

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

*На правах рукописи*

НОВИКОВА Елена Васильевна

КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ  
ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор Серова Наталья  
Сергеевна

Москва — 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ «Состояние проблемы комплексной лучевой диагностики непальпируемых образований молочных желез в пременопаузе».....	8
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Организация, этапы и объем исследования.....	34
2.2. Характеристика клинического материала.....	36
2.3. Методы исследования.....	42
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С НЕПАЛЬПИРУЕМЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	68
3.1. Общие показатели выявляемости непальпируемых образований и доклинического рака в зависимости от возраста, раундов скрининга, типов рентгенологической плотности молочных желез.....	68
3.2. Результаты клинико-анамнестического исследования пациенток с непальпируемыми образованиями молочных желез.....	74
3.3. Результаты рентгенологического исследования в диагностике непальпируемых образований , определении категории <b>BI-RADS ACR</b> .....	76
3.4. Результаты УЗИ в диагностике непальпируемых образований МЖ и определении категории <b>BI-RADS</b> .....	104
3.5. Особенности интерпретации и категорирования УЗ-негативных непальпируемых образований МЖ.....	108
3.6. Корреляция гистологических типов рака МЖ с РМГ-признаками и выявляемостью в зависимости от возраста женщин в пременопаузе.....	112
3.7. Результаты МСКТ – МГ в дифференциальной диагностике непальпируемых образований МЖ.....	118
3.8. Результаты МР – МГ в дифференциальной диагностике непальпируемых образований МЖ.....	128
3.9. Анализ эффективности лучевых методов в диагностике непальпируемых образований МЖ.....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	145
ВЫВОДЫ.....	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В последнее десятилетие отмечается увеличение числа женщин с заболеваниями молочных желез (МЖ) различной природы, что обуславливает важность своевременной диагностики и лечения данной патологии (Р. Porter, 2008; W.F.Anderson, 2011; Б.А. Шах, 2014; В.Ф. Семиглазов, 2015; А.Д. Каприн, 2016; Н.И. Рожкова, 2016). Пик выявляемости заболеваний МЖ приходится на период менопаузы, треть из них не манифестированы клинически, при этом, соотношение доброкачественных и злокачественных диагностируются как 4:1. (L. Fajardo, 2004; Л.М. Бурдина, 2007; И.Ю. Коган, 2008; В.Е. Радзинский, 2012; Н.И. Рожкова, 2013). Скрыто протекающие, выявляемые только при лучевом обследовании, очаговые поражения МЖ размерами менее 15мм выделены в отдельный синдром **непальпируемые образования МЖ** (НОМЖ), представляющий наибольшую диагностическую проблему (В.П. Харченко 2009; Н.И. Рожкова, 2014).

Скрининговая рентгеновская маммография (РМГ) признана основным методом диагностики НОМЖ, выполняется всем женщинам старше 39 лет, позволяет выявлять образования, асимметрию плотности, локальную перестройку структуры, микрокальцинаты (S. Shapiro, 1982; M. Nakama, 1997; F. Alexander, 1999; R. Blamey, 2000; L. Nystrom, 2002; E. Andreopoulou, 2007; L. Tabar, 2011; С.В. Канаев, 2002; Л.Д. Школьник, 2005; А.М. Сдвижков, 2008; В.П. Харченко, 2014; Н.И. Рожкова, 2016). Схожесть семиотики, малые размеры поражений, плотный рентгенологический фон МЖ снижают чувствительность метода до 60%, специфичность до 36%, разрешающую способность до 40% (N. Boyd, 1995; H. Chang 1997; Д.А. Успенский, 2009; В.П. Харченко, 2009; В.Е. Сеницын, 2010; С.К. Терновой, 2011; В.Ф. Семиглазов, 2014; С.А. Тюлядин, 2014).

УЗИ МЖ дополняет РМГ в диагностике жидкостных и солидных образований с чувствительностью 82–93% и специфичностью 59–96 % (Г.П. Корженкова, 2004; Н.В. Заболотская, 2005; Ф.Н. Усов, Д.Д. Пак, 2005).

Эффективность метода снижается на фоне жировой инволюции, при ретромаммарной локализации поражений; в выявлении микрокальцинатов (P. Skaane et al, 2000; B. Birdwell et al, 2003; E. Burnside et al, 2007; У. Фишер, 2008; Е.П. Фисенко, 2009; Л.А. Митина, 2013; В.И. Казакевич, 2013).

В настоящее время отсутствует единый алгоритм при обследовании пациенток с синдромом НОМЖ. Тактика при выявлении непальпируемых поражений МЖ включает обязательную морфологическую верификацию сомнительных изменений (Бурдина Л.М., 2003; Корженкова Г.П., 2006; Рожкова Н.И., Мазо М.Л., 2012). Применяется методика вакуумной аспирационной биопсии (ВАБ), Core-биопсия, секторальная резекция МЖ (В.Ф. Семиглазов, 2006; А.Е. Клетсель, 2006; С.С. Афанасьева, 2008; Н.В. Понедельникова, 2011; Г.П. Корженкова, 2013). По данным литературы (S. Epstein et al., 2001; E.Sickles et al., 2003; F. Burbank et al., 2006) до 6 % всех выявленных НОМЖ, включая 40% поражений с низкой степенью риска рака ( $< 2\%$ ), верифицируют, при объективной необходимости биопсии в одном случае из пяти (R. Rijnpappel, 2002; X. Varas, J. 2002; K. Kerlikowske et al., 2005; J. Schousboe, 2011; Y. Kasahara, 2012; Э.Э. Топузов, 2001; В.В. Семиглазов, 2013).

Применение дополнительных методов: уточняющего – томосинтеза и высокотехнологичных методов исследования МЖ: мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнито-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием помогают более точно определить природу выявленных изменений. Чувствительность и специфичность томосинтеза в диагностике РМЖ составляет 93% и 84% соответственно, без повышения эффективности в диагностике МКЦ. Аналогичные показатели для МСКТ и МРТ составляют 96 – 98% и 84 – 98% (С.К. Kuhl et al., 2005; М.О. Leach et al., 2005; С.В. Серебрякова, 2008; С.К. Терновой, 2010; М.Л. Мазо, 2012; В.Е. Сеницын, 2013; А.Е. Солопова, 2016). Однако, в доступных источниках литературы недостаточно четко определены предпочтения в выборе этих методов исследования МЖ у пациенток в пременопаузе.

Трудности дифференциальной диагностики при синдроме НОМЖ, обусловленные многообразием и схожестью сканологических проявлений изменений различной природы, отсутствие единого подхода к клинко-диагностической оценке данных лучевых методов, приводят к проведению значительного количества неоправданных биопсий и к психоэмоциональному напряжению у пациенток. Применение сразу всего арсенала диагностических средств не обеспечивает желаемый эффект (J. Schousboe et al, 2011; K. Kerlikowske, 2011; Т.И. Щенникова, 2013; Е.Г. Молодова, 2011). Критерии дифференциальной диагностики непальпируемых образований недостаточно разработаны, поэтому изыскания по поиску новых симптомов и признаков, характерных для изменений различной природы очень важны. Диспансеризация активно внедряется, необходимы оптимальные алгоритмы обследования пациенток при НОМЖ (Н.В. Иванов, 2005; Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин, 2006; Н.И. Рожкова, 2016).

В связи с выше изложенным, наша работа направлена на повышение эффективности диагностики НОМЖ с полноценным использованием возможностей доступных методов визуализации для определения оптимального маршрута обследования, стратегии и тактики ведения пациентки.

### **Цель исследования**

Совершенствование лучевой дифференциальной диагностики и разработка оптимальных алгоритмов выявления непальпируемых образований молочных желёз у женщин пременопаузального возраста.

### **Задачи исследования**

1. Определить взаимосвязь между видами рентгенологически выявляемых непальпируемых образований молочных желёз и риском рака молочных желёз в возрастных диспансерных группах пациенток пременопаузального периода.
2. Разработать тактику и стратегию лучевого обследования при УЗ-негативных НОМЖ.

3. Определить диагностическую эффективность расширенной рентгеновской маммографии и высокотехнологичных методов: мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении НОМЖ
4. Усовершенствовать диагностический алгоритм при выявлении НОМЖ у женщин перименопаузального возраста.

### **Научная новизна**

Впервые уточнена и систематизирована семиотика, определены критерии доброкачественности и злокачественности (по системе *BI-RADS ACR*) для НОМЖ в перименопаузальном периоде. Впервые выявлены взаимосвязи между рентгенологическими видами НОМЖ и риском рака в диспансерных возрастных группах (согласно Приказу №36ан МЗ РФ); разработана стратегия в отношении впервые выявленных и УЗ-негативных НОМЖ. Впервые разработан алгоритм комплексного лучевого обследования для диагностики НОМЖ в перименопаузальном периоде.

### **Практическая значимость**

Систематизированный нами спектр уточняющих методик исследования в зависимости от возрастной группы, типа плотности тканей МЖ и вида НОМЖ позволили разработать алгоритм комплексного обследования женщин в перименопаузе, повышающий эффективность дооперационной дифференциальной диагностики НОМЖ.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора в разработке проблемы составляет более 90% и основано на самостоятельном выполнении и анализе всех рентгенологических и высокотехнологичных исследований, сопоставлении полученных результатов с морфологическими данными, определении диагностической эффективности лучевых методов исследования, разработке и внедрении в клиническую практику

алгоритма лучевого обследования, формулировке выводов и практических рекомендаций, оформлении научных статей, выступлении на научно-практических конференциях, написании и оформлении диссертационной работы.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации доложены на II Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы: на стыке специальностей» (г. Москва, 2012 г.), на VI, VIII, X, Всероссийских Национальных Конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (г. Москва, 2012 – 2017 г.г.), на Междисциплинарном симпозиуме «Молочная железа от анатомии до ядерной медицины» (г. Москва, 2017 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 из которых размещены в международной базе цитирования SCOPUS; 3 методических рекомендации.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделов лучевых методов диагностики Центрального Клинического Военного госпиталя (г. Москва) и Главного Клинического Военного госпиталя (Голицыно), Сеченовского Университета (г. Москва); в учебный процесс на кафедре лучевой диагностики и маммологии ФГБОУ ИПК ФМБА РФ (г. Москва), на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Сеченовского Университета (г. Москва).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 50 рисунками, 35 таблицами. Указатель литературы включает 184 источников, из них 80 отечественных и 104 работы иностранных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Состояние проблемы комплексной диагностики непальпируемых образований молочных желез в пременопаузальном периоде

#### 1.1. Эпидемиология НОМЖ

Актуальность проблемы диагностики и лечения заболеваний молочных желез (МЖ) обусловлена, прежде всего, неуклонным ростом этой патологии во всем мире. Диффузные или локализованные формы доброкачественных дисплазий МЖ выявляются у 50 – 80% женщин в возрасте от 40 до 50 лет (Корженкова Г.П., Долгушин Б.И., 2006; Куликов Е.П., Рязанцев М.Е., 2013; Шах Б.А., Фундаро Д.М., 2014; Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М., 2015; Травина М.Л., 2015; Каприн А.Д., Рожкова Н.И., 2016). По мнению многих авторов (Прилепская В.Н., 2000; Коган И.Ю., 2010; Травина М.Л., 2015; Onstad M., 2013), локализованные формы доброкачественных дисплазий увеличивают риск рака МЖ (РМЖ) в 12-30 раз.

По данным отечественных и зарубежных авторов наиболее часто заболевания МЖ выявляются в период пременопаузы (60 – 90 %), треть из них клинически скрыты, при этом, соотношение доброкачественных и злокачественных диагностируются как 4:1 (Бурдина Л.М., 2007; Коган, 2008 И.Ю.; Радзинский В.Е., 2012; Рожкова Н.И., 2013; Аксель Е.М., 2013; Нелюбина Л.А., 2013; Каприн А.Д. с соавт., 2014, Дианов М.А., 2015; Fajardo L., Pisano E., 2004). По мнению М.Л. Травиной, В.Г. Беспалова (2015), наблюдающийся в период пременопаузы пик нарушения баланса гормонов с формированием гиперэстрогении и, как следствие, гиперпролиферации эпителия МЖ, при воздействии многочисленных факторов риска приводит к развитию дисплазий, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов – к развитию рака молочных желез (РМЖ).

РМЖ на сегодняшний день занимает лидирующее положение в мире по заболеваемости и смертности (Тюляндин С.А., Моисеенко В.М., 2004; Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., 2014). В России данные показатели за последние 10 лет увеличились на 29 – 43% соответственно (Давыдов М.И., 2013; Аксель Е.М., 2013; Нелюбина Л.А., 2013; Каприн А.Д. с соавт., 2014, Дианов М.А., 2015). При этом удельный вес больных с опухолями с наиболее благоприятным прогнозом, I–II стадии, по данным на 2015 год составил 68,2%, доля РМЖ III–IV ст. – 30,8% (Аксель Е.М., 2013; Нелюбина Л.А., 2013; Каприн А.Д., 2014, Дианов М.А., 2015).

## **1.2. Терминология НОМЖ**

На сегодняшний день международная статистическая классификация заболеваний МЖ включает доброкачественные дисплазии, воспалительные заболевания, злокачественные новообразования, неуточненные образования и другие болезни МЖ (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Сайт ВОЗ). В России в настоящее время общепринята клинико-рентгенологическая классификация (Рожкова Н.И.; 1985, 2008), позволяющая выделить очаговые и диффузные формы поражений с преобладающим структурно-тканевым компонентом, доброкачественные образования и опухолевые процессы.

Наибольшую лечебно-тактическую проблему представляют очаговые образования МЖ размерами менее 15 мм, включающие большую группу заболеваний дисгормонального и опухолевого характера. Данные поражения не обнаруживаются женщинами при проведении самообследования и не выявляются при клиническом физикальном обследовании пациентки как из-за малых размеров, так и при больших размерах МЖ или достаточно глубоком расположении патологического процесса (Подольская Е.А., Воротынцева Н.С., 2010).

*Непальпируемые образования МЖ (НОМЖ)* выделены в отдельный синдром (Харченко В. П., 2009., Рожкова Н. И., 2014), характеризующийся отсутствием

клинических проявлений и пальпаторных находок, включающий заболевания как доброкачественной, так и злокачественной природы, требующие особого диагностического подхода. Непальпируемые формы РМЖ принято называть «малый» или «минимальный» РМЖ. Основоположниками данного термина, включающего поражения размерами до 10 мм, являются Н. Gallager, G. Martin (1971). Позднее, в 80-х годах, ряд авторов (Urban J., Wanebo H., Huvos A., 1979; Bedwani R., Vana J., Rosner D. et al., 1981) внесли предложение считать минимальным РМЖ неинвазивные и инвазивные опухоли размером до 15 мм, при отсутствии вовлечения в патологический процесс РЛУ. Эти время-зависимые характеристики опухоли, влияющие на риск смерти, являются важным предиктором исхода заболевания: «малые» формы РМЖ менее 1,5 см в диаметре ассоциируются с наиболее благоприятным прогнозом (Канаев С.В., 2002; Школьник Л.Д., 2005; Семиглазов В.Ф., 2009; Silverstain M., 2000; Blamey R., Ellis I. et al., 2007).

