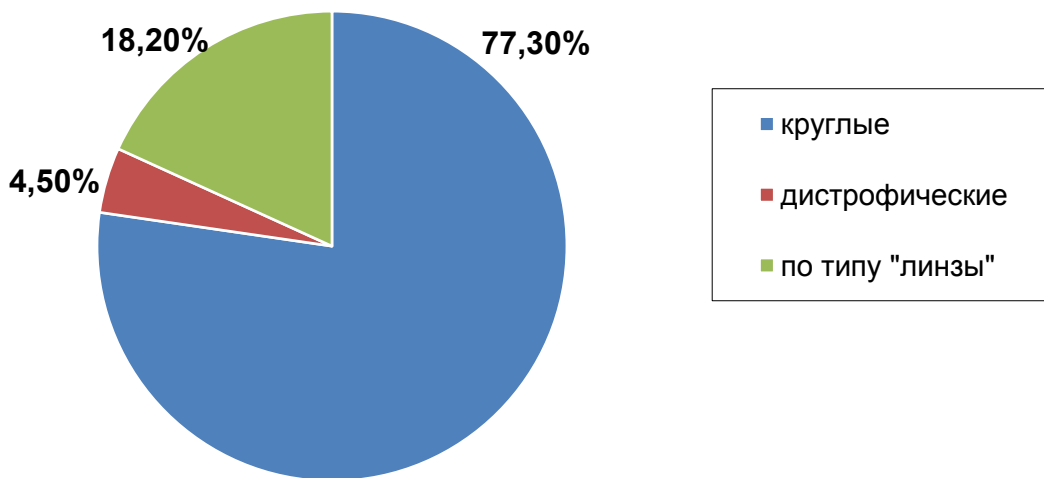


Рисунок 4 — Характеристика доброкачественных кальцинатов

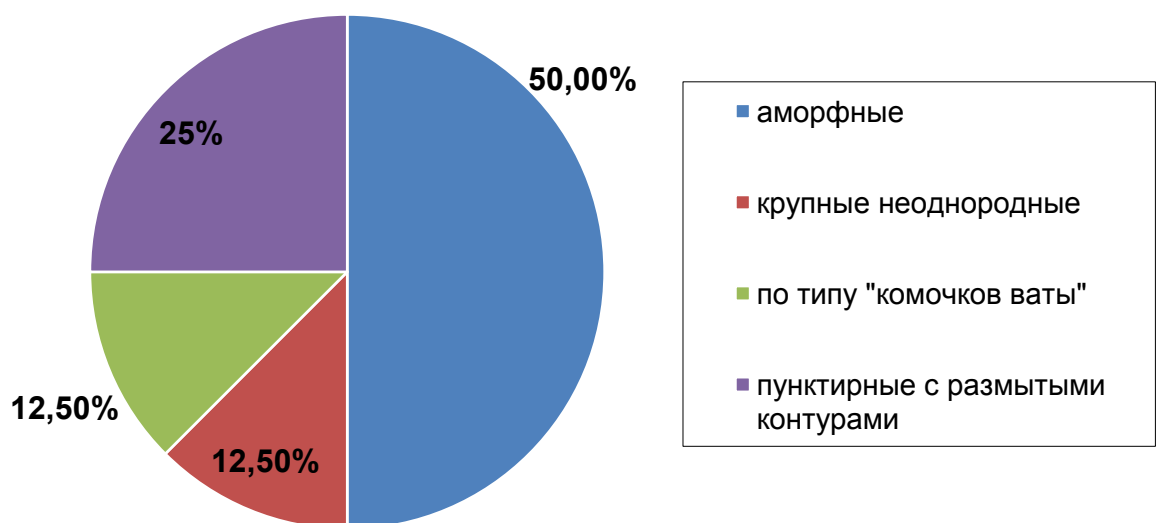


Рисунок 5 — Характеристика промежуточных кальцинатов

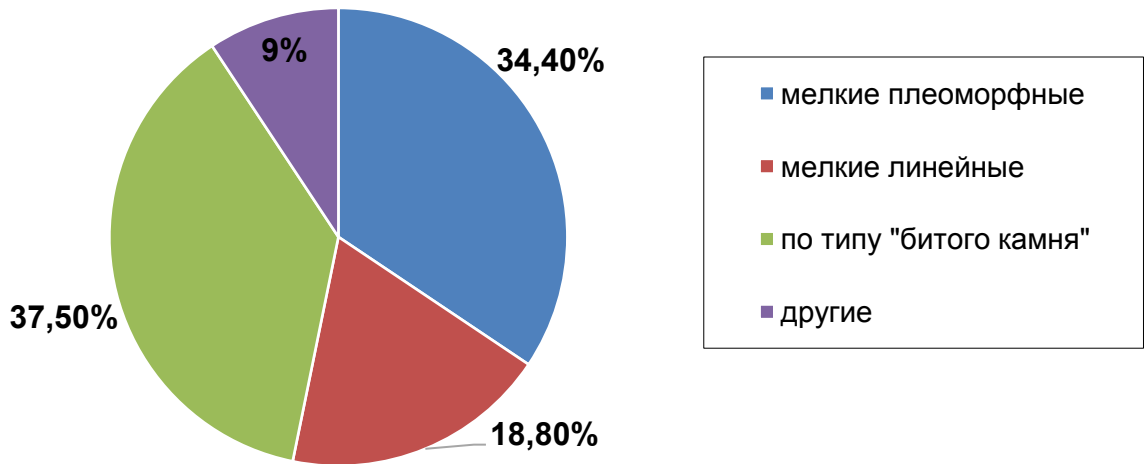


Рисунок 6 — Характеристика злокачественных кальцинатов

Таким образом, основными патогномичными рентгенологическими признаками злокачественного процесса при ММГ были: наличие узлового образования без микрокальцинатов — у 26 пациенток (23,9%), сочетание узлового образования и микрокальцинатов — у 35 (32,1%) и только микрокальцинаты без опухолевого узла определялись у 27 женщин (24,8%). Другие рентгенологические признаки включали нарушение архитектоники или очаговую асимметрию — у 17 пациенток (15,6%). В 4 случаях (3,7%) признаков злокачественного процесса при ММГ не было отмечено (Рисунки 7, 8).

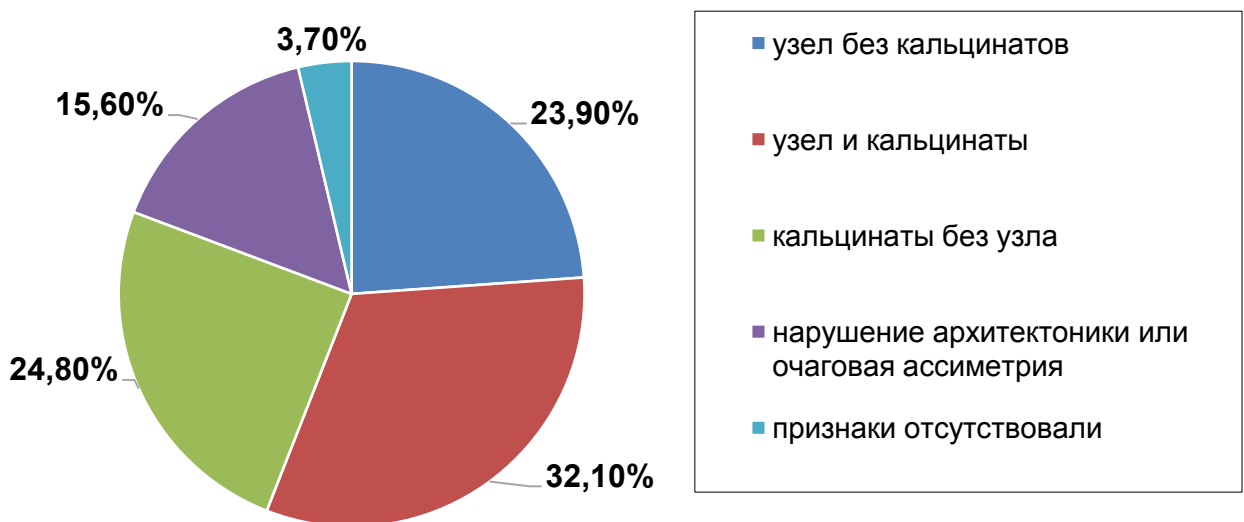


Рисунок 7 — Распределение рентгенологических признаков, выявленных при ММГ, у больных ранним РМЖ

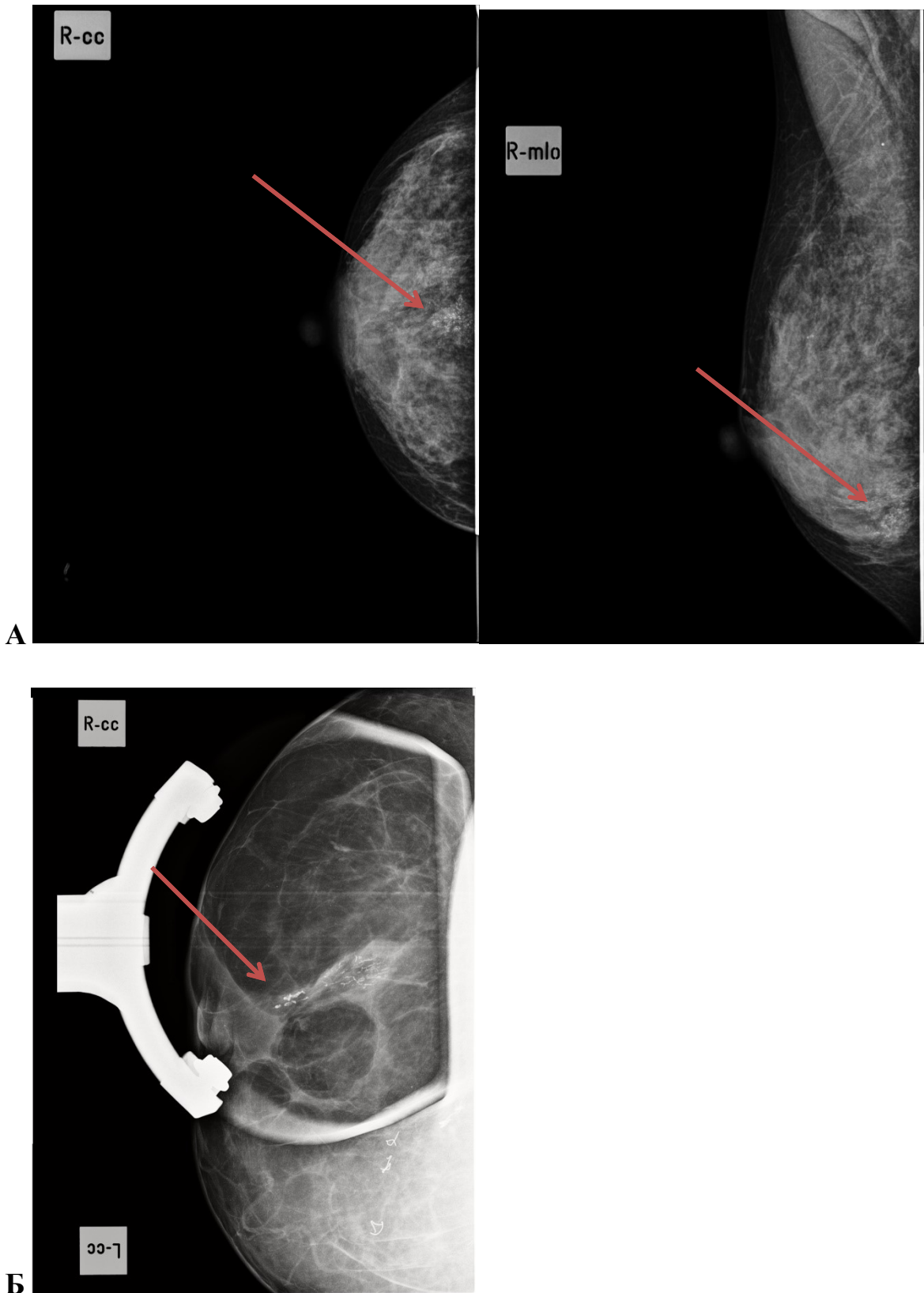


Рисунок 8 — Виды выявляемых кальцинатов: А — злокачественные неоднородные микрокальцинаты (прямая и косая проекция); Б — злокачественные линейные микрокальцинаты по типу отпечатков протоков на прицельном снимке с увеличением (кальцинаты указаны стрелками)

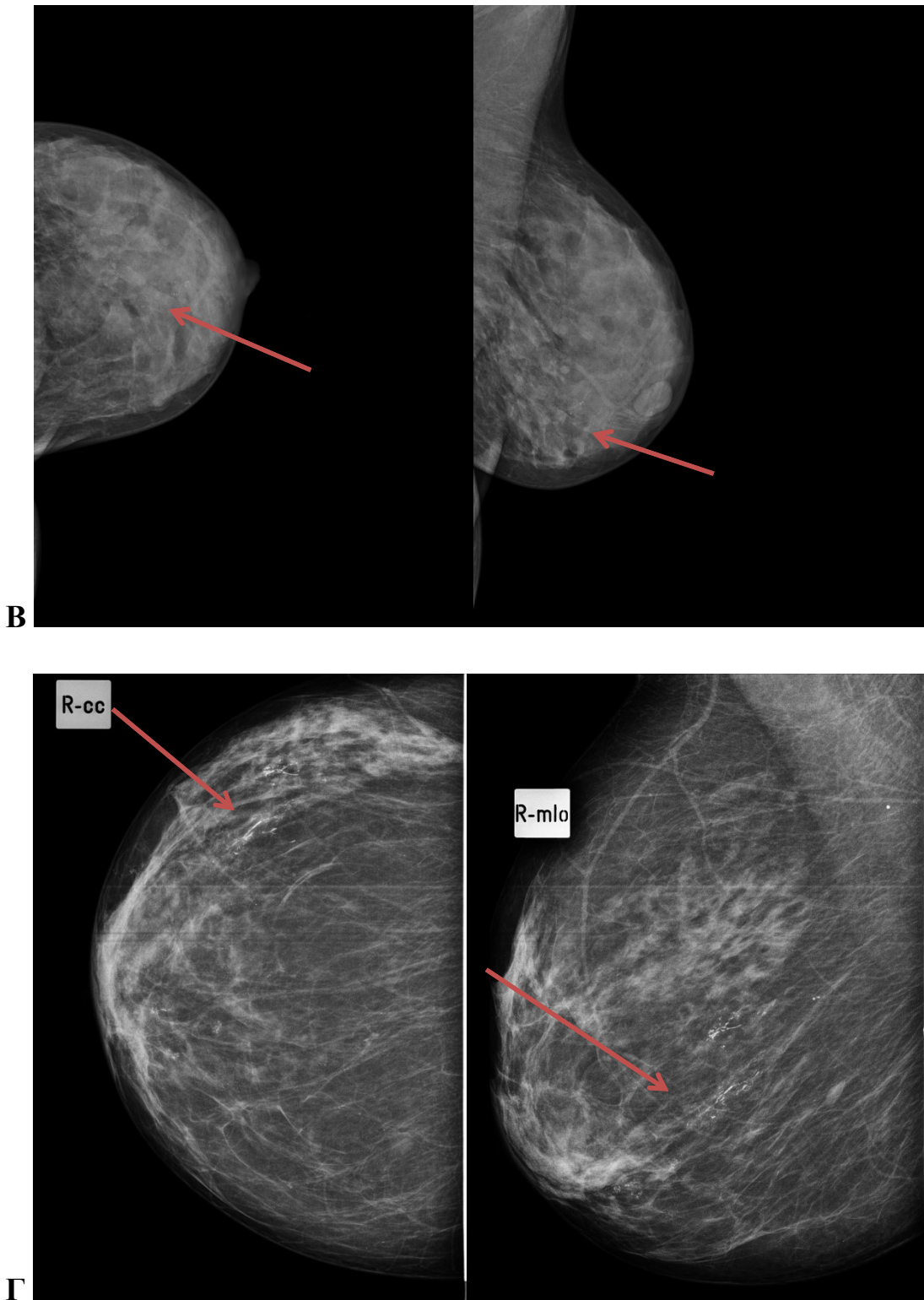


Рисунок 8 (продолжение) — Виды выявляемых кальцинатов: В — промежуточные микрокальцинаты «по типу пудры» (прямая и косая проекция); Г — злокачественные линейные микрокальцинаты «по типу змеиной кожи» (прямая и косая проекция) (кальцинаты указаны стрелками)

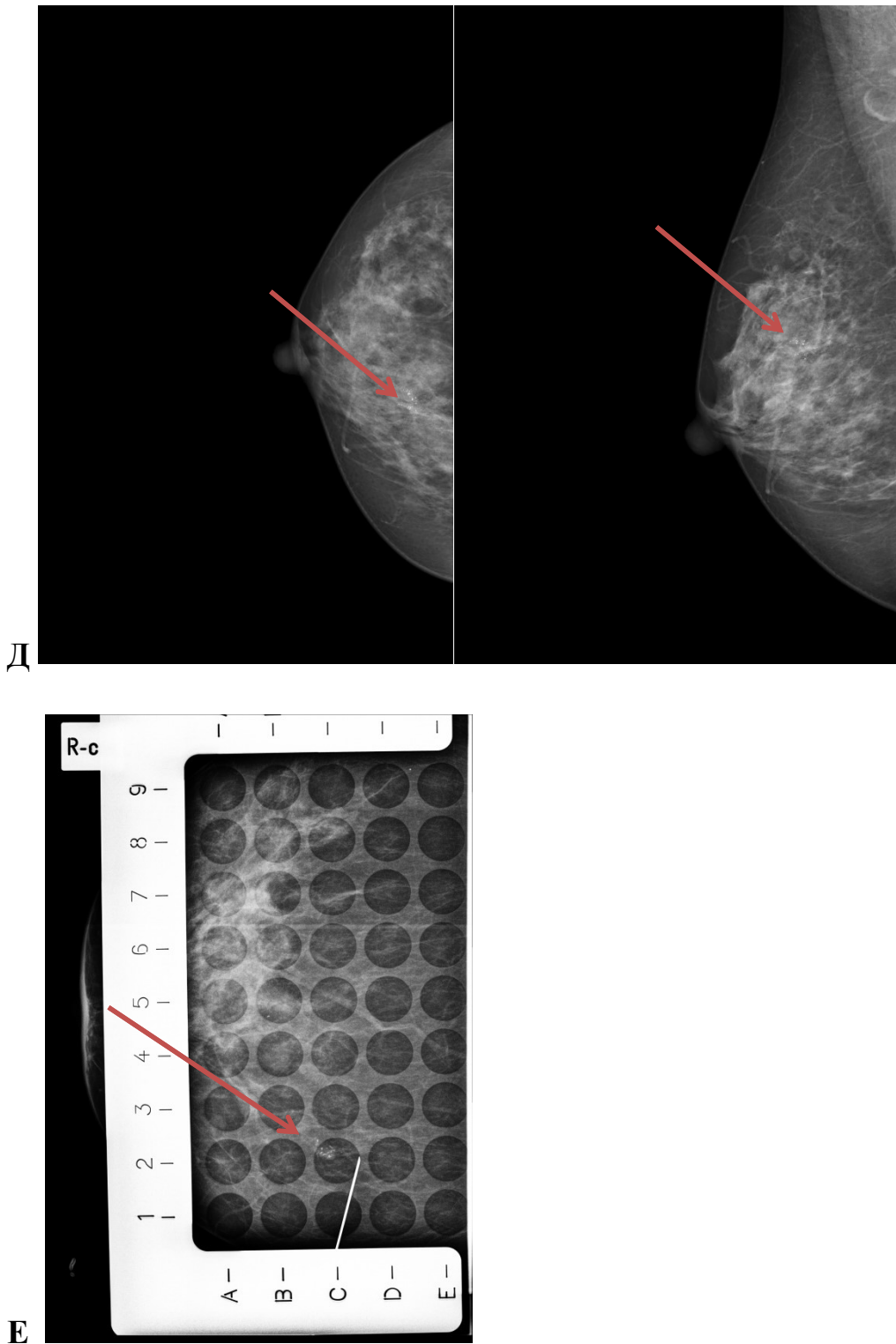


Рисунок 8 (продолжение) — Виды выявляемых кальцинатов: Д — злокачественные сгруппированные полиморфные микрокальцинаты и единичные промежуточные аморфные кальцинаты (прямая и косая проекция); Е — предоперационная разметка зоны молочной железы с крупными неоднородными промежуточными кальцинатами. Кальцинаты указаны стрелками

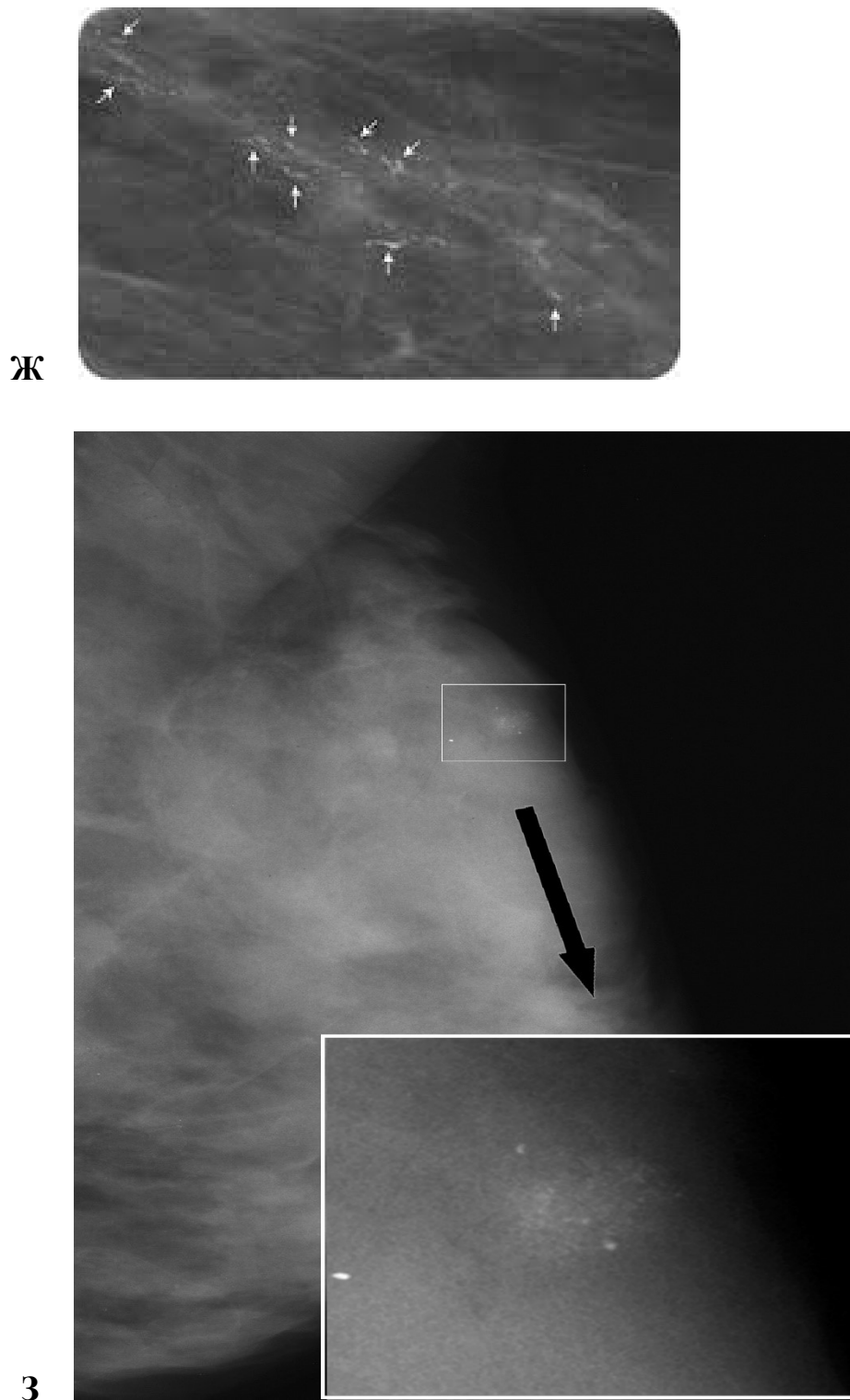


Рисунок 8 (продолжение) — Виды выявляемых кальцинатов: Ж — мелкие злокачественные линейные микрокальцинаты расположены по ходу протока; З — сгруппированные аморфные неоднородные крупные и мелкие кальцинаты. Кальцинаты указаны стрелками

У большинства женщин (83 случая, 76,1%) после выполнения ММГ выявленные изменения молочных желез трактовались как BIRADS 5, что подразумевает крайне высокую вероятность злокачественного процесса, в 9 случаях (8,3%) после выполнения ММГ установлена категория BIRADS 4, у 16 (14,7%) пациенток была поставлена категория BIRADS 0, что потребовала проведение дополнительных методов обследования, и только у 1 больной (0,9%) выявленные изменения трактовались как доброкачественные (BIRADS 2) (Рисунок 9).

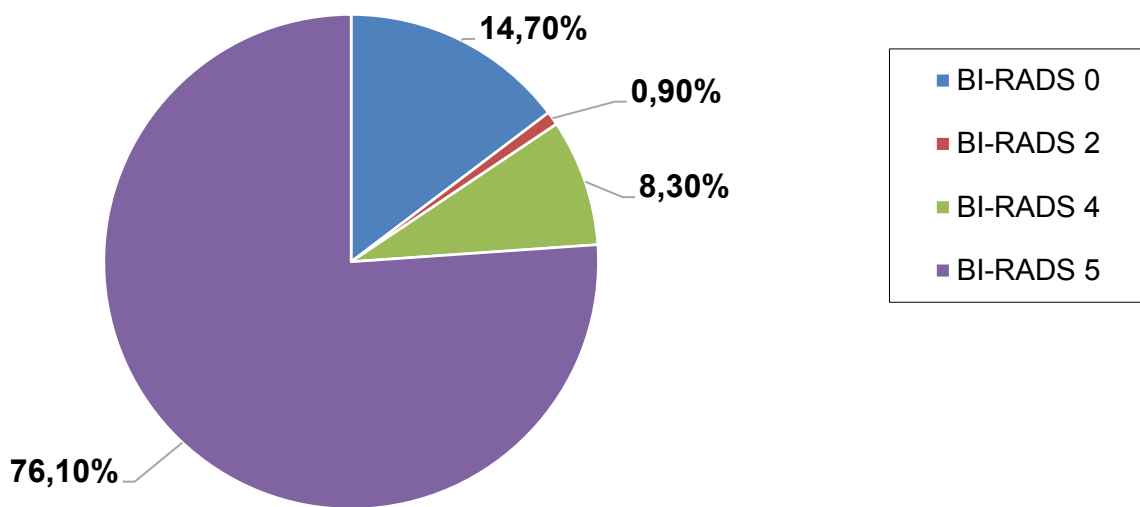


Рисунок 9 — Распределение результатов маммографии по BI-RADS

Таким образом, анализ рентгенологических признаков, выявленных при маммографии, позволил установить категорию BI-RADS 4/5 у 92 пациенток (84,4%), что послужило основанием для выполнения биопсии и морфологической верификации диагноза. Однако, в 16 случаях, 14,7%, при интерпретации данных были отмечены диагностические сложности (установлена категория BIRADS 0), у 1 больной (0,9%) выявленные изменения трактовались как доброкачественные, что подтверждает данные мировой литературы о трудностях дифференциальной диагностики микрокарцином.

3.4 Диагностические возможности ультразвукового исследования молочных желез у больных ранним РМЖ

УЗИ выполнено всем больным в исследовании; анализировались такие характеристики как наличие опухоли, ее характеристики (форма, границы, эхогенность, ориентация), наличие кровотока, изменение окружающих тканей и наличие кальцинатов. Состояние ткани молочных желез при УЗИ оценено у 109 пациенток, преобладала гомогенная фиброзно-железистая ткань (52 случая, 47,3%), у 30 пациенток (27,3%) отмечена гетерогенная структура ткани и у 27 (24,5%) — гомогенная жировая структура.

Основным ультразвуковым признаком раннего РМЖ было наличие узлового образования в ткани молочной железы — 88 случаев (80%), нарушение архитектоники без четкого опухолевого узла определялось у 4 больных (3,7%), у 3 пациенток (2,7%) было выявлено только изменение протоков молочной железы, и в 15 случаях (13,6%) при УЗИ какие-либо изменения в ткани молочных желез отсутствовали. Следует отметить, что микрокальцинаты при сонографии были отмечены только в 2 случаях на фоне опухолевого узла в молочной железе (Рисунок 10).