В настоящее время скрининговая рентгеновская маммография (РМГ) признана основным эффективным методом диагностики доклинических заболеваний и рака МЖ (В.П. Харченко, 2009).

В последние десять лет в связи с техническим совершенствованием диагностического оборудования, введением в ряде стран и регионов программ маммологического скрининга, смертность от РМЖ снизилась на 22%, а выявление доклинических форм РМЖ возросло до 30% (Канаев С.В., 2002; Школьник Л.Д., 2005; Сдвижков А.М., 2008; Тюляндин С.А., 2013; Семиглазов В.Ф., 2014; Харченко В.П., 2014; Рожкова Н.И., 2016; Shapiro S., 1982; Nakama M., 1997; Alexander F., 1999; Blamey R., 2000; Nystrom L., 2002; Andreopoulou E., 2007; Tabar L., 2011).

### 1.3. Факторы риска рака молочных желез

По данным многих авторов, в последнее десятилетие отмечается увеличение количества женщин с заболеваниями МЖ, обусловленное воздействием многочисленных факторов риска (ФР) (Серов В.Н., Тагиева Т.Т., 2006; Бурдина Л.М., 2007; Радзинский В. Е., 2010; Ордянец И.М., Хасханова Л. Х., 2010; Porter P. 2008; Anderson W.F., 2011). Сегодня выявлено около 80 ФР развития РМЖ, их роль активно обсуждается в научной литературе (Бурдина Л.М., Маковкин Д.В., 2003; Приказ МЗ РФ № 154, 2006; Рожкова Н.И., 2014; Приказ МЗ РФ №36ан, 2015; Травина М.Л., 2015). М.И. Давыдов, В.П. Летагин (2010) подразделяют ФР на две большие категории: достоверные и потенциальные.

К **достоверным ФР** относятся семейный и собственный онкологический анамнез, менструальный статус, гиперпластические процессы эндометрия и матки в анамнезе, возраст, травматические повреждения. К **потенциальным ФР** РМЖ относят избыточную массу тела и ожирение, гипотиреоз, гепатопатии, сахарный диабет и др.

Одним из самых значимых ФР является наследственная предрасположенность (Lichtenstein P. et al., 2000; Antoniou A., Pharoach P. D., et al., 2003; и др.). Семейный РМЖ составляет около 10 – 20 %. Наличие в семье одной ближайшей родственницы, страдавшей РМЖ, увеличивает риск заболевания почти в 2 раза (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC), 2012; Соколенко А.П. с соавт., 2010).

Результаты многочисленных исследований (Butt Z., Haider S.F., 2012; CGHFBC 2012; Horn J., 2013) свидетельствуют о взаимосвязи между риском РМЖ и репродуктивным анамнезом женщин. Нарушение гормонального статуса, в том числе возникшее на фоне естественной инволюции является предтечей развития заболеваний МЖ.

На Всемирном конгрессе по вопросам менопаузы в 2014 году (Harlow S.D. et al., 2012; Артымук Н.В., 2014) была принята классификация климактерического периода с разделением на фазы. Ранняя стадия перехода в менопаузу характеризуется различной продолжительности менструальных циклов (на 7 и более дней) в течение 6 месяцев. Поздняя пременопаузальная стадия отличается появлением аменореи с продолжительностью от 60 дней и более в пределах 10 циклов с момента первого измененного цикла. На основе исследований, проводимых с оценкой данных менструальных календарей и изменений уровня фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, было показано, что каждая стадия продолжается, в среднем, от 1 до 3-х лет. (Harlow S.D. et al., 2012; Tehrani F. R., Mansournia M. A., 2014).

Переход к менопаузе начинается приблизительно в 42 – 47 лет и длится от 2-х до 10 лет. Повышение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего и снижение антимюллерового гормонов являются показателями данного периода. Дисбаланс уровня эстрогена, прогестерона, андрогенов приводит к формированию относительной гиперэстрогении. Развивается дисгормональная гиперпролиферативная патология груди: у каждой второй диффузная форма (54%), у каждой четвертой – узловая (26%) форма изменений; и увеличивается риск канцерогенеза (Прилепская В.Н., 2004; Тагиева Т.Т., 2006; Коган И.Ю., 2008; Мадянов И. В., 2017; Micheli A. et al., 2013; Zins K., 2014; Kaaks R., 2014).

О.С. Филиппов, Т.К. Глебова (2007) отметили, что у пациенток в пременопаузе, страдающих миомой матки (10–30%), патологические изменения в МЖ определяются в 82% случаев в виде очаговых пролифератов и кист.

По данным зарубежных исследований прибавка массы тела на 10 кг или более почти на 20% увеличивает риск РМЖ особенно в период пременопаузы, что связано с повышением уровня продукции эстрогенов жировой тканью (Friedenreich C.M., 2008; Ligibel JA., 2013; Fortner R.T., 2013).

#### **1.4. Современные методы диагностики НОМЖ**

Диагностика НОМЖ в настоящее время состоит из трех основных этапов. Первый этап включает тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр с обязательной пальпацией МЖ и зон РЛУ. По анамнестическим данным формируется шкала бальной оценки в отношении возможного выявления у данной пациентки РМЖ, где учитываются наиболее значимые аспекты ФР, сведения о менструальном цикле (МЦ) и количестве беременностей, родов и аборт, гинекологические заболевания в анамнезе, что в дальнейшем играет роль в выборе диагностической тактики.

Физикальное обследование включает осмотр и пальпацию обеих МЖ и зон РЛУ, которые проводятся по общепринятой методике (Серов В.Н. с соавт., 1999; Кампова-Полевая Е.Б., Чистяков С.С., 2006).

Однако, клиническое обследование МЖ, по мнению ряда авторов (Мустафин Ч.Н., Троханова О.В., 2013; Ciatto S., Rosselli D.M., 1991), имеет невысокую информативность: чувствительность 40 – 69%, специфичность 86 – 92%; положительная прогностическая ценность около 50%. Немаловажное влияние на результат оказывает субъективность метода и наличие практических навыков у врача. Следует отметить, что вышеуказанные показатели информативности данного метода справедливы лишь для изменений с клиническими проявлениями.

В настоящее время, в соответствии с основными нормативно-правовыми документами, регламентирующими работу маммологической службы РФ, наиболее перспективным направлением снижения заболеваемости РМЖ является вторичная профилактика, а именно ранняя диагностика путем применения различных вариантов скрининга, направленная на раннее выявление и лечение неопухолевых заболеваний и РМЖ (Харченко В.П., 2009; Рожкова Н.И., 2014).

### 1.4.1. Лучевая диагностика НОМЖ

Лучевые методы диагностики при НОМЖ включают: рентгеновскую маммографию (РМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) обеих МЖ и зон регионарного лимфооттока, МСКТ – маммографию (МСКТ-МГ), магнитно-резонансную маммографию (МР-МГ).

В настоящее время РМГ включает различные методики, является основным методом исследования МЖ у пациенток старше 39 лет (Приказ №36ан МЗ РФ от 03.02.2015) и имеет ряд неоспоримых преимуществ: позволяет выявить и определить топику различных видов НОМЖ (образования, асимметрия плотности, перестройка структуры, микро/макрокальцинаты) с одновременной визуализацией обеих МЖ; позволяет установить характер роста и распространенность опухоли (Харченко В.П., Рожкова Н.И., 2009; Oberaigner W., Buchberger W., 2011; Allweis T., Spira R. et al., 2003), при наличии старых снимков выявить минимальные изменения в тканях МЖ. Недостатком метода является снижение информативности при высокой плотности МЖ, трудности дифференциальной диагностики схожих по семиотике доброкачественных и злокачественных НОМЖ. Чувствительность РМГ при размерах образований до 10 мм находится в пределах 40 – 90%; специфичность 36 – 80% (Араблинский А.В., 2007; Ласачко С.А., А.Б. 2009; Рожкова Н.И., 2009; Сеницын В.Е., 2010; Терновой С.К., Абдураимов, 2011; Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А., 2014; Boyd N., 1995; Chang H., 1997).

При отсутствии пальпаторных находок и одновременном выявлении изменений на РМГ и/или при УЗИ, пациентка обследуется в рамках синдрома НОМЖ.

По рекомендациям различных авторов (Graf O. et al, 2004; Hari S., 2006; Harvey J.A. et al, 2009; Травина М.Л., 2015; Корженкова Г.П., 2016; Рыбникова Е.М., 2016) на современном этапе изменения на маммограммах интерпретируют согласно системе представления отчетов и классификации данных по лучевому

исследованию МЖ Американской коллегии радиологов «**BI-RADS**» (ACR., 2003; 2013).

Международная классификация **BI-RADS** используется в России с 2009 г. по рекомендации «Национального руководства по маммологии», что даёт возможность стандартизации маммографических заключений, единообразия интерпретации маммограмм, определения тактики ведения пациентки. Последняя (5-я) редакция классификации была принята в декабре 2013 года (ACR BI-RADS, 2013).

Возможности рентгенологической диагностики патологических изменений МЖ весьма переменчивы и зависят от многих факторов. По данным разных авторов фактическая разрешающая способность РМГ для НОМЖ составляет 5–6 мм, при наличии старых снимков от 1-2мм, но зависит от рентгенологического типа плотности МЖ и колеблется от 40 до 98% в пременопаузальном периоде, уменьшаясь при увеличении степени плотности тканей МЖ (Терновой С.К., Абдураимов А.Б., 2012; Рожкова Н.И., 2016; Chang H., 1997).

Согласно классификации Американской коллегии радиологов (ACR) различают 4 типа рентгенологической плотности ткани МЖ на маммограмме. В последней редакции классификации **BI-RADS** отмечается не только важность определения типа Rg-плотности ткани МЖ (жировой (А), рассеянной (локальной) фиброгландулярной плотности (В), неоднородной (гетерогенной) плотности (С), высокой плотности (D)), но и выделение зоны или квадранта с наиболее плотным участком структуры МЖ, где скопление фиброгландулярной ткани может скрывать теневую картину патологических изменений. (ACR BI-RADS, 2013).

По данным зарубежных и российских авторов, высокий тип плотности тканей МЖ определяется у трети женщин в пременопаузе и зачастую маскирует патологические образования даже размерами до 2 см (Араблинский А.В., Юрескул И.В., 2007; Успенский Д.А., Ласачко С.А., 2009; Boyd N., 1995; Brem R., Tabár L., 2015; Kerlikowske K., Zhu W., 2015; Melnikow J, Fenton J., 2016). Ранняя диагностика и возможность уверенного исключения злокачественного

процесса в МЖ, особенно в маммографически плотной или измененной другими заболеваниями (дисплазии, рубцовые изменения и др.), является одним из важных ключевых вопросов лучевой диагностики НОМЖ, решение которого сопряжено с рядом значительных проблем (Араблинский А.В., 2007; Терновой С.К., Абдураимов А.Б., 2012; Солопова А.Е., Лесько К.А., 2012; Assi V. et al., 2011).

Стоит отметить, что важно не только выявить доклиническое очаговое поражение МЖ, но и определить его принадлежность к доброкачественному или злокачественному (Нуднов Н.В., Новикова Е.В., 2016). Основными рентгенологическими проявлениями непальпируемых поражений МЖ являются: объемное образование (ОО) малых размеров (не более 1,5 см в двух проекциях); микрокальцинаты (МКЦ); локальная тяжистая перестройка структуры (ЛТ); локальная асимметрия плотности (в одной проекции (АП)).

По данным отечественных авторов (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2012), рентгенологические признаки некоторых нозологических форм пальпируемых и доклинических доброкачественных образований, выявляемых у 60-80% пациенток в пременопаузе, идентичны. Как осязаемые, так и непальпируемые фибroadеномы (ФА) и кисты наиболее часто скиалогически проявляются в виде образования (96,3%) с четкими ровными контурами (57,8%), гомогенного характера. Вместе с тем, для непальпируемых ФА и кист может быть характерна нечеткость контуров (4,8%), что определяется особенностями развития (интраканаликулярный вариант ФА) и не выраженной капсулой, особенно на фоне проекционного наслоения окружающих тканей. Авторы также указывают на сходство лучевых проявлений непальпируемого и пальпируемого рака при визуализации опухолевого узла (58,2%) с характерными признаками: неправильная форма и грубая тяжистость по периферии образования неоднородной структуры (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2012). При этом не определена значимость и диагностическая ценность рентгенологических признаков доброкачественности и злокачественности РМГ-аномалий при НОМЖ.

Кроме того, при малых размерах образования, высоком типе плотности МЖ на стандартных снимках данные признаки не всегда очевидны. Непальпируемые образования лишают врача возможности получить важные дополнительные характеристики: консистенция, эластичность, смещаемость, состояние кожи и т.д. (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2012).

Выявленные на РМГ изменения по типу локальной тяжистости (ЛТ) или локальной асимметрии плотности (АП) ткани МЖ вызывают большие диагностические трудности, так как могут являться отображением доброкачественных изменений: радиального рубца Сэмба, локального фиброза, рубцовых изменений ткани МЖ, олеогранулемы малых размеров; суммационных наслоений; атипичной дольковой гиперплазии и рака МЖ (Mario J., Venkataraman S., 2015; Smetherman D., Gowharji L. 2015). Данные виды РМГ-аномалий встречаются у 40 % женщин в пременопаузе, хорошо визуализируются на фоне жировой инволюции МЖ, формирующей А-В типы плотности ткани МЖ (по АСР), но не имеют отчетливой патогномоничной картины. (Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., 2003; Evans A., 2001; Rosen P., 2002).

При проведении РМГ у 30% женщин в рамках синдрома НОМЖ визуализируются различные обызвествления – кальцинаты, в зависимости от размеров которых их подразделяют на макрокальцинаты (размерами более 1 мм) и микрокальцинаты. По классификации **BI-RADS** лучевые характеристики обызвествлений по форме, количеству, характеру распределения дают возможность определить их принадлежность к структурам и тканям МЖ (кожные, сосудистые и др.) и, что наиболее важно, позволяют предположить морфологические параметры кальцинатов, подразделив их на доброкачественные, и подозрительные на злокачественные.

Т. Uematsu, М. Kasami (2009) считают доброкачественными все кальцинаты точечной (округлой) формы, но М. V. Karamouzis (2002) и А. Evans (2003) отмечают их встречаемость при протоковом РМЖ в 26,4-50% случаев. Линейные кальцинаты, локализующиеся по ходу протоков и расположенные

локально/сегментарно и не всегда билатерально, относят к доброкачественным (Корженкова Г.П., 2014). При этом, ветвящиеся и сгруппированные формы скопления линейных МКЦ определяются в 33,3% и 28,1% наблюдений РМЖ соответственно (Тюляндин С.А., 2000; Громов Г.Б., 2007; Silva O.E., 2005; Kerlikowske K., 2007; Carmen G. A., 2009).

По данным В.В. Семиглазова (2002) агрессивная форма неинвазивного протокового рака (DCIS) в 72% случаев проявляется лишь очагами МКЦ, в 12 % – в сочетании с образованием, в 10 % – на фоне локальной тяжистости, в 6 % Rg-негативна; чаще локализуется в субареолярной зоне, клинически скрыта. Отечественные и зарубежные авторы считают визуализацию сгруппированных МКЦ не менее 10 обызвествлений размерами 0,1 – 1,0 мм на 1 см<sup>2</sup> ткани МЖ на маммограмме с характеристиками не ниже **BI-RADS – 4** достоверными признаками злокачественности (Веснин А.Г., Семиглазов В.Ф., 2001; Gulsrud Th., Nusoy H., 2001). Однако, сгруппированные МКЦ выявляются и при доброкачественных НОМЖ: при локальной форме склерозирующего аденоза, в олеогранулемах.

По данным Х. де-Насименту (2009) 56% всех доклинических РМЖ составляет инвазивный протоковый рак (ИПР), который на РМГ выявляется в виде образований до 1 см в диаметре с кальцинатами. В то же время, около 60% доброкачественных образований («удушенные» ФА, кисты, гамартомы) содержат в своей структуре обызвествления различные по форме и размерам (Абунагимов В.М., 2011; Абдураимов А.Б., 2013; Рожкова Н.И., 2016).

Трудности для визуализации образований малых размеров, участков локальной тяжистой перестройки структуры, а также микрокальцинатов при РМГ, даже при отсутствии фоновых диффузных или локальных патологических изменений и при невысокой плотности тканей МЖ объясняются особенностями получения изображения, которое является суммационным и плоскостным. По данным А.Б. Абдураимова с соавт. (2012), возможности визуализации поражений МЖ находятся в прямой зависимости от физических свойств составляющих

тканей: плотности и массы на единицу объема. Малый объем поражения вкупе с невысокой плотностью тканей вовлеченных в опухолевый процесс не позволяют получить четкую скиалогическую картину за счет практически равнозначного поглощения X-лучей измененным участком на фоне толщи и объема органа в целом.

Сложности дифференциальной диагностики при синдроме НОМЖ, особенно в пременопаузальном возрасте, приводят к необоснованному проведению биопсии, временным затратам на диагностику и отсроченности лечения, вызывая психологические стрессы у пациентов. По мнению различных авторов, от 22% до 35% ложноположительных (ЛП) результатов сопряжены с отсутствием данных предыдущих исследований. (Varas X., 2002; Gordon P.B., 2003; Graf O. et al. 2004; Kerlikowske K., 2005 и др.). В работах А. Evans, А. Wilson (2001), М. Rominger, С. Wisgickl (2012) указано, что при динамической РМГ признаки злокачественности выявлялись увереннее на 22%, чем при первичной скрининговой РМГ.

Стоит отметить, что отрицательная динамика в виде увеличения размеров НОМЖ при краткосрочном интервальном исследовании может наблюдаться как при РМЖ, так и при доброкачественных процессах. P.B. Gordon, L. Lanzkowsky (2003); J.A. Harvey, B.T. Nicholson (2009) указали на возможность роста образований в категориях **BI-RADS 2** и **BI-RADS 3** (ФА, кист) с увеличением объема до 6,9% в месяц, особенно у женщин в пременопаузе. E.L. Rosen et al. (2002) и K. Kerlikowske et al. (2005) отметили, что количество биопсий в категории **BI-RADS 3** по объективным рентгенологическим показаниям при выявлении интервальной прогрессии (42,5%) практически соответствует количеству биопсий, выполненных по предпочтению хирурга или настрою пациентки (40,4%).

Качество рентгенологической диагностики заболеваний МЖ во многом зависит от технического совершенства метода. При этом должны сочетаться высокоинформативность маммограмм и низкий уровень облучения (Корженкова

Г.П., 2009). Большое значение для улучшения качества маммограмм в диагностике заболеваний МЖ и в частности НОМЖ является стандартизация процесса, использование маммографической системы (экран-пленка, химические реактивы и проявочная машина) одной фирмы-изготовителя.

В последние десятилетия по данным Н.И. Рожковой (2008) развитие технического оснащения диагностической службы идет в направлении внедрения цифровой техники, которая позволяет добиться высокого качества изображения тканей МЖ разной плотности. Повышению диагностической эффективности способствует высокое пространственное разрешение и функция постпроцессинговой обработки полученных изображений.

В рандомизированных исследованиях Осло I и II отмечены равнозначные показатели специфичности аналоговой и цифровой маммографии (97% и 96,5% соответственно) и повышение чувствительности до 77,4% против 61,5%, при равнозначной положительной прогностической ценности (Young K. et al, 2003; Skaane P. et al., 2007).

E.D. Pisano et al. (2008) и K. Kerlikowske (2012) выявили превосходящую точность диагностики цифровой РМГ в выявлении РМЖ при обследовании женщин с рентгенологически плотными МЖ с одинаковой общей диагностической точностью.

Одним из преимуществ цифровых технологий в исследовании МЖ является возможность использования системы компьютерной автоматизированной диагностики – САД, что assisteрует рентгенологу при чтении маммограмм, распознавая микрокальцинаты и помечая области с наличием более 3-х микроотложений и малые фокусы уплотнений. Чувствительность методики, по данным Н.И. Рожковой (2013), составляет 85%. При этом, в исследовании А. Р. Дабагова (2009) отмечено, что в каждом четвертом случае поражения могли быть выявлены и без применения САД–технологии.

В последние годы, для диагностики объемных образований МЖ применяется методика томосинтеза МЖ (digital breast tomosynthesis – DBT), которая позволяет представить изображение МЖ в виде тонких срезов, каждые 0,5см железы с последующим преобразованием и реконструкцией в 3D формате и возможностью хранения и сравнения снимков в 2D синтетическом изображении.

Зарубежными авторами DBT уже сегодня рекомендуется к использованию при скрининге (Bernardi D. et al., 2014; Rafferty E., Durand M., 2016). По европротоколу при снимке в прямой проекции и выявлении повышенной плотности (ACR C-D) рекомендовано использование томосинтеза в косой проекции в рамках скрининговой программы (Ciatto S., Houssami N., 2013). В исследовании отечественных ученых (Солодкий В.А., Рожкова Н.И., Мазо М.Л., 2012; Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Якобс О.Э., 2014) томосинтез сравнительно с РМГ выявляет 84% ОО (против 80%); 15% ЛТ (против 12,5%), повышает качество дифференциальной диагностики заболеваний МЖ. По мнению А.Ю. Васильева с соавт. (2016) при подозрении на НОМЖ в Rg-плотных МЖ показано применение методики цифрового томосинтеза.

В обзоре о современных методах неинвазивной диагностики РМЖ В.Е. Гажонова с соавт. (2016) рекомендуют цифровой томосинтез в качестве дополнительного, уточняющего метода, т. е. в спорных клинических случаях, на этапе перед проведением биопсии. Однако, для применения DBT необходимо выявить прямые признаки РМГ-аномалии или хотя бы заподозрить наличие поражения, что на фоне плотных МЖ весьма не простая задача. Кроме того, цифровой томосинтез не повысил информативность РМГ в диагностике микрокальцинатов (МКЦ) (Солодкий В.А., Рожкова Н.И., Мазо М.Л., 2012; Гажонова В.Е., Ефремова М.П., 2016; Lei J., Yang P., Zhang L, 2014).

Таким образом, цифровые методики исследования МЖ безусловно повышают эффективность выявления поражений, однако представляют собой высокотехнологичную, наукоемкую и дорогостоящую область современной рентгенорадиологии, требующую значительных финансовых затрат, процесса

обучения специалистов, рентабельной и экономически эффективной эксплуатации оборудования.

Анализ технической оснащенности регионов РФ, представленный на конференции профессионального общества онкологов–маммологов и химиотерапевтов (RUSSCO) «Современный взгляд на проблемы профилактики, диагностики и лечения рака молочной железы» (Москва, 2014), осветил проблему обеспеченности диагностическим оборудованием для исследования МЖ регионов РФ. Отмечено, что порядка 70% регионов имеет достаточное количество диагностического оборудования: аналоговые аппараты для маммографии, и только около 12% регионов оснащены современными цифровыми комплексами для РМГ.

Среди других проблем, связанных с лучевой диагностикой патологии МЖ посредством маммографии, обсуждается ее лучевое канцерогенное воздействие на ткань МЖ. Воздействие радиации – известный фактор риска развития РМЖ. Величина поглощенной дозы радиации на ткань МЖ на современных маммографах обычно ниже 3 mGy, а доза радиации на щитовидную железу и другие органы вообще незначительная. Кроме того, риск радиационно-индуцированного РМЖ снижается с возрастом. В модели, основанной на предположении линейной зависимости риска РМЖ от дозы радиации, число смертельных исходов от радиационно-индуцированного РМЖ равнялось 10–50 на 1 млн. среди женщин старше 50 лет, прошедших 10–20 скрининговых процедур (IARC, 2002).. В целом, по мнению В.Ф. Семиглазова (2009), можно утверждать, что величина риска по сравнению с пользой скрининга крайне незначительна.

Развитие РМГ, расширившей возможности выявления малых НОМЖ, но так и не поставившей точку в сложном и порой жизненно важном диагностическом процессе, потребовало применения других доступных методик визуализации.

Исследование МЖ традиционно дополняется УЗИ, при помощи которого можно обнаружить опухоли, величина и плотность которых находится за пределами разрешения рентгенологического исследования. УЗИ метод выбора

при высокой плотности МЖ, позволяет проводить дифференциальную диагностику кистозных и солидных образований, выявлять внутрикистозный компонент, дает возможность оценить состояние протоковой системы в зоне интереса, не ограничивает число динамических исследований. УЗИ МЖ выполняется только на оборудовании с высоким разрешением: пространственным, контрастным, временным и сосудистым. Ультразвуковые аппараты последнего поколения оснащены специализированными малогабаритными высокочастотными датчиками (7,5 – 9 МГц), позволяющими получать изображения с высоким разрешением и лучшей контрастностью, нивелируя крупнозернистость, способную маскировать мелкие структуры органов и тканей. Исследование МЖ должно быть системным, полным и воспроизводимым.

Дифференциальная диагностика новообразований МЖ проводится на основании комплекса качественных и количественных ультразвуковых критериев, с учетом размера образования, по определенному алгоритму: серошкальное сканирование в В-режиме, цветное доплеровское картирование сосудов МЖ и объемного образования со спектральным анализом кровотока (Сандриков В.А., Фисенко Е.П., 2009). Для трактовки полученных данных при проведении УЗИ МЖ также используется система **BI-RADS**.

В исследовании Р. Skaane (2000) определены УЗ-признаки доброкачественности (NPV= 96%) для НОМЖ: круглая или овальная форма, параллельная ориентация, наличие псевдокапсулы; однородность эхоструктуры; анэхогенность. Увеличение размеров и количества образований при динамических УЗИ, появление неровности/прерывистости контура, изменение внутренней структуры и эхогенности, акустических эффектов за образованием, сосудистого рисунка расценивается как отрицательная динамика.

Необходимо отметить, что УЗИ имеет определенные ограничения в выявлении образований мене 6 мм на фоне жировой инволюции МЖ, опухолей ретромаммарной локализации, в железах большого объема (Громовенко Е.Ю. с

соавт., 2011; Birdwell B. et al, 2003; Burnside E., 2007; Zhi H., 2007); не визуализирует микрокальцинаты (Усова Ф.Н., Пак Д.Д., 2005; Itoh A., 2006; Jia X. et al., 2012) и РМЖ на фоне послеоперационных изменений (Тодуа Ф.И., Сванидзе Г.Ш., 2007); существенным недостатком метода является его операторозависимость (Корженкова Г.П., 2004; Заболотская Н.В., 2005).

В последние годы применяется новая, стремительно развивающаяся неинвазивная методика исследования МЖ с использованием ультразвуковой технологии – соноэластография, основанная на оценке плотности и эластичности тканей с изменением размера и жесткости поражения при компрессии в реальном масштабе времени (Nightingale K., Bentley R., 2002; Hoyt K., Rubens D.J., 2007). Однако, дифференциальная диагностика поражений одинаково высокой степени жесткости: участка фиброза и опухолевой инфильтрации, кисты с густым содержимым и солидного образования затруднена (Itoh A., 2006; Tanter M. et al., 2008; Barr R.G., 2012; Лесько К.А., 2014).

М.А. Шершнева (2016) в своей работе по дифференциальной диагностике узловых образований МЖ рекомендует применение ультразвукового исследования МЖ с автоматизированным объемным сканированием (Automated Breast Volume Scanner – ABVS), а в ряде случаев ОФЭТ-КТ. Зарубежные исследователи (Brem R., Tabár L., 2015; Giger M., Inciardi M. et al., 2016) отмечают, что применение методики ABVS, в сочетании с цифровой маммографией при высокоплотных МЖ повышает выявляемость РМЖ, но вместе с тем и увеличивается количество ложноположительных результатов.

По мнению многих авторов, РМГ и УЗИ являются взаимно дополняющими методиками на этапе лучевого исследования пациенток с НОМЖ; показано совокупное применение этих методик (Юрескул И.В., 2003; Заец М.В., 2012; Рыбникова Е.И., 2016; Al-Saadi W. I., Qader I. et al, 2016).

Для получения точных данных о размере патологического процесса, характере роста опухоли, локализации поражения, состоянии РЛУ при синдроме НОМЖ, классических диагностических методов исследования часто бывает

недостаточно, что диктует необходимость применения более высокотехнологичных и информативных методик исследования МЖ.

Одной из высокотехнологичных методик исследования МЖ является компьютерная томография (КТ), которая ранее применялась для определения степени распространенности патологического процесса.

А.К. Dixon, Т.К. Wheeler (1993) предложили применять КТ МЖ в сложных диагностических случаях, например, при рецидиве опухоли и локализации новообразования в ретромаммарном пространстве. Отмечено большое значение КТ в дообследовании больных для обнаружения метастатического поражения РЛУ аксиллярных и подключичных областей.

Первая отечественная работа по применению рентгеновской КТ для исследования МЖ появилась в 1997 г. Автор идеи, Н.Ф. Шишмарева отразила возможности метода в изучении структуры МЖ, где информативность в выявлении РМЖ составила 60 – 62%.