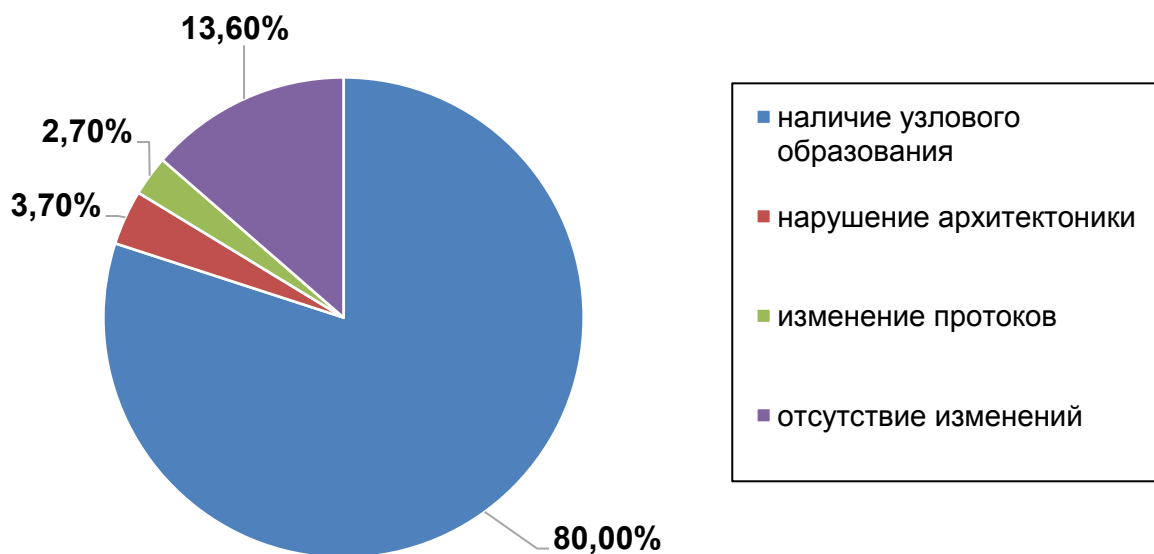


Рисунок 10 — Основные признаки раннего РМЖ при УЗИ

Были проанализированы основные ультразвуковые характеристики у 88 пациенток с выявленным узловым образованием в молочной железе; размер опухоли составил от 0,5 см до 3,5 см (медиана размера — 0,8 см), распределение размеров опухоли было следующим: до 0,5 см — 9 случаев (10,2%), от 0,6 см до 1,0 см — 69 случаев (78,4%), и у 10 пациенток (11,4%) при УЗИ размеры опухоли превышали 1,0 см.

Большинство опухолей при УЗИ выявляли в верхних квадрантах молочной железы: верхне-наружном (35,2%), нижне-наружном (15,9%), граница верхних квадрантов (9,1%), все остальные локализации опухоли отмечены в менее чем 40% случаев.

Наиболее характерным патогномичными признаками злокачественного новообразования были: неправильная форма узлового образования (87,5%), нечеткие неровные границы образования (89,8%), вертикальная ориентация опухоли (90,9%), гипоехогенная структура (84,1%), неоднородная структура с участками различной эхогенности (85,3). При оценке кровотока в опухоли отмечено, что диффузные сосудистые изменения были у 70,5% пациенток, единичные сосуды или кровотоки по контуру новообразования были характерны для 9,1 и 4,5% опухолей, а у 15,9% больных кровотоки в новообразовании не определялся (Таблица 7).

Таблица 7 — Основные УЗ-характеристики узлового образования при раннем РМЖ

УЗ-признаки раннего РМЖ	Число случаев, n=88	%
Размер узлового образования, см		
диапазон размеров	0,5-3,5	
медиана	0,8	
до 0,5	9	10,2
0,6-1,0	69	78,4
>1,0	10	11,4

Локализация узлового образования		
верхне-наружный квадрант	31	35,2
верхне-внутренний квадрант	14	15,9
нижне-наружный квадрант	6	6,8
нижне-внутренний квадрант	6	6,8
центральный отдел	4	4,5
граница внутренних квадрантов	3	3,4
граница наружных квадрантов	4	4,5
граница верхних квадрантов	8	9,1
граница нижних квадрантов	5	5,7
вся железа	2	2,3
ретроареолярно	2	2,3
аксиллярый хвост	3	3,4
форма узлового образования		
округлая/овальная	10	11,4
дольчатая	1	1,1
неправильная	77	87,5
Границы узлового образования		
нечеткие неровные	79	89,8
другие	9	10,2
Ориентация узлового образования		
горизонтальная	4	4,5
вертикальная	80	90,9
не оценена	4	4,5
Разделение границ узлового образования		
четкая граница	2	2,3
эхогенный ареол	66	75
не определялось	20	22,7
Эхогенность узлового образования		
смешанное образование	7	8
гипоэхогенное образование	74	84
другое	7	8

Дистальные характеристики образования		
неоднородная структура с участками различной эхогенности	75	85,3
другое	13	14,7
Окружающие ткани		
без изменений	71	80,7
нарушение архитектоники ткани	14	15,9
втяжение/неровность кожи	3	3,4
Сосудистые изменения		
нет кровотока	14	15,9
единичные сосуды	8	9,1
сосуды по контуру узлового образования	4	4,5
диффузный кровоток	62	70,5

В большинстве случаев (80,7%) каких-либо изменений окружающих тканей не выявлено, нарушение архитектоники было отмечено всего у 15,9% пациенток. Следует отметить, что ввиду малых размеров образования у 4 пациенток (4,5%) было невозможно оценить ориентацию образования, в 20 случаях (22,7%) — разделение границ образования, у 3 больных (3,4%) — оценить эхогенность узла, в 11 случаях (12,5%) оценить дистальные характеристики (Таблица 4).

После выполнения УЗИ у большинства пациенток (81 случай, 74,3%) выявленные изменения молочных желез были трактованы как BIRADS 5, что указывает на крайне высокую вероятность наличия злокачественного новообразования. В 8 случаях (7,3%) случаев после выполнения УЗИ диагноз был трактован как BIRADS 4, категория BIRADS 0 и BIRADS 2 была поставлена после выполнения ультразвукового исследования 15 (13,8%) и 5 (4,6%) больным, соответственно (Рисунок 11).

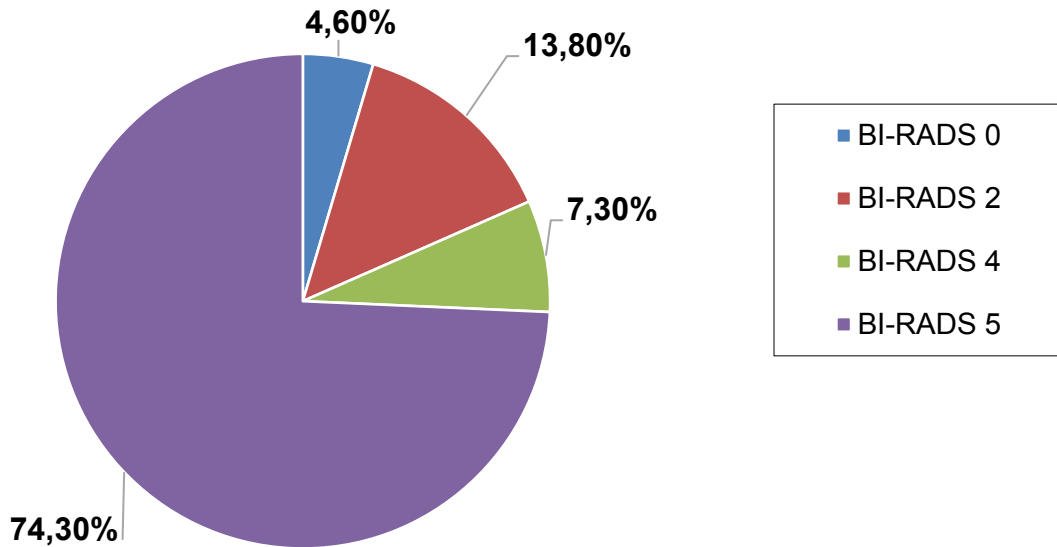


Рисунок 11 — Распределение результатов УЗИ по BIRADS

3.5 Оценка чувствительности цифровой маммографии, УЗИ и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы

Была проанализирована чувствительность маммографии, УЗИ и сочетания ММГ и УЗИ в установлении категории BIRADS 4 и BIRADS 5, а также установлены факторы, ассоциирующиеся с ложноотрицательными заключениями (категория BIRADS 0-3). Поскольку в исследовании отсутствовали пациенты с доброкачественной патологией специфичность и точность диагностических методов раннего РМЖ не оценивалась.

Чувствительность отдельных методов исследования ММГ vs УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 была весьма схожа (84,4% vs 81,6%, соответственно), а комбинация двух методов (ММГ+УЗИ) позволило существенно увеличить чувствительность в установлении категорий BIRADS 4-5 до 92,7%, $p=0,01$, что подтверждает важность комплексной лучевой диагностики при раннем РМЖ.

Выполнение УЗИ в дополнение к ММГ позволило сократить число ложноотрицательных результатов (категории BIRADS 0-3) более чем в 2 раза

(при ММГ — 15,6%, при УЗИ — 18,4%, при ММГ+УЗИ — 7,3%), $p=0,01$ (Таблица 8).

Таблица 8 — Оценка чувствительности ММГ, УЗИ и их сочетания в установлении категорий BI-RADS 4-5 при раннем РМЖ

Категория BIRADS	ММГ	УЗИ	ММГ+УЗИ
BIRADS 0-3	15,6%	18,4%	7,3%
BIRADS 4	8,3%	7,3%	10,0%
BIRADS 5	76,1%	74,3%	82,7%
BIRADS 4-5	84,4%	81,6%	92,7%

Частота установки ложноотрицательных результатов ММГ (категория BI-RADS 0-3) не зависела от таких клинических и морфологических факторов, как размер опухоли, инвазивный рак или DCIS, гистологический тип инвазивного рака и степень злокачественности, уровень Ki67 и локализация опухоли ($p>0,05$). Однако, вероятность установления ложноотрицательного результата при ММГ (BIRADS 0-3) значимо ассоциировалась с возрастом пациенток, менструальным статусом и плотностью молочной железы. Так, доля установления категорий BIRADS 0-3 прогрессивно снижалась с увеличением возраста пациенток (у больных до 40 лет — 30%, 40-49 лет — 25,9%, 50-59 лет — 19,4% и старше 60 лет — 0%), $p=0,013$. Пременопаузальный статус пациенток также значимо ассоциировался с высокой частотой ложноотрицательных результатов ММГ — 28,6%, в то время как у больных в менопаузе доля категорий BIRADS 0-3 составила всего 5%, $p=0,001$. Наиболее значимым фактором для установления ложноотрицательных результатов при ММГ оказалась высокая плотность молочных желез; доля установки категорий BIRADS 0-3 составила 4%, 8,9%, 26,3% и 66,7% у пациенток с плотностью молочных желез <25%, 25-50%, 50-75% и >75%, соответственно, $p=0,0001$.

Наиболее патогномичными рентгенологическими признаками, позволяющие установить правильный диагноз при выполнении ММГ оказались наличие единичных и множественных микрокальцинатов (категория BIRADS 4-5

установлена в 94,7% и 100% случаев, соответственно), а также сочетание узлового образования с кальцинатами, при котором также в 100% случаев была установлена категория BIRADS 4-5. Наиболее частой причиной установления категорий BIRADS 0-3 было наличие других рентгенологических признаков при ММГ (нарушения архитектоники, наличия очаговой асимметрии, локального расширения протока и т.д.), которые в 76,2% случаев привели к ложноотрицательному результату и только в 23,8% случаев — к правильному рентгенологическому диагнозу, $p=0,0001$ (Таблица 9).

Таблица 9 — Факторы, значимо влияющие на постановку ложноотрицательного результата при выполнении ММГ, $p<0,05$

Характеристики	Ложно-отрицательный результат BI-RADS 0-3 17 (15,6%)	Положительный результат BI-RADS 4-5 92 (84,4%)	Достоверность, p
Возраст больной			
<40 лет	30%	70%	0,013
40-49 лет	25,9%	74,1%	
50-59 лет	19,4%	80,6%	
60 и старше	0	100%	
Менструальный статус			
пременопауза	28,6%	71,4%	0,001
менопауза	5%	95%	
Плотность молочной железы			
<25%	4%	96%	0,0001
25-50%	8,9%	91,1%	
50-75%	26,3%	73,7%	
75% и выше	66,7%	33,3%	

Наличие кальцинатов			
нет	34%	66%	0,0001
единичные	5,3%	94,7%	
множественные	0	100%	
Рентгенологические признаки РМЖ			
узел без кальцинатов	0	100%	0,0001
узел + кальцинаты	0	100%	
только кальцинаты	3,7%	96,3%	
другие признаки	76,2%	23,8%	

После выполнения УЗИ молочных желез ложноотрицательный результат (категория BIRADS 0-3) была установлена 20 больным (18,4%), категория BIRADS 4-5 — 89 пациенткам (81,6%). В отличие от маммографии, менструальный статус и плотность молочной железы не оказывали значимого влияния на установление категорий BIRADS при УЗИ. Однако, отмечена существенная зависимость ложноотрицательных результатов сонографии и ряда клинических и морфологических факторов. Так, ложноотрицательный результат (категория BIRADS 0-3) чаще отмечался при DCIS, чем при инвазивном раке (36,7% vs 11,4%, $p=0,002$), при высокой степени злокачественности опухоли G3 vs G2 (50% vs 15%, соответственно, $p=0,006$), при высокой пролиферативной активности (Ki67>20% — в 36,7% случаев, $p=0,049$). Кроме того, и сам размер опухоли значимо ассоциировался с частотой ложноотрицательного заключения BIRADS 0-3: при размере опухоли <0,5 см — 11,1%, при размере 0,5-1,0 см — 1,5%, при размере опухоли >1,0 см после выполнения УЗИ всех больным была установлена категория BIRADS 4-5, $p=0,02$ (Таблица 10).

Таблица 10 — Факторы, значимо влияющие на постановку ложноотрицательного результата при выполнении УЗИ, $p < 0,05$

Характеристики	Ложно-отрицательный результат BI-RADS 0-3 17 (15,6%)	Положительный результат BI-RADS 4-5 92 (84,4%)	Достоверность, p
Возраст больной			
<40 лет	20%	80%	0,023
40-49 лет	14,8%	85,2%	
50-59 лет	33,3%	66,7%	
60 и старше	5,6%	94,4%	
Вид РМЖ			
DCIS	36,7%	63,3%	0,002
инвазивный РМЖ	11,4%	88,6%	
Степень злокачественности			
G1	6,7%	93,3%	0,006
G2	15%	85%	
G3	50%	50%	
Ki67			
Ki67<20%	17,9%	82,1%	0,049
Ki67>20%	36,7%	63,3%	
Размер узлового образования при УЗИ, см			
<0,5	11,1%	88,9%	0,02
0,5-1,0	1,5%	98,5%	
>1,0	0	100%	
Форма образования			
округлая/овальная	30%	70%	0,0001
дольчатая	1,3%	98,7%	
неправильная	0	100%	
Ориентация образования			
горизонтальная	75%	25%	0,0001
вертикальная	1,2%	98,8%	

Границы образования			
четкие ровные	100%	0	0,0001
четкие неровные	0	100%	
нечеткие ровные	0	100%	
нечеткие неровные	0	100%	
Разделение границ образования при УЗИ			
четкая граница	100%	0	0,0001
эхогенный ареол	0	100%	
Эхогенность образования			
гиперэхогенное	50%	50%	0,0001
смешанное	28,6%	71,4%	
гипоэхогенное	0	100%	
Дистальные характеристики образования при УЗИ			
нет изменений/заднее усиление сигнала	100%	0	0,0001
акустическая тень/смешанная картина	0	100%	
Сосудистые изменения при УЗИ			
нет кровотока	14,3%	85,7%	0,01
единичные сосуды	12,5%	87,5%	
сосуды по контуру узла	25%	75%	
диффузный кровоток	0	100%	

Среди 7 пациенток с верифицированным ранним РМЖ, у которых категории BIRADS 4-5 не была установлена ни по данным ММГ, ни по данным УЗИ, плотность ткани молочных желез не превышала 75% и были отмечены следующие признаки: нарушение архитектоники и тяжесть ткани молочной железы — у 2 пациенток, асимметрия плотности ткани молочной железы — 1, единичные округлые рассеянные кальцинаты доброкачественного типа — 1, узловое

образование округлой формы — 1, и еще в 2 случаях патологические изменения по данным ММГ и УЗИ отсутствовали, заподозрить злокачественный процесс удалось после выполнения МРТ молочных желез.

3.6 Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике раннего РМЖ

В исследуемой группе МРТ выполнено 18 пациенткам. На основании анализа данных МРТ всем больным была установлена категория BIRADS 4-5 (BIRADS 4 — в 38,9% случаев; BIRADS 5 — в 61,1% случаев) (Рисунок 12); чувствительность метода составила 100%.

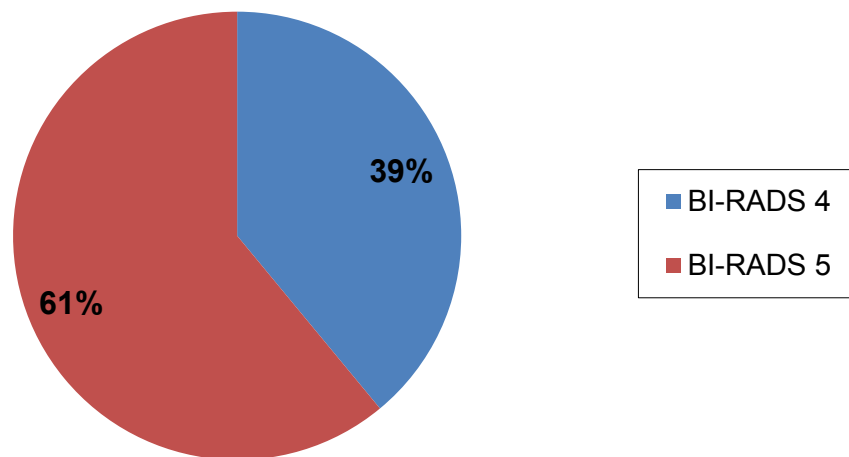


Рисунок 12 — Категория BI-RADS при МРТ у 18 больных

РМЖ на МР-томограммах представлен тремя группами изменений: очагом (фокус размерами не более 0,5-0,6 см), образованием (masses) и зонами высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах без объемного образования (nonmass-like enhancement). В нашем исследовании РМЖ проявляется в виде образований в 34%, очаговых изменений в 16% и зон высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах (nonmass-like enhancement) в 50% (Рисунок 13).

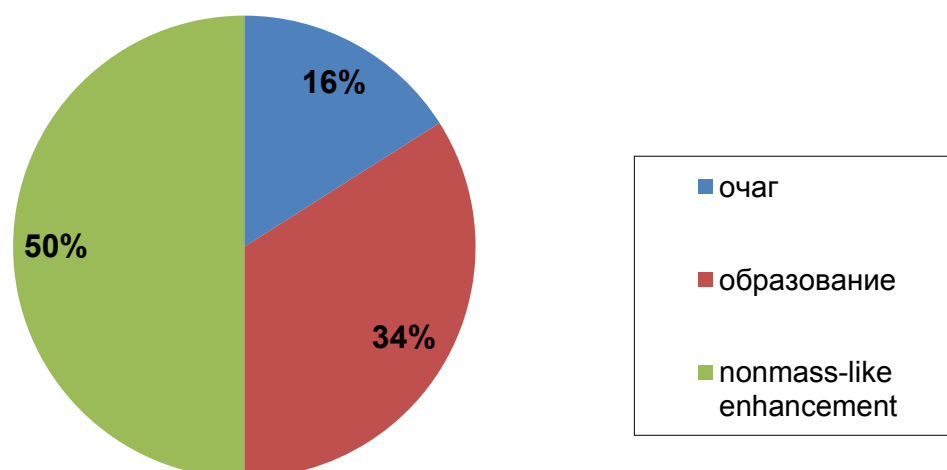


Рисунок 13 — Основные МР-признаки раннего РМЖ

Изменений состояния соска, ареолы, кожи, мышц грудной стенки выявлено не было ни в одном случае.

Образование. Основными семиотическими признаками злокачественных образований являются неправильная форма (86%), нечеткий контур (66%), неоднородный тип контрастирования (83%), III тип динамической кривой (66%).

Зоны высокой интенсивности без объемного образования (nonmass-like enhancement). Данные изменения не имеют четко очерченного контура, оформленного центра и часто сложно проводить дифференциальную диагностику данных изменений с физиологическим контрастированием железистого компонента ткани. Основным признаком дифференциальной диагностики с физиологическим контрастированием является асимметрия изменений по сравнению с второй молочной железой, что и подтвердилось в нашем исследовании — в 100% случаях. На МР-томограммах среди изменений данной группы одинаково часто встречались сегментарные (45%), регионарные зоны контрастирования (45%) и диффузные зоны (10%) контрастирования. Тип контрастирования в 100% был неоднородным. При данном варианте изменений в ткани молочной железы встречались все 3 типа динамических кривых в равной степени, что говорит о неспецифичности этого показателя в диагностике раннего РМЖ при «nonmass-like enhancement» (Таблица 11).

Таблица 11 — МР-признаки раннего РМЖ

МР-признаки	Очаг (focus), n=3	Образование (masses), n=6	Зона высокой интенсивности без объемного образования. (nonmass-like enhancement) n=9
Локализация изменений при МРТ			
верхне-наружный квадрант	0	3	0
верхне-внутренний квадрант	0	2	1
нижне-наружный квадрант	1	0	1
нижне-внутренний квадрант	0	0	3
центральная локализация	1	0	0
граница внутренних квадрантов	0	0	1
граница наружных квадрантов		1	0
граница верхних квадрантов	1	0	1
тотальное поражение	0	0	2
Контуры выявленных изменений при МРТ	—		—
не выявлены		0	
ровные контуры		1	
нечеткие контуры		4	
лучистые контуры		1	
Форма выявленных изменений при МРТ	—		—
не определено		0	
круглая/овальная		0	
дольчатая		1	
неправильная		5	
Тип контрастирования	—		
нет		0	0
гомогенное		1	0
гетерогенное		5	9

Динамическая кривая при МРТ			
не построена	0	0	0
тип 1	0	1	3
тип 2	1	1	3
тип 3	2	4	3
Распределение зоны контрастирования	—	—	
нет			0
очаговое			0
линейное			0
протоковое			0
сегментарное			4
регионарное			4
диффузное			1
Симметрия контрастирования	—	—	
не определена			0
симметричное			0
ассимметричное			9
Максимальная интенсивность сигнала			
не контрастировалось			
до 100	0	0	0
100-200 (1)	1	1	1
200-300	0	2	1
300-400	0	0	1
400-500	0	4	1
более 500	2	0	5
Дополнительные признаки	—	—	—
не определены			
высокая интенсивность сигнала от протоков до контрастирования			
нарушение архитектоники железистой ткани			

Размеры выявленных изменений при МРТ, см	0,5x0,6	1,5x1,0	3,5x3,2
	0,4x0,4	0,7	14x8,0
	0,6x0,5	0,6x0,9	7,0x3,7
		3,9x2,7	8,0x5,5
		1,0x1,0	4,3x3,0
		1,5x2,7	3,7x2,0
		0,7x0,6	7,2x3,3
			7,2x3,8

При сопоставлении с данными маммографии и УЗИ у пациентов с «**очагом**» на МР-томограммах диагноз РМЖ по маммографии и УЗИ был поставлен лишь в одном из 3-х случаев.

При сопоставлении с данными маммографии у пациентов с «**образованием**» на МР-томограммах диагноз РМЖ по маммографии был поставлен в 83% случаев, с данными по УЗИ — в 100% случаев.

При сопоставлении с данными маммографии у пациентов с «**nonmass-like enhancement**», диагноз РМЖ по маммографии был поставлен лишь в 3-х из 9 случаев, с данными по УЗИ — только в одном случае. У данных пациенток преобладала клиническая картина. Учитывая, что преобладающим гистологическим типом в данной группе пациенток был РМЖ in situ (67%), роль МРТ в диагностическом алгоритме высока, особенно при подозрении на внутрипротоковое распространение.

У 8 пациентов при отрицательных результатах при маммографии и УЗИ только при МРТ диагностирован РМЖ. В этих случаях РМЖ проявлялся либо в виде очага либо зон высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах («nonmass-like enhancement»). РМЖ, который проявлялся в виде образований, визуализировался как при ММГ, так и при УЗИ.

Ввиду небольшого числа наблюдений (всего 18 случаев) статистическая достоверность выявленных признаков не рассчитывалась.

ГЛАВА 4

**РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНВАЗИВНОГО
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КАРЦИНОМЫ IN SITU**

4.1 Клинические симптомы раннего инвазивного рака и DCIS

В нашем исследовании инвазивный рак молочной железы был выявлен у 80 больных (72,7%), а протоковая карцинома in situ (DCIS) — в 30 (27,3%) случаев.

При сравнении клинических характеристик в группах инвазивного рака и DCIS не было отмечено статистически значимых различий в большинстве анализируемых факторов (возраст женщин, менструальный статус, наличие жалоб, сторона поражения, наличие выделений из сосков, метод выявления опухоли в молочной железе), $p > 0,05$. При мануальном осмотре врачом уплотнений в молочных железах не определялось у 66,7% больных с DCIS и у 45,6% пациенток с инвазивными опухолями, $p = 0,047$ (Таблица 12).

Таблица 12 — Сравнение клинических характеристик в группах инвазивного РМЖ и DCIS

Характеристика пациенток	DCIS n=30 (27,3%)	Инвазивный рак n=80 (72,7%)	Досто- вер- ность, p
Возраст пациенток			
<40 лет	2 (6,7%)	9 (11,2%)	0,658
40-50 лет	9 (30%)	18 (22,5%)	
50-60 лет	11 (36,7%)	25 (31,2%)	
старше 60 лет	8 (26,7%)	28 (35%)	
Менопаузальный статус			
пре- и перименопауза	13 (43,3%)	37 (46,2%)	0,784
менопауза	17 (56,7%)	43 (53,8%)	

Клиническая симптоматика			
жалоб нет	16 (53,3%)	41 (51,2%)	0,943
опухоль в молочной железе	11 (36,7%)	32 (40%)	
выделения из соска	3 (10%)	7 (8,8%)	
Метод выявления опухоли			
пациентка обнаружила уплотнение в молочной железе	14 (46,7%)	29 (36,2%)	0,591
выявлена при скрининговой ММГ	13 (43,3%)	33 (41,2%)	
выявлена при УЗИ	1 (3,3%)	6 (7,5%)	
уплотнение обнаружено врачом	2 (6,7%)	9 (11,2%)	
выявлена при других исследованиях	0	3 (3,8%)	
Сторона поражения			
правая молочная железа	19 (63,3%)	50 (62,5%)	0,767
левая молочная железа	11 (36,7%)	30 (37,5%)	
Выделения из сосков			
нет	27 (90%)	73 (91,3%)	0,694
серозные	0	3 (3,8%)	
кровянистые	1 (3,3%)	1 (1,2%)	
зеленые	1 (3,3%)	1 (1,2%)	
темные	1 (3,3%)	2 (2,5%)	
Клинический осмотр врачом			
уплотнение определяется	20 (66,7%)	36 (45,6%)	0,047
уплотнение не определяется	10 (33,3%)	43 (54,4%)	

Таким образом, клиническая семиотика ранних форм РМЖ (DCIS и инвазивных опухолей до 1,0 см) скудна, диагностика основывается на данных, полученных при выполнении ММГ, УЗИ и МРТ молочных желез.

4.2 Возможности ММГ в дифференциальной диагностике инвазивного РМЖ и карцином *in situ*

ММГ в нашем исследовании выполнена 109 пациенткам; в исследуемых группах инвазивного рака и DCIS распределение типов плотности молочных желез оказалось весьма схожим ($p > 0,05$): низкая плотность молочных желез (1-2 тип) была отмечена в 66,6% случаев при неинвазивном раке и в 77,2% — при инвазивных опухолях, а плотность ткани МЖ была выше 50% (3-4 тип) отмечена в 33,3% и в 22,8%, соответственно, $p = 0,756$.

Наиболее характерным рентгенологическим признаком инвазивного роста опухоли был сам факт наличия узлового образования при ММГ — у 68,4% больных, в то время как в группе DCIS узел при маммографии был выявлен только у 23,3% женщин, $p = 0,0001$. Такие характеристики выявленной опухоли, как локализация и глубина расположения узла, а также форма, плотность и края узлового образования, значимо не различались в исследуемых группах.

Кроме того, вторым важным различием между группами оказалось наличие нарушения архитектоники, которое встречалось редко при инвазивном раке (всего 5,1%), а у пациенток с неинвазивными опухолями частота обнаружения данного признака достигла 30%, $p = 0,0001$ (Таблица 13).

Таблица 13 — Дифференциально-диагностическое значение основных рентгенологических признаков раннего РМЖ в группах инвазивного рака и DCIS

Рентгенологические признаки	DCIS n=30 (27,5%)	Инвазивный рак n=79 (72,5%)	Досто- вер- ность, p
Плотность ткани молочных желез			
1 тип (<25%)	7 (23,3%)	18 (22,8%)	0,756
2 тип (25-50%)	13 (43,3%)	43 (54,4%)	
3 тип (50-75%)	7 (23,3%)	12 (15,2%)	
4 тип (>75%)	3 (10%)	6 (7,6%)	

Нарушение архитектоники при ММГ			
нет	21 (70%)	75 (94,9%)	0,0001
есть	9 (30%)	4 (5,1%)	
Очаговое ассиметричное уплотнение при ММГ			
нет	29 (96,7%)	77 (97,5%)	0,819
есть	1 (3,3%)	1 (2,5%)	
Узловое образование при ММГ			
нет	23 (76,7%)	25 (31,6%)	0,0001
есть	7 (23,3%)	54 (68,4%)	
Локализация узлового образования при ММГ			
наружные квадранты	3 (42,9%)	20 (55,6%)	0,637
внутренние квадранты	2 (28,6%)	16 (29,6%)	
центральный отдел	2 (28,6%)	8 (14,8%)	
Глубина расположения узла при ММГ			
передняя треть	0	2 (3,7%)	0,380
средняя треть	7 (100%)	42 (77,8%)	
задняя треть	0	10 (18,5%)	
Форма узла при ММГ			
круглая/овальная	1 (14,3%)	3 (5,6%)	0,380
неправильная	6 (85,7%)	51 (94,4%)	
Края узла при ММГ			
четкие	0	1 (1,9%)	0,227
скрытые	1 (14,3%)	3 (5,6%)	
нечеткие	2 (28,6%)	36 (66,7%)	
лучистые	4 (57,1%)	14 (25,9%)	
Плотность узла при ММГ			
гиперденсный	7 (100%)	48 (88,9%)	0,834
изоденсный	0	2 (3,7%)	
гиподенсный	0	1 (1,9%)	
неоднородный	0	3 (5,6%)	

Локализация узла при ММГ			
наружные квадранты	3 (42,9%)	20 (55,6%)	0,637
внутренние квадранты	2 (28,6%)	16 (29,6%)	
центральный отдел	2 (28,6%)	8 (14,8%)	
Глубина расположения узла при ММГ			
передняя треть	0	2 (3,7%)	0,380
средняя треть	7 (100%)	42 (77,8%)	
задняя треть	0	10 (18,5%)	
Форма узла при ММГ			
круглая/овальная	1 (14,3%)	3 (5,6%)	0,380
неправильная	6 (85,7%)	51 (94,4%)	
Края узла при ММГ			
четкие	0	1 (1,9%)	0,227
скрытые	1 (14,3%)	3 (5,6%)	
нечеткие	2 (28,6%)	36 (66,7%)	
лучистые	4 (57,1%)	14 (25,9%)	
Плотность узла при ММГ			
гиперденсный	7 (100%)	48 (88,9%)	0,834
изоденсный	0	2 (3,7%)	
гиподенсный	0	1 (1,9%)	
неоднородный	0	3 (5,6%)	

Наиболее надежным рентгенологическим признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику инвазивного рака и DCIS, оказался сам факт наличия кальцинатов и их характеристики. Так, в группе инвазивного рака у более половины женщин (51,9%) кальцинаты в молочной железе отсутствовали, единичные кальцинаты были выявлены при ММГ у 21,5% больных, множественные — у 26,6%. В противоположность этому, у пациенток с DCIS кальцинаты выявлялись в большинстве случаев (6,7% — единичные, 73,3% — множественные) и отсутствовали только в 20% случаев, $p=0,0001$.