В настоящее время МСКТ–маммография с внутривенным контрастированием позволяет не только точно установить локализацию патологического процесса, но и с высокой долей вероятности судить о природе образования – доброкачественное или злокачественное. А.Б. Абдураимов, С.К. Терновой (2008) отметили, что достоверные признаки РМЖ получены только при контрастировании: пик контрастирования в венозной фазе (100%), удвоение денситометрических показателей в зоне поражения (100%). Кроме того, МСКТ позволяет четко интерпретировать характер роста и распространения опухоли: мультицентрический и мультифокальный, что чрезвычайно важно при планировании объема хирургического вмешательства. Авторы отмечают достоверность в обнаружении опухолей в ретромаммарном пространстве и оценки инвазии грудной мышцы. Поражение РЛУ, анализ состояния костных структур тел позвонков, ребер и легочной ткани в зоне исследования, дает возможность определять распространенность РМЖ по системе TNM не только в категориях Т и N, но и в категории M.

Чувствительность и специфичность МСКТ – маммографии с болюсным внутривенным контрастированием при злокачественных новообразованиях I стадии достигли 98,4 и 98,1%, в то время как таковые при РМГ составили 70,1 и 78,1%, а УЗИ – 70,8 и 82,6% соответственно (Терновой С.К., 2005; Абдураимов А.Б., 2013).

Из недостатков стоит отметить дозовую нагрузку (противопоказано у беременных) и обязательное использование контрастных средств (риск возникновения контраст-индуцированных побочных эффектов).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется в диагностике заболеваний МЖ с 1980 г. Развитие МРТ–технологий с подавлением сигнала от жировой ткани и применение быстрых методик сканирования МЖ с динамическим контрастным усилением способствовали разработке и классификации типов кривых накопления контрастного вещества характерных для доброкачественных и злокачественных образований МЖ. По данным отечественных авторов чувствительность современной контрастной МРТ в диагностике РМЖ составляет 88 – 100%, специфичность 83% (Качанова Т. Н. , 2000; Серебрякова С.В., Юхно Е.А., 2008; Mario J., Venkataraman S., 2015 ).

Для определения при МРТ–МГ доброкачественного или злокачественного поражения МЖ используется Геттингенская шкала оценки характеристик выявленных изменений (Фишер У., Баум Ф., 2009) с определением суммарной балльной составляющей и учетом типа плотности МЖ, с последующей интерпретацией в системе **BI-RADS**. «Злокачественный» тип накопления контрастного вещества в опухоли дает возможность, по данным С.К. Kuhl et al. (2005), М.О. Leach et al. (2005), диагностировать РМЖ на самых ранних стадиях. Однако, специфичность метода составляет 37 – 97% (Серебрякова С.В. с соавт., 2007). Локальное накопление контрастного вещества отмечается в ФА с малым количеством фиброзных тканей (1 – 15%), в ЛУ в стадии острого воспаления и гиперплазии, при локальной пролиферативной форме склерозирующего аденоза.

Кроме того, по данным А.И. Teifke et al. (2002), DCIS лишь в 50% случаев имеет злокачественный тип накопления, а в 5% не контрастируется.

Одним из основных недостатков МРТ–МГ с динамическим контрастированием является невозможность выявления микрокальцинатов. К техническим ограничениям МРТ–МГ относятся длительное время исследования, присутствие таких общих противопоказаний, как наличие у пациенток клаустрофобии, искусственных водителей ритма, кардиовертеров, инсулиновых помп, ферромагнитных сосудистых клипс.

Тем не менее, очень важно, что МРТ–МГ МЖ весьма эффективно выявляет злокачественные образования малых размеров у пациенток при С и D типах плотности МЖ. Достоинством метода является возможность визуализация раковых узлов в протезированной МЖ. Получение качественного многоплоскостного изображения МЖ, с возможностью оценки состояния аксиллярной области, ретромаммарного пространства и всех слоев грудной стенки, РЛУ, а также отсутствие лучевой нагрузки не ограничивающее количество динамических наблюдений, отражают значимую востребованность высоко информативной МРТ–МГ МЖ.

Однако на практике отмечаются значительные ограничения доступности применения МРТ–МГ МЖ. Это недостаточная оснащенность необходимым оборудованием лечебных учреждений; высокая стоимость исследования; технические особенности и требования к выполнению метода: МР-томограф, адаптированный для исследования МЖ, специализированный стол с апертурой и катушка (Breast Coil), использование контрастного препарата, длительность исследования. Отсутствие четко определенной группы риска для уточняющего диагностического исследования, в которой клинически и экономически было бы оправдано применение данного метода служит препятствием к широкому внедрению МРТ–МГ в диагностический алгоритм обследования пациенток с синдромом НОМЖ (Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009).

Внедрение современных методик томографической и планарной сцинтимаммографии, основанных на визуальной и количественной оценке накопления и распределения в ткани железы радиофармпрепарата (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ Технетрила, обладающего повышенной тропностью к клеткам опухоли, с определением индекса накопления РФП ( $> 30\%$ ), способствовали повышению информативности диагностики НОМЖ (Харченко В.П., 2007; Фомин Д.К., 2012). Чувствительность и специфичность однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ), по данным Т.Е. Демшиной (2008, 2010), в выявлении раннего РМЖ составляет 98,3% и 85,7% соответственно; а в оценке регионарного метастазирования 83,3% и 89,5%, что обусловлено применением РФП с высокой туморотропностью –  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Однако визуализация патологических изменений ограничена зоной сканирования, что не позволяет выявить отдаленные метастазы и, как следствие, стадировать опухолевый процесс.

В противоположность ОФЭТ-КТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) демонстрирует высокую диагностическую эффективность в стадировании злокачественных опухолей МЖ: чувствительность, специфичность и точность метода составляет в 91,6%; 95,4%; 93,7% соответственно (Труфанов Г.Е. с соавт., 2009). Однако, авторами отмечена низкая выявляемость малых форм РМЖ: чувствительность ПЭТ/КТ при T1 стадии на 16,7% ниже, чем при T2стадии (78,5% против 95,2%), что ограничивает возможности применения метода в диагностике НОМЖ.

Таким образом, широкий спектр лучевых методов исследования не обеспечивает 100% дифференциальной диагностики природы поражений при различных видах НОМЖ, что служит поводом для морфологической верификации выявленных изменений.

### 1.5. Морфологическая верификация НОМЖ

На современном этапе, по данным отечественной и зарубежной литературы, дооперационная дифференциальная лучевая диагностика доброкачественных и злокачественных изменений МЖ при синдроме НОМЖ, относящихся практически полностью к категории **BI-RADS 4, 5** (риск РМЖ от 2 до 95%), а в ряде случаев, и к категории **BI-RADS 3** (риск РМЖ не более 2%), завершается этапом морфологической верификации Корженкова Г.П., 2013; Mario J., Venkataraman S., 2015).

Гистологическое исследование тканей МЖ позволяет дифференцировать доброкачественную и злокачественную природу процесса, дает возможность на дооперационном этапе оценить прогноз РМЖ за счет определения в опухолевой ткани ряда прогностических факторов.

Основным методом получения материала для морфологического исследования в России по данным Г.П. Корженковой (2013) является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Однако, полученный цитологический материал в каждом третьем случае неинформативен и не позволяет получить гистоиммуногистохимические характеристики опухоли. Таким образом, проведение ТАБ возможно только при кистозном характере образования, установленном по данным УЗИ, и не может быть использовано в качестве надежного метода для верификации солидных образований.

Н.В. Понедельникова (2011) разработала алгоритм верификации НОМЖ в условиях рентгеносонаооперационного блока посредством тостоигольной биопсии, эффективность которой составила 75%. Малые размеры объемных образований, отсутствие УЗ-навигационного контроля при МКЦ снижают информативность метода; вероятность ложноотрицательного результата составляет 14,3% при неинфильтративных формах РМЖ.

С.С. Афанасьева (2013) определила эффективность Core-биопсии под Rg-контролем при УЗ-негативных НОМЖ в 83,7% случаев, в связи с техническими трудностями (небольшие размеры опухолей, глубокое расположение) и

морфологическими трудностями (особенности структуры опухоли: высокодифференцированный рак, папиллярный, скирр). В остальных случаях (16,3%) при наличии признаков рака целесообразна вакуумная аспирационная биопсия (ВАБ) или секторальная резекция МЖ. Специфичность ВАБ 100%, чувствительность – 93% при объемных образованиях, 83% при структурной перестройке и 96% – при микрокальцинатах. Метод вызывает минимум осложнений, имеет Rg-контрастный маркер в зоне интереса, облегчает интерпретацию изменений при последующих раундах исследований в динамике. Точность биопсии после подтверждается контрольным рентгенологическим исследованием.

Выполнение хирургической биопсии на протяжении многих лет являлось единственным способом получения патологической ткани для гистологического анализа. В настоящее время показаниями для открытой биопсии служат неинформативность данных предшествующих морфологических верификаций, несоответствие гистологической картины данным РМГ/УЗИ с достаточной степенью подозрительности поражения на малигнизацию, признаки «прогрессии» патологических изменений при динамическом наблюдении, предпочтения хирурга, требование пациентки. Чувствительность и специфичность данной методики приближается к 100%.

Для получения образцов тканей при НОМЖ диагностическая секторальная резекция проводится с использованием предоперационной разметки якорными иглами под рентгенологическим или сонографическим контролем и в 22% случаев сопровождается ошибочным удалением здоровой ткани, связанным со смещением локализационного зонда (Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009).

В соответствии с данными мировой литературы (Gutwein L.G., Ang D.N., 2011; Levin D.C., Parker L., 2012) до 6% женщин, с НОМЖ подвергают биопсии. Тем не менее, по мнению F. Burbank (2006) аномальные маммограммы требуют биопсии МЖ лишь в одном случае из пяти. Е.А. Sickles (2009) подчеркнул, что при биопсии НОМЖ на 1 случай РМЖ приходилось порядка 60 опухолей

доброкачественного характера. По данным Y. Kasahara et al. (2012), при анализе РМГ в возрастной группе 40-49 лет подозрение на РМЖ было высказано в 9,6% случаев, при встречаемости 1,5%, что увеличило количество инвазивных вмешательств. Авторами отмечено, что при выявлении локальных диспластических изменений категории **BI-RADS 3** (вероятно доброкачественные), было выполнено порядка 48% секторальных резекций, которые носили «санирующий» характер, что способствует уменьшению риска развития РМЖ.

С другой стороны, имеются сведения о том, что хирургические вмешательства на МЖ, как и любые травматические повреждения, сами по себе являются довольно серьезными факторами риска развития рака (Rigby J., Morris J., 2002; Loughran C., Keeling C., 2011). Результаты исследований 2007 пациенток, проведенные в 2003 – 2010 г.г. исследователями из Екатеринбурга (Абунагимов В.М., Демидов С.М., 2011) показали, что хирургическое удаление очагов пролиферации и дисплазии эпителия не обеспечивает полной профилактики рака МЖ, в связи с формированием после хирургической травмы очагов регенераторной пролиферации, которая неизбежно сопровождает всякий процесс заживления и может явиться пусковым механизмом для появления атипичных клеток.

Ретроспективное исследование женщин с НОМЖ, проведенное в Голландии (Pijnappel R., Peeters P., Holland R., Hendriks J., 2002), показало, что из 58% случаев лечебно-диагностических секторальных резекций МЖ, 45% выполнены не обоснованно (2/3 УЗ-негативных изменений, более 1/2 из которых МКЦ). Причинами столь агрессивной тактики являлась неверная трактовка скиалогических и соответствующих им морфологических характеристик МКЦ, отсутствие единого подхода к использованию дополнительных методик исследования и неверное категорирование НОМЖ.

Ненужные операции оказывают не только крайне неблагоприятный психоэмоциональный эффект, но и, по мнению М.А. Збицкой (2007), могут

повлечь за собой целый ряд осложнений (гематомы, инфекционные осложнения), а также оказывают отрицательное влияние на риск развития еще не выявленной опухоли. Кроме того, исследования J.T. Schousboe et al. (2011) показали, что излишние вмешательства имеют серьезное социально-экономическое значение: в результате большого количества ложноположительных результатов, влекущих последующие инвазивные и оперативные методики, снижается значимость маммографического скрининга.

Ранняя диагностика опухолей МЖ позволяет существенно оптимизировать лечение больных (Щенникова Т.И., 2013) за счет укорочения сроков госпитализации и нетрудоспособности (в связи с уменьшением объема операции), как следствие, ограничение числа пациенток со стойкой утратой трудоспособности и инвалидностью; снижения потребности в повторных восстановительных реконструктивных операциях и необходимости химиотерапевтического лечения, зачастую влекущего негативные последствия и осложнения.

Кроме того, по мнению Г.П. Корженковой, Б.И. Долгушина (2013), положительным результатом раннего выявления малых форм РМЖ является сокращение числа радикальных мастэктомий и уменьшение случаев психо-эмоциональной дезадаптации женщин на фоне органосохраняющего лечения благодаря повышению качества жизни. Однако, Г.П. Корженкова (2013) считает, что на сегодняшний день в России алгоритм обследования женщин с НОМЖ на дооперационном этапе четко *не определен*.

Применение дополнительных неинвазивных методик рентгенологического исследования МЖ, динамическое наблюдение через короткий интервал времени, использование методики томосинтеза, уточняющие методы исследования МЖ: МСКТ–МГ, МР–МГ с контрастированием помогают более точно определить принадлежность выявленных изменений к доброкачественному или злокачественному процессу (Нуднов Н.В., Новикова Е.В., 2017). Вместе с тем остается неясным выбор наиболее приоритетной методики уточняющей

диагностики при заболеваниях МЖ. Выполнение дополнительных неинвазивных методик рентгенологического исследования МЖ в доступной литературе носит необязательный, рекомендательный характер, без формулировки четких показаний, выделения достоверных критериев принадлежности к категориям системы **BI-RADS ACR** и соответствующих методических рекомендаций. Нет данных по оценке индивидуальной и совокупной информативности указанных видов исследования. Многообразие и схожесть сиалогических проявлений доброкачественных и злокачественных изменений, отсутствие единого, методически выверенного подхода к суммарной клинико-диагностической оценке данных, полученных с помощью различных способов визуализации, онкологическая настороженность пациентов, агрессивная позиция лечащего врача обуславливает значительное количество неоправданных биопсий, которые сами по себе являются фактором риска в развитии РМЖ (Иванов Н.В., Гришкевич В.И., 2005).

В дополнение к важности адекватного использования различных методов исследования в алгоритме диагностики НОМЖ, методов оценки и анализа изображения, по мнению У. Фишера (2008) и Н.В. Заболотской (2009), консервативные и инвазивные мероприятия должны быть согласованы с национальными и международными стандартами.

Диагностика НОМЖ, по нашему мнению, является сложной проблемой, которая может быть решена при последовательном применении клинического, лучевого и морфологического исследований, с постепенным увеличением степени инвазивности диагностических технологий.

В связи с выше изложенным, наша работа направлена на повышение эффективности диагностики НОМЖ с использованием арсенала доступных методов визуализации, стандартизации, оценки факторов риска, единой интерпретации выявленных изменений, для определения оптимального маршрута обследования, стратегии и тактики ведения пациентки.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Сеченовского Университета, на базе отделов лучевых методов исследования ЦКВГ (г. Москва) и ГКВГ (Голицыно).

### **2.1. Этапы обследования пациентов и характеристика обследованных лиц**

Представленный материал обобщает результаты сплошного исследования с этапным комплексным клиническим и инструментальным (РМГ, УЗИ с режимом доплерографии, МСКТ и МР-маммография) обследованием молочных желез (МЖ) 2680 женщин, выполненным в лечебном учреждении в/ч 74264 за период 2010г.–2015 г. (**табл. 1**).

Критериями включения в исследование были: пременопаузальный возраст, отсутствие жалоб на выделения из соска и пальпируемых изменений в МЖ, подозрение на наличие непальпируемого образования в молочной железе (НОМЖ) по данным стандартной РМГ.

Из нашего исследования исключены пациентки при наличии: жалоб на выделения из соска или при пальпируемых образованиях в МЖ, осязаемых при самоконтроле или выявленных при определении локального статуса МЖ, молодом возрасте и постменопаузальном периоде; при отказе женщины от обследования.

Принадлежность к пременопаузальному возрастному периоду определяли согласно критериям, разработанным Международным обществом по менопаузе по классификации климактерического периода, принятой на Всемирном Конгрессе по вопросам менопаузы в 2012 г. и обновленной в 2014 году (Harlow S.D. et al., 2012). Согласно данной классификации пременопаузальный период начинается в 42-47 лет и длится от двух до десяти лет, средний возраст наступления менопаузы 50 лет.

Таблица 1

**Методология и структура проведенного исследования**

<b>Этап</b>	<b>Объект и методика обследования</b>	<b>Методы исследования</b>	<b>Цель анализа</b>	<b>Объем наблюдения</b>
<b>I этап</b>	Скрининговое исследование МЖ	Стандартная РМГ	Выявление очаговых изменений МЖ размерами не более 15 мм (НОМЖ), и участков плотного Rg-фона МЖ	2680 женщин
<b>II этап</b>	Физикальное обследование женщин	Клинико-анамнестический	Отбор пациенток пременопаузального возраста; выявление ФР, отсутствие пальпаторных находок в МЖ	478 женщин с аномальными РМГ
<b>III этап</b>	Расширенная РМГ при сомнительных изменениях	Боковой снимок/прицельный с локальной компрессией	Подтверждение/исключение непальпируемых образований по данным дополнительных проекций и методик РМГ	478 женщин с аномальными РМГ: 33 – суммация; 37 – плотный фон 408 – НОМЖ
<b>IV этап</b>	Женщины с НОМЖ и плотным Rg-фоном МЖ	УЗИ с режимом доплерографии	Подтверждение данных РМГ, выявление скрытых поражений МЖ, оценка их УЗ-характеристик	313 УЗ-позитив. (включая 37 с плотными МЖ) 132 – УЗ-негатив.
<b>V этап</b>	Женщины с НОМЖ с неуточненными характеристиками по данным стандартной РМГ	Расширенный формат РМГ: – прицельный снимок – снимок с увеличением	Определение топика, прямых и косвенных критериев поражений, их категории, предикторов биопсии по данным расширенной РМГ	231 пациент
<b>VI этап</b>	Пациенты с разноречивыми данными РМГ и УЗИ; требующие уточнения; УЗ-негативные	МСКТ-МГ; МРТ-МГ	Выявление прямых достоверных критериев злокачественности трудно диагностируемых и УЗ-негативных поражений: < 5 мм, ЛТ, АП, МКЦ	28 женщин – МСКТ-МГ; 26 пациентов – МР-МГ
<b>VII этап</b>	Пациенты с диагностированными НОМЖ	Морфологическая верификация / по совокупности достоверных признаков	Определение нозологических форм поражений, гистологических типов ФА, ФКМ и РМЖ.	423 биопсии/ 22 по совокупности достоверных рентгеносонографических признаков
<b>VIII этап</b>	Материалы предыдущих этапов	- документальный, - аналитический, - статистический	Разработка алгоритма диагностики и показаний к биопсии/консервативной наблюдательной тактике	199 историй болезни; 246 – анализ РМГ, амбулаторных карт

## 2.2. Характеристика клинического материала

Среди всех рентгенологически обследованных женщин у 1172 патологии не обнаружено, у 1508 (55,0%) выявлены патологические изменения в структуре тканей МЖ. Из них в 1030 случаях (69,8%) поражения определялись как рентгенологически, так и клинически, что не являлось объектом интереса нашего исследования. После проведенного первичного рентгенологического обследования, по результатам стандартной РМГ, из общего числа обследованных у 478 женщин (17,9 %) при отсутствии каких либо жалоб и клинически определяемых изменений МЖ, диагностированы подозрительные на патологические поражения МЖ (**рис. 1**), включая 37 женщин (7,7%) с неблагоприятным высоким типом Rg-плотности МЖ. После применения дополнительных методик РМГ (боковые и прицельные снимки с локальной компрессией) изменения в МЖ не подтвердились и оказались «суммационными» у 33 женщин (6,9%), они также были исключены из нашего исследования.

Таким образом, после первого этапа рентгенологического обследования из 2680 обследованных женщин в наше исследование включены 445 (16,6%) женщин в возрасте от 42 до 50 лет (в пременопаузальном периоде) с доклиническими патологическими изменениями структуры тканей МЖ, выявленными только лишь при лучевом исследовании, интерпретированными как синдром НОМЖ. При этом у 423 женщин (95,1%) выявлены единичные (солитарные) НОМЖ, а у 22 пациенток (4,9%) определялось несколько непальпируемых поражений в МЖ (множественные НОМЖ).

У всех 445 пациенток (100%) был собран анамнез *vitae et morbi*, получены данные по менструальному статусу. Все женщины пременопаузального возраста, участвовавшие в нашем исследовании, наблюдались у врачей акушеров-гинекологов: им было проведено стандартное гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, в каждом отдельном случае установлены диагнозы согласно клинической картине.

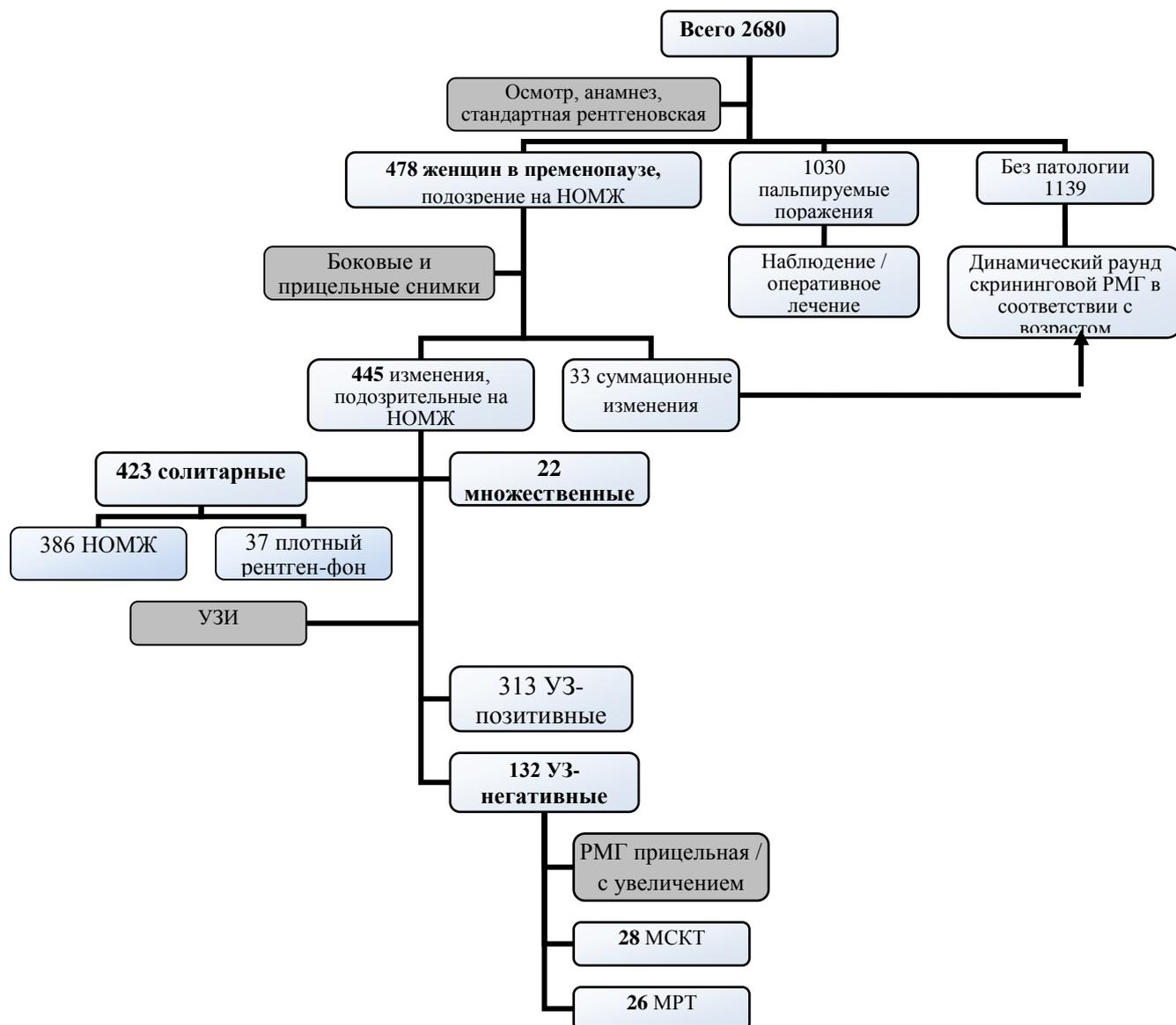


Рисунок 1. Схематическое отображение этапов отбора пациенток пременопаузального возраста с выявленными НОМЖ

На основании Приказа МЗ РФ №36 ан Приказ МЗ РФ № 154., согласно которому определены сроки скринингового маммографического исследования женщин 1 раз в 3 года в возрасте 39, 42, 45, 48, 51...75 лет, были сформированы три группы пациенток пременопаузального возраста: 42-44; 45-47; 48-50 лет. В зависимости от менструального статуса пациенток в данных группах определяли сроки физикального и инструментального обследования.

В первую группу (возраст от 42 до 44 лет) вошли 148 (33,3%) женщин, из которых у 120 менструальная функция была сохранена, у 28 – с различной

продолжительностью менструальных циклов (на 7 и более дней) в течение 6 месяцев – ранний пременопаузальный период). Обследование выполняли в первую фазу менструального цикла на 5 – 12 день от начала *mensis*.

Во вторую группу (возраст 45-47 лет) включили 169 (37,9%) пациенток. У 122 женщин менструальный статус соответствовал раннему пременопаузальному периоду, у 47 пациенток отмечались периоды аменореи с продолжительностью от 60 дней и более в пределах 10 циклов с момента первого измененного цикла – поздний пременопаузальный период. В третью группу (возраст 48-50 лет) отнесены 128 (28,8%) пациенток: менструальный статус 14 женщин соответствовал раннему, а 114 - позднему пременопаузальному периоду.

У женщин с преходящей аменореей физикальное и лучевое обследование выполняли с учетом данных УЗИ матки, при котором оценивали толщину эндометрия с ориентировочным определением фазы менструального цикла. По данным литературы (Marsden D.E. et al., 2001) нормальные значения толщины эндометрия, определяемые при УЗИ, у женщин в пременопаузе не превышают 5 мм. При выявлении патологических изменений эндометрия, миометрия, яичников – порядок ведения пациенток включал дополнительные лечебно–диагностические мероприятия согласно существующим на современном этапе рекомендациям (Радзинский В.Е., 2010; Приказ МЗ РФ №36ан от 2015 г.).

Все пациентки пременопаузального возраста имели нормальные или умеренно повышенные показатели индекса массы тела (ИМТ), что соответствовало значениям от 25 до 29. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, вышеуказанные численные значения ИМТ нами интерпретированы как норма (ИМТ = 25) и избыточная масса тела или предожирение (ИМТ = 25 – 30). Для расчета данного показателя мы использовали формулу Кетле: отношение массы тела в килограммах к квадрату показателя роста в метрах (WGO Global Guideline Obesity/эл.версия// [www.gastroscan.ru](http://www.gastroscan.ru)). Средний показатель индекса массы тела соответствовал 27,6 ед.

По анамнестическим данным у 358 из 445 женщин (80,4% ) выявлены изменения, предрасполагающие к развитию заболеваний МЖ – значимые факторы риска (ФР). Распределение значимых ФР в представлены на **рис. 2**.

Первичное рентгенологическое исследование МЖ выполнено 181 (40,7%) пациенткам. Для большинства пациенток – 264 (59,8%) – проведение рентгенологического исследования МЖ являлось динамическим: повторные раунды скрининга выполняли в соответствии со сроками последующего наблюдения после первичного скрининга, установленными в Приказе МЗ РФ № 36ан от 2015г.



Рисунок 2. Факторы риска патологии МЖ обследуемых женщин с НОМЖ

Распределение первичного и динамических раундов скрининга в зависимости от возраста пациенток с солитарными и множественными НОМЖ представлено на **рис. 3**.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании первичный скрининг в большинстве случаев (n = 112) выполнялся женщинам в возрасте 42 – 44 лет, но и более старшего возраста: 42 пациенткам в возрасте 45 – 47 лет и 27 обследуемым

48 – 50 лет. Первичным исследованием считали все случаи, когда, вне зависимости от возраста, достоверных данных о предыдущих рентгенологических исследованиях МЖ в виде рентгеновских изображений на любых носителях (твердые копии изображений, цифровой формат) или протоколов рентгенологического исследования МЖ представлено не было, несмотря на анамнестические данные о выполнявшейся ранее РМГ. Изменения, выявленные при первичном скрининге, считали *первично выявленными*. Изменения, впервые диагностированные нами при динамических раундах исследования, мы трактовали как *впервые выявленные*.