Появление кальцинатов при инвазивном РМЖ является не только проявлением злокачественного роста, но и признаком фоновых пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Это подтверждается гетерогенностью характеристик выявляемых кальцинатов; так, в группе инвазивных карцином доля доброкачественных кальцинатов достигла 55,3%, у трети больных (31,6%) кальцинаты располагались по всей ткани молочной железы, а в 50% случаев их расположение было диффузным.

У пациенток с DCIS наблюдалась другая рентгенологическая картина ($p < 0,05$): преобладали злокачественные кальцинаты (79,2%), которые располагались сгруппировано (50%), в большинстве случаев — в медиальных квадрантах и в центральном отделе молочной железы (66,6%) (Таблица 14).

Таблица 14 — Характеристика кальцинатов при раннем инвазивном РМЖ и DCIS

Рентгенологические признаки	DCIS n=30 (27,5%)	Инвазивный рак n=79 (72,5%)	Досто- вер- ность, р
Кальцинаты в молочной железе			
нет	6 (20%)	41 (51,9%)	0,0001
единичные	2 (6,7%)	17 (21,5%)	
множественные	22 (73,3%)	21 (26,6%)	
Локализация микрокальцинатов при ММГ			
наружные квадранты	7 (29,2%)	14 (36,8%)	0,021
внутренние квадранты	8 (33,3%)	5 (13,2%)	
центральный отдел	8 (33,3%)	7 (18,4%)	
вся железа	1 (4,2%)	12 (31,6%)	

Расположение кальцинатов в молочной железе			
диффузное	2 (8,3%)	19 (50%)	0,007
региональное	4 (16,7%)	2 (5,3%)	
сгруппированное	12 (50%)	12 (31,6%)	
линейное	2 (8,3%)	0	
сегментарное	4 (16,7%)	5 (13,2%)	
Расположение кальцинатов относительно узла			
на фоне узла	5 (20,8%)	6 (15,8%)	0,122
вокруг узла	2 (4,2%)	1 (2,6%)	
вне узла	17 (70,8%)	20 (52,6%)	
по ткани железы	1 (4,2%)	11 (28,9%)	
Локализация кальцинатов			
дольковые	7 (29,2%)	14 (36,8%)	0,206
протоковые	4 (16,7%)	12 (31,6%)	
стромальные	13 (54,2%)	11 (8,9%)	
не оценена	0	1 (2,6%)	
Локализация кальцинатов			
дольковые	7 (29,2%)	14 (36,8%)	0,206
протоковые	4 (16,7%)	12 (31,6%)	
стромальные	13 (54,2%)	11 (8,9%)	
не оценена	0	1 (2,6%)	
Локализация кальцинатов			
дольковые	7 (29,2%)	14 (36,8%)	0,206
протоковые	4 (16,7%)	12 (31,6%)	
стромальные	13 (54,2%)	11 (8,9%)	
не оценена	0	1 (2,6%)	
Вид доброкачественных кальцинатов			
крупные	1 (100%)	16 (76,2%)	0,857
дистрофические	0	1 (4,8%)	
по типу «линзы»	0	4 (19%)	

Вид промежуточных кальцинатов			
аморфные	1 (25%)	3 (75%)	0,172
крупные неоднородные	1 (25%)	0	
по типу «комочков ваты»	0	1 (25%)	
пунктирные	2 (50%)	0	
Вид злокачественных кальцинатов			
мелкие плеоморфные	7 (36,8%)	4 (30,8%)	0,574
мелкие линейные	4 (21,1%)	2 (15,4%)	
по типу «битого камня»	5 (26,3%)	7 (53,8%)	
по типу «змеиной кожи»	1 (5,3%)	0	
по типу «наконечника»	1 (5,3%)	0	
по типу «отпечатка протока»	1 (5,3%)	0	

Нами выявлено, что именно сочетание наиболее характерных рентгенологических признаков (узла и кальцинатов) может стать важнейшим дифференциально-диагностическим критерием для дооперационной диагностики инвазивности злокачественного процесса. Так, вероятностными признаками инвазивного рака являлись наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо узлового образования с кальцинатами (35% случаев), в то время как при DCIS наиболее часто отмечались наличие кальцинатов без узла (56,7% случаев) и сочетание узла с кальцинатами (23,3%), $p=0,0001$. Следует отметить, что узловые образования без кальцинатов не были обнаружены ни в одном случае в группе неинвазивных опухолей. Кроме того, дифференциально-диагностическим критерием может случить наличие нарушения архитектоники, которое встречалось редко при инвазивном раке (всего 5,1% случаев), а у женщин с DCIS частота обнаружения данного признака достигла 30%, $p=0,0001$ (Рисунок 14).

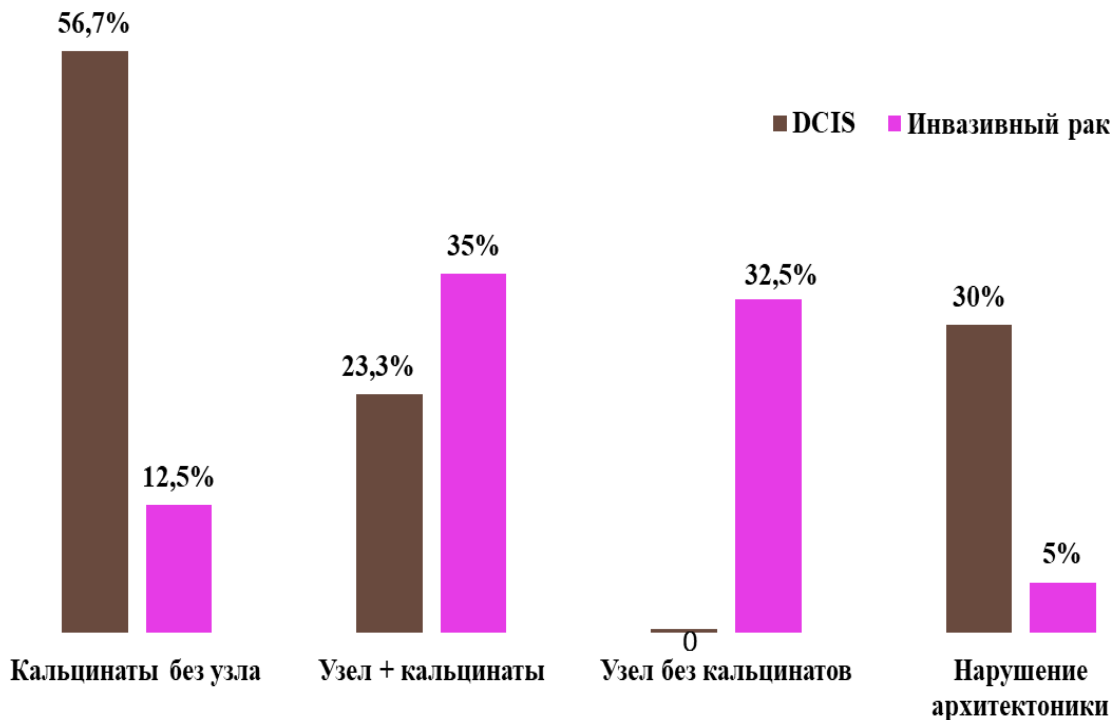


Рисунок 14 — Дифференциально-диагностические критерии для дооперационной диагностики инвазивности злокачественного процесса

4.3 Возможности УЗИ в дифференциальной диагностике инвазивного РМЖ и карцином *in situ*

УЗИ в нашем исследовании выполнено всем больным; следует отметить, что сонография оказалась менее информативным методом диагностики для DCIS, чем для инвазивного рака. Так, в 36,7% случаев при УЗИ при неинвазивном раке отсутствовали какие-либо признаки злокачественности, узел в молочной железе был выявлен у 53,3%, в нарушение архитектоники — в 10% случаев. В противоположность этому, при инвазивном раке УЗИ оказалось высокоинформативным в 95% случаев и только у 5% женщин отсутствовали признаки злокачественного процесса в молочных железах. Узловое образование в молочной железе при УЗИ определялся в 90% случаев, нарушение архитектоники — в 1,2% случаев, а у 3,8% больных были выявлены другие признаки (расширение протоков) (Таблица 15).

При сравнении ультразвуковых характеристик выявленных узловых образований у больных с инвазивным РМЖ и DCIS не было отмечено значимых различий в таких анализируемых характеристиках, как локализация узла, форма и граница образования, наличие кровотока и изменений окружающих тканей ($p > 0,05$). В противоположность этому, такие признаки злокачественности, как вертикальная ориентация, наличие экзогенного ареола, гипоэхогенность опухоли и наличие задней акустической тени были отмечены достоверно чаще в группе инвазивного рака, чем у больных с DCIS ($p < 0,05$).

Таблица 15 — Сравнение ультразвуковых характеристик в группах инвазивного РМЖ и DCIS

УЗ-признаки раннего РМЖ	DCIS n=30 (27,5%)	Инвазивный рак n=79 (72,5%)	Досто- вер- ность, р
Выявленные при УЗИ изменения			
нет изменений	11 (36,7%)	4 (5,0%)	0,0001
узловое образование	16 (53,3%)	72 (90%)	
нарушение архитектоники	3 (10%)	1 (1,2%)	
изменение протоков	0	3 (3,8%)	
Локализация узла			
наружные квадранты	7 (43,8%)	37 (51,4%)	0,665
внутренние квадранты	4 (25,1%)	20 (27,8%)	
центральный отдел	5 (31,2%)	15 (20,8%)	
Форма узлового образования			
округлая/овальная	4 (25%)	6 (8,3%)	0,152
дольчатая	0	1 (1,4%)	
неправильная	12 (75%)	65 (84,4%)	

Границы узлового образования			
четкие ровные	2 (12,5%)	1 (1,4%)	0,310
четкие неровные	1 (6,2%)	2 (2,8%)	
нечеткие ровные	0	1 (1,4%)	
нечеткие неровные	13 (81,3%)	68 (94,4%)	
Ориентация образования			
горизонтальная	3 (12,5%)	1 (1,4%)	0,002
вертикальная	11 (68,8%)	69 (95,8%)	
не оценена	2 (12,5%)	2 (2,8%)	
Разделение границ образования			
четкая граница	1 (6,2%)	1 (1,4%)	0,033
эхогенный ареол	8 (50%)	58 (80,6%)	
не определялось	7 (43,8%)	13 (18,1%)	
Эхогенность образования			
гиперэхогенное	1 (6,2%)	3 (4,2%)	0,018
смешанное	2 (12,5%)	5 (6,9%)	
гипоэхогенное	11 (68,8%)	63 (87,5%)	
не определена	2 (12,5%)	1 (1,4%)	
Дистальные характеристики образования			
нет изменений	1 (6,2%)	0	0,006
заднее усиление сигнала	1 (6,2%)	0	
акустическая тень	8 (50%)	61 (84,7%)	
смешанная картина	2 (12,5%)	4 (5,6%)	
не определены	4 (25%)	7 (9,7%)	
Окружающие ткани			
без изменений	11 (68,8%)	60 (83,3%)	0,142
нарушение архитектоники	5 (31,2%)	9 (12,5%)	
втяжение/неровность кожи	0	3 (4,2%)	

Сосудистые изменения			
нет кровотока	2 (12,5%)	12 (16,7%)	0,484
единичные сосуды	3 (18,8%)	5 (6,9%)	
сосуды по контуру узлового образования	1 (6,2%)	3 (4,2%)	
диффузный кровоток	10 (62,5%)	52 (83,9%)	

Информативность УЗИ в диагностике раннего инвазивного РМЖ высока, узловое образование в молочной железе выявляется 90% случаев, с такими характерными признаками злокачественности как: неправильная форма, горизонтальная ориентация новообразования, наличие эхогенного ареола, гипоэхогенность опухоли, наличие задней акустической тени и диффузного кровотока. Диагностические возможности УЗИ при карциноме *in situ* не высоки; доля выявляемых узловых образований составляет всего 53,3% и ультразвуковые признаки злокачественности выражены слабее, что нередко требует дополнительного обследования пациенток.

4.4 Возможности МРТ в дифференциальной диагностике инвазивного РМЖ и карцином *in situ*

Выделение в 2013 году такого понятия как «nonmass» дало возможность рассматривать ассиметричные зоны высокой интенсивности сигнала с отсутствием четко очерченного контура и оформленного центра как вариант патологии, а оценка модели распределения контрастного препарата дает возможность утверждать о распространении злокачественного процесса по протоковой системе [73, 79, 86]. Ассиметричное линейное контрастирование (по типу «слепка протока»), сегментарное контрастирование — распространение по одной и более протоковой системе (имеет пирамидальную форму с конусом у соска и основанием у грудной стенки), регионарное усиление сигнала (контрастирование за пределами одной протоковой системы или более 25% квадранта) и диффузные зоны неоднородной структуры часто являются признаками DCIS (Рисунок 15). При

анализе преконтрастных томограмм с и без жироподавления у данных пациентов патологические изменения в большинстве случаев не дифференцируются, либо определяется сниженный МР-сигнал [73, 79, 86].

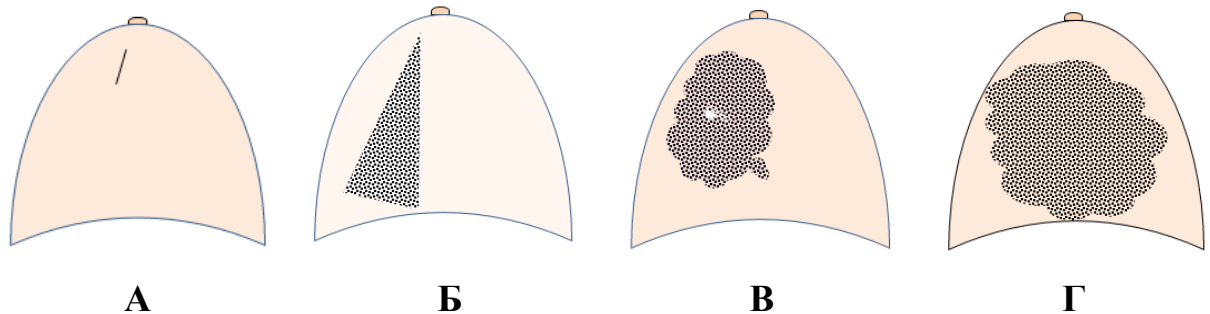


Рисунок 15 — Модели распределения выявленных на МР-томограммах зон контрастирования: А — линейная; Б — сегментарная; В — регионарная; Г — диффузная

Чувствительность МРТ в диагностике DCIS ранжируется от 77 до 96% [73, 79, 86]. В нашем исследовании МРТ проведена 18 пациенткам, в 50% случаев был диагностирован внутрипротоковый рак *in situ* и в 50% — инвазивный рак (Таблица 16).

Таблица 16 — Основные МР-характеристики в группах инвазивного и неинвазивного РМЖ

Гистологический тип РМЖ, n=9 (50%)	МР-характеристики выявленных изменений		
	очаг	образование	Non-mass
In situ	1 (12%)	2 (21%)	6 (67%)
Инвазивный	1 (12%)	4 (44%)	4 (44%)

DCIS проявлялся в 12% — в виде очага, в 21% — в виде образования и в 67% случаев — в виде зон высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах («nonmass-like enhancement»), среди которых определялись в 1-ом случае регионарный, в 4-х случаях — сегментарный типы контрастирования.

Инвазивный РМЖ проявлялся в 12% случаев в виде очага, в 44% случаев — в виде образования и в 44% случаев — в виде зон высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах, среди которых в 1-ом визуализировался диффузный, в 3-х случаях — регионарный тип контрастирования (Таблица 17).

Таблица 17 — Сравнение МР-характеристик в группах инвазивного РМЖ и DCIS, n=9

	DCIS	Инвазивный РМЖ
Очаг	1	1
Образование	2	4
Форма		
дольчатая	1 (50%)	1 (25%)
неправильная	1 (50%)	3 (75%)
Контур		
ровные	1 (50%)	—
нечеткие	1 (50%)	3 (75%)
лучистые	—	1 (25%)
Структура		
гомогенная	—	2 (23%)
гетерогенная	9 (100%)	7 (77%)
Тип динамической кривой		
1 тип	2 (22%)	1 (11%)
2 тип	3 (34%)	2 (22%)
3 тип	3 (34%)	5 (55%)
Интенсивность контрастирования		
100-200	—	—
200-300	—	3 (34%)
300-400	—	1 (12%)
400-500	4 (55%)	2 (22%)
более 500	4 (55%)	2 (22%)

Распределение зоны контрастирования		
сегментарное	4 (44%)	–
регионарное	1 (11%)	3 (100%)
диффузное	–	1 (11%)

При сравнении признаков внутрипротокового рака *in situ* и инвазивного РМЖ, которые проявляются в виде узловых образований, различий в семиотических признаках выявлено не было. При инвазивном РМЖ наиболее часто встречается III тип динамической кривой. Специфических данных кинетических кривых при раке *in situ* выявлено не было, определялись все три типа динамических кривых. Кроме того, при инвазивном раке, проявляющемся изменениями типа «non-mass», чаще встречаются изменения, поражающие большую площадь: регионарные и диффузные. При *in situ* в нашем исследовании в основном встречались сегментарные зоны контрастирования.

Таким образом, DCIS наиболее часто проявляется в виде патологических зон контрастирования с небольшой зоной поражения (сегментарная), со всеми тремя типами динамических кривых. Для инвазивного рака характерны узловое образования. Среди же патологических зон контрастирования наиболее характерно большая площадь изменений (регионарная и диффузная), с характерным злокачественным типом динамической кривой (III тип). Статистическая достоверность выявленных различий не оценивалась ввиду небольшого числа наблюдений.

4.5 Оценка чувствительности лучевых методов диагностики при DCIS и инвазивном РМЖ

При оценке методов обследования отмечено, что маммография имеет высокую диагностическую предсказательную ценность при карциноме *in situ* и инвазивном раке: чувствительность метода в установлении категории BIRADS 4-5 достигает 90 и 82%, соответственно, $p=0,09$ (Таблица 18).

УЗИ имеет низкую чувствительность при карциноме *in situ* (63%) и высокую чувствительность (89%) при инвазивном раке, $p=0,001$.

Сочетание маммографии и УЗИ позволяет повысить чувствительность методов в установлении категории BIRADS 4-5 до 93%, как при DCIS, так и при инвазивном раке, $p=0,185$.

Чувствительность МРТ в нашем исследовании составила 100% и не зависела от инвазивности опухоли (таблица 18).

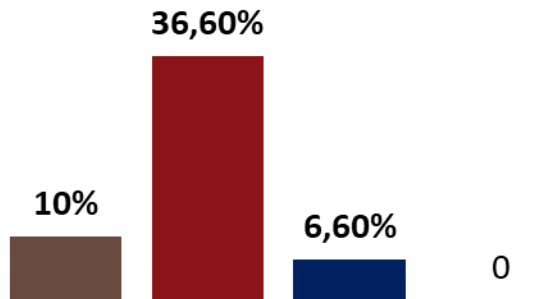
Таблица 18 — Чувствительность ММГ, УЗИ, ММГ+УЗИ и МРТ в установлении категорий BIRADS 4-5 при раннем инвазивном РМЖ и DCIS

Метод диагностики	DCIS n=30	Инвазивный РМЖ n=79	Достоверность, p
ММГ	90%	82,3%	0,09
УЗИ	63,4%	88,7%	0,001
ММГ+УЗИ	93,4%	92,6%	0,185
МРТ	100%	100%	—

При сравнении частоты ложноотрицательных результатов различных лучевых методов отмечено, что максимальная частота установления категории BIRADS 0-3 отмечена при карциноме *in situ* при выполнении только УЗИ — до 37%; при выполнении ММГ частота ложноотрицательных результатов при DCIS не превышала 10%, а сочетание ММГ+УЗИ позволило минимизировать число ошибок в установлении правильного диагноза при неинвазивном раке до 6,6% (рисунок 16).

Частота установления категории BIRADS 0-3 при инвазивном РМЖ при выполнении только ММГ или только УЗИ составила 18 и 11,3%, а при комбинации двух лучевых методов — всего 7,4%, что подтверждает целесообразность комплексной лучевой диагностики у пациенток с ранними формами РМЖ (Рисунок 16).

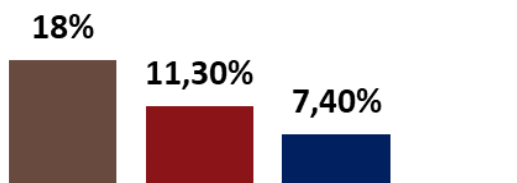
Частота ложноотрицательных результатов при DCIS



Частота ложноотрицательных результатов

А ■ ММГ ■ УЗИ ■ ММГ + УЗИ ■ МРТ

Частота ложноотрицательных результатов при инвазивном РМЖ



Частота ложноотрицательных результатов

Б ■ ММГ ■ УЗИ ■ ММГ + УЗИ ■ МРТ

Рисунок 16 — Частота ложноотрицательных результатов (категории BIRADS 0-3) у пациенток: А — с DCIS; Б — с ранним инвазивным РМЖ

4.6 Клинические примеры дифференциальной диагностики инвазивного рака и DCIS

Клинический пример 1

Пациентка 44 года. При прохождении планового осмотра по месту жительства было заподозрено злокачественное новообразование в левой молочной железе. Для дообследования пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При клиническом осмотре явных узловых образований в молочных железах не определялось, выделений из сосков не было.

При ММГ — молочные железы не деформированы, соски, ареолы не изменены. На фоне высокой рентгенологической плотности (IV тип плотности >75%) в центральных и ниже-внутренних квадрантах левой молочной железы определяются злокачественные сгруппированные разнокалиберные микрокальцинаты на площади 4,9x2,5x2,5 см (Рисунки 17, 18).

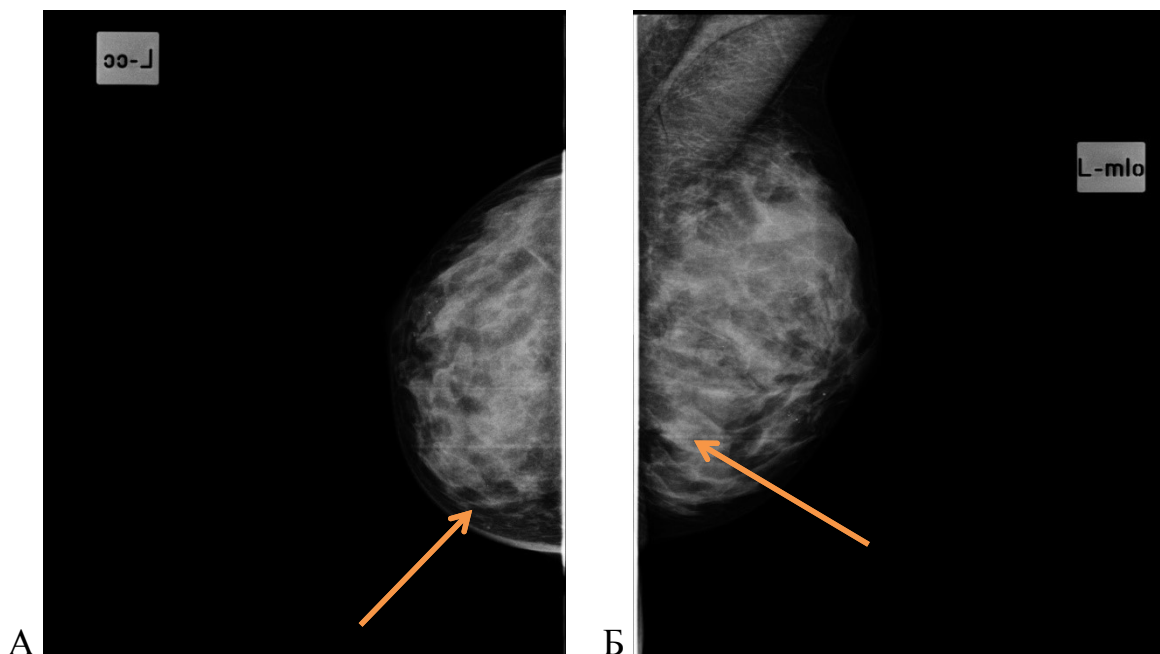


Рисунок 17 — Маммография левой молочной железы: А — прямая проекция; Б — косая проекция (стрелками указаны микрокальцинаты)

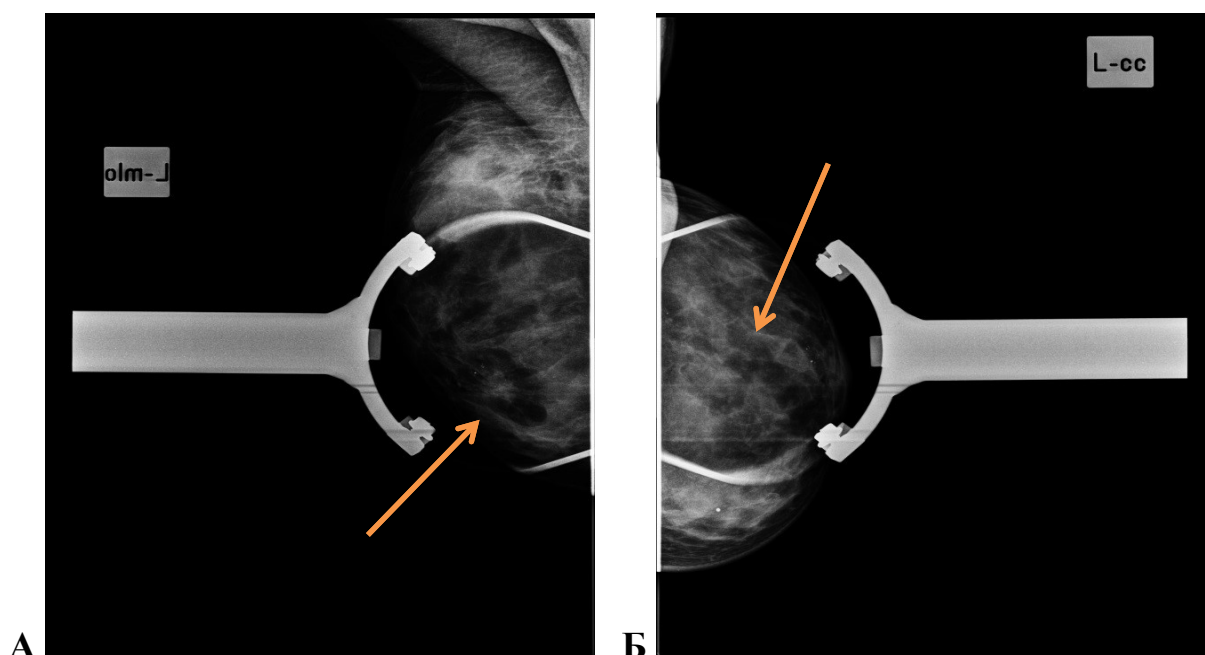


Рисунок 18 — Прицельные снимки левой МЖ с зоной нарушения архитектоники ткани со сгруппированными злокачественными микрокальцинатами: А — косая проекция; Б — прямая проекция (изменения в молочной железе указаны стрелками)

При УЗИ — на фоне преобладания фиброгландулярной ткани левой молочной железы явные узловые образования не визуализируются. При МРТ в левой молочной железе не пре-, и постконтрастных срезах определяется ассиметричная зона усиления интенсивности сигнала на площади 7,5x2,5 см — внутрипротоковое распространение процесса, BI-RADS 5 (Рисунок 19).

По данным биопсийного материала (стереотаксическая биопсия под рентген-контролем) верифицирован внутрипротоковый рак молочной железы *in situ* с канцеризацией долек.

Выполнена радикальная мастэктомия слева. При плановом гистологическом исследовании — фокусы внутрипротокового рака умеренной степени злокачественности (G2) без признаков инвазии, pTisN0M0, 0 стадия.