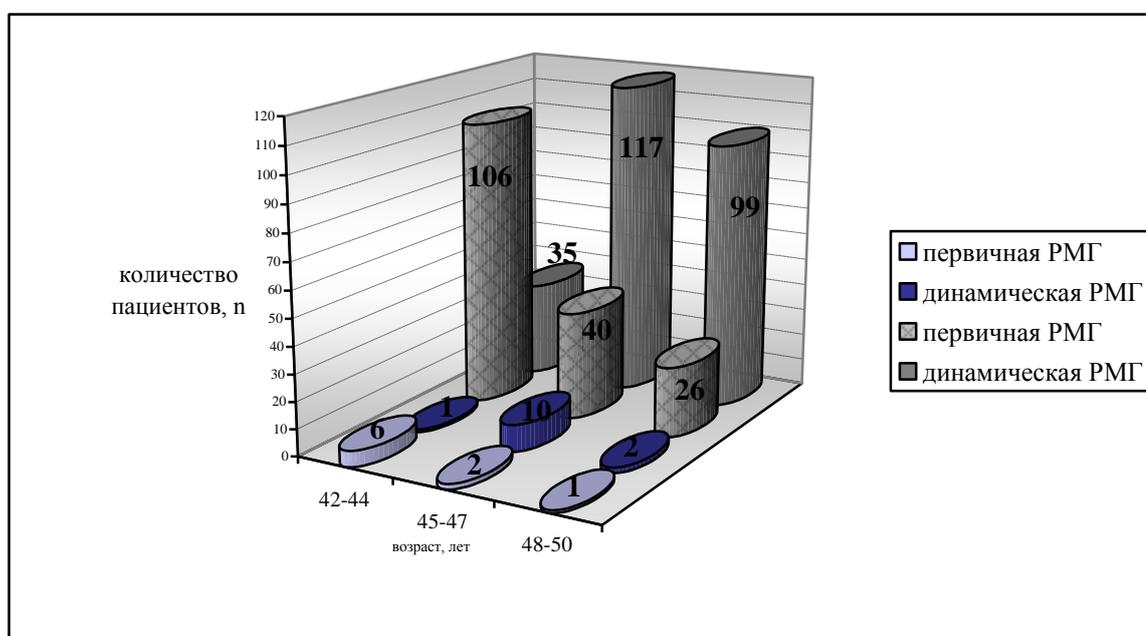


Рисунок 3. Выявляемость НОМЖ в разных возрастных группах при первичном и динамическом РМГ исследовании

Всем 445 пациенткам (100%) с подозрением по данным стандартной РМГ на НОМЖ выполнено УЗИ в режиме серошкального сканирования с доплерографией. Высокотехнологичные методики применяли для дифференциальной диагностики сононегативных НОМЖ. Из числа пациенток с солитарными поражениями МСКТ-маммографические исследования (МСКТ-МГ) нами выполнены 28 женщинам (6,3%). Методика магнито-резонансной маммографии (МР-МГ) применена в 26 случаях (5,8%). Морфологическая

верификация выполнена у 423 (94,8%) пациенток; 22 (5,2%) случая верифицированы по совокупности достоверных рентгеносонографических признаков.

Спектр выполненных лучевых и инструментальных диагностических методик при выявлении солитарных и множественных НОМЖ представлен в таблице 4.

Таблица 4

#### Спектр выполненных диагностических исследований

Наименование исследования	Количество пациентов, n	Удельный вес, %
Обзорная РМГ в стандартных проекциях	445	100
Рентгенография МЖ в боковой проекции	380	85,3
Прицельный снимок с увеличением в 1,8 раза	105	23,6
Прицельный снимок с локальной компрессией	86	19,3
Аксиллография	30	6,7
Предоперационная разметка	199	44,7
Стереотаксическая биопсия	59	13,3
УЗИ обеих МЖ и зон регионарного лимфооттока	445	100
Допплерография	313	70,3
Прицельное УЗИ	198	44,5
ТАБ по УЗ-контролем	119	26,7
Core-биопсия под УЗ-контролем	96	21,6
МСКТ-МГ с внутривенным контрастированием	28	6,3
МР-МГ с внутривенным контрастированием	26	5,8

### **2.3. Методы исследования**

На начальном этапе диагностический алгоритм комплексного обследования пациенток включал тщательный сбор анамнеза, клиническое обследование с обязательной пальпацией МЖ и зон регионарного лимфооттока для определения наличия или отсутствия пальпируемых уплотнений в железе и оценки их характеристик: плотности, подвижности, болезненности, смещаемости, связи с кожей и окружающими тканями.

#### **2.3.1. Сбор анамнеза**

У всех женщин, участвовавших в исследовании, в обязательном порядке были собраны подробные данные о возможных причинах, способствующих формированию патологии МЖ. Учитывали сведения о акушерско-гинекологическом статусе (заболеваниях матки и придатков, нарушениях менструального цикла), наличии травм и хирургических пособий на МЖ в анамнезе. Акцентировали внимание на жалобах со стороны МЖ (боль, выделения, наличие патологических изменений и очаговых образований, диагностированных ранее).

#### **2.3.2. Клиническое обследование**

Физикальное обследование выполнили всем пациенткам (100%) с НОМЖ с обязательным осмотром и пальпацией обеих МЖ и зон региональных лимфоузлов (РЛУ) подмышечных, надключичных, подключичных и шейных, которые проводили по общепринятой методике (В.Н. Серов, 1999; Е.Б. Кампова-Полевая, С.С. Чистяков, 2006) на 5 – 12 день от начала менструального цикла (МЦ), в положении стоя и лежа на спине, на правом и левом боку, с опущенными и поднятыми (заведенными за голову) руками. У пациенток с преходящей аменореей исследование проводили вне зависимости от МЦ.

### **2.3.3. Инструментальная диагностика**

Инструментальная диагностика, выполняемая на II-VI этапах исследования, включала лучевые методы визуализации: рентгеновскую маммографию (РМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) обеих МЖ (в том числе с доплерографией) и зон регионарного лимфооттока; МСКТ-МГ и МР-МГ, а также цитологическую и морфологическую диагностику при проведении биопсий под контролем РМГ и УЗИ.

Стандартную РМГ в соответствии с Приказом МЗ РФ № 36ан выполняли как первичную и основную методику исследования всем пациенткам (100%), так как возраст обследуемых нами женщин был старше 39 лет.

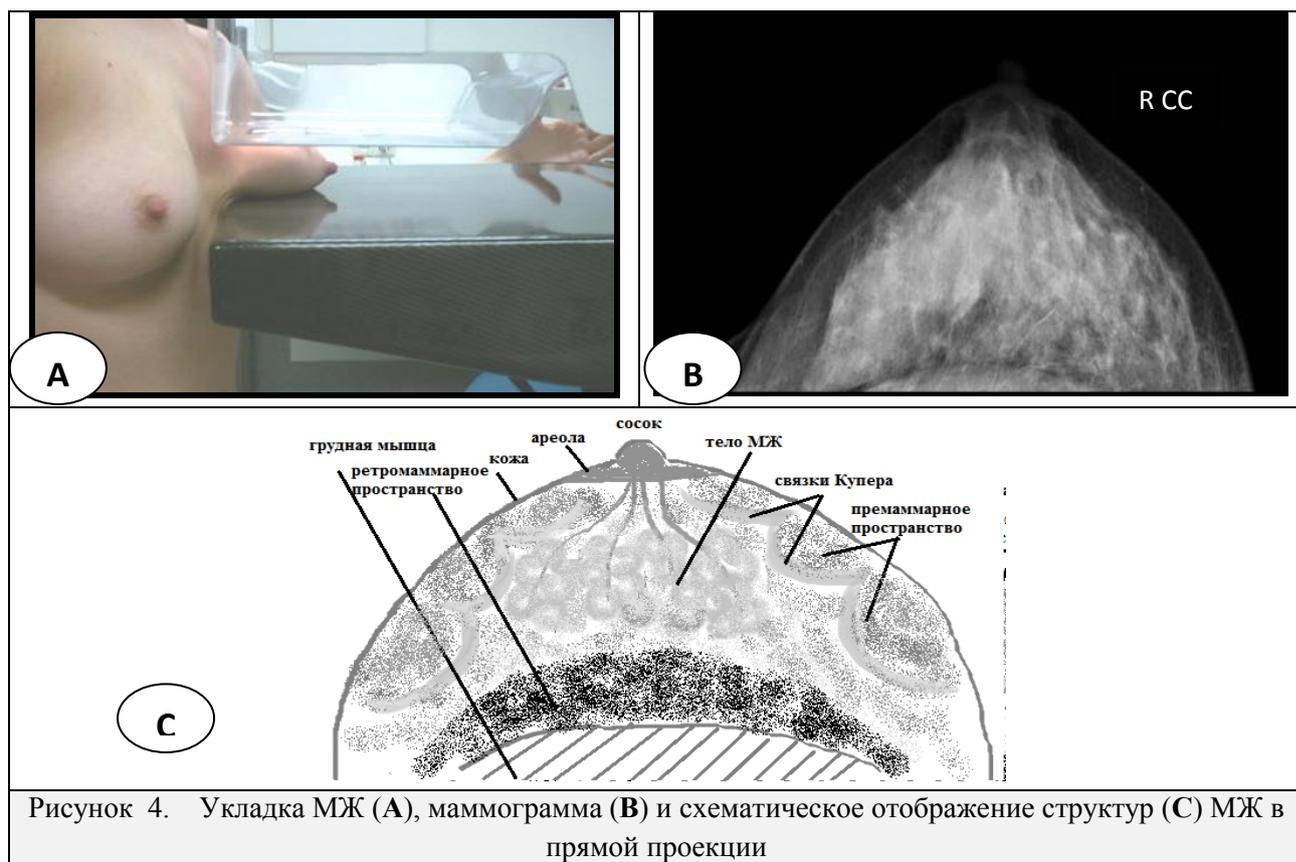
#### **2.3.3.1. Рентгеновская маммография**

Рентгеновские исследования проводили на маммографическом аппарате «Mammomat – 3000 Nova» (Siemens, Германия) с аналоговым или непрямым цифровым принципом получения рентгеновского изображения, с аппаратно-программным комплексом для прицельной маммографии и стереотаксической биопсии с окном рабочего поля 49 x 85 мм.

Для стандартизации выполнения маммограмм соблюдали ряд условий: правильную укладку МЖ; режим оптимальной компрессии; использование маммографической пленки, маммографических кассет со специальными усиливающими экранами и проявочной машины фирмы одного производителя.

Скрининговую РМГ обеих МЖ выполняли всем пациенткам стандартно в двух проекциях: прямой и косой (под углом  $45^0$ ) для получения максимальной информации о состоянии МЖ за счет захвата ретромаммарного пространства и подмышечной части МЖ.

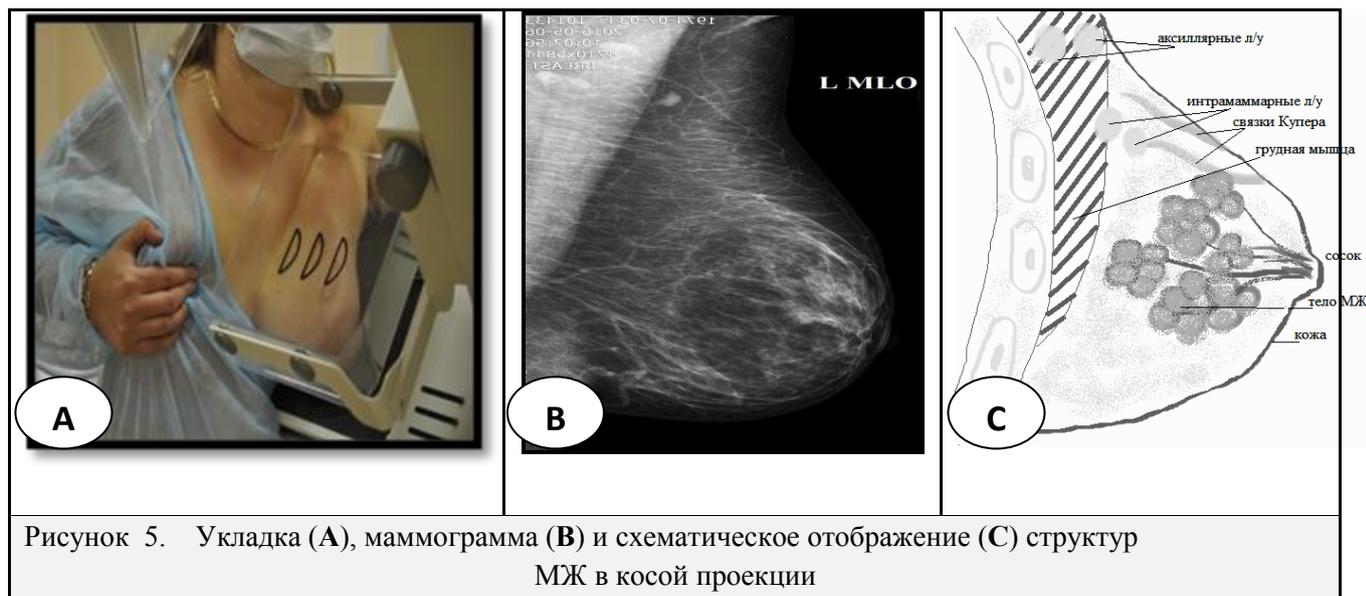
Правильно выполненная рентгенограмма в прямой проекции (**рис. 4**) позволяла визуализировать медиальные, центральные, субареолярные, латеральные отделы МЖ во фронтальной плоскости.



Снимки в косой проекции (**рис. 5**) обеспечивали полную визуализацию тканей МЖ, в том числе верхне-наружного квадранта, хвоста Спенса и подмышечной области, с возможностью адекватной оценки тканевых структур и основного лимфатического коллектора.

Во избежание формирования «слепых зон» на маммограммах, все проекции выполняли рентгенолаборанты при непосредственном участии врача-рентгенолога, который контролировал правильность укладки МЖ, степень ее компрессии и полного разглаживания кожных складок.

Экспозицию с функцией автоматического управления осуществляли в фазе задержки дыхания для исключения динамической нерезкости.



При просмотре маммограмм оценивали правильность укладки молочной железы, адекватность визуализации железистой ткани, отсутствие артефактов.

Протокол исследования включал оценку всех структур МЖ поквadrантно, по принципу «циферблата», с учетом зонирования рентгеновского изображения МЖ; для выявления мельчайших патологических изменений использовали специальную лупу с двукратным увеличением.

В протокол маммографического исследования включали отметку о выполненной методике и проекциях применимо к обеим МЖ; дозовой нагрузке (0,1 мЗв на 1 снимок); указание на отсутствие жалоб, менструальный статус, данные по локальному статусу и раунду скрининга.

В описательной части указывали симметричность и форму обеих МЖ, отсутствие деформаций; оценивали кожу, область ареолы и соска; подкожно-жировую клетчатку пре- и ретромаммарного пространств, сосудистый рисунок (локализацию, калибр и особенности хода венозных структур; наличие обызвествлений в проекции артерий); характеризовали железистый треугольник или тело МЖ с указанием преобладающей ткани в структуре и Rg-типа плотности по *ACR* (табл. 5).

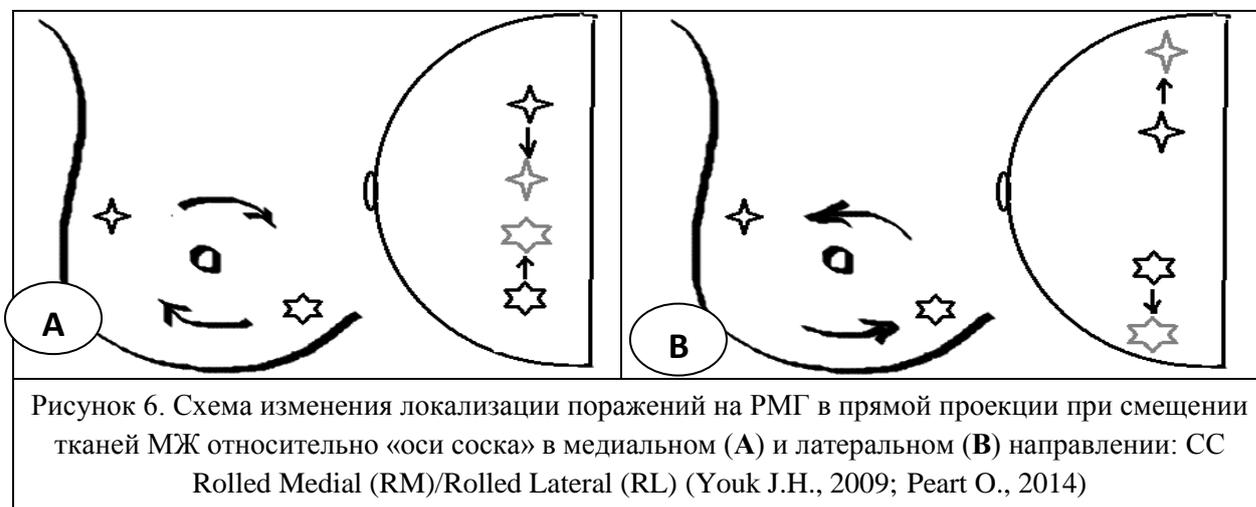
Таблица 5

**Типы плотности ткани МЖ на маммограмме (классификация ACR)**

Типы плотности ткани МЖ	Жировой ткани (%)	Железисто-фиброзной ткани (%)	Чувствительность для выявления РМЖ (%)	Размер образований (мм)	Диагностическая надежность
<b>A</b>	75	25	98	> 3	Очень высокая
<b>B</b>	< 50	25 - 50	90	> 6	Высокая
<b>C</b>	< 25	50 - 75	70	> 10	Ограниченная (дополнить УЗИ)
<b>D</b>	< 25	> 75	40 - 50	> 20	Ограниченная (УЗИ, КТ, МРТ)

Скиалогическую картину изменений МЖ интерпретировали согласно системе представления отчетов и классификации данных по лучевому исследованию МЖ Американской коллегии радиологов (ACR) – «*BI-RADS*».

У пациенток с неоднородной плотностью МЖ (С тип по ACR) с локальным (n = 22) или субтотальным (n = 60) доминированием железисто-стромального компонента в строении МЖ применяли методику с максимальной локальной компрессией для устранения эффекта наложения структур; в 32 случаях выполняли снимки в прямой проекции с небольшим смещением тканей МЖ относительно центрального луча: Rolled Lateral (RL) / Rolled Medial (RM) (Peart O., 2014) (рис. 6).

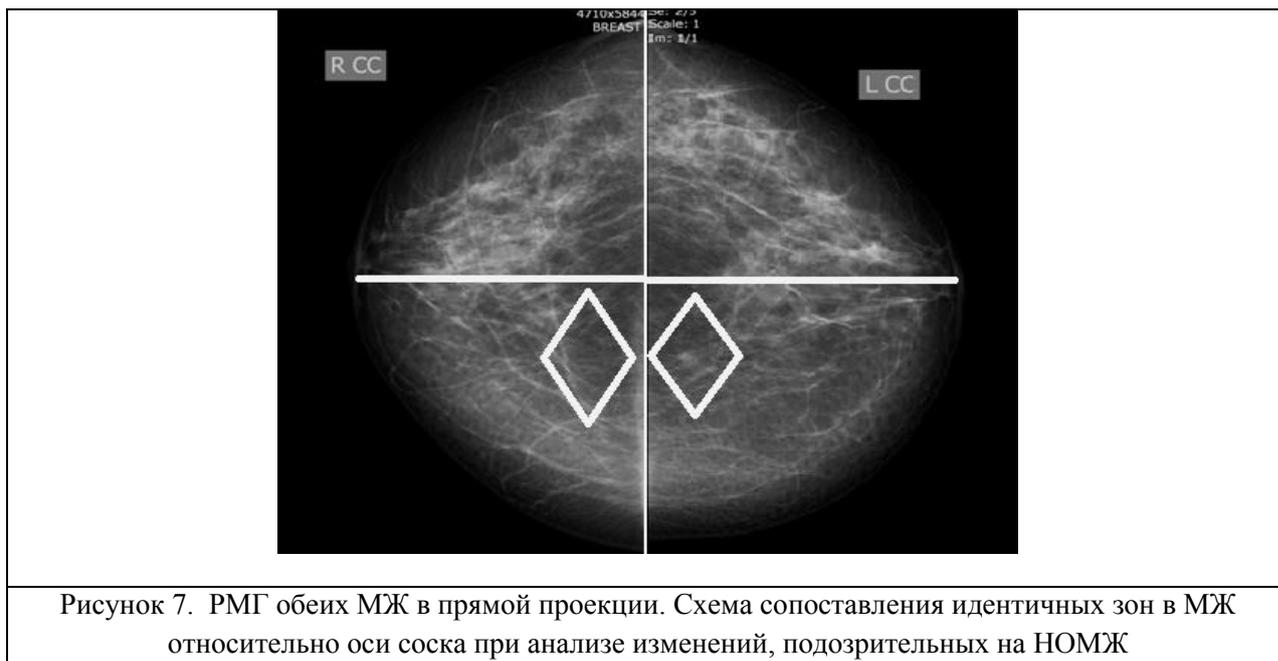


У женщин с преобладанием фибро-гландулярного компонента в строении МЖ на РМГ, занимающего более 2/3 периметра органа, что соответствовало D типу рентгенологической плотности ( $n = 37$ ), изменения классифицировали как категорию **BI-RADS – 0**; что требовало в обязательном порядке дообследования с применением УЗ-технологий.

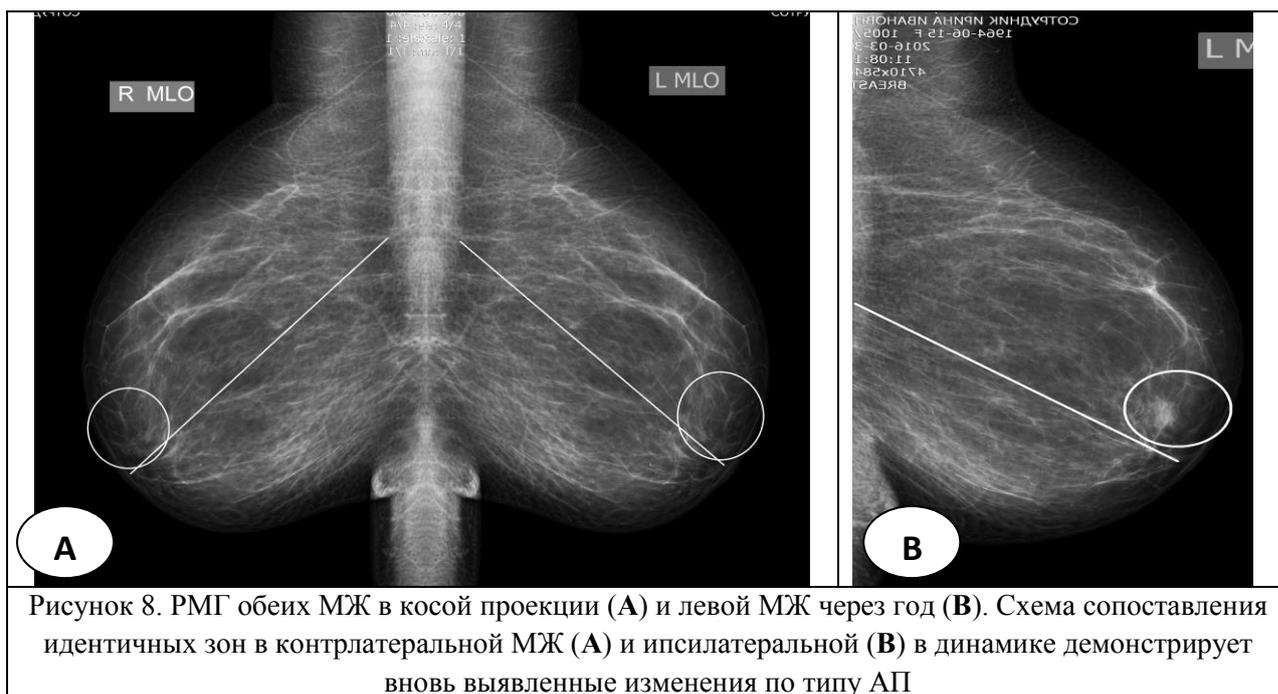
При интерпретации скиалогической картины в случае выявления НОМЖ мы оценивали:

- симптомы, отличающие истинные изменения от псевдо-поражений ткани МЖ при стандартной РМГ и в боковой проекции; изменчивость при локальной компрессии;
- симптомы, характеризующие выявленное поражение: оценка формы, контуров, плотности, структуры, размеров; локализация; наличие микрокальцинатов и их характеристики;
- симптомы, отражающие состояние окружающих тканей МЖ, с указанием типа деформации;
- симптомы, выявляемые при изучении характера сосудистого рисунка и зон регионарного лимфооттока: симметричность сосудов, их ход и калибр, выявление интрамаммарных или регионарных л/у и их характеристики (форма, размеры, контуры, плотность, структура).

Для подтверждения или опровержения наличия изменений выявленных при первичном скрининге, подозрительных на НОМЖ и визуализируемых только в одной проекции, мы применяли методику сравнительного анализа двух идентичных зон в обеих МЖ относительно оси соска (**рис. 7**). При повторных раундах скрининга вновь выявленные изменения, подозрительные на НОМЖ, оценивали не только в идентичных зонах обеих МЖ, но и на динамических снимках (**рис. 8**).

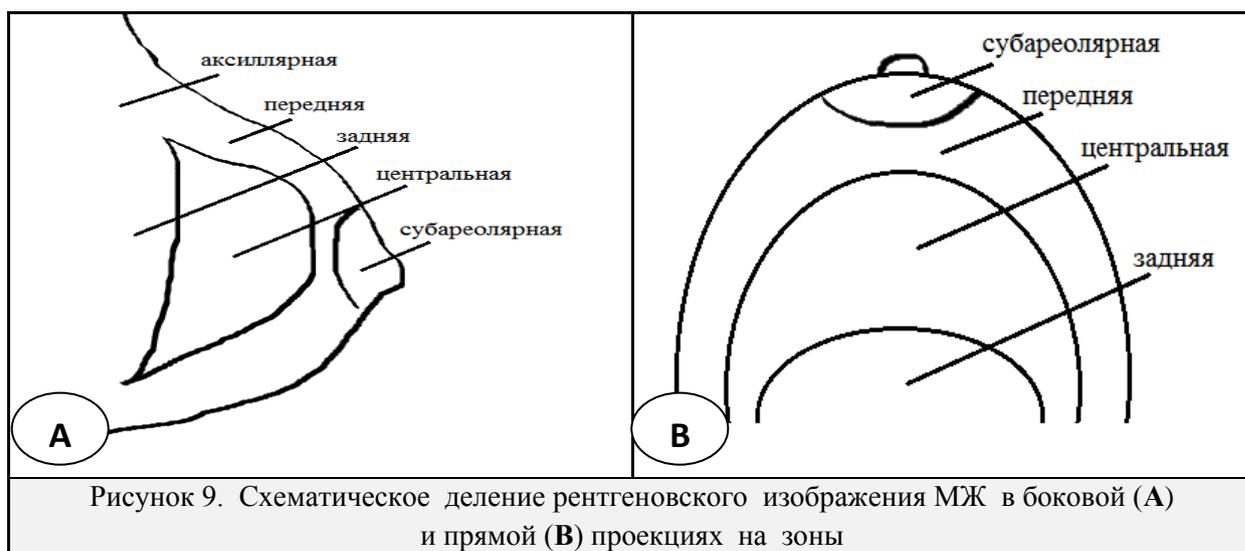


Осуществляли первичный анализ выполненных маммограмм в стандартных проекциях, на основании чего формулировали предположительную трактовку выявленных изменений. Затем применяли дополнительные методики РМГ: снимок компрометированной МЖ в боковой проекции (n=380), прицельный снимок зоны интереса с максимальной локальной компрессией (n=105) или прицельный снимок зоны интереса с прямым увеличением в 1,8 раза (n=86).



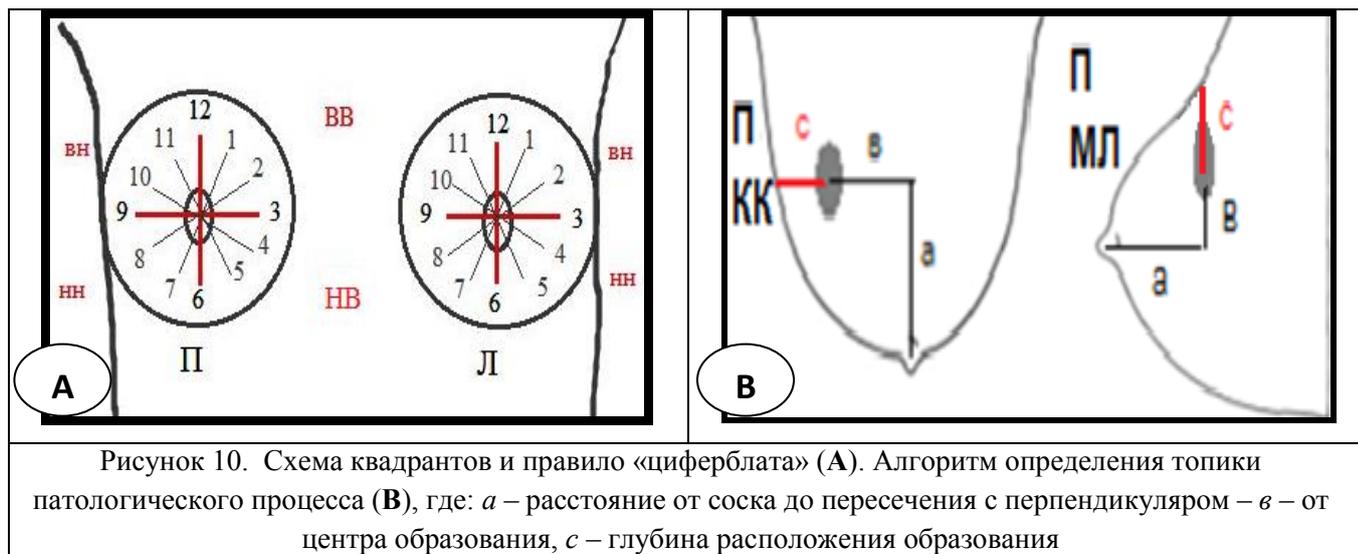
Определение локализации поражения выполняли посредством схематического деления рентгеновского изображения МЖ в прямой и боковой проекциях на зоны субареолярную, переднюю, заднюю, центральную и аксиллярную (**рис. 9**) и далее по правилу «циферблата», что нивелировало возможные случайные ошибки при указании поквadrантного расположения изменений (**рис. 10, А**). Подсчет глубины локализации поражения выполняли по стандартной методике (**рис. 10, В**): измеряли дистанцию от центра образования до соска и до ближайшего края контура кожи по линии расположенной под прямым углом, с указанием зоны расположения поражения.