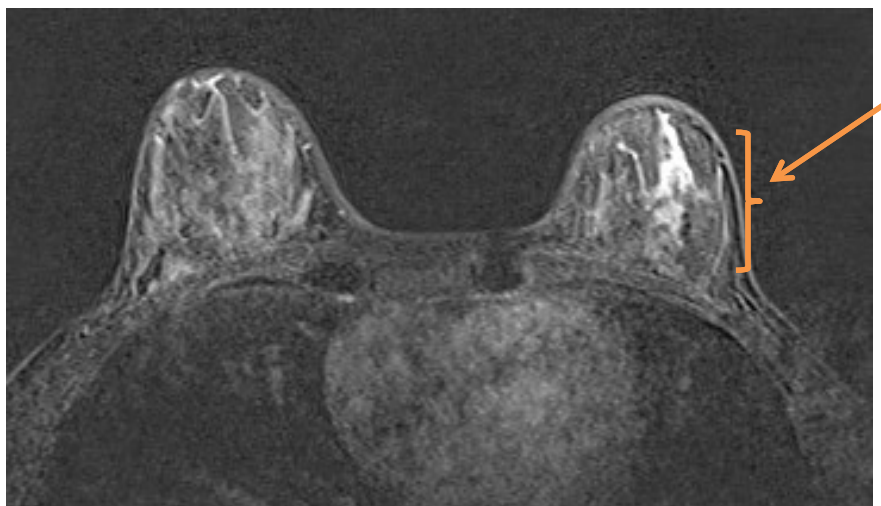


Рисунок 19 — МРТ молочных желез — пост-, пре-контрастные изображения. Стрелкой указана зона изменения в молочной железе

Клинический пример 2

Пациентка 37 лет. При самообследовании пациентка обнаружила кровянистые выделения из соска левой молочной железы, что послужило поводом обращения маммологу по месту жительства, где выполнены УЗИ молочных желез и регионарных зон, цитологическая верификация выделений из соска — картина папиллярного рак. Для дообследования пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы. Кожа, соски и ареолы не изменены. При надавливании — выделения из соска левой молочной железы кровянистого характера. В ткани правой молочной железы без уплотнений.

ММГ не выполнялась в связи с молодым возрастом и высокой плотностью ткани молочных желез. При УЗИ — на фоне преобладания фиброгландулярных элементов в ткани левой молочной железы узловые образования четко не дифференцируются. BIRADS 0.

При МРТ — в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы (ближе к границе внутренних квадрантов) определяется зона ассиметричного сегментарного усиления сигнала на площади 3,7x2,2x2,0 см (Рисунок 20).

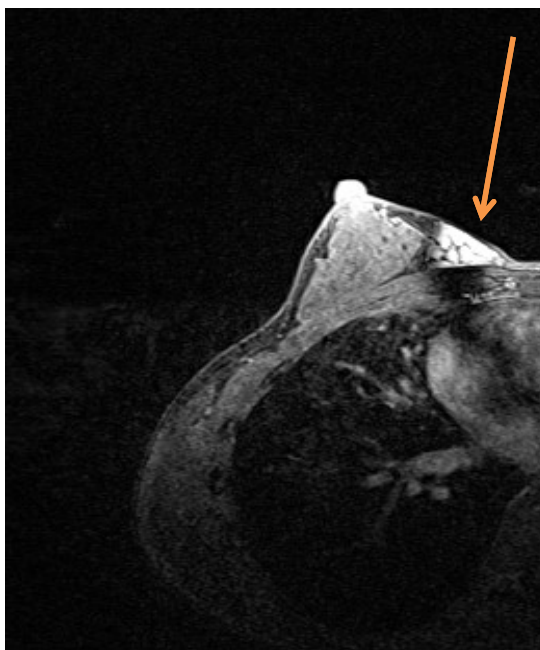


Рисунок 20 — МРТ молочных желез — постконтрастное изображения (стрелкой указаны выявленные изменения в молочной железе)

При пересмотре цитологических стекол — в полученном материале найденные изменения соответствуют внутрипротоковому раку. Выполнена радикальная мастэктомия слева.

При плановом гистологическом исследовании — внутрипротоковый рак умеренной степени злокачественности G2 без признаков инвазии, pTisN0M0, 0 стадия.

Клинический пример 3

Пациентка 45 лет. Самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе. Обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для обследования.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы. Кожа, соски и ареолы не изменены. При надавливании выделений из сосков нет. В ткани правой молочной железе пальпируется уплотнение без четких контуров, неправильной формы, размерами около 1,5 см. Регионарные лимфатические лимфоузлы не пальпируются.

При ММГ — на фоне высокой рентгенологической плотности (IV тип плотности > 75% фиброно-железистой ткани) в ткани правой молочной железы явные узловые образования четко не дифференцируются BIRADS 0 (Рисунок 21).

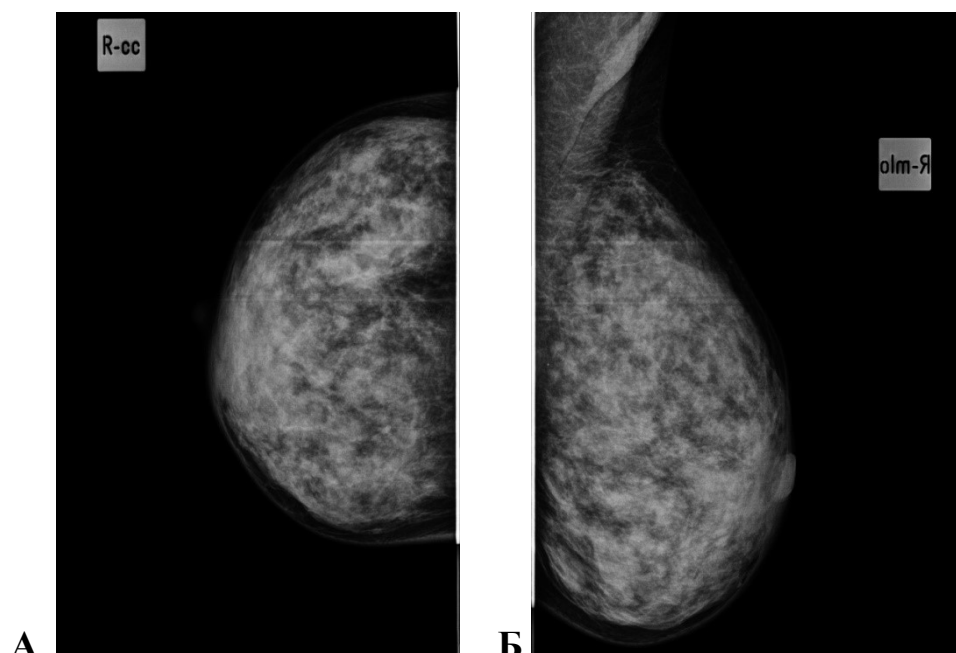


Рисунок 21 — ММГ правой молочной железы (BIRADS 0): А — прямая проекция; Б — косая проекция

При УЗИ — на фоне преобладания фиброгланулярных элементов на границе внутренних квадрантов правой молочной железы визуализируется зона сниженной эхогенности неправильной формы с нечеткими контурами с активным кровотоком. Общие размеры измерить затруднительно. BIRADS 4.

При МРТ в правой молочной железе не пре-, и постконтрастных срезах определяется сегментарная зона усиления интенсивности сигнала состоящая из множества сливающихся очагов общим размером 3,9x3,2x2,5 см. BIRADS 5, (Рисунок 22).

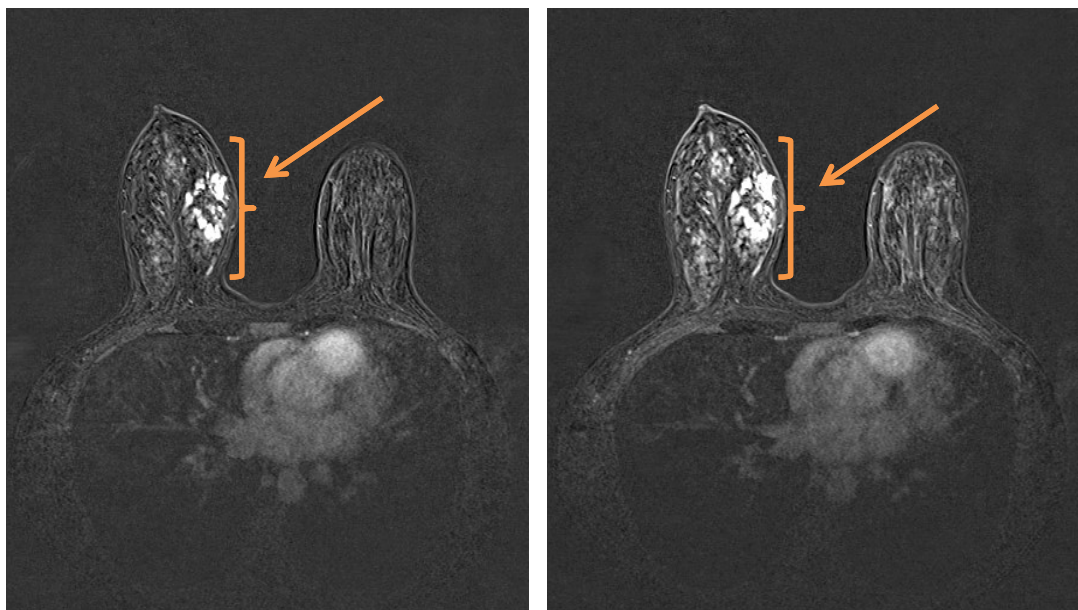


Рисунок 22 — МРТ молочных желез — пост-, пре-контрастные изображения. Стрелками указаны выявленные изменения в молочной железе

При core-биопсии под контролем УЗИ верифицирован внутрипротоковый рак молочной железы с канцеризацией долек.

Выполнена радикальная мастэктомия справа. При плановом гистологическом исследовании — фокусы внутрипротокового рака умеренной степени злокачественности (G2) без признаков инвазии, pTisN0M0, 0 стадия.

Клинический пример 4

Пациентка 54 года, при проведении скрининговой ММГ были обнаружены микрокальцинаты в правой молочной железе. Обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для обследования и выбора дальнейшей лечебной тактики.

При осмотре: молочная железа не деформирована, кожа, соски, ареолы не изменены. При пальпации узловое новообразование в молочных железах не определяются, выделений из сосков нет.

При ММГ — в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы определяются сегментарно расположенные микрокальцинаты на площади 5,1x2,1 см. На границе нижних квадрантов определяется овальное образование с

четкими контурами с крупными глыбчатыми кальцинатами (фиброаденома с обезвествлением). BIRADS 4b (Рисунки 23, 24).

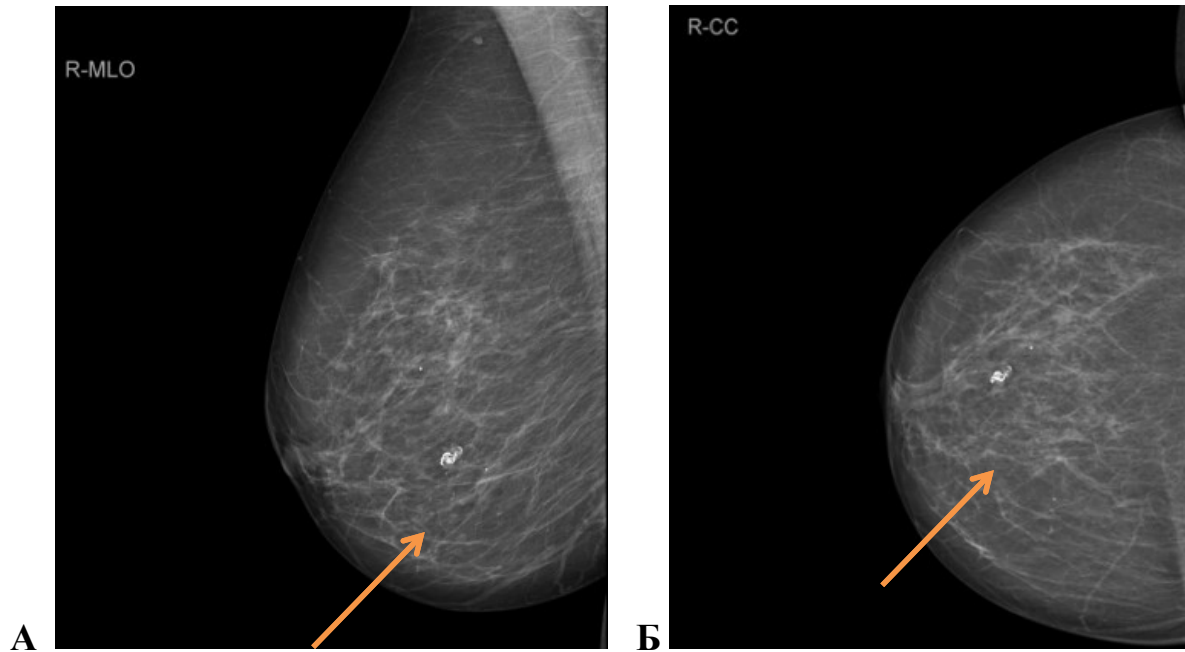


Рисунок 23 — Маммография левой молочной железы с микрокальцинатами: А — косая проекция; Б — прямая проекция

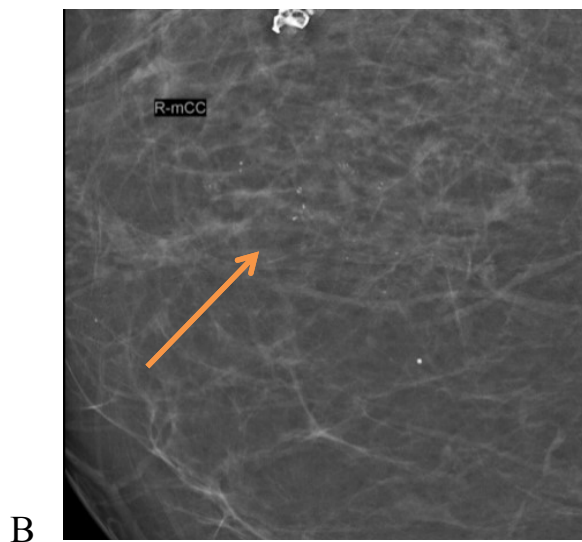


Рисунок 24 — Прицельный снимок правой молочной железы (стрелкой указана зона сгруппированных плеоморфных злокачественных микрокальцинов)

При УЗИ — на фоне преобладания жировой ткани с остаточными элементами фиброзной в правой молочной железе узловые образования не визуализируются.

При МРТ — на пре- и пост-контрастных срезах в нижне-внутреннем квадранте определяется нарушение архитектоники ткани с сегментарным асимметричным усилением интенсивности сигнала на площади 3,8x2,7 см — внутрипротоковое распространение процесса, BIRADS 4 (Рисунок 25).

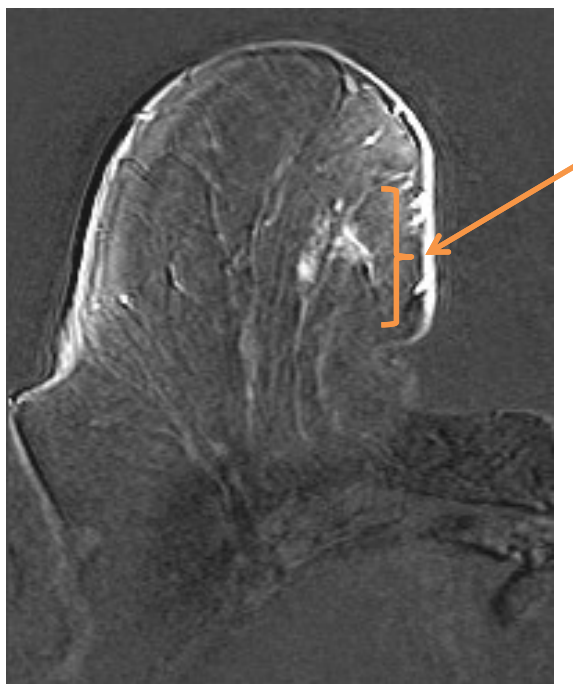


Рисунок 25 — DCIS МРТ правой молочной железы. Постконтрастное изображение (стрелкой указаны выявленные изменения в молочной железе)

По данным гистологического исследования (биопсия под рентген-контролем) — фокусы DCIS низкой степени злокачественности (G1) без признаков инвазии, pTisN0M0, стадия 0.

Таким образом, представленные клинические примеры демонстрируют важное значение комплексного рентгенологического подхода в установлении диагноза при раннем РМЖ, и значимую роль каждого из методов для дифференциальной диагностики инвазивных микрокарцином и DCIS на дооперационном этапе.

ГЛАВА 5**ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МИКРОКАРЦИНОМ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ
ИНВАЗИВНОГО РМЖ**

В основе выработки плана лечения и оценки прогноза при РМЖ лежит принадлежность карциномы к определенному биологическому подтипу, в соответствии с наличием или отсутствием в опухоли экспрессии ключевых рецепторов сигнальных путей — рецепторов эстрогенов (ER), рецепторов прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), а также уровня индекса пролиферативной активности Ki67.

В соответствии с общепринятой классификацией все инвазивные раки молочной железы можно разделить на следующие биологические подтипы (рекомендации RUSSCO, AOP 2019-2020) [25]:

1) люминальный А подтип: наличие всех факторов: ER-положительные, HER2 негативный, Ki67 низкий (<20 %), PR высокие (>20 %);

2) люминальный В HER2-негативный подтип: ER-положительные, HER2 негативный в сочетании с одним из факторов (Ki67 высокий (>30%) или PR низкие (<20 %));

3) люминальный HER2 положительный: ER положительные, HER2 положительный, Ki67 любой, PR любые;

4) HER2 положительный нелюминальный: HER2 положительный, ER и PR отрицательные;

5) базальноподобный (тройной негативный): отрицательные ER, PR, HER2.

Данная классификация является упрощенным вариантом молекулярно-генетической классификации РМЖ и хорошо адаптирована для применения в реальной клинической практике [25]. Биологические подтипы опухоли имеют ключевое значение в выработке алгоритма лечения и оценке прогноза при всех стадиях РМЖ, однако, вопросы дифференциальной диагностики микрокарцином различных биологических подтипов остаются открытыми и нерешенными.

Выделение дифференциально-диагностических критериев позволило бы повысить продуктивность скрининга и снизить частоту выявления интервальных РМЖ.

5.1 Клиническая характеристика пациенток с инвазивным РМЖ

В данный этап анализа включено 59 женщин с инвазивными раками с размерами опухоли до 1,0 см по данным планового морфологического исследования операционного материала, с установленным биологическим подтипом РМЖ по результатам иммуногистохимического анализа. Распределение по основным биологическим подтипам РМЖ в соответствии с принятой классификацией было следующим: люминальный А был отмечен у 23 больных, 39%; люминальный В HER2-негативный подтип — у 18 женщин, 30,5%; HER2+ рак — у 14 пациенток, 23,7% (в 8 случаях — люминальный HER2+ и в 6 случаях — нелюминальный HER2+). Реже всего (всего у 4 больных, 6,8%) были отмечены опухоли тройного негативного рака молочной железы (Рисунок 26).

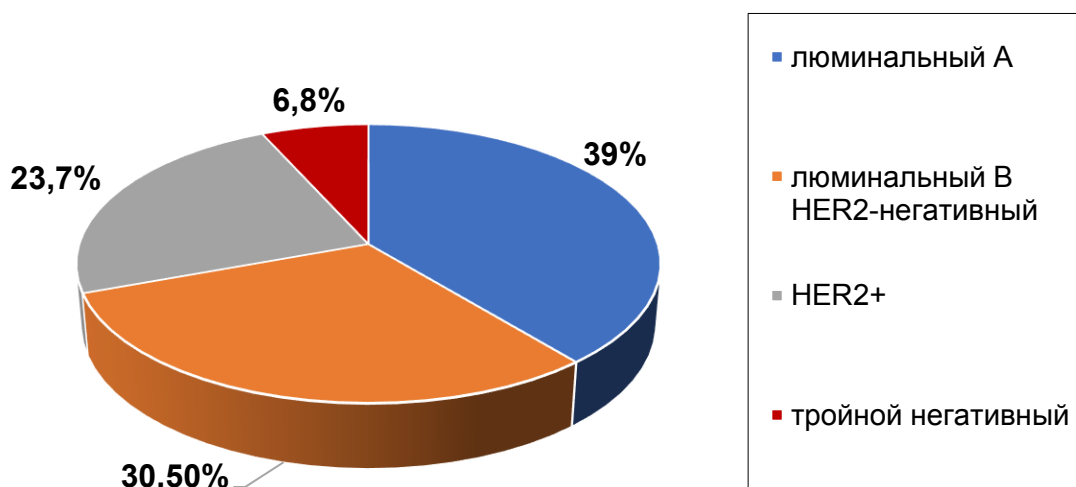


Рисунок 26 — Распределение основных биологических подтипов у пациенток с инвазивным ранним РМЖ

Данное распределение биологических подтипов у пациенток с инвазивными опухолями малых размеров подтверждает результаты программ маммографического скрининга о преобладании благоприятных биологических подтипов (люминальных HER2-негативных опухолей) в структуре раннего РМЖ и низкую частоту выявления

тройного негативного и HER2+ подтипов заболевания. Вероятной причиной такого распределения биологических подтипов является быстрые темпы роста карцином с агрессивными биологическими подтипами (тройным негативным или HER2+ раком), в результате чего опухоль успевает «перерастить» малые размеры, редко диагностируется при скрининговой маммографии, а выявляется уже на этапе интервального рака или клинической манифестации.

Возраст пациенток с инвазивными ранним РМЖ составил 33-79 лет, медиана — 55 лет. Опухоли с люминальным HER2-негативным подтипом выявлялись в основном у пациенток старше 50 лет (73,9% — при люминальном А и 88,9% — при люминальном В HER2-негативном); у пациенток с HER2+ подтипом — в возрасте старше 50 лет диагностировались только в половине случаев (50%); а все пациентки с ТН РМЖ в нашем исследовании были старше 50 лет. Доля больных в менопаузе составила 73,9%, 88,9% и 100% при люминальном А, люминальном В и тройном негативном раке, соответственно, однако, в менопаузе было только половина женщин с HER2+ ранним РМЖ, $p=0,049$. Отмечено преобладание инфильтративного протокового рака при всех биологических подтипах РМЖ (75-89%, $p=0,442$), дольковый рак и другие гистологические варианты заболевания отмечались реже (11-25% пациенток). При анализе степени злокачественности опухолей отмечено, что частота выявления опухолей G1, G2 и G3 при люминальном А раке составила 17,4%, 78,3% и 4,3%, а при люминальном В подтипе — 16,7%, 83,3% и 0%, соответственно соответственно. Все HER2+ карциномы имели 2 или 3 степень злокачественности (G2 — 64,3%, G3 — 35,7%), а у пациенток с ТНР отмечена степень злокачественности G1 и G2 в 25% и 75%, соответственно, $p=0,02$. Все инвазивные опухоли люминального А подтипа имели низкий уровень KI67, а все карциномы люминального В подтипа имели высокий индекс пролиферации, среди HER2+ и ТНР высокий уровень $Ki67>20\%$ был отмечен у 71,4% и 75% пациенток, соответственно, $p=0,001$ (Таблица 19).

Таблица 19 — Клиническая характеристика пациенток и морфологическая характеристика карцином различных биологических подтипов

Характеристики	Биологические подтипы раннего РМЖ				Вся группа
	люми- нальный А	люми- нальный В HER2-	HER2+	ТНР	
	n=23 (39%)	n=18 (30,5%)	n=14 (23,7%)	n=4 (6,8%)	
Возраст больных					
до 40 лет	8,7%	5,6%	14,3%	0	5 (8,5%)
40-50 лет	17,4%	5,6%	35,7%	0	10 (16,9%)
50-60 лет	43,5%	38,9%	28,6%	75%	24 (40,7%)
старше 60 лет	30,4%	50%	21,4%	25%	20 (33,9%)
<i>Достоверность</i>	p=0,315				
Менструальный статус					
менопауза	73,9%	88,9%	50%	100%	44 (74,6%)
пременопауза	26,1%	11,1%	50%	0	15 (25,4%)
<i>Достоверность</i>	p=0,049*				
Гистологический тип					
протоковый	87%	88,9%	71,4%	75%	49 (83,1%)
дольковый	4,3%	11,1%	7,1%	0	4 (6,8%)
другие	8,7%	0	21,4%	25%	6 (10,2%)
<i>Достоверность</i>	p=0,442				
Степень анаплазии					
G1	17,4%	0%	0	25%	8 (13,6%)
G2	78,3%	83,3%	64,3%	75%	45 (76,3%)
G3	4,3%	16,7%	35,7%	0	6 (10,1%)
<i>Достоверность</i>	p=0,02*				
Уровень Ki67					
Ki67 низкий (<20%)	100%	0	28,6%	25%	28 (47,5%)
Ki67 высокий (>20%)	0	100%	71,4%	75%	31 (52,5%)
<i>Достоверность</i>	p=0,001*				

Опухоль в молочной железе была выявлена при скрининговой ММГ у 30 пациенток (50,8%), при самообследовании больные выявили уплотнение в

молочной железе в 29 случаях (49,2%); в остальных 7 случаях (11,8%) причиной обращения к онкологу стало появление других жалоб (выделений из соска, дискомфорта или боли в молочной железе). Следует отметить, что пальпируемое в молочной железе уплотнение чаще имело неправильную/бугристую форму и было малоподвижным или неподвижным, независимо от биологического подтипа РМЖ (Таблица 20).

Таблица 20 — Данные клинического исследования пациенток с различными биологическими подтипами РМЖ

Характеристики	Биологические подтипы раннего РМЖ			
	люми- нальный А	люми- нальный В HER2-	HER2+	ТНР
Клинический осмотр				
уплотнение не пальпируется	43,5%	55,6%	64,3%	25%
уплотнение пальпируется	56,5%	44,4%	35,7%	75%
<i>Достоверность</i>	p=0,315			
Форма уплотнения в молочной железе				
округлая	15,4%	22%	40%	0
дольчатая	7,7%	0	0	0
бугристая/неправильная	76,9%	77,8%	60%	100%
<i>Достоверность</i>	p=0,749			
Подвижность при пальпации				
подвижное	0	11%	20%	33,3%
малоподвижная	30,8%	22,2%	20%	66,7%
неподвижная	69,2%	66,7%	60%	0
<i>Достоверность</i>	p=0,304			

5.2 Рентгенологическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов

При сравнении типа плотности молочных желез у пациенток с различными биологическими подтипами были выявлены важные особенности: при всех подтипах опухолей за исключением HER2+ рака отсутствовал 4 тип плотности

молочных желез. Частота распределения 1, 2 и 3 типа плотности молочных желез при люминальном А раке составила 18,2%, 59,1% и 22,7%, при люминальном В — 16,7%, 72,2% и 11,2%, у пациенток с тройным негативным РМЖ отмечен только 2 тип плотности. При этом, у больных с HER2+ инвазивными карциномами малых размеров 4 тип плотности молочных желез отмечен в 18,2% случаев, а частота распределения 1, 2 и 3 типа плотности составила 27,3%, 45,5% и 9,1%, соответственно, $p=0,02$ (Таблица 21).

Нарушение архитектоники встречалось только у больных с люминальным HER2-негативным РМЖ (люминальным А — 4,3% и люминальным В HER2-негативным — 11,1%), $p=0,504$. Наличие ассиметричного уплотнения в молочной железе обнаружено только у женщин с HER2+ биологическим подтипом (в 7,1% случаев), $p=0,434$.

Наличие узлового образования в молочной железе при ММГ выявлено в большинстве случаев при люминальном А раке (73,9%), люминальном В (72,2%) и ТНР (75%); однако, у больных с HER2+ подтипом инвазивной опухоли узловое образование в молочной железе при ММГ выявлено только в 42,9% случаев, что существенно осложняло рентгенологическую диагностику данного агрессивного варианта болезни. Как итог, категория BIRADS 0-2 на основании результата ММГ была установлена каждой третьей пациентке (35,7%) с HER2+ микрокарциномами, в то время как при других биологических подтипах РМЖ доля установления категории BIRADS 0 была существенно ниже (при люминальном А раке — 17,4%, люминальном В — 11,1%, при ТНР — 25%), $p=0,049$ (Таблица 21).

У 39 пациенток с определяемым при ММГ опухолевым узлом были изучены локализация и глубина расположения, края узла и его плотность. Локализация микрокарцином в наружных квадрантах молочной железы отмечена у 46,1% женщин, во внутренних квадрантах — у 28,2%, в центральном отделе — в 25,6% случаев вне зависимости от биологических подтипов, $p=0,481$. Большинство опухолей локализовались в средней трети молочной железы, а края узлового образования при ММГ трактовались как нечеткие или лучистые в 82-100% случаев при люминальном HER2-негативном и ТНР. Только при HER2+ подтипе в 16,7%

случаев отмечены мелкодольчатые края опухоли, что затрудняло дифференциальную диагностику выявленного образования.

Анализ плотности узловых образований показал, что гиперденсные опухоли доминировали при люминальном А и В подтипах опухоли (94,1 и 92,9%, соответственно), в то время как при HER2+ и тройном негативном раке кроме гиперденсных узлов (по 66,7% случаев) обнаруживались изоденсные (при HER2+ раке в 16,7%) и гиподенсные узловые образования (при HER2+ раке в 16,7%, при ТН РМЖ – в 33,3% случаев), $p=0,031$ (Таблица 21).

Таблица 21 — Основные рентгенологические характеристики опухолей различных биологических подтипов

Характеристики	Биологические подтипы раннего РМЖ				Вся группа
	люминальный А	люминальный В HER2-	HER2+	ТНР	
	n=23 (39%)	n=18 (30,5%)	n=14 (23,7%)	n=4 (6,8%)	n=59 (100%)
Тип плотности молочной железы					
1 тип (до 25%)	18,2%	16,7%	27,3%	0	10 (18,5%)
2 тип (25-50%)	59,1%	72,2%	45,5%	100%	34 (63%)
3 тип (50-75%)	22,7%	11,2%	9,1%	0	7 (13%)
4 тип (>75%)	0	0	18,2%	0	3 (5,6%)
<i>Достоверность</i>	$p=0,02$				
Категория BIRADS					
BIRADS 0-2	17,4%	11,1%	35,7%	25%	12 (20,3%)
BIRADS 4	4,3%	5,6%	7,1%	0	3 (5,1%)
BIRADS 5	78,3%	83,3%	57,1%	75%	44 (74,6%)
<i>Достоверность</i>	$p=0,049$				
Нарушение архитектоники					
нет	95,7%	88,9%	100%	100%	56 (94,9%)
есть	4,3%	11,1%	0	0	3 (5,1%)
<i>Достоверность</i>	$p=0,504$				

Ассиметричное уплотнение					
нет	100%	100%	92,9%	100%	57 (96,6%)
есть	0	0	7,1%	0	2 (3,4%)
<i>Достоверность</i>	p=0,434				
Наличие узлового образования					
нет узла на ММГ	26,1%	27,8%	57,1%	25%	20 (33,9%)
есть узел на ММГ	73,9%	72,2%	42,9%	75%	39 (66,1%)
<i>Достоверность</i>	p=0,01				
Локализация в молочной железе					
наружные квадранты	40%	50%	42,9%	50%	18 (46,1%)
внутренние квадранты	33,3%	50%	14,3%	25%	11 (28,2%)
центральный отдел	26,7%	0	42,9%	25%	10 (25,6%)
<i>Достоверность</i>	p=0,481				
Глубина расположения					
передняя треть	0	7,7%	16,7%	25%	3 (7,7%)
средняя треть	88,2%	76,9%	83,3%	50%	31 (79,5%)
задняя треть	11,8%	15,4%	0	25%	5 (12,8%)
<i>Достоверность</i>	p=0,292				
Края узлового образования					
четкие	5,9%	0	0	0	1 (2,6%)
мелкодольчатые	0	0	16,7%	0	1 (2,6%)
скрытые	11,8%	0	0	0	2 (5,1%)
нечеткие	47,1%	84,6%	50%	100%	25 (64,1%)
лучистые	35,3%	15,4%	33,3%	0	10 (25,6%)
<i>Достоверность</i>	p=0,310				
Плотность узлового образования					
гиперденсный	94,1%	92,9%	66,7%	66,7%	35 (89,8%)
изоденсный	5,9%	7,1%	16,7%	0	2 (5,1%)
гиподенсный	0	0	16,7%	33,3%	2 (5,1%)
<i>Достоверность</i>	p=0,031				

Таким образом, максимальные сложности в дифференциальной диагностике раннего РМЖ отмечены при HER2+ подтипе заболевания; 4 тип плотности молочной железы у пациенток с данным биологическим подтипом отмечен в 18,2% случаев, в 57,1% случаев имело место отсутствие узлового образования при ММГ, а при его наличии обращает на себя внимание его нетипичная характеристика — мелкодольчатые контуры (у 16,7% больных) и изо-/гиподенсная структура узла (в 33,4% случаев). Как результат, на основании результатов ММГ категория BIRADS 5 была установлена только 57,1% больных с ранним HER2+ РМЖ, а в 35,7% случаев была установлена категория BIRADS 0, что потребовало дальнейшего дообследования женщин.

5.3 Частота выявления и ключевые характеристики кальцинатов при различных биологических подтипах раннего РМЖ

Кальцинаты в молочной железе были обнаружены у 22 из 59 больных, 37,3%; в 12 случаях (54,5%) кальцинаты были единичными, в 10 случаев (45,5%) — множественными.

Распределение локализации кальцинатов было следующим: у 3 больных (13,6%) кальцинаты локализовались в наружных квадрантах молочной железы (верхне-наружном, нижне-наружном или на границе наружных квадрантов), в 6 случаях (27,3%) — во внутренних квадрантах (верхне-внутреннем, нижне-внутреннем или на границе внутренних квадрантов), у 6 больных (27,3%) кальцинатов локализовались в центральных отделах молочной железы, включая границу верхних или нижних квадрантов) и у 7 больных (31,8%) кальцинаты располагались ретроареолярно.

По виду кальцинаты были доброкачественными (круглыми или по типу «линзы») в 12 случаях (54,5%), промежуточными (аморфными) — у 3 пациенток (13,6%), злокачественными (плеоморфными или по типу «битого камня») — в 7 случаях (31,8%). Несколько преобладали сгруппированные кальцинаты — у 7 больных, 31,8%, рассеянные кальцинаты отмечены в 6 случаях (27,3%), региональные — в 5 (22,7%), сегментарные кальцинаты — у 4 больных, 18,2%. У большинства женщин кальцинаты выявлялись на фоне опухолевого узла

(13 случаев, 59,1%), вокруг узла – 3 (13,6%), в 6 случаях (27,3%) кальцинаты обнаруживались без узлового образования в молочной железе. Дольковые и протоковые кальцинаты обнаруживались одинаково часто — по 8 случаев, 36,4%, стромальные кальцинаты были отмечены у 6 больных, 27,3%. Характеристика кальцинатов наглядно представлена в таблице 22.

Таблица 22 — Характеристика кальцинатов в молочной железе у пациенток ранним инвазивным РМЖ

Характеристика кальцинатов	Число больных	%
Наличие кальцинатов в молочной железе		
есть	22	37,3
нет	37	62,7
Характер кальцинатов		
единичные	12	54,5
множественные	10	45,5
Локализация кальцинатов в молочной железе		
наружные квадранты	3	13,6
внутренние квадранты	6	27,3
центральные отделы	6	27,3
ретроареолярно	7	31,8
Вид кальцинатов		
доброкачественные (круглые или по типу «линзы»)	12	54,5
промежуточные (аморфные)	3	13,6
злокачественные (плеоморфные или по типу «битого камня»)	7	31,8
Вид группировки кальцинатов		
диффузные (рассеянные)	6	27,3
региональные	5	22,7
сгруппированные	7	31,8
сегментарные	4	18,2

Локализация кальцинатов относительно узла		
на фоне опухолевого узла	13	59,1
вокруг опухолевого узла	3	13,6
опухолевый узел отсутствовал	6	27,3
Локализация кальцинатов относительно протоков		
дольковые	8	36,4
протоковые	8	36,4
стромальные	6	27,3

При сравнении маммограмм женщин с различными биологическими подтипами раннего РМЖ были выявлены весомые различия в частоте выявления кальцинатов и их ключевых характеристиках. При люминальном В HER2-негативном раке кальцинаты выявлялись наиболее часто (11 из 18 случаев, 61,1%), высокая частота их обнаружения отмечена при люминальном А раке — 8 из 23 случаев, 34,8%. У больных с HER2+ опухолями малых размеров частота выявления кальцинатов составила 21,4% (в 3 из 14 случаев), при этом кальцинаты отсутствовали при тройном негативном раке у всех больных, $p=0,04$ (Рисунок 27).

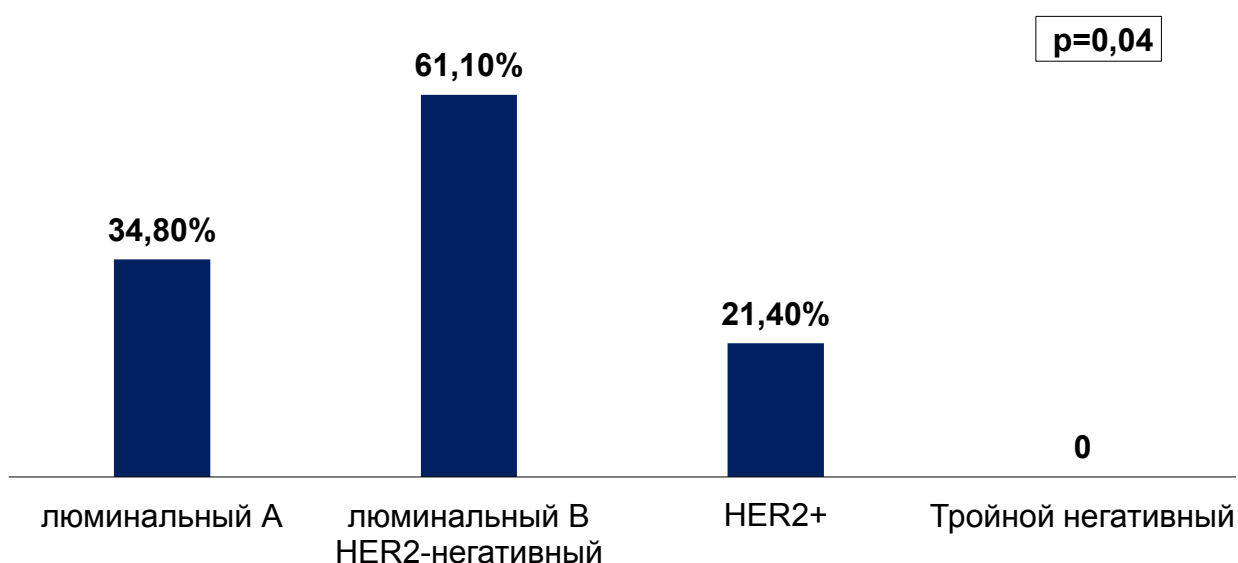


Рисунок 27 — Частота выявления кальцинатов в молочной железе при различных биологических подтипах раннего инвазивного РМЖ

Другая важная особенность нами отмечена при анализе вида кальцинатов: частота встречаемости доброкачественных, промежуточных и злокачественных кальцинатов при люминальном А подтипе составила 62,5%, 25% и 12,5%, при люминальном В HER2-негативном РМЖ — 63,6%, 9% и 27,3%, соответственно, при HER2+ варианте заболевания все кальцинаты (100%) имели вид злокачественных (Рисунок 28). Высокая частота выявления доброкачественных кальцинатов при люминальном HER2-негативном подтипе раннего РМЖ может говорить о наличии фонового пролиферативного процесса в молочной железе. Полученные нами результаты о распределении видов кальцинатов среди различных биологических подтипов раннего РМЖ имеют важное дифференциально-диагностическое значение, поскольку у 2/3 пациенток с люминальными HER2-негативными карциномами в реальной клинической практике возможны ошибки диагностики заболевания ввиду отсутствия у кальцинатов типичных признаков злокачественности (кальцинаты круглые или по типу «линзы»).

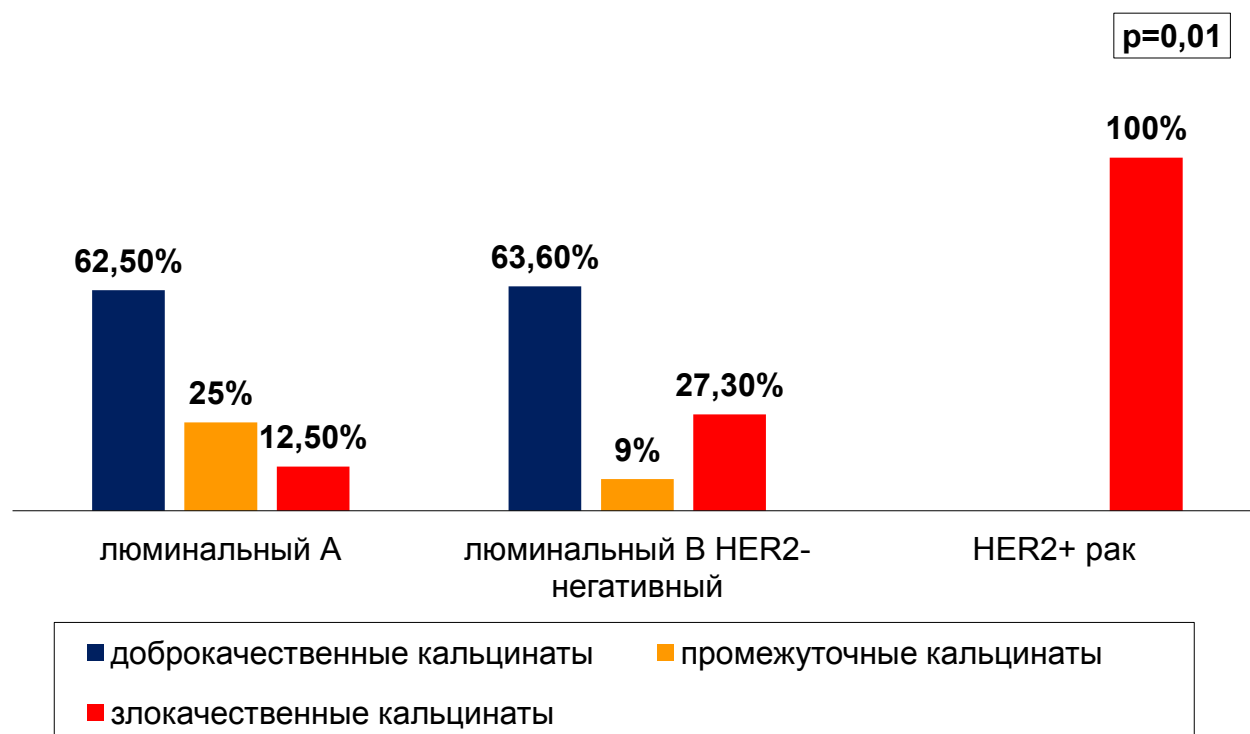


Рисунок 28 — Виды кальцинатов при различном биологическом подтипе раннего РМЖ

Такие характеристики кальцинатов, как локализация относительно узла и протоков, а также вид группировки кальцинатов, были схожи у больных с люминальным HER2-негативным и HER2+ ранним РМЖ ($p>0,05$).

5.4 Ультразвуковая характеристика опухолей различных биологических подтипов

При УЗИ узловое образование определялось у большинства женщин (55 из 59 случаев, 93,3%), медиана размера опухоли составила 0,9 см. Узловое образование определялось у всех пациенток (100%) с люминальным А и тройным негативным подтипом, в 94,1% — при люминальном В HER2-негативном варианте заболевания, в то время как при HER2+ РМЖ опухолевый узел в молочной железе при УЗИ не был выявлен в 14,2% случаев, $p=0,06$ (Таблица 23).

Такие патогномичные признаки злокачественности, как эхогенность узла и наличие акустической тени значимо отличались при люминальном, HER2+ и тройном негативном РМЖ (Рисунок 29). Гипоэхогенные опухолевые узловые образования преобладали при люминальном А, люминальном В и тройном негативном раке (95,2%, 93,3% и 100%, соответственно), (Рисунок 30). Среди пациенток с HER2+ подтипом заболевания гипоэхогенными были 83,3% опухолей, а в 16,7% случаев была отмечена изо-/гиперэхогенная структура, $p=0,07$. Акустическая тень присутствовала при УЗИ во всех случаях люминального А, люминального В и тройного негативного рака, и только в 81,8% случаев — при HER2+ подтипе, $p=0,049$. Остальные ультразвуковые характеристики не зависели от биологического подтипа опухоли: преобладала вертикальная ориентация опухоли (95,2-100%, $p=0,692$), неправильная форма узлового образования (75-93,3%, $p=0,581$), неровные края опухоли (86,4-100%, $p=0,310$) и наличие эхогенного ареола (у 95-100%, $p=0,764$).

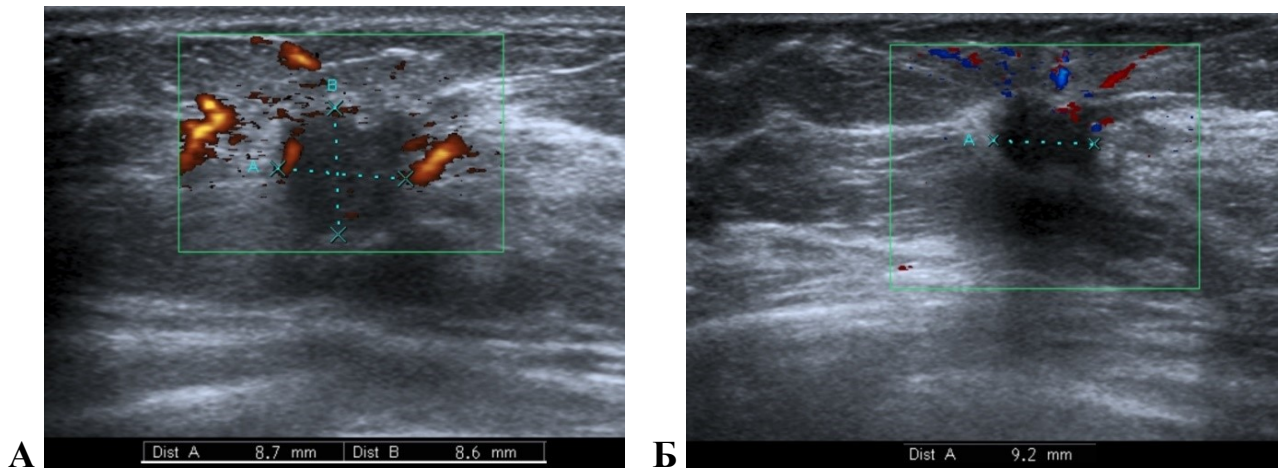


Рисунок 29 — УЗ-картина люминального HER2-негативного рака малых размеров

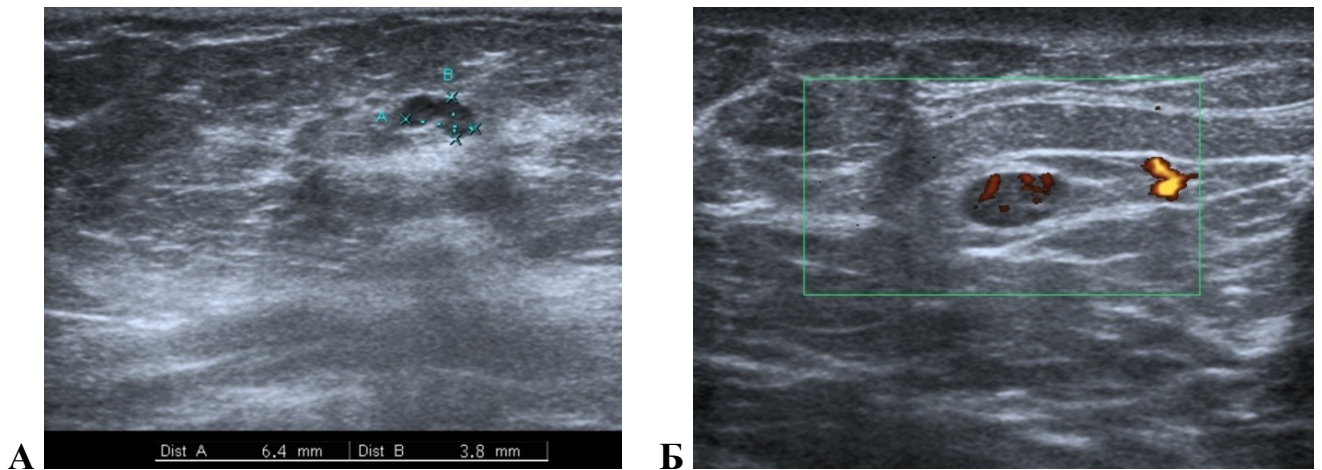


Рисунок 30 — УЗ-картина ТНР малых размеров

На основании полученной ультразвуковой картины категория BI-RADS 4 и 5 установлена у 9,1% и 90,9% пациенток с люминальным А подтипом, у 11,8 и 88,2% — у пациенток с люминальным В вариантом заболевания, у 25% и 75% женщин с ТН РМЖ, соответственно. Однако у пациенток с HER2+ опухолями в 21,4% случаев отмечены сложности в интерпретации полученных результатов ультразвукового исследования (BI-RADS 0), а частота установления категории BI-RADS 4 и BI-RADS 5 составила 7,1% и 71,4%, соответственно, $p=0,01$ (Таблица 23).

Таблица 23 — Основные УЗ-признаки раннего РМЖ различных биологических подтипов

Характеристики	Биологические подтипы раннего РМЖ				Вся группа, n=59 (100%)
	люми- нальный А	люми- нальный В HER2-	HER2+	ТНР	
Наличие узла при УЗИ					
нет	0	5,9%	14,2%	0	4 (6,7%)
есть	100%	94,1%	85,%	100%	55 (93,3%)
<i>Достоверность</i>	p=0,06				
Категория BIRADS					
BIRADS 0-3	0	0	21,4%	0	3 (5,3%)
BIRADS 4	9,1%	11,8%	7,1%	25%	7 (12,3%)
BIRADS 5	90,9%	88,2%	71,4%	75%	47 (82,4%)
<i>Достоверность</i>	p=0,01				
Ориентация узла					
вертикальная	4,8%	0	0	0	1 (2%)
горизонтальная	95,2%	100%	100%	100%	50 (98%)
<i>Достоверность</i>	p=0,692				
Эхогенность узла					
изо/гиперэхогенный	4,8%	6,7%	16,7%	0	4 (7,8%)
гипоэхогенный	95,2%	93,3%	83,3%	100%	47 (92,2%)
<i>Достоверность</i>	p=0,07				
Наличие кровотока					
нет	17,4%	27,8%	21,4%	25%	13 (22%)
есть	82,6%	72,2%	78,6%	75%	46 (78%)
<i>Достоверность</i>	p=0,352				
Акустическая тень					
есть	100%	100%	81,8%	100%	45 (95,7%)
нет	0	0	18,2%	0	2 (4,3%)
<i>Достоверность</i>	p=0,049				

Форма узла					
округлая	4,5%	6,7%	16,7%	25%	5 (9,6%)
дольчатая	4,5%	0	0	0	1 (1,9%)
неправильная	90,9%	93,3%	83,3%	75%	46 (88,5%)
<i>Достоверность</i>	p=0,581				
Края узла					
ровные	13,6%	0	8,3%	0	4 (7,7%)
неровные	86,4%	100%	91,7%	100%	48 (92,3%)
<i>Достоверность</i>	p=0,310				
Эхогенный ареол					
нет	5%	0	0	0	1(2,4%)
есть	95%	100%	100%	100%	41 (97,6%)
<i>Достоверность</i>	p=0,764				

Таким образом, наиболее сложным биологическим подтипом для рентгенологической и ультразвуковой диагностики является HER2+ РМЖ. Отсутствие опухолевого узла при УЗИ (в 14,2% случаев), его нетипичные признаки (изо/гиперэхогенность — в 16,7% случаев, отсутствие акустической тени — в 18,2%) привели к высокой частоте установления категории BIRADS 0 (у 21,4% пациенток с HER2+ РМЖ), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

5.5 МР-характеристика различных биологических подтипов раннего РМЖ

Анализ картины МРТ при различных биологических подтипах раннего РМЖ выполнен у 10 больных; были отмечено преобладание классических МР-признаков злокачественности. Определенной специфичности проявлений (очаг, образование, non-mass) при конкретных биологических видах опухолей не отмечено (Таблица 24). Из-за малого количества исследований не было выявлено связи МР-признаков с биологией раннего инвазивного РМЖ; для решения этого вопроса необходимо большее количество наблюдений.

Таблица 24 — МР-характеристика при различных биологических подтипах раннего РМЖ (анализ 10 случаев)

Клин. случай	Возраст, годы	Биологический подтип	МР-признак очаг/образование/ non-mass	МР-форма	МР-края	Тип кривой	Зона контрастирования	Тип контрастирования	Максимальная интенсивность сигнала	Категория BI-RADS
1	39	Люминальный В HER2-	non-mass	нет	нет	II	регионарное	гетерогенное	более 500	5
2	57	Люминальный В HER2-	non-mass	нет	нет	I	регионарное	гетерогенное	300-400	5
3	59	Люминальный А	образование	неправильная	неровные	III	нет	нет	более 500	4
4	39	Тройной-негативный подтип	non-mass	неправильная	неровные	III	нет	гетерогенное	более 500	5
5	49	Люминальный В HER2+	non-mass	нет	нет	III	сегментарное	гетерогенное	более 500	5
6	45	Люминальный В HER2+	non-mass	нет	неровные	I	регионарное	гомогенное	нет	4
7	37	Люминальный В HER2+	non-mass	нет	неровные	I	регионарное	гомогенное	нет	4
8	43	Люминальный А	образование	неправильное	лучистые	III	периферическое	гетерогенное	400-500	5
9	81	Люминальный В HER2-	образование	дольчатая	неровное	III	нет	гомогенное	400-500	5
10	43	Люминальный В HER2-	образование	неправильная	неровное	III	нет	гетерогенное	400-500	5

5.6 Оценка чувствительности лучевых методов диагностики при различных биологических подтипах РМЖ

При оценке лучевых методов обследования отмечено, что чувствительность ММГ в установлении категории BIRADS 4-5 низка при HER2+ раке — всего 64%, в то время как при других биологических подтипах она составляет более 75%. Чувствительность УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 при HER2+ раке также низка — 79%, в то время как при других биологических подтипах достигает 100%, $p < 0,05$. Комбинация ММГ и УЗИ позволяет установить категорию BIRADS 4-5 у всех больных с люминальным HER2-негативным и тройным негативным раком и всего у 79% пациенток с HER2+ подтипом раннего РМЖ (Таблица 25).

Таблица 25 — Оценка чувствительности лучевых методов диагностики при различных биологических подтипах раннего РМЖ ($p < 0,05$)

Метод диагностики	Биологический подтип раннего РМЖ			
	люминальный А	люминальный В HER2-	HER2+ подтип	TNP
ММГ	82,6%	88,9%	64,3%	75%
УЗИ	100%	100%	78,6%	100%
ММГ+УЗИ	100%	100%	78,6%	100%

5.7 Клинические примеры дифференциальной диагностики инвазивных микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ

Клинический пример 1

Пациентка 52 лет. Образование в правой молочной железе выявлено при скрининговой ММГ, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дообследования и выбора дальнейшей лечебной тактики.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы, сосково-ареолярные комплексы не изменены, выделений из сосков нет. В ткани молочных желез явные узловые образования не определяются, регионарные лимфоузлы не увеличены.

При ММГ — в правой молочной железе на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгландулярной ткани (II тип плотности, около 25-50% фиброзно-железистой ткани) в нижне-внутреннем квадранте определяется узловое образование дольчатой формы с нечеткими контурами размерами 0,8x0,7 см (BIRADS 4c) (Рисунок 31).

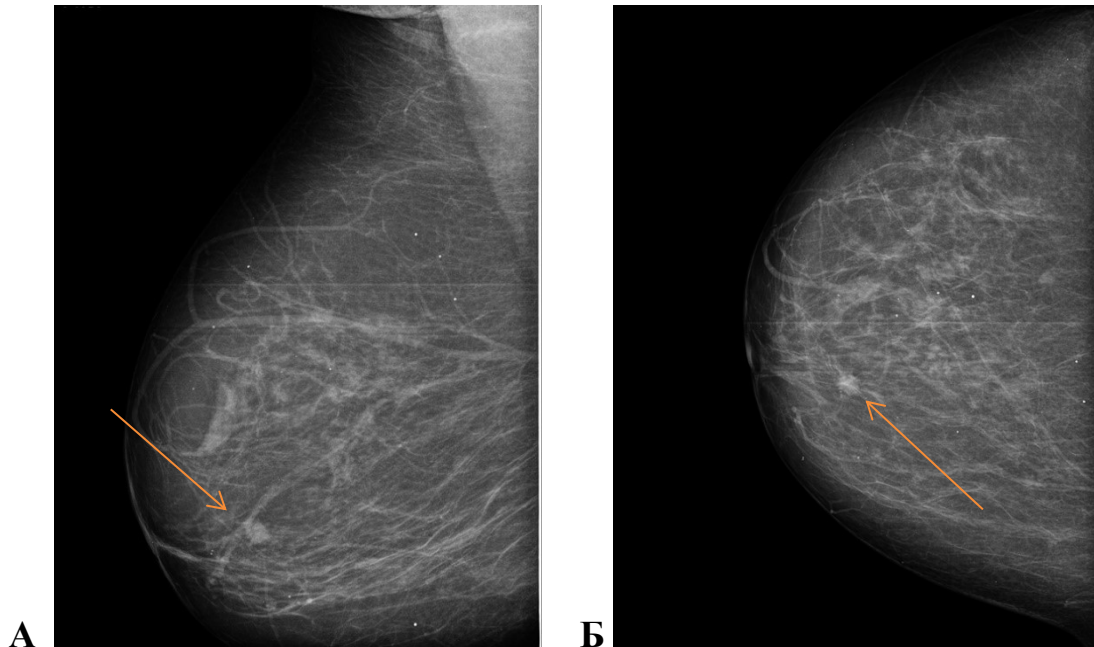


Рисунок 31 — ММГ правой молочной железы: А — косая проекция; Б — прямая проекция

При УЗИ — в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы определяется узловое образование размерами 0,9x0,5 см с четко-нечеткими контурами гипозоногенной структуры, дольчатой формы, с единичными сосудами по контуру (категория BIRADS 4c) (Рисунок 32), стрелкой указано новообразование.

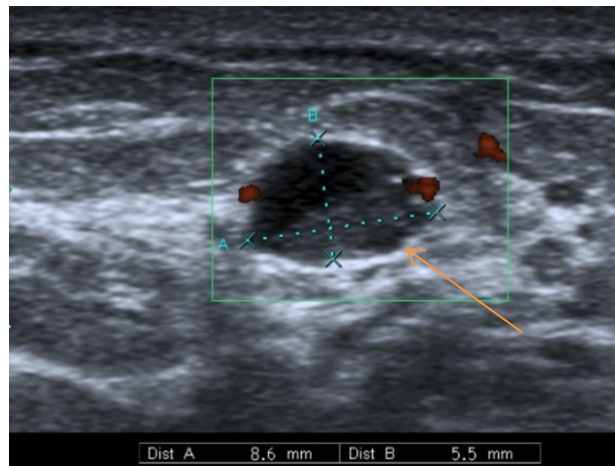


Рисунок 32 — УЗИ правой молочной железы в В-режиме

Пациентке выполнена core-биопсия узлового образования под УЗ-контролем, при гистологическом исследовании — инвазивный протоковый рак неспецифического типа, умеренной степени злокачественности (G2) без признаков инвазии. Иммуногистохимическое исследование — РЭ — 8 баллов, РП — 7 баллов, HER2- 3+, Ki67 — 45%, люминальный HER2+ подтип.

Данный клинический пример подтверждает сложность интерпретации результатов инструментальных методов диагностики HER2+ РМЖ малых размеров; наличие дольчатой структуры образования при ММГ и УЗИ с единичными сосудами по периферии не позволяет однозначно установить категорию BIRADS 5, что требует проведения биопсии и верификации диагноза.

Клинические пример 2

Пациентка 54 года. При профилактическом обследовании по месту жительства по данным ММГ заподозрено злокачественное новообразование в левой молочной железе, направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При клиническом осмотре: патологии в молочных железах не выявлено. При ММГ: в нижне-внутреннем квадранте левой молочной железы определяется узловое образование с нечеткими контурами, размерами 0,7x0,6 см, BIRADS 5 (Рисунок 33).

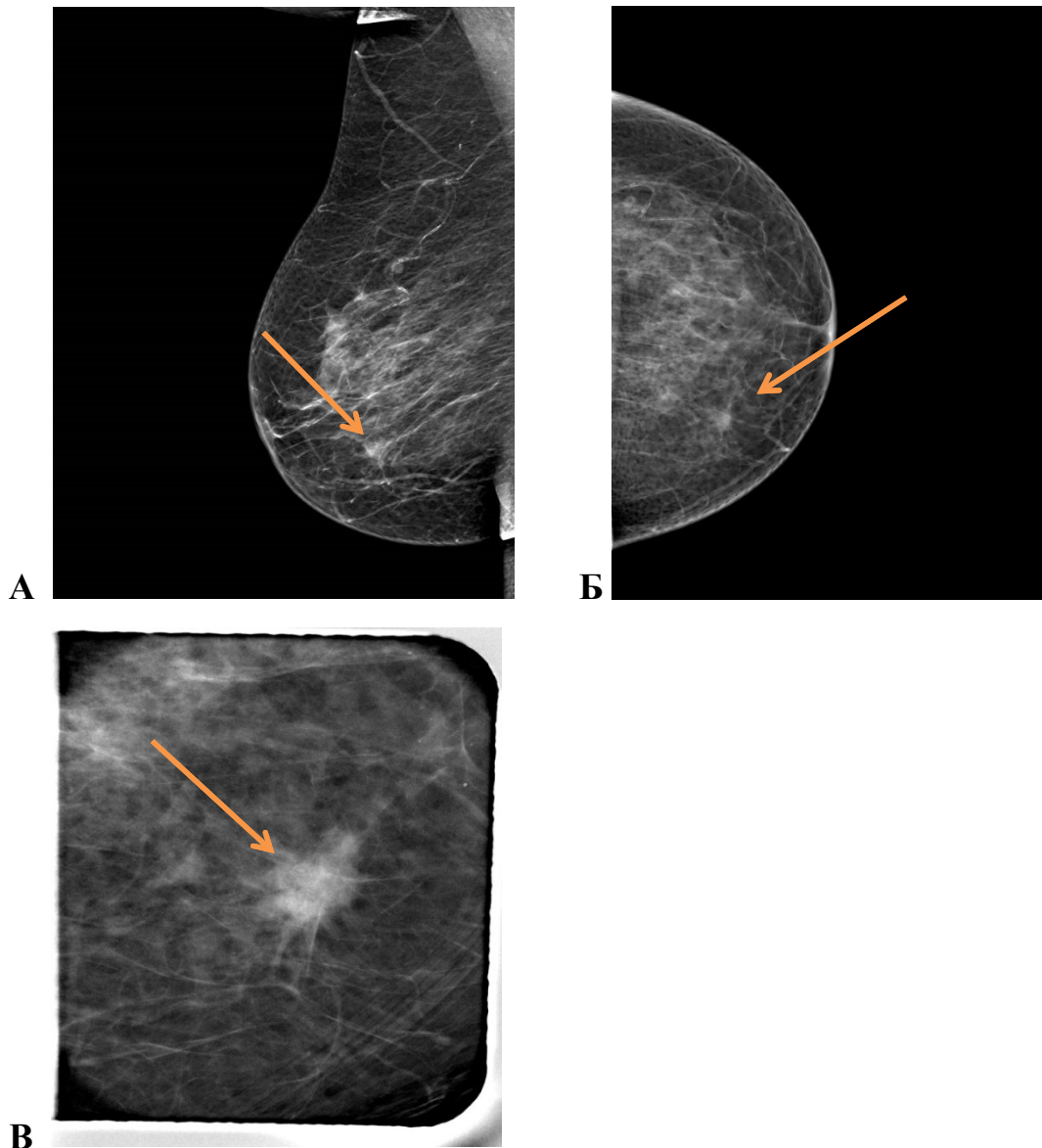


Рисунок 33 — Маммография левой молочной железы: А — косая проекция; Б — прямая проекция; В — прицельный снимок левой молочной железы. В ткани левой молочной железы определяется гиперденсное узловое образование неправильной формы с тяжистыми контурами (указано стрелками)

При УЗИ — на фоне преобладания жировой ткани с остаточными элементами фиброзной в левой молочной железе в нижне-внутреннем квадранте визуализируется гипоэхогенное образование с нечеткими контурами, неоднородной структуры размерами 0,6 см в диаметре. При режиме эластографии определяется снижение эластичности окружающей ткани (Рисунок 34).

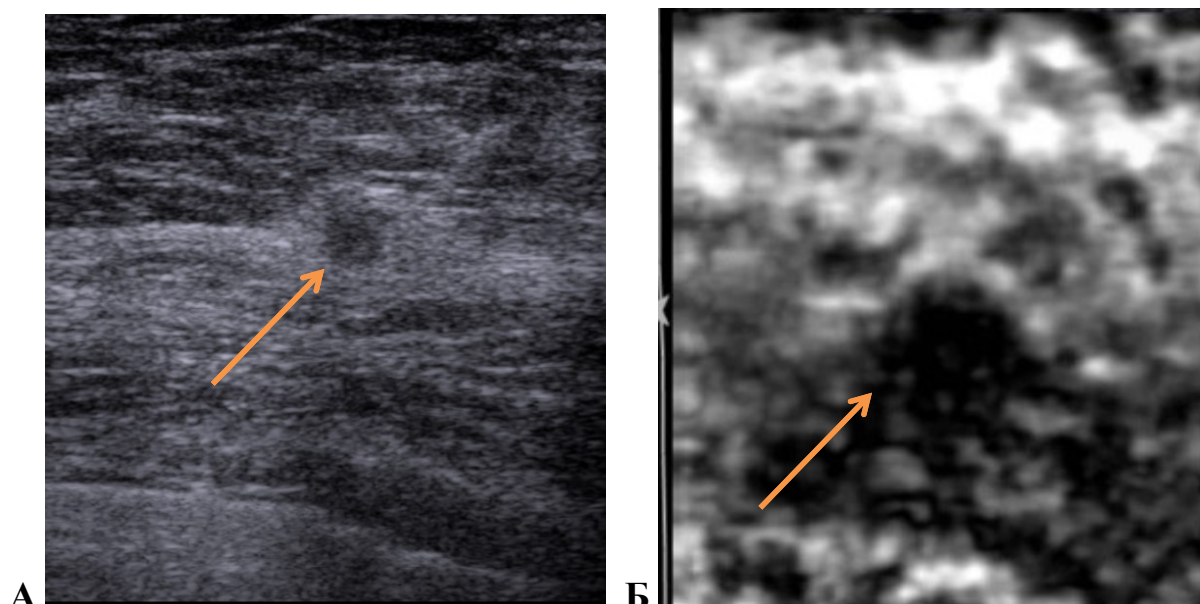


Рисунок 34 — А — УЗИ левой молочной железы; Б — и эластография, стрелками указано опухолевое образование

Проведено МР- исследование правой молочной железы. При МРТ — на постконтрастных томограммах в нижне-внутреннем квадранте левой молочной железы определяется образование с неровными тяжистыми контурами неоднородно накапливающее контрастный препарат размерами 0,8x0,6 см (BIRADS 5) (Рисунок 35).

По данным гистологического исследования (выполнена core-биопсия под УЗ-навигацией) — инфильтративный РМЖ, умеренной степени злокачественности (G2) без признаков инвазии. Иммуногистохимическое исследование: РЭ — 8 балла, РП — 2 балла, HER2-2+ FISH — амплификации не выявлено, Ki67 — 40% — люминальный В HER2-негативный подтип.

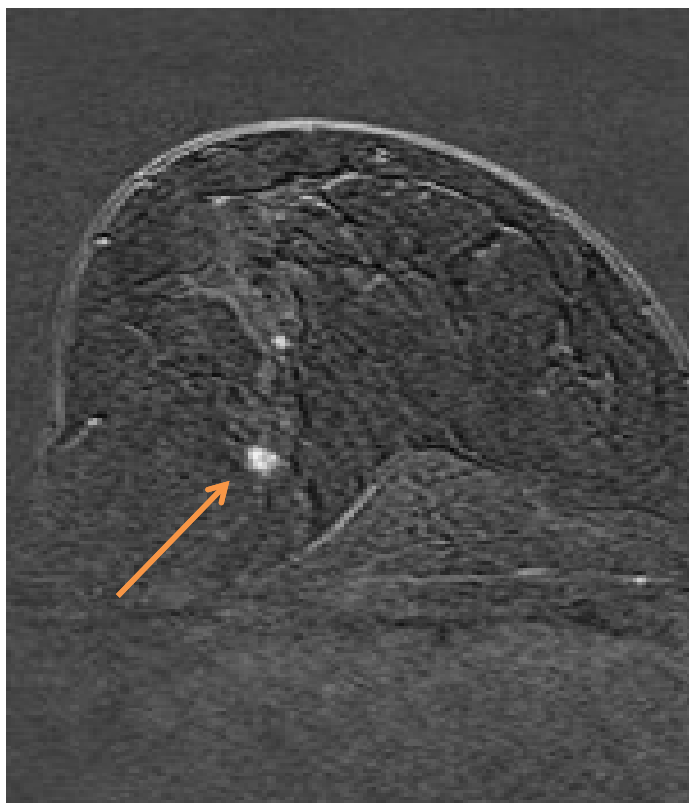


Рисунок 35 — МРТ правой молочной железы постконтрастный срез, стрелкой указано новообразование

Клинический пример 3

Пациентка 67 лет, при скрининговой ММГ заподозрен рак левой молочной железы. Больная самостоятельно обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для уточнения диагноза и тактики лечения.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы. Кожа, соски и ареолы не изменены. При надавливании выделений из сосков нет. В ткани молочных желез узловые образования не пальпируются. В регионарных зонах лимфатические узлы не увеличены.

При ММГ — на фоне фиброзно-жировой инволюции (I тип плотности <25% фиброзно-железистой ткани) на границе верхних квадрантов левой молочной железы определяется гиперденсное образование неправильной формы, с нечетким контуром размерами 0,5x0,4 см. Злокачественных кальцинатов нет (BIRADS 5) (Рисунок 36).

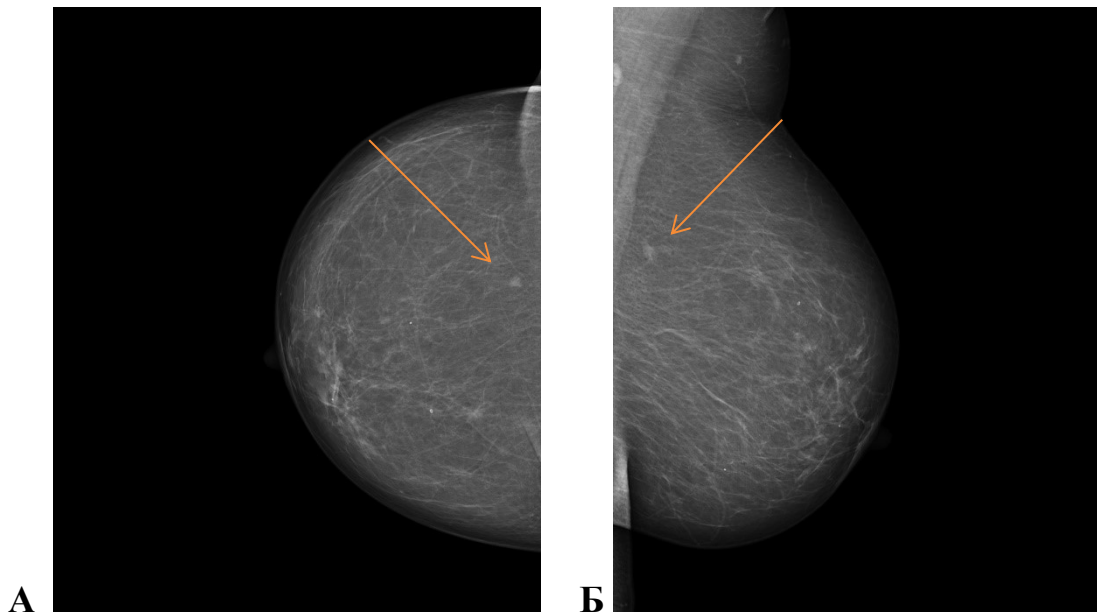


Рисунок 36 — ММГ левой молочной железы: А — прямая проекция; Б — косая проекция, новообразование указано стрелками

При УЗИ — на границе верхних квадрантов левой молочной железы визуализируется узловое образование гипоэхогенной структуры, неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами до 0,4 см в диаметре (BIRADS 5) (Рисунок 37).

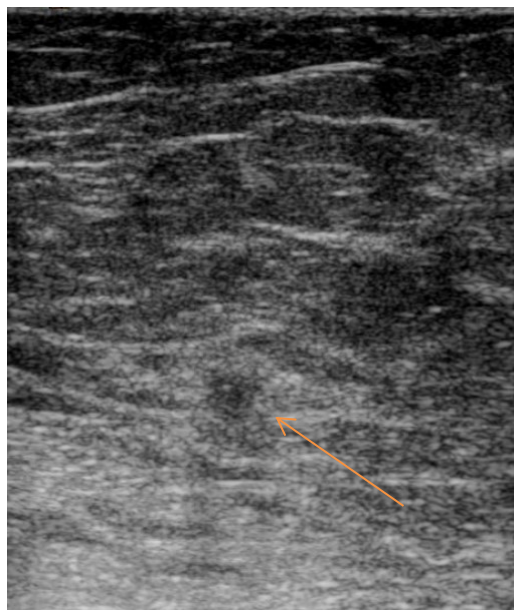


Рисунок 37 — УЗИ левой молочной железы в В-режиме, образование указано стрелкой

Проведено МРТ исследования молочных желез. При МРТ — на пре- и постконтрастных срезах в верхне-внутреннем квадранте ближе к центральному отделу левой молочной железы определяется образование с неровными нечеткими контурами, размерами 0,6x0,5 см с III типом динамической кривой (BIRADS 5) (Рисунок 38).

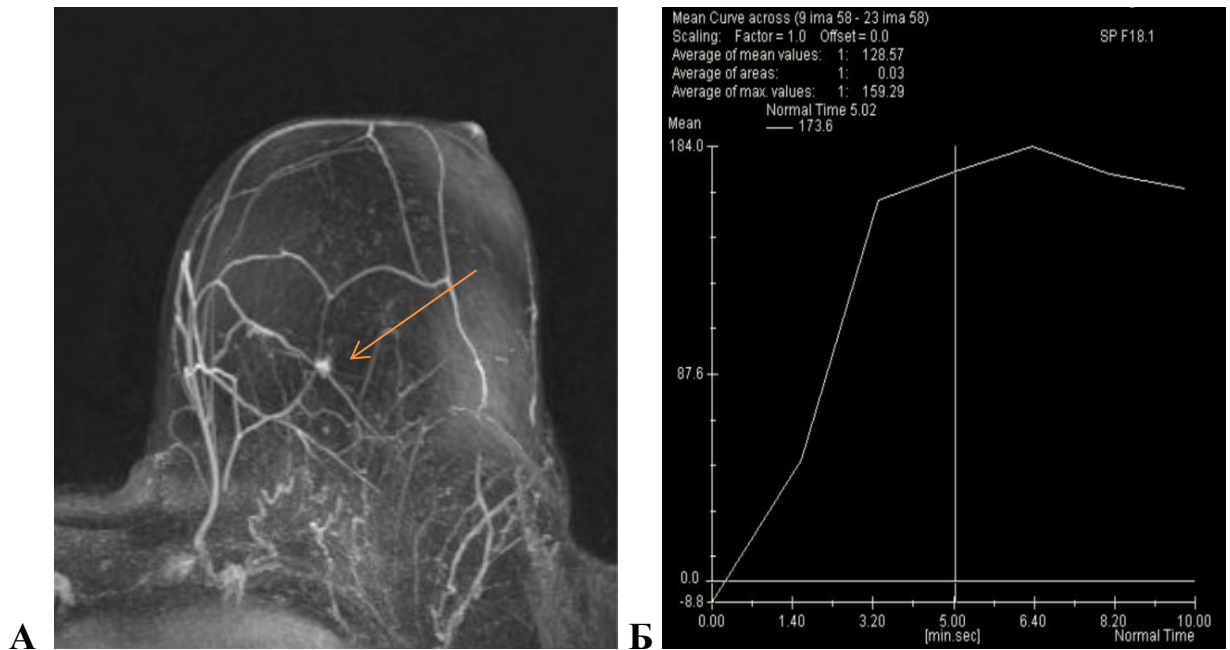


Рисунок 38 — МРТ левой молочной железы: А — постконтрастный срез; Б — динамическое исследование, III тип кривой

При гистологическом исследовании (core-биопсия под УЗ-контролем) — инфильтративный протоковый РМЖ, умеренной степени злокачественности (G2) без признаков инвазии, pT1bN0M0, I стадия. Иммуногистохимическое исследование — РЭ — 8 баллов, РП — 4 балла, Ki67 — 40%, HER2 — отрицательный (люминальный В, HER2- отрицательный подтип).

Клинический пример 4

Пациентка 60 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в связи с подозрением на злокачественное новообразование в левой молочной железе, выявленное при скрининговой ММГ по месту жительства.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы. Кожа, соски и ареолы не изменены. При надавливании выделений из сосков нет. В ткани молочных желез узловые образования не пальпируются. В регионарных зонах лимфатические узлы не увеличены.

При ММГ — на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгландулярной ткани (II тип плотности около 25-50% фиброзно-железистой ткани) в верхне-наружном квадранте левой молочной железы определяется узловое образование размерами 0,7x0,6 см (BIRADS 5) (Рисунок 39).

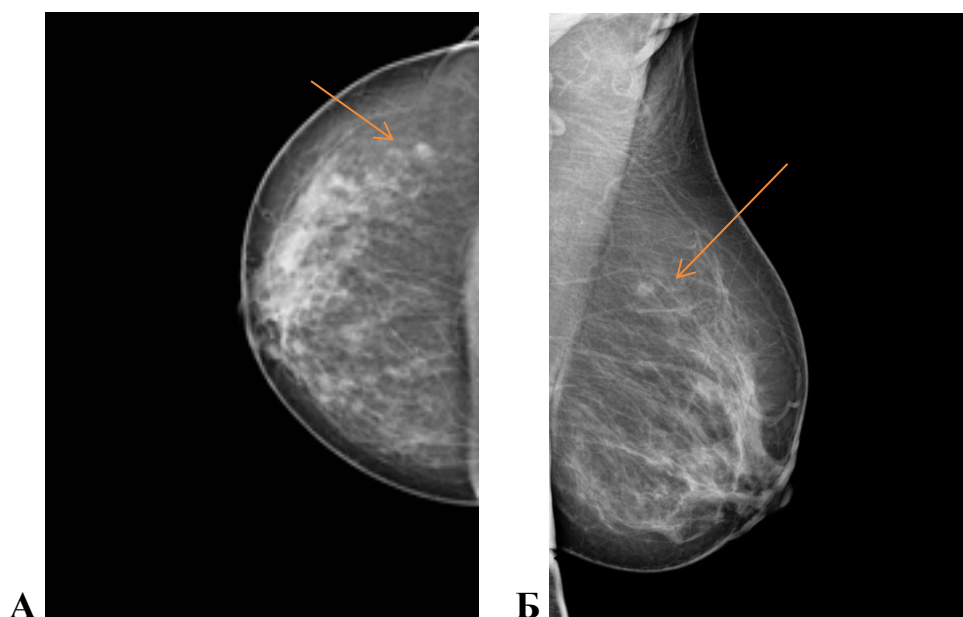


Рисунок 39 — ММГ левой молочной железы: А — прямая проекция; Б — косая проекция, образование указано стрелками

При УЗИ — в верхне-наружном квадранте левой молочной железы визуализируется узловое образование гипэхогенной структуры, неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами до 0,5 см в диаметре (BIRADS 5) (Рисунок 40).

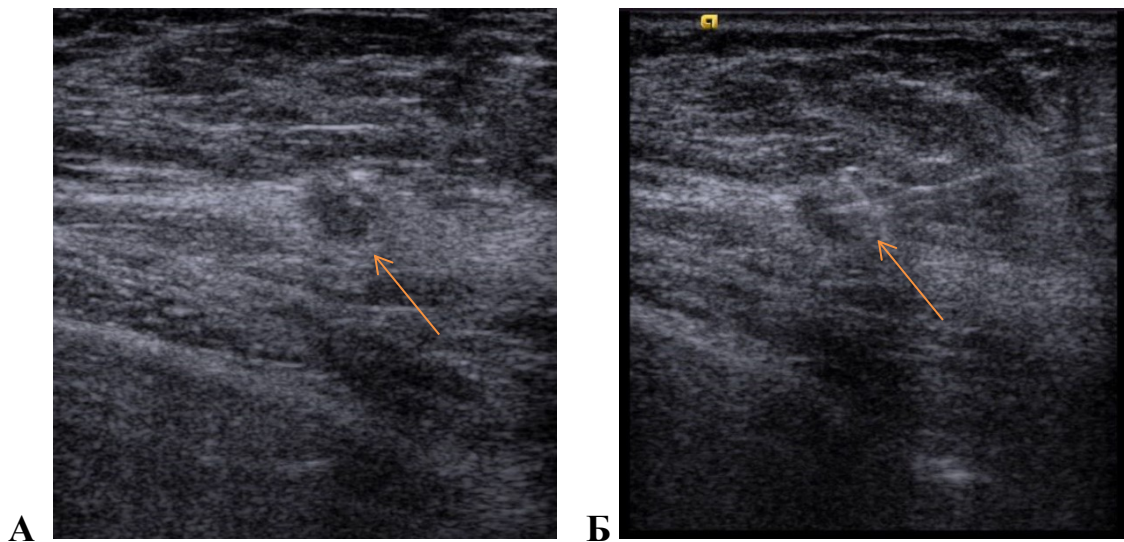


Рисунок 40 — УЗИ левой молочной железы в В-режиме: А — стрелкой указано узловое образование в левой молочной железе; Б — выполнена биопсия под УЗ-навигацией, образование указано стрелками

При МРТ — на постконтрастных томограммах в верхне-наружном квадранте левой молочной железы определяется очаг, интенсивно накапливающий контрастный препарат, размерами 0,6х0,5 см (BIRADS 5) (Рисунок 41).

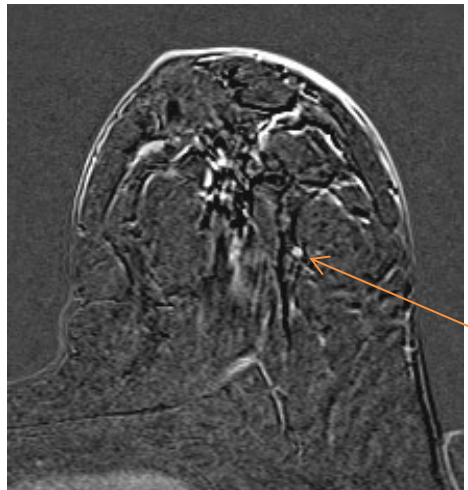


Рисунок 41 — МРТ постконтрастный срез, новообразование указано стрелкой

Выполнена core-биопсия левой молочной железы под УЗИ навигацией, верифицирован инвазивный РМЖ неспецифического типа G2.

При иммуногистохимическом исследовании — РЭ — 8 баллов, РП — 6 баллов, Ki67 — 18%, HER22-отрицательный — люминальный А подтип.

Клинический пример 5

Пациентка 55 лет. При скрининговой ММГ выявлено новообразование в правой молочной железе, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для уточнения диагноза и тактики лечения.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы. Кожа, соски и ареолы не изменены, выделений из сосков нет, опухолевые образования в ткани молочных желез не определяются, регионарные лимфатические узлы не увеличены.

При ММГ — в правой молочной железе на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгландулярной ткани (II тип плотности около 25-50% фиброзно-железистой ткани) в верхне-наружном квадранте определяется узловое образование размерами 0,8x0,7 см (BIRADS 5) (Рисунок 42).

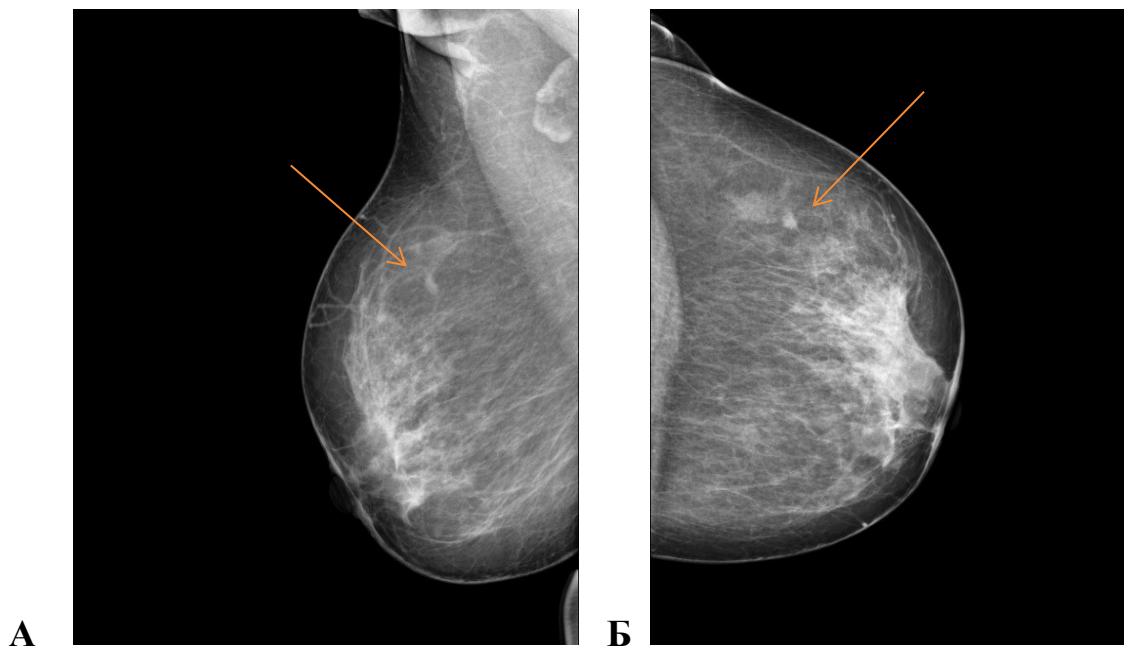


Рисунок 42 — ММГ правой молочной железы: А — косая проекция; Б — прямая проекция, новообразование указано стрелками

При УЗИ — в правой молочной железе в верхне-наружном квадранте визуализируется узловое образование размерами до 0,6 см в диаметре гипоэхогенной структуры, неправильной формы, с нечеткими контурами (BIRADS 5) (Рисунок 43), стрелкой указано новообразование.

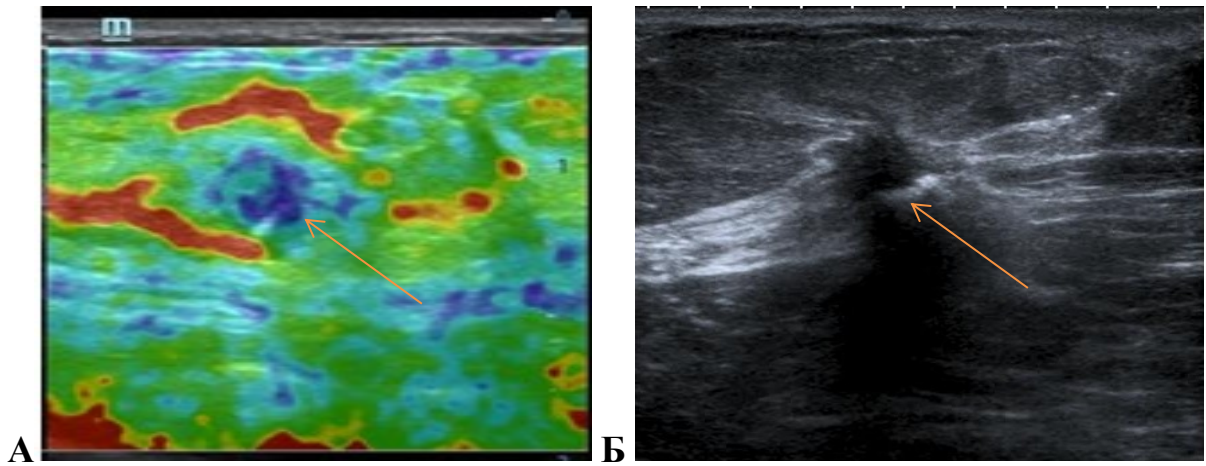


Рисунок 43 — УЗИ правой молочной железы: А — эластография; Б — В-режим. При эластографии определяется снижение эластичности окружающей ткани молочной железы

Проведено МР- исследование правой молочной железы. При МРТ — на постконтрастных томограммах в правой молочной железе на границе наружных квадрантов определяется образование с неровными тяжистыми контурами неоднородно накапливающее контрастный препарат, размерами 1,0x0,7 см (BIRADS 5) (Рисунок 44).

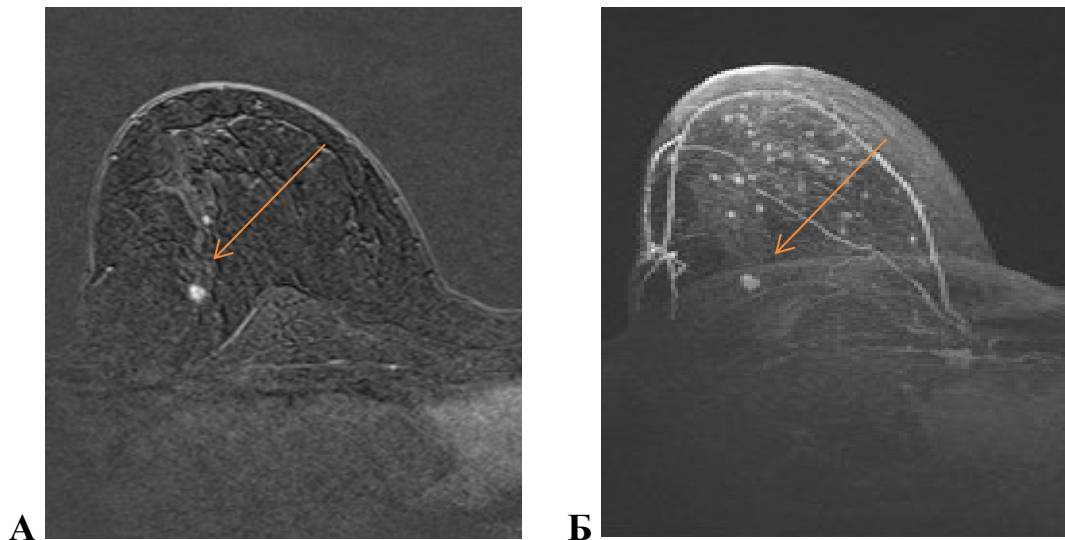


Рисунок 44 — МРТ правой молочной железы: А — постконтрастный срез; Б — МIP-реконструкция, новообразование указано стрелками

Выполнена core-биопсия под УЗ-контролем, при гистологическом исследовании — инвазивный протоковый рак неспецифического типа, умеренной

степени злокачественности (G2) без признаков инвазии. Иммуногистохимическое исследование — РЭ — 8 баллов, РП — 7 баллов, Ki67 — 3%, HER2 — 0 (люминальный А подтип).

Клинический пример 6

Пациентка 56 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в связи с подозрением на злокачественное новообразование в правой молочной железе.

При клиническом осмотре — молочные железы не деформированы. Кожа, соски и ареолы не изменены, выделений из сосков нет. В правой молочной железе на границе наружных квадрантов определяется уплотнение до 1,0 см. Регионарные лимфатические лимфоузлы не пальпируются.

При ММГ — в правой молочной железе на фоне преобладания фиброзно-жировой ткани с остаточными элементами железистой ткани (II тип плотности около 25-50% фиброзно-железистой ткани) на границе наружных квадрантов (задний отдел) определяется изоденсное узловое образование дольчатой формы с нечетким контуром размерами 1,0x0,7 см (BIRADS 5) (Рисунок 45).

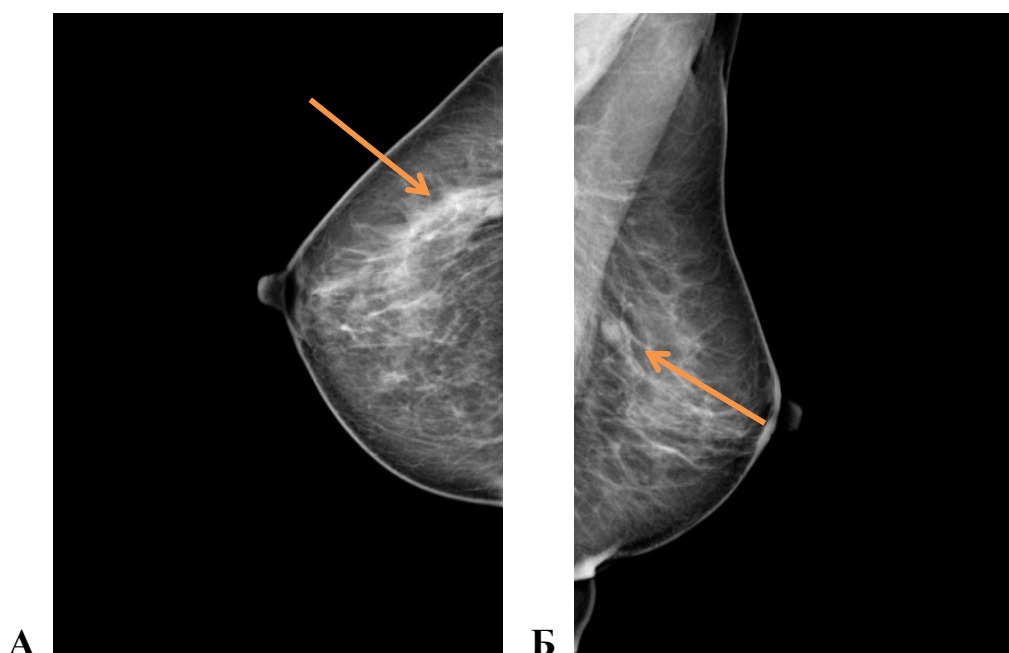


Рисунок 45 — ММГ правой молочной железы: А — прямая проекция; Б — косая проекция, образование указано стрелками

При УЗИ молочных желез — в правой молочной железе на границе наружных квадрантов визуализируется гипэхогенное образование с нечеткими контурами неоднородной структуры размерами 1,0x0,8 см с активным кровотоком (Рисунок 46).

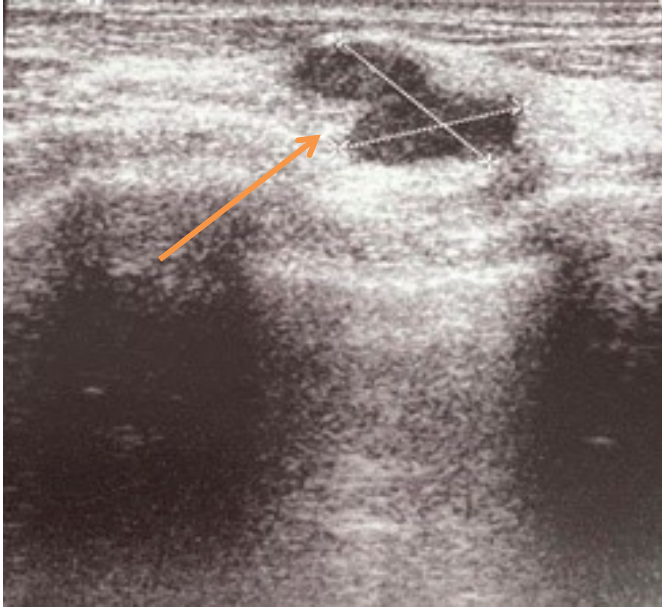


Рисунок 46 — УЗИ правой молочной железы в В-режиме, образование указано стрелкой

При гистологическом исследовании (core-биопсия под УЗ-навигацией) — инфильтративный протоковый рак молочной железы, умеренной степени злокачественности (G2) без признаков инвазии. Иммуногистохимическое исследование — РЭ — 0 баллов, РП — 0 баллов, Ki67 — 38%, HER2 — 0 (трижды-негативный подтип).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе всесторонне изучены особенности комплексной диагностики ранних форм РМЖ с учетом клинических, рентгенологических и биологических характеристик опухолей. Анализ выполнен на большом клиническом материале — 110 пациенток с протоковой карциномой *in situ* (DCIS) и инвазивным раком молочной железы размером до 1 см по данным морфологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования — стадии pT1a-bN0M0. Все пациентки находились на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для выполнения работы был разработан дизайн, согласно которому при обращении больной в Центр проводился сбор анамнеза, клинический осмотр онколога, включающий сбор анамнеза и мануальный осмотр молочных желез, а также комплексная лучевая диагностика. Женщинам старше 40 лет в качестве обязательного обследования выполнялась маммография с последующим УЗИ молочных желез. Инструментальное обследование у женщин моложе 40 лет включало УЗИ молочных желез; при подозрительной УЗ картине выполнялась ММГ. МРТ молочных желез назначалось на усмотрение врача в качестве дополнительного метода исследования при неясной рентгенологической и УЗ-картине. Каждое из исследований (ММГ, УЗИ и МРТ) завершалось классификацией выявленных изменений по BIRADS. Все пациентки с категорией BIRADS 4-5 направлялись на биопсию подозрительного образования молочной железы, с определением морфологического варианта опухоли (инвазивного/неинвазивного), гистологического типа, степени злокачественности, а также биологического подтипа при верификации инвазивной карциномы. Послеоперационный морфологический диагноз служил критерием деления пациенток на группы DCIS и инвазивного РМЖ (с целью оценки дифференциально-диагностических критериев инвазивности), а также для разделения пациенток на подгруппы в соответствии с биологическим подтипом РМЖ. Все рентгенологические и УЗ-характеристики проанализированы у

пациенток в общей группе, в подгруппах инвазивного рака и DCIS, а также при различных биологических подтипах заболевания.

Первым этапом анализа в исследовании была оценка клинических симптомов ранних форм РМЖ в общей группе (DCIS и инвазивного РМЖ). При анализе методов выявления опухоли в молочной железе отмечено, что при самообследовании и при мануальном клиническом осмотре молочных желез клиническая семиотика ранних форм РМЖ скудна: лишь 39% пациенток обнаружили уплотнение в молочной железе, что послужило поводом для обращения к специалисту. При осмотре врачом уплотнение выявлено у 49% больных (+10%); выявленное уплотнение соответствовало зоне локализации опухоли только при ее поверхностной локализации и при небольшом размере молочной железы. У большинства пациенток ранние формы РМЖ были скрининговыми — выявлялись при скрининговой ММГ (в 41,8% случаев), при УЗИ молочных желез — у 6,4%, и в 2,7% опухоль обнаружена случайно при компьютерной томографии, проведенной по поводу других заболеваний. Наиболее характерными признаками злокачественности при пальпации уплотнения были его неправильная форма (75,9%), а также малоподвижность или неподвижность относительно окружающих тканей (57,4% и 35,2%, соответственно). Результаты анализа подтверждают данные мировой литературы о доминирующей роли маммографического скрининга в выявлении раннего РМЖ [4, 13, 15, 44, 55, 56].

Рентгенологическая диагностика включала выполнение маммографии и УЗИ молочных желез и регионарных зон у 91 пациентки (82,7%). С целью уточнения диагноза 18 пациенткам (16,4%) дополнительно к ММГ и УЗИ выполнено МРТ молочных желез с контрастированием; только в 1 случае у очень молодой пациентки было выполнено УЗИ и МРТ молочных желез (0,9%).

ММГ выполнена 109 пациенткам в исследовании; причем, у 28 больных (25,7%) плотность ткани МЖ была выше 50%, что, по данным мировой литературы, является негативным маммографическим признаком, затрудняющим интерпретацию результатов исследования [49, 53, 64, 92]. Основными рентгенологическими признаками, выявляемыми при ММГ при раннем РМЖ

были: наличие узлового образования без микрокальцинатов — в 26 случаях (23,9%), наличие узлового образования и микрокальцинатов — в 35 случаях (32,1%), у 27 больных (24,8%) при ММГ определялись только микрокальцинаты без опухолевого узла. Кроме того, в 17 случаях (15,6%) были отмечены нарушение архитектоники или очаговая асимметрия, а у 4 пациенток (3,7%) признаков злокачественного процесса при ММГ не было выявлено совсем.

В результате проведенного анализа было выявлено, что узловое образование в молочной железе имели только 61 больная (55,9%), а также были установлены патогномоничные рентгенологические критерии злокачественности (неправильная форма образования (93,4%), нечеткие или лучистые края образования (62,3% и 29,5%, соответственно) и гиперденсность узла (90,2% случаев), которые позволяют установить правильный диагноз у больных с ранними формами РМЖ.

Вторым по значимости признаком злокачественного процесса оказались кальцинаты, выявляемые при ММГ у 62 из 109 пациенток (57,9%), причем, характерные рентгенологические признаки злокачественности микрокальцинатов отмечены только у 32 больных (51,6%); в данной группе преобладали кальцинаты в виде битого камня (37,5%) и плеоморфные кальцинаты (34,4%). У каждой третьей пациентки (22 случая, 35,5%) по виду кальцинаты были доброкачественными; в данной группе преобладали округлые кальцинаты — 77,3% случаев. Промежуточный характер кальцинатов отмечен у 8 (12,9%) больных; в данной группе преобладали аморфные кальцинаты (50%). Таким образом, не все кальцинаты, выявляемые в молочной железе, указывают напрямую на наличие злокачественного процесса; доброкачественные кальцинаты, выявляемые в трети случаев у больных с ранними формами РМЖ могут указывать на наличие фоновых пролиферативных процессов в молочной железе, что подтверждается анализом литературных данных. Аналогичные результаты демонстрирует Sickles E.A. и соавторы: при анализе маммограмм 300 больных ранним РМЖ отмечено, что кластеры кальцификатов являются основной диагностической находкой (у 42% больных), однако, только в 23% наблюдений кальцинаты имели характерные признаки злокачественности [80, 81].

В нашем исследовании было подтверждено, что ММГ является ведущим методом диагностики ранних форм РМЖ [18, 19, 21]; выявленные изменения молочных желез были трактованы как BIRADS 5 после выполнения исследования у большинства пациенток (83 случая, 76,1%), что указывает на крайне высокую вероятность наличия злокачественного новообразования. В 9 случаях (8,3%) после выполнения маммографии диагноз был трактован как BIRADS 4, а категория BIRADS 0 была поставлена в 16 (14,7%) случаев, что потребовала проведение дополнительных методов обследования, и только у 1 пациентки (0,9%) выявленные изменения трактовались как доброкачественные (BIRADS 2). Высокая плотность молочных желез оказалась наиболее значимым фактором, ассоциирующимся с ложноотрицательными заключениями ММГ. Доля установки категорий BIRADS 0-3 составила 4%, 8,9%, 26,3% и 66,7% у пациенток с плотностью молочных желез <25%, 25-50%, 50-75% и >75%, соответственно, $p=0,0001$. Данные нашего анализа полностью согласуются с результатами исследования Mandelson M.T., в котором показано, что чувствительность ММГ снижается с 80% до 30% при высокой плотности молочных желез, а наличие данного фактора у женщин, проходящих скрининг, увеличивает риск выявления в дальнейшем интервального рака в 9,5 раз [64]. Наиболее надежными патогномичными рентгенологическими признаками, позволяющие при выполнении ММГ установить правильный диагноз оказались наличие микрокальцинатов, единичных и множественных (категория BIRADS 4-5 установлена в 94,7% и 100% случаев, соответственно), а также сочетание узлового образования с кальцинатами, при котором была установлена категория BIRADS 4-5 в 100% случаев.

Диагностическая ценность УЗИ была оценена у всех больных; анализировались такие характеристики как наличие опухоли, ее характеристики (форма, границы, эхогенность, ориентация), наличие кровотока, изменение окружающих тканей и наличие кальцинатов. Наиболее патогномичным ультразвуковым признаком раннего РМЖ было наличие узлового образования в ткани молочной железы — 88 случаев (80%), нарушение архитектоники без четкого опухолевого узла определялось в 4 случаях (3,7%), у 3 больных (2,7%) было

выявлено только изменение протоков молочной железы, и у 15 женщин (13,6%) какие-либо изменения в ткани молочных желез при УЗИ отсутствовали. Следует отметить, что кальцинаты не были характерным УЗ-признаком и выявлялись в молочной железе на фоне опухолевого узла при УЗИ только у 2 пациенток. Таким образом, по результатам нашего исследования, наиболее характерным патогномичным признаком злокачественного новообразования было наличие узлового образования неправильной формы (у 87,5% больных), с нечеткими неровными или скрытыми границами образования (51,1 и 31,8% случаев, соответственно), вертикальной ориентации (90,9%), гипоехогенной структуры (84,1%), с наличием акустической тени (78,4%) и эхогенного ареола (75%). Диффузный кровоток определялся в новообразовании в 70,5% случаев, единичные сосуды или кровоток по контуру новообразования — в 9,1 и 4,5% опухолей, а у 15,9% больных кровоток в новообразовании отсутствовал, что затрудняло дифференциально-диагностическую трактовку образования. Таким образом, несмотря на то, основным недостатком УЗИ является низкая специфичность метода и большая зависимость результата интерпретации данных от квалификации врача, метод демонстрирует высокую диагностическую способность для установления правильного диагноза при наличии опухолевого узла в молочной железе, с набором характерных УЗ- критериев злокачественности [60, 63, 87].

После выполнения УЗИ у большинства женщин (81 случай, 74,3%) обнаруженные изменения в молочной железе были трактованы как BIRADS 5, что указывает на крайне высокую вероятность наличия злокачественной опухоли. У 8 больных (7,3%) после выполнения УЗИ диагноз был трактован как BIRADS 4, категория BIRADS 0 и BIRADS 2 была установлена в 15 (13,8%) и 5 (4,6%) случаях, соответственно.

В отличие от ММГ, менструальный статус и плотность молочной железы не оказывали значимого влияния на установление категорий BIRADS при УЗИ. Однако, отмечена существенная зависимость ложноотрицательных результатов сонографии от гистологического варианта, степени злокачественности и уровня пролиферативной активности опухоли. Так, ложноотрицательный результат

(категория BIRADS 0-3) чаще отмечался при DCIS, чем при инвазивном раке (36,7% vs 11,4%, $p=0,002$), при степени злокачественности опухоли G2 и G3 (15 и 50%, соответственно, $p=0,006$), при высокой пролиферативной активности ($Ki67>20\%$ — в 36,7% случаев, $p=0,049$). Кроме того, и сам размер опухоли значимо ассоциировался с частотой ложноотрицательного заключения BIRADS 0-3: при размере опухоли $<0,5$ см — 11,1%, при размере 0,5-1,0см — 1,5%, при размере опухоли $>1,0$ см после выполнения УЗИ всех больным была установлена категория BIRADS 4-5, $p=0,02$.

В нашем исследовании МРТ выполнено 18 пациенткам; выявленные на МРТ изменения трактовались как образования в 34% случаев, очаговые изменения — в 16% и зоны высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах (nonmass-like enhancement) — в 50% случаев. Выявленные изменения были проанализированы и сопоставлены с данными ММГ и УЗИ, что позволило после проведения МРТ установить категорию BIRADS всем больным (BIRADS 4- в случаях, 38,9%; BIRADS 5 — 11 случаях, 61,1%). Ассиметрия изменений при МРТ была отмечена в 100% случаев в нашем исследовании, что идентично данным мировой литературы [66]. На МР-томограммах среди изменений данной группы одинаково часто встречались сегментарные (45%), регионарные зоны контрастирования (45%) и диффузные зоны (10%) контрастирования. Тип контрастирования в 100% был неоднородным; при данном варианте изменений в ткани молочной железы встречались все 3 типа динамических кривых в равной степени, что говорит о неспецифичности этого показателя в диагностике раннего РМЖ при «nonmass-like enhancement» [70, 73].

Основным методом скрининговой диагностики раннего РМЖ является маммография, а место УЗИ как обязательного компонента в диагностическом алгоритме активно дискутируется [5, 7, 13, 15]. Тем не менее, в нашем исследовании показано, что выполнение УЗИ в дополнении к ММГ позволило сократить число ложноотрицательных результатов (категории BIRADS 0-3) более чем в 2 раза (при ММГ — 15,6%, при УЗИ — 18,4%, при ММГ+УЗИ — 7,3%) и повысить долю установленной категории BIRADS 4-5 до 92,7% (при ММГ —

84,4%, при УЗИ — 81,6%), $p=0,01$. В рутинной практике сочетание двух методов (ММГ в качестве скринингового теста и УЗИ — в качестве уточняющей диагностики) позволит существенно сократить ошибки в диагностике ранних форм РМЖ. Таким образом, чувствительность отдельных методов исследования ММГ vs УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 была весьма схожа (84,4% vs 81,6%, соответственно), а комбинация двух методов (ММГ + УЗИ) позволило существенно увеличить чувствительность в установлении категорий BIRADS 4-5 до 92,7%, $p=0,01$, что подтверждает важность комплексной лучевой диагностики при раннем РМЖ. Чувствительность МРТ в установлении категории BIRADS 4-5 в нашем исследовании составила 100%. Поскольку в исследовании отсутствовали пациенты с доброкачественной патологией специфичность и точность диагностических методов раннего РМЖ не оценивалась.

Вопросы дифференциальной диагностики инвазивного РМЖ и карцином *in situ* на дооперационном этапе представляют особую сложность, но чрезвычайно важны. В проведенном исследовании инвазивный РМЖ был выявлен у 80 больных (72,7%), а протоковая карцинома *in situ* (DCIS) — в 30 (27,3%) случаев; для обеих групп тщательно проанализированы все выявленные при ММГ, УЗИ и МРТ признаки и выделены наиболее характерные критерии.

При клиническом осмотре врачом уплотнение в молочной железе определялось в 54,4% случаев в группе инвазивного рака, в то время как в группе DCIS — только в 33,3% случаев, $p=0,047$.

Наиболее характерным рентгенологическим признаком инвазивного роста опухоли было наличие узлового образования при ММГ — у 68,4% женщин, в то время как в группе DCIS узловое образование при маммографии выявлено только в 23,3% случаев, $p=0,0001$. При этом сами характеристики выявленного при ММГ узлового образования (локализация и глубина расположения узла, а также форма, плотность и края узлового образования) значимо не различались в исследуемых группах. Вторым важным отличием было наличие нарушения архитектоники, которое редко встречалось при инвазивном раке (всего 5,1%), а у пациенток с неинвазивными опухолями частота обнаружения данного признака достигла 30%,

$p=0,0001$. Наиболее надежным патогномичным рентгенологическим признаком для дифференциальной диагностики инвазивного рака и DCIS оказался факт наличия кальцинатов и их характеристики. Так, у более половины женщин (51,9%) в группе инвазивного рака кальцинаты в молочной железе отсутствовали, единичные кальцинаты были выявлены при ММГ у 21,5% пациенток, множественные — у 26,6%. В противоположность этому, в большинстве случаев у больных с DCIS кальцинаты выявлялись (6,7% — единичные, 73,3% — множественные) и отсутствовали только у 20% пациенток, $p=0,0001$.

Появление кальцинатов при раннем инвазивном раке молочной железы является не только характерным проявлением злокачественного роста, но и признаком фоновых пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Это подтверждается гетерогенностью характеристик выявляемых кальцинатов, что и подтверждено в нашем исследовании: в группе инвазивных опухолей доля доброкачественных кальцинатов составила 55,3%, у трети пациенток (31,6%) кальцинаты располагались по всей ткани молочной железы, а их расположение было диффузным в 50% случаев. У пациенток с DCIS отмечена другая рентгенологическая картина ($p<0,05$): преобладали злокачественные кальцинаты (79,2%), расположенные сгруппировано (50%), у большинства пациенток — в медиальных квадрантах и в центральном отделе молочной железы (66,6%).

Нами отмечено, что сочетание узлового образования и кальцинатов может стать важнейшим дифференциально-диагностическим критерием для дооперационной диагностики инвазивности злокачественного процесса. Так, вероятностными признаками инвазивной опухоли было наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо сочетание узлового образования с кальцинатами (35% случаев), в то время как при DCIS наиболее часто встречалось наличие кальцинатов без узлового образования (56,7%) и сочетание узла с кальцинатами (23,3%), $p=0,0001$. При этом, узловые образования без кальцинатов не были отмечены ни в одном случае в группе неинвазивных опухолей.

Значимые различия выявлены нами при дооперационной оценке инвазивности опухоли при выполнении ультразвукового исследования; при

неинвазивном раке в 36,7% случаев при УЗИ отсутствовали какие-либо признаки злокачественности, узловое образование в молочной железе был диагностировано в 53,3%, а нарушение архитектоники — в 10% случаев. В противоположность этому, при инвазивном раке ультразвуковое исследование оказалось высокоинформативным в 95% случаев и только у 5% женщин отсутствовали какие-либо признаки злокачественного процесса в молочных железах. Более того, такие характерные признаки злокачественности процесса, как непараллельная ориентация, наличие эхогенного ареола, гипоехогенность опухоли и наличие задней акустической тени были выявлены достоверно чаще при инвазивных опухолях, чем у больных с DCIS ($p < 0,05$). Вертикальная ориентация была отмечена в 95,8% случаев при инвазивном РМЖ vs 68,8% DCIS, $p = 0,002$; эхогенный ареол - в 80,6% инвазивных опухолей vs 50% карцином *in situ*, $p = 0,033$; гипоехогенная структура образования была характерна для 87,5% инвазивных карцином и для 68,8% DCIS, $p = 0,018$; акустическая тень выявлена в 84,7% случаев в группе инвазивного рака vs 50% карцином *in situ*, $p = 0,006$. Таким образом, УЗИ оказалось высокоинформативным методом диагностики раннего инвазивного рака, но не DCIS.

При анализе данных МРТ было выявлено, что DCIS наиболее часто проявлялся в виде патологических зон контрастирования с небольшой зоной поражения (сегментарная), со всеми тремя типами динамических кривых. Для инвазивного рака характерны узловые образования; для патологических зон контрастирования было характерно большая площадь изменений (регионарная и диффузная), с характерным злокачественным типом динамической кривой (III тип).

Наибольший клинический интерес представляет предсказательная ценность ММГ, УЗИ и МРТ в отношении дооперационной диагностики биологических подтипов инвазивного РМЖ. Биологические особенности опухоли играют ключевую роль в выработке алгоритма лечения и оценке прогноза при всех стадиях РМЖ, однако, вопросы дифференциальной диагностики микрокарцином различных биологических подтипов остаются открытыми и нерешенным. В наше исследование было включено 59 пациенток с инвазивным РМЖ размером до 1,0 см

с установленным биологическим подтипом опухоли: люминальный А рак отмечен у 23 больных, 39%; люминальный В HER2-негативный подтип — у 18 пациенток, 30,5%; HER2+ рак — у 14 женщин, 23,7% (в 8 случаях — люминальный HER2+ и в 6 случаях — нелюминальный HER2+), реже всего (всего в 4 случаях, 6,8%) были отмечены опухоли тройного негативного подтипа. Преобладание люминального HER2-негативного подтипа среди пациенток с ранними формами РМЖ подтверждает результаты программ маммографического скрининга, в которых показано, что опухоли с агрессивными биологическими характеристиками (тройным негативным и HER2+ РМЖ) редко выявляются при раундах скрининга, но часто выявляются в виде интервального рака или уже на этапе клинической манифестации [3, 4].

По результатам нашего анализа было установлено, что предположить наличие определенного биологического подтипа инвазивного РМЖ после клинического осмотра молочных желез не представляется возможным, поскольку клинические проявления раннего рака скудны, а характеристики пальпируемого уплотнения (при его наличии) весьма схожи — малоподвижность/неподвижность относительно окружающих тканей молочной железы и неправильные бугристые контуры.

Максимальные трудности после выполнения ММГ были отмечены в дифференциальной диагностике микрокарцином с HER2+ подтипом опухоли; свервысокая плотность молочных желез у пациенток с данным вариантом болезни была отмечена в 18,2% случаев, отсутствие опухолевого узла при ММГ имело место в 57,1% случаев, а также нетипичные характеристики узлового образования — мелкодольчатые контуры (в 16,7%) и изо-/гиподенсная структура (в 33,4%) привели к тому, что категория BIRADS 5 была установлена только 57,1% женщин после выполнения маммографии, а у 35,7% пациенток заключением исследования стала категория BIRADS 0, что потребовало дальнейшего дообследования. В противоположность этому, наличие узлового образования в молочной железе отмечено при ММГ в большинстве случаев при люминальном А раке (73,9%), люминальном В (72,2%) и тройном негативном подтипе (75%), а ключевые

характеристики опухолевого узла позволили установить категорию BI-RADS 5 большинству больных с данными биологическими подтипами опухолей (78,3% — с люминальным А, 83,3% — люминальным В, 75% — с ТН РМЖ), $p=0,049$.

Существенную помощь в дифференциальной диагностике при основных биологических подтипах раннего РМЖ может оказать анализ кальцинатов; кальцинаты наиболее часто выявлялись при люминальном В HER2-негативном подтипе (в 11 из 18 случаев, 61,1%), высокая частота отмечена и при люминальном А раке — 8 из 23 случаев, 34,8%. У пациенток с HER2+ РМЖ частота выявления кальцинатов составила 21,4% (3 из 14 случаев), при этом кальцинаты отсутствовали во всех случаях тройного негативного рака, $p=0,04$. Частота распределения доброкачественных, промежуточных и злокачественных кальцинатов составила 62,5%, 25% и 12,5% при люминальном А подтипе, при люминальном В HER2-негативном раке — 63,6%, 9% и 27,3%, соответственно, а во всех случаях HER2+ РМЖ были отмечены злокачественные кальцинаты, $p<0,05$.

При анализе данных УЗИ отмечено, что в 100% случаев узел определялся только у пациенток с люминальным А и ТНР, в 94,1% — при люминальном В HER2-негативном подтипе, а у пациенток с HER2+ РМЖ в 14,2% случаев узловое образование при УЗИ в молочной железе не определялось, $p=0,06$. При этом, гипоэхогенные узловые образования преобладали при люминальном А, люминальном В и тройном негативном раке (95,2%, 93,3% и 100%, соответственно), в то время как при HER2+ подтипе были гипоэхогенными 83,3% опухолей, а в 16,7% случаев отмечена изо-/гиперэхогенная структура выявленного узлового образования, $p=0,07$. Акустическая тень была характерным ультразвуковым признаком (100%) опухолей люминального А, люминального В и тройного негативного подтипа, в то время как при HER2+ РМЖ выявлялась при УЗИ только в 81,8% случаев, $p=0,049$. Таким образом, HER2+ биологический подтип раннего РМЖ оказался наиболее сложным для рентгенологической и ультразвуковой диагностики. Отсутствие опухолевого узла при ультразвуковом исследовании в 14,2% случаев, а также его нетипичные признаки (изо/гиперэхогенность в 16,7% случаев и отсутствие акустической тени у 18,2%

пациенток) способствовали высокой частоте установления категории BIRADS 0 (21,4%), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, схожи с данными мировой литературы о наличии патогномичных рентгенологических и ультразвуковых признаков при различных биологических подтипах раннего РМЖ. В исследовании S. Rashmi и соавторов отмечена чрезвычайная редкость обнаружения кальцинатов при тройном негативном раке (всего 6,7%) по сравнению с HER2+ подтипом (в 70% случаев) и люминальном А вариантом заболевания (29,8%), $p < 0,0001$. Кроме того, хорошо очерченные края и наличие заднего акустического усиления было важной особенностью опухолей с тройным негативным подтипом, а акустическое затенение и размытость контуров были характерными признаками люминального HER2-негативного РМЖ, $p < 0,0001$ [103]. Весьма схожие результаты по отсутствию микрокальцинатов при тройном негативном раке описываются в исследовании Kim M.Y. и соавторов [59].

В исследовании Tamaki K. отмечены различия в основных рентгенологических признаках при люминальном HER2-негативном, HER2+ и ТН РМЖ. Авторы подчеркивают, что люминальные опухоли существенно чаще выявлялись у женщин с высокой плотностью молочных желез, тройные негативные и HER2+ карциномы чаще диагностировались у пациенток с высокой плотностью, $p < 0,001$. Неправильная форма и звездчатые края опухоли, а также наличие аморфных кальцинатов были характерными признаками люминального HER2-негативного рака; округлая или дольчатая форма с четкими краями ассоциировалась с тройным негативным биологическим подтипом. У пациенток с HER2+ РМЖ преобладали опухоли округлой формы с микродольчатыми краями, с наличием плеоморфных кальцинатов ($p < 0,001$). Выявленные маммографические диагностические критерии у больных с различными биологическими подтипами рака могут помочь более точному прогнозированию биологического поведения злокачественных новообразований молочной железы [88]. Следует отметить, что в данных работах изучалась популяция больных с различным размером опухолей, а не исключительно с ранним РМЖ размерами до 1,0 см, как в нашем исследовании.

Заключительным этапом любого диагностического алгоритма при РМЖ является биопсия опухоли с проведением гистологического и иммуногистохимического исследования; однако, тщательная оценка таких патогномоничных признаков позволяет не только улучшить возможность дооперационной диагностики, но и сократить число ошибок при постановке рентгенологического диагноза, что исключительно важно при агрессивных вариантах заболевания. Диагностика малых инвазивных опухолей с размером до 1,0 см наиболее сложна и ювелирна, поэтому выделение ключевых рентгенологических и сонографических признаков отдельно для каждого биологического подтипа раннего РМЖ является весьма ценным, поскольку позволит проводить дифференциальную диагностику выявленных новообразований уже на этапе маммографического скрининга.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили выделить наиболее важные патогномоничные признаки злокачественности для DCIS и инвазивного РМЖ малых размеров, которые позволят не только улучшить качество ранней диагностики заболевания, но и на дооперационном этапе с высокой долей вероятности предположить наличие инвазивного роста и ассоциацию с определенным биологическим подтипом. Однако, вопросы ранней диагностики агрессивных подтипов заболевания (тройного негативного и HER2+ рака) остаются весьма сложными, что требует накопление дальнейшего опыта и проведения крупных объединенных анализов.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

С РАННИМИ ФОРМАМИ РМЖ (DCIS + инвазивный рак T1a-bN0M0)

Результаты нашего исследования показали, что диагностика раннего РМЖ должна быть комплексной. При этом, алгоритм диагностики раннего РМЖ соответствует алгоритму обследования более продвинутых стадий заболевания (Рисунок 47).

Ввиду скудности клинической симптоматики основными методами диагностики являются ММГ, УЗИ и, при необходимости, МРТ молочных желез.

У больных старше 40 лет основным методом диагностики заболевания является ММГ, целью которой является выявление признаков злокачественности опухолевого процесса в молочных железах (микрокальцинатов, узлового образования или нарушения архитектоники); по данным нашего исследования данные признаки являются патогномоничными. Вторым этапом с целью выявления признаков инвазивности, оценки возможности выполнения биопсии и дифференциальной диагностики образования показано выполнение УЗИ. Для уточнения распространенности опухолевого процесса и при неясной рентгенологической картине целесообразно выполнение МРТ.

У пациенток моложе 40 лет УЗИ является одновременно основным и уточняющим методом диагностики раннего РМЖ. ММГ может быть рекомендована больным моложе 40 лет для исключения наличия кальцинатов и других признаков злокачественности, а МРТ молочных желез — для уточнения распространенности опухолевого процессе (особенно при высокой плотности молочных желез, при носительстве значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2) и при неясной рентгенологической картине.

Всем больным с категорией BIRADS 4/5 показана биопсия опухоли и морфологическая верификация диагноза.



Рисунок 47 — Алгоритм диагностики раннего РМЖ

ВЫВОДЫ

1. Диагностические возможности клинического обследования больных с ранними формами РМЖ ограничены: при самообследовании и при мануальном осмотре врачом уплотнение определяется при пальпации только в 39,1 и в 49,1%, соответственно. Выделения из сосков отмечены у 9,1% больных ранним РМЖ.

2. Маммографические признаки раннего РМЖ: узловое образование (55,9%), наличие кальцинатов (57,9%) и нарушение архитектоники (11,9%). Основные признаки злокачественности при ММГ — неправильная форма образования, нечеткие лучистые контуры и высокая плотность (в >60% случаев). При УЗИ узловое образование определялось у 80% пациенток; признаки злокачественности — неправильная форма (93,4%), нечеткие неровные контуры (62,3%), вертикальная ориентация (90,9%), гипоэхогенная структура (84%) и диффузный кровоток (> 70%). Основными МР-признаками раннего РМЖ были очаговое изменение (16%), образование (34%) и зона высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах (50%).

3. Чувствительность ММГ в установлении категории BIRADS 4-5 при раннем РМЖ составила 84%, УЗИ — 82%, а их комбинация (ММГ+УЗИ) — 93%, $p < 0,05$. Чувствительность МРТ молочных желез — 100%.

4. Ложноотрицательные результаты при ММГ отмечены в 16% (при отсутствии микрокальцинатов и высокой плотности молочных желез), при УЗИ — в 18% случаев (при DCIS, при размере опухоли <0,5 см, горизонтальной ориентации образования, четких ровных контурах, гиперэхогенной структуре, отсутствии дистальных характеристик, отсутствии диффузного кровотока). Комбинация ММГ+УЗИ снижает число ложноотрицательных заключений до 7%, $p < 0,05$.

5. Признаки раннего инвазивного РМЖ: наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо узлового образования с кальцинатами (35%). При DCIS наиболее часто отмечается наличие злокачественных и смешанных кальцинатов без узлового образования (56,7%) или наличие узлового образования со злокачественными кальцинатами (23,3%), $p = 0,0001$. Нарушение архитектоники как

единственный признак раннего РМЖ является характерным признаком DCIS (30%), но не инвазивного рака (5%), $p=0,0001$.

6. Биологические подтипы раннего РМЖ имеют специфические проявления ($p<0,05$):

люминальный А и В HER2-негативные подтипы имеют наиболее характерную рентгенологическую картину: узловое образование \pm микрокальцинаты (95%);

тройной негативный рак при ММГ и УЗИ характеризуется наличием узлового образования без микрокальцинов (100%);

HER2+ РМЖ характеризуется максимальными трудностями в диагностике: отсутствие опухолевого узла и микрокальцинов при ММГ (57,1%), нетипичная характеристика узлового образования (мелкодольчатые контуры и изоденсная плотность — 16,7 и 33,4%); при УЗИ — четкие контуры образования, отсутствие гиперэхогенного ободка и отсутствие дистальной акустической тени (16,7 и 18,2%), что является причиной установления категории BIRADS 0-3 после ММГ и УЗИ в 21,4% случаев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR	— Американская коллегия радиологов
BIRADS	— Breast Imaging — Reporting and Data System (единая форма отчёта для лучевых методов диагностики)
BRCA 1/2	— гены, ассоциированные с наследственным раком молочной железы
DCIS	— протоковая карцинома in situ
G	— степень злокачественности опухоли
HER2	— рецептор эпидермального фактора роста 2 типа
Ki67	— индекс пролиферативной активности опухоли
M	— отдаленные метастазы (по системе TNM)
N	— статус лимфоузлов (по системе TNM)
P	— достоверность
pT1a-b	— патоморфологический размер инвазивного рака молочной железы, не превышающий 1,0 см (по системе TNM)
RUSSCO	— Российское общество клинической онкологии
SPSS	— международная статистическая программа
18-ФДГ	— 18F-фтордезоксиглюкоза
АОР	— ассоциация онкологов России
ДИ	— доверительный интервал
КТ	— компьютерная томография
ММГ	— маммография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
РЭ	— рецепторы эстрогенов
РП	— рецепторы прогестерона
РМЖ	— рак молочной железы
ОШ	— отношение шансов
ОР	— отношение рисков
ПМП	— процент маммографической плотности
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	— рак молочной железы

- ТНР — тройной негативный рак
ТН РМЖ — тройной негативный рак молочной железы
УЗИ — ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова, М.С. Рентгеновская маммография в диагностике рака молочной железы / М.С. Борисова, Н. Мартынова, С. Богданов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. — 2013. — Т. 3, № 13. http://vestnik.mncrr.ru/v13/papers/borisova1_v13.htm.
2. Бухарин, Д. Особенности маммографической визуализации «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне фиброзно-кистозной болезни / Д. Бухарин, С. Величко, Е. Слонимская и др. // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57, № 5. — С. 664-667.
3. Бухарин, Д.Г. Возможности рентгеновской маммографии «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни / Д.Г. Бухарин, И.Г. Фролова // Бюллетень сибирской медицины. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 27-30.
4. Высоцкая, И. Современные возможности диагностики патологии молочных желез / И. Высоцкая, Н. Заболотская, В. Летягин и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — № 1. — С. 18-26.
5. Захарова, Н.А. Роль ультразвукового метода исследования молочных желез при реализации скрининга рака молочной железы / Н.А. Захарова, Е.В. Котляров, Дж. Маскей // Вестник Тюменского государственного университета. — 2011. — № 3. — С. 134-139.
6. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. — С. 4-12, 131-136.
7. Ключкин, И. Скрининг рака молочной железы с помощью УЗИ: эффективно ли это? / И. Ключкин, Д. Пасынков, О. Пасынкова // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 12. — Р. 362-363
8. Колядина, И.В. Биологическая и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) при раке молочной железы I стадии (опыт международного сотрудничества) / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, С.Ж.Н. ван де Велде // СТМ (Современные технологии в медицине). — 2014. — № 3. — С. 28-35.

9. Колядина, И.В. Биология опухоли или адьювантная системная терапия: что определяет риск рецидива при раке молочной железы I стадии? / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, О.П. Трофимова и др. // Современная онкология. — 2014. — № 4. — С. 24-31.
10. Колядина, И.В. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, Г.А. Франк и др. // Злокачественные опухоли. — 2015. — № 1. — С. 31-42.
11. Колядина, И.В. Гетерогенность раннего рака молочной железы: биологическое, популяционное и прогностическое значение: Дис. д-ра мед. наук / Ирина Владимировна Колядина. — М., 2015. — 319 с.
12. Колядина, И.В. Иммунная гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое, популяционное и прогностическое значение (опыт международного сотрудничества) / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, С.Л.Н. ван де Велде и др. // Современная онкология. Спецвыпуск «Рак молочной железы». — 2015. — №1. — С. 30-38.
13. Колядина, И.В. Клиническая семиотика и предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I стадии / И.В. Колядина, Д.В. Комов, И.В. Поддубная и др. // Российский онкологический журнал. — 2013. — №4. — С. 17-20.
14. Колядина, И.В. Предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I стадии / И.В. Колядина, Т.Ю. Данзанова, Л.А. Костякова и др. // Евразийский Онкологический Журнал. — 2015. — № 3; Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. — 16-18 сентября 2014. — С. 277.
15. Колядина, И.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы (обзор) / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, Д.В. Комов // Российский онкологический журнал. — 2015. — №1. — С. 42-46
16. Колядина, И.В. Эволюция локального и лекарственного лечения рака молочной железы I стадии: анализ данных за последние 27 лет / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, О.П. Трофимова и др. // СТМ (Современные технологии в медицине). — 2014. — № 1. — С. 54-61.

17. Корженкова, Г. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез / Г. Корженкова // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — Т. 12, № 4. — С. 10-16.
18. Корженкова, Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы / Г.П. Корженкова; под ред. Н.В. Кочергиной. — М.: Фирма Стром, 2004. — 123 с.
19. Корженкова, Г.П. Совершенствование диагностики рака молочной железы в условиях массового маммографического обследования женского населения: Автореф. дисс. д-ра мед.наук / Галина Петровна Корженкова. — Обнинск, 2013. — 26 с.
20. Корженкова, Г.П. Стандартизация интерпретации маммографического изображения / Г.П. Корженкова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — № 1. — С. 108-112.
21. Оксанчук, Е.А. Кальцинаты молочной железы: дифференциальная диагностика и прогностическое значение / Е.А. Оксанчук, Е.В. Меских, А.Ю. Колесник et al. // Медицинская визуализация. — 2017. — № 5. — С. 120-127.
22. Пасынков, Д.В. Контурный анализ маммографических изображений доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы / Д.В. Пасынков, И.В. Ключкин, О.В. Бусыгина // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96, № 3. — С. 322–325. doi: 10.17750/КМЖ2015-322.
23. Поддубная, И.В. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра / И.В. Поддубная, И.В. Колядина, Н.Д. Калашников и др. // Современная онкология. Спецвыпуск «Рак молочной железы». — 2015. — № 1. — С. 25-29.
24. Понедельникова, Н. Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе / Н. Понедельникова, Г. Корженкова, В. Летягин и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 2. — С. 16-21.

25. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева и др. // Злокачественные опухоли. — 2019. — № 9 (3s2) — С. 128-163. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
26. Alberini, J.L. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer / J.L. Alberini, F. Lerebours, M. Wartski et al. // Cancer. — 2009. — Vol. 115, N 21. — P. 5038-47.
27. Bassett, L.W. Mammographic analysis of calcifications / L.W. Bassett// Radiol Clin North Am. — 1992. — Vol. 30, N 1. — P. 93-105.
28. Boyd, N.F. Mammographic density and risk of breast cancer / N.F. Boyd // Am Soc Clin Oncol Educ Book. — 2013. — P. 57-62.
29. Boyd, N.F. Mammographic features associated with interval breast cancers in screening programs / N.F. Boyd, E. Huszti, O. Melnichouk et al. // Breast Cancer Res. — 2014. — Vol. 16, N 4. — P. 417.
30. Burnside, E.S. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy / E.S. Burnside, J.E. Ochsner, K.J. Fowler et al. // Radiology. — 2007. — Vol. 242, N 2. — P. 388-395.
31. Carkaci, S. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data / S. Carkaci, H.A. Macapinlac, M. Cristofanilli et al. // J Nucl Med. — 2009. — Vol. 50, N 2. — P. 231-238.
32. Chan, C.H. False-negative rate of combined mammography and ultrasound for women with palpable breast masses /C.H. Chan, S.B. Coopey, P.E. Freer et al. // Breast Cancer Res Treat. — 2015. — Vol. 153, N 3. — P. 699-702.
33. Chiou, S.Y. Sonographic features of nonpalpable breast cancer: a study based on ultrasound-guided wire-localized surgical biopsies / S.Y. Chiou, Y.H. Chou, H.J. Chiou et al. // Ultrasound Med Biol. — 2006. — Vol. 32, N 9. — P. 1299-306.
34. Christiansen, C.L. Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms / C.L. Christiansen, F. Wang, M.B. Barton et al. // J Natl Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92, N 20. — P. 1657-66.

35. 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 et al. // *Lancet Oncol.* — 2013. — Vol. 14, N 7. — P. 583-9.
36. Ciurea, A.I. The influence of technical factors on sonoelastographic assessment of solid breast nodules / A.I. Ciurea, S.D. Bolboaca, C.A. Ciortea et al. // *Ultraschall Med.* — 2011. — Vol. 32, Suppl 1. — P. S27-34.
37. Demetri-Lewis, A. Breast calcifications: the focal group / A. Demetri-Lewis, P.J. Slanetz, R.L. Eisenberg // *AJR Am J Roentgenol.* — 2012. — Vol. 198, N 4. — P. W325-43.
38. Duncan, J.L. Benign diagnosis by image-guided core-needle breast biopsy / J.L. Duncan 3rd, G.J. Cederbom, J.L. Champaign et al. // *Am Surg.* — 2000. — Vol. 66, N 1. — P. 5-9; discussion 9-10.
39. Filiz Çelebi. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer / Filiz Çelebi, Kezban Nur Pilancı, Çetin Ordu et al. // *Diagn Interv Radiol.* — 2015. — Nov-Dec. — 21(6). — P. 448–453. — doi: 10.5152/dir.2015.14515.
40. Fleury Ede, F. New elastographic classification of breast lesions during and after compression / F. Fleury Ede, J.C. Fleury, S. Piato et al. // *Diagn Interv Radiol.* — 2009. — Vol. 15, N 2. — P. 96-103.
41. Gilbert, F.J. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme — a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone / F.J. Gilbert, L. Tucker, M.G. Gillan et al. // *Health Technol Assess.* — 2015. — Vol. 19, N 4. — P. i-xxv, 1-136.
42. GLOBOCAN 2018. URL: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900.

43. Gong, X. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis / X. Gong, Q. Xu, Z. Xu et al. // *Breast Cancer Res Treat.* — 2011. — Vol. 130, N 1. — P. 11-8.
44. Gotzsche, P.C. Screening for breast cancer with mammography / P.C. Gotzsche, K.J. Jorgensen // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — N 6. — P. CD001877.
45. Grimm, L.J. Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal B Subtype / L.J. Grimm, J. Zhang, J.A. Baker et al. // *Breast J.* — 2017. — Sep. 23(5). — P. 579-582. — doi: 10.1111/tbj.12799.
46. Groheux, D. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer / D. Groheux, S. Giacchetti, J.L. Moretti et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2011. — Vol. 38, N 3. — P. 426-35.
47. Groves, A.M. Defining the role of PET-CT in staging early breast cancer / A.M. Groves, M. Shastry, S. Ben-Haim et al. // *Oncologist.* — 2012. — Vol. 17, N 5. — P. 613-9.
48. Gubern-Merida, A. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms: a validation study / A. Gubern-Merida, M. Kallenberg, B. Platel et al. // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, N 1. — P. e85952.
49. Henderson, L.M. Increased Risk of Developing Breast Cancer after a False-Positive Screening Mammogram / L.M. Henderson, R.A. Hubbard, B.L. Sprague et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2015. — Vol. 24, N 12. — P. 1882-9.
50. Hodgson, N.C. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? / N.C. Hodgson, K.Y. Gulenchyn // *J Clin Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 5. — P. 712-20.
51. Hoff, S.R. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography — results from a retrospective review / S.R. Hoff, A.L. Abrahamsen, J.H. Samset et al. // *Radiology.* — 2012. — Vol. 264, N 2. — P. 378-86.

52. Hofvind, S. Influence of review design on percentages of missed interval breast cancers: retrospective study of interval cancers in a population-based screening program / S. Hofvind, P. Skaane, B. Vitak et al. // *Radiology*. — 2005. — Vol. 237, N 2. — P. 437-43.
53. Holm, J. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density / J. Holm, K. Humphreys, J. Li et al. // *J Clin Oncol*. — 2015. — Vol. 33, N 9. — P. 1030-7.
54. Hooley, R.J. Breast ultrasonography: state of the art / R.J. Hooley, L.M. Scoutt, L.E. Philpotts // *Radiology*. — 2013. — Vol. 268, N 3. — P. 642-59.
55. Humphrey, L.L. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / L.L. Humphrey, M. Helfand, B.K. Chan et al. // *Ann Intern Med*. — 2002. — Vol. 137, N 5, Part 1. — P. 347-60.
56. Itoh, A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno et al. // *Radiology*. — 2006. — Vol. 239, N 2. — P. 341-50.
57. Karbasian, N. Imaging Features of Triple Negative Breast Cancer and the Effect of BRCA Mutations / N. Karbasian, S. Sohrabi, T.S. Omofoye et al. // *Curr Probl Diagn Radiol*. — 2020. — Jan 8. — pii: S0363-0188(20)30016-5. — doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.01.011.
58. Kerlikowske, K. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis / K. Kerlikowske, D. Grady, S.M. Rubin et al. // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273, N 2. — P. 149-54.
59. Kim, M.Y. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes / M.Y. Kim, N. Choi // *Acta Radiol*. — 2013. — Oct. — 54(8). — P. 889-94. — doi: 10.1177/0284185113488580
60. 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. Prevost et al. // *Eur Radiol*. — 2016. — Vol. 26, N 12. — P. 4371-4379.

61. Lång, K. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial / K. Lång, M. Nergården, I. Andersson et al. // *European radiology*. — 2016. — Vol. 26, N 11. — P. 3899-3907.
62. Leborgne, R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas / R. Leborgne // *Am J roentgenology and radium therapy*. — 1951. — Vol. 65, N 1. — P. 1-11.
63. Lobbes, M.B. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications / M.B. Lobbes, M.L. Smidt, J. Houwers et al. // *Clin Radiol*. — 2013. — Vol. 68, N 9. — P. 935-44.
64. Mandelson, M.T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M.T. Mandelson, N. Oestreicher, P.L. Porter et al. // *J Natl Cancer Inst*. — 2000. — Vol. 92, N 13. — P. 1081-1087.
65. Meeson, S. Image features of true positive and false negative cancers in screening mammograms / S. Meeson, K.C. Young, M.G. Wallis et al. // *Br J Radiol*. — 2003. — Vol. 76, N 901. — P. 13-21.
66. Melnikow, J. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force / J. Melnikow, J.J. Fenton, E.P. Whitlock et al. // *Ann Intern Med*. — 2016. — Vol. 164, N 4. — P. 268-278.
67. Nehmat Houssami. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening / Nehmat Houssami, Kylie Hunter // *NPJ Breast Cancer*. — 2017. — T. 3. — P. 12. — doi: 10.1038/s41523-017-0014-x
68. Nelson, H.D. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data / H.D. Nelson, E.S. O'Meara, K. Kerlikowske et al. // *Ann Intern Med*. — 2016. — Vol. 164, N 4. — P. 226-35.
69. Ohuchi, N. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer

Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial / N. Ohuchi, A. Suzuki, T. Sobue et al. // *Lancet*. — 2016. — Vol. 387, N 10016. — P. 341-348.

70. Ontario, H.Q. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis / H.Q. Ontario // Ontario health technology assessment series. — 2010. — Vol. 10, N 3. — P. 1.

71. Peng, N.J. FDG-PET/CT detection of very early breast cancer in women with breast microcalcification lesions found in mammography screening / N.J. Peng, C.P. Chou, H.B. Pan et al. // *J Med imaging and radiation oncology*. — 2015. — Vol. 59, N 4. — P. 445-452.

72. Pettersson, A. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis / A. Pettersson, R.E. Graff, G. Ursin et al. // *J Natl Cancer Inst*. — 2014. — Vol. 106, N 5. — P. 11 doi:10.1093/jnci/dju078

73. Raikhlin, A. Breast MRI as an adjunct to mammography for breast cancer screening in high-risk patients: retrospective review / A. Raikhlin, B. Curpen, E. Warner et al. // *AJR Am J Roentgenol*. — 2015. — Vol. 204, N 4. — P. 889-97.

74. Rao, A.A. A pictorial review of changes in the BI-RADS fifth edition / A.A. Rao, J. Feneis, C. Lalonde et al. // *Radiographics*. — 2016. — Vol. 36, N 3. — P. 623-639.

75. Rashmi S. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings / S. Rashmi et al. // *Indian J Radiol Imaging*. 2018. — Jul-Sep. — 28(3). — P. 354-361. — doi: 10.4103/ijri.IJRI_78_18.

76. Raza, S. Using real-time tissue elastography for breast lesion evaluation: our initial experience / S. Raza, A. Odulate, E.M. Ong et al. // *J Ultrasound Med*. — 2010. — Vol. 29, N 4. — P. 551-563.

77. Ricci, P. Clinical application of breast elastography: state of the art / P. Ricci, E. Maggini, E. Mancuso et al. // *Eur J Radiol*. — 2014. — Vol. 83, N 3. — P. 429-437.

78. Rosenberg, K. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations / K. Rosenberg // *J Nurse Midwifery*. — 1998. — Vol. 43, N 5. — P. 394-5.

79. Sickles, E. ACR BI-RADS® Atlas, Breast imaging reporting and data system / E. Sickles, C. D'Orsi, L. Bassett et al. — Reston, VA: American College of Radiology, 2013. — P. 39-48.
80. Sickles, E.A. Mammographic features of "early" breast cancer / E.A. Sickles // *Am J Roentgenology*. — 1984. — Vol. 143, N 3. — P. 461-464.
81. Sickles, E.A. Mammographic features of malignancy found during screening / E.A. Sickles // *Advances in Breast Cancer Detection*: Springer, 1990. — P. 88-93.
82. Slawson, D.C. Efficacy of screening mammography / D.C. Slawson, M.L. Coates // *J Fam Pract*. — 1995. — Vol. 40, N 6. — P. 602-603.
83. Soloman, A. Beitrage zur pathologie und klinik des mammarkarzinoms / A. Soloman // *Arch F Kun Chir*. — 1913. — Vol. 101. — P. 573.
84. Strand, F. Novel mammographic image features differentiate between interval and screen-detected breast cancer: a case-case study / F. Strand, K. Humphreys, A. Cheddad et al. // *Breast Cancer Res*. — 2016. — Vol. 18, N 1. — P. 100.
85. Straver, M.E. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients / M.E. Straver, T.S. Aukema, R.A. Olmos et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2010. — Vol. 37, N 6. — P. 1069-1076.
86. Strigel, R.M. Screening Breast MRI Outcomes in Routine Clinical Practice: Comparison to BI-RADS Benchmarks / R.M. Strigel, J. Rollenhagen, E.S. Burnside et al. // *Acad Radiol*. — 2017. — Vol. 24, N 4. — P. 411-417.
87. Tagliafico, A.S. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis / A.S. Tagliafico, B. Bignotti, F. Rossi et al. // *Breast*. — 2016. — Vol. 28. — P. 13-19.
88. Tamaki, K. Correlation between mammographic findings and corresponding histopathology: potential predictors for biological characteristics of breast diseases / K. Tamaki, T. Ishida, M. Miyashita et al. // *Cancer Sci*. — 2011. — Dec. — 102(12). — P. 2179-2185. — doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02088.x.

89. Tchou, J. Degree of tumor FDG uptake correlates with proliferation index in triple negative breast cancer / J. Tchou, S.S. Sonnad, M.R. Bergey et al. // *Mol Imaging Biol.* — 2010. — Vol. 12, N 6. — P. 657-662.
90. Vercher-Conejero, J.L. Positron Emission Tomography in Breast Cancer / J.L. Vercher-Conejero, L. Pelegri-Martinez, D. Lopez-Aznar et al. // *Diagnostics (Basel).* — 2015. — Vol. 5, N 1. — P. 61-83.
91. Villeirs, G. Breast calcifications / G. Villeirs, M. Mortier, C. De Potter et al. // *J Belge Radiol.* — 1995. — Vol. 78, N 1. — P. 11-17.
92. Wanders, J.O.P. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study / J.O.P. Wanders, K. Holland, N. Karssemeijer et al. // *Breast Cancer Res.* — 2017. — Vol. 19, N 1. — P. 67.
93. Wang, L. Early Diagnosis of Breast Cancer / L. Wang // *Sensors (Basel).* — 2017. — Vol. 17, N 7. — P. 1572. doi: 10.3390/s17071572
94. Warner, E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination / E. Warner, D.B. Plewes, K.A. Hill et al. // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, N 11. — P. 1317-1325.
95. Wojcinski S, Stefanidou N, Hillemanns P, Degenhardt F. The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases /Wojcinski S, Stefanidou N, Hillemanns P, Degenhardt F. // *BMC Womens Health.* — 2013. — Nov. — 19. —13. — P. 47. doi: 10.1186/1472-6874-13-47
96. Zhao, Q.L. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5-point score and strain ratio method / Q.L. Zhao, L.T. Ruan, H. Zhang et al. // *Eur J Radiol.* — 2012. — Vol. 81, N 11. — P. 3245-3249.