При локализации патологических процессов в задней зоне МЖ, особое внимание уделяли топике поражений в зависимости от принадлежности к тому или иному «треугольнику тревоги» (**рис. 11**).

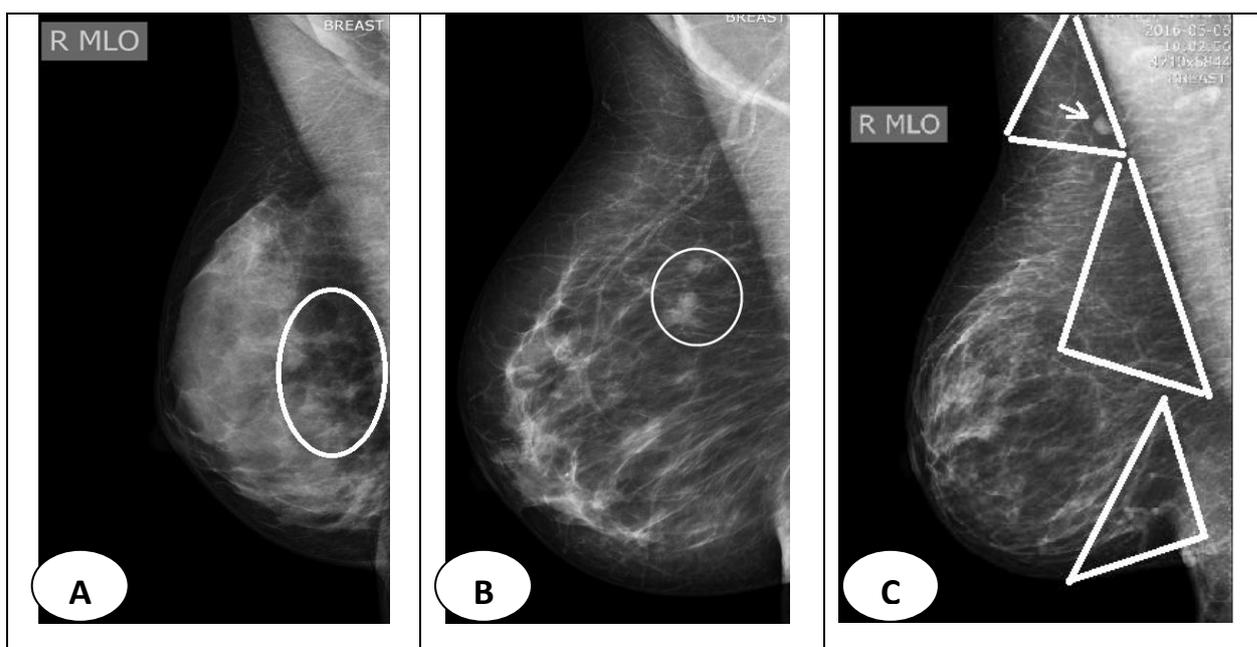


Уверенно обнаружив поражение, убедившись в отсутствии суммационных наслоений, имитирующих патологические изменения, проводили измерение размеров поражений, с определением показателей длинника и поперечника, а также передне-заднего размера в боковой проекции (в мм).

По результатам стандартной РМГ и дополнительных методик РМГ интерпретировали визуализируемые патологические изменения, уверенно оценив их принадлежность к определенной категории классификации.



Прицельные снимки зоны интереса с максимальной локальной компрессией применяли 105 пациентам: 101(22,7%) с солитарными и 4 (0,9%) множественных НОМЖ, при выявлении на стандартных РМГ уплотнений, образований или тяжистой перестройки структуры. Снимок выполняли в проекции с максимально информативной скиалогической картиной, обеспечивающей лучшую интерпретацию изменений с наименьшим эффектом суммации и наложения окружающих структур.



Методика выполнения прицельных снимков включала определение точной топографии патологических изменений по стандартным снимкам с измерением в мм отрезков, расположенных под прямым углом от центра поражения к соску и к коже с последующим нанесением маркером на кожу точки проекционной локализации изменений для установки компрессионного устройства.

Прицельные снимки зоны интереса с увеличением в 1,8 раз выполняли при визуализации скоплений микрокальцинатов после тщательного поквadrантного просмотра маммограмм на специализированном негатоскопе в условиях различной освещенности (максимальной и минимальной), ограничения поля просмотра при помощи специальных шторок, с использованием лупы с двукратным увеличением. Всего выполнено 86 снимков с увеличением.

Для правильной интерпретации скиалогической картины поражений МЖ нами применялся дифференцированный подход и широкий спектр рентгенологических исследований.

### **2.3.3.2. Ультразвуковое исследование**

На амбулаторном этапе всем пациенткам (100%) после осмотра гинеколога выполняли УЗИ малого таза для выявления возможных патологических изменений со стороны яичников и матки, для уточнения состояния и определения толщины эндометрия у больных с расстройством менструального цикла.

УЗИ МЖ в режиме серошкального сканирования в В-режиме выполнили всем пациенткам (100%), цветное доплеровское картирование сосудов МЖ при визуализации поражения применили у 291 больной (65,4%) с солитарными и у 22 (4,7%) с множественными НОМЖ.

Все исследования выполняли на оборудовании с высоким пространственным, контрастным, временным и сосудистым разрешением, на аппаратах экспертного класса «Aixploren Supersonic» (Super Sonic Imagine, Япония) и «Voluson 730 Expert» (GE, США). Специализированные малогабаритные линейные высокочастотные датчики (7,5 – 9 – 12 МГц)

позволили нивелировать крупнозернистость изображений, способную маскировать мелкие структуры органов и тканей (**рис. 12**).

Основными задачами УЗИ МЖ являлись дифференциальная диагностика кист и солидных образований, выявленных при РМГ, обследование рентгенологически плотных МЖ, определение состояния зон регионального лимфооттока.

УЗ-исследование у женщин с сохраненными *mensis* выполняли в первую фазу менструального цикла (на 5-12 день), при стойком отсутствии *mensis* в день обращения пациентки.

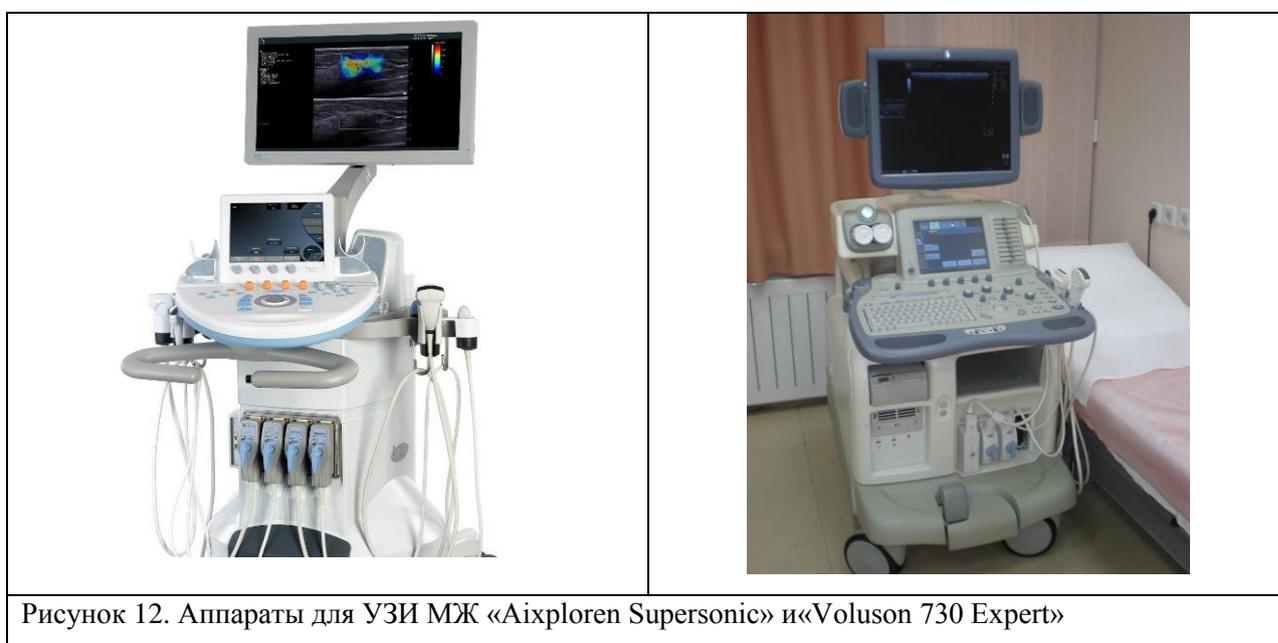
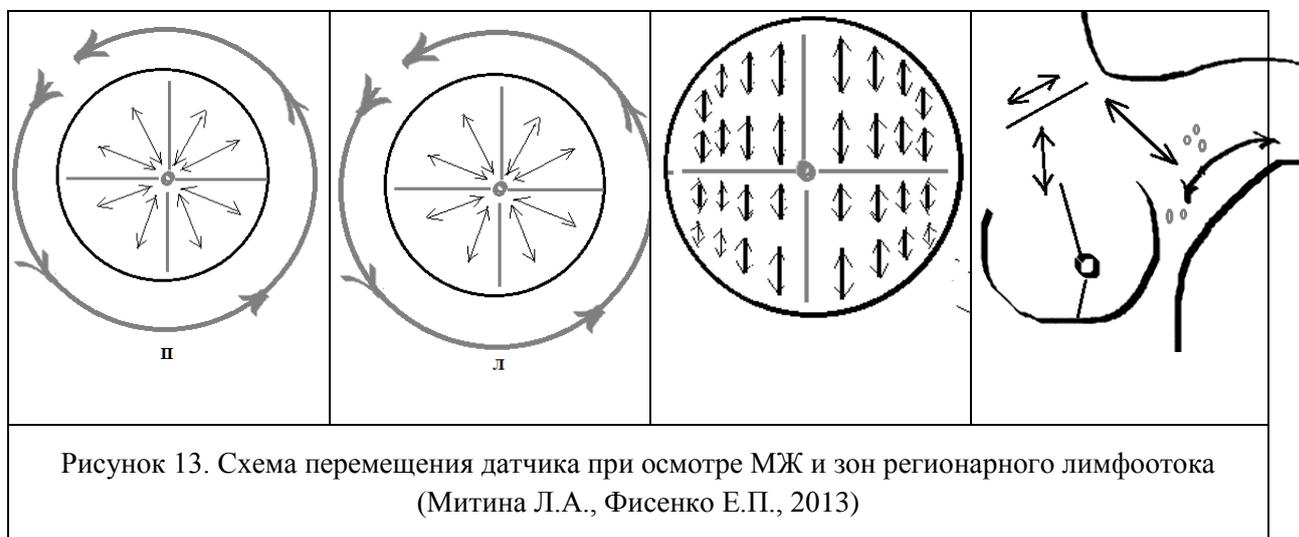


Рисунок 12. Аппараты для УЗИ МЖ «Aixploren Supersonic» и «Voluson 730 Expert»

Исследование МЖ выполняли системно и в полном объеме, в положении лежа на спине с заведенными за голову руками. Соблюдали единую последовательность осмотра МЖ: по часовой стрелке, с радиарным ходом датчика от соска к периферии, перекрывая соседние области, без излишней компрессии тканей, применяя прямые и косые сканы (**рис. 13**).

Завершали исследование осмотром подмышечной, подключичной, надключичной и передне-грудной зон согласно схеме (Митина Л.А., Фисенко Е.П., 2013). Для осуществления принципа воспроизводимости выполняли и

сохраняли снимки зоны патологических изменений в В-режиме и при доплерографии, не менее чем в двух ортогональных плоскостях.



В протокол проведения УЗИ включали определение УЗ-типа строения МЖ и соответствие возрасту и менструальному статусу пациентки. Затем оценивали послойно все структуры и ткани МЖ: кожу, подкожно-жировую клетчатку, паренхиму, фасцию большой грудной мышцы, грудную мышцу, регионарные лимфатические узлы. В пременопаузальном периоде кожа визуализировалась в виде гиперэхогенной линии толщиной от 2,0 до 4,0 мм. Определяли хорошо выраженный подкожный жировой пласт в виде округлых гипоэхогенных структур по типу жировых долек, толщина слоя железистой ткани была вариабельна в среднем  $8,4 \pm 1,6$  мм в виде гиперэхогенных структур, чередующихся с участками гипоэхогенного жира.

Во 2 фазе менструального цикла на этом фоне определяли изображения гипоэхогенных структур млечных протоков. Часто в ретромаммарном пространстве визуализировали жировую ткань в виде гипоэхогенных включений. Дифференцировали связки Купера в виде разнонаправленных гиперэхогенных тяжей и фасцию большой грудной мышцы. При визуализации образования определяли его размер, локализацию (рис. 14) пространственную ориентацию, границы, контуры, капсулу, эхогенность, эхоструктуру и наличие акустических эффектов за образованием. Кроме того, определяли состояние сосудистого

рисунка ткани МЖ в образовании, выявляли участки паренхимы с локальным усилением сосудистого рисунка.

Для УЗИ идентификации выявленных при РМГ объемных образований использовали дифференциально-диагностические критерии, предложенные Фисенко Е.П. (2013), согласно которым дескрипторами доброкачественности образований были: параллельная ориентация, ан- и гипоехогенная однородная структура, четкие ровные края, аваскулярность.



Для трактовки полученных данных при проведении УЗИ МЖ мы также использовали классификацию по системе **BI-RADS**, согласно которой выделяется 6 категорий изменений. Категоризация изменений **BI-RADS – 4** и **BI-RADS – 5**, несоответствие данных, полученных при УЗИ и РМГ определяли показания для обязательной морфологической верификации выявленных изменений.

### 2.3.3.3. Методика проведения биопсий под контролем РМГ, УЗИ

В нашем исследовании все случаи НОМЖ были верифицированы: 423 (95,1%) морфологически и 22 по совокупности достоверных данных рентгеносонографии. Материал для морфологической верификации получали методами тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), толстоигольной (Core)

и эксцизионной биопсии посредством секторальной резекции (СР). Предпочтение в выборе методики для получения материала из зоны интереса определяли в соответствии с рекомендациями, представленными в виде алгоритма (рис. 15).

Верификацию жидкость-содержащих образований (кист) осуществляли под контролем сонографии посредством тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) тонкой иглой при помощи обычного шприца объемом 20 мл (рис. 16).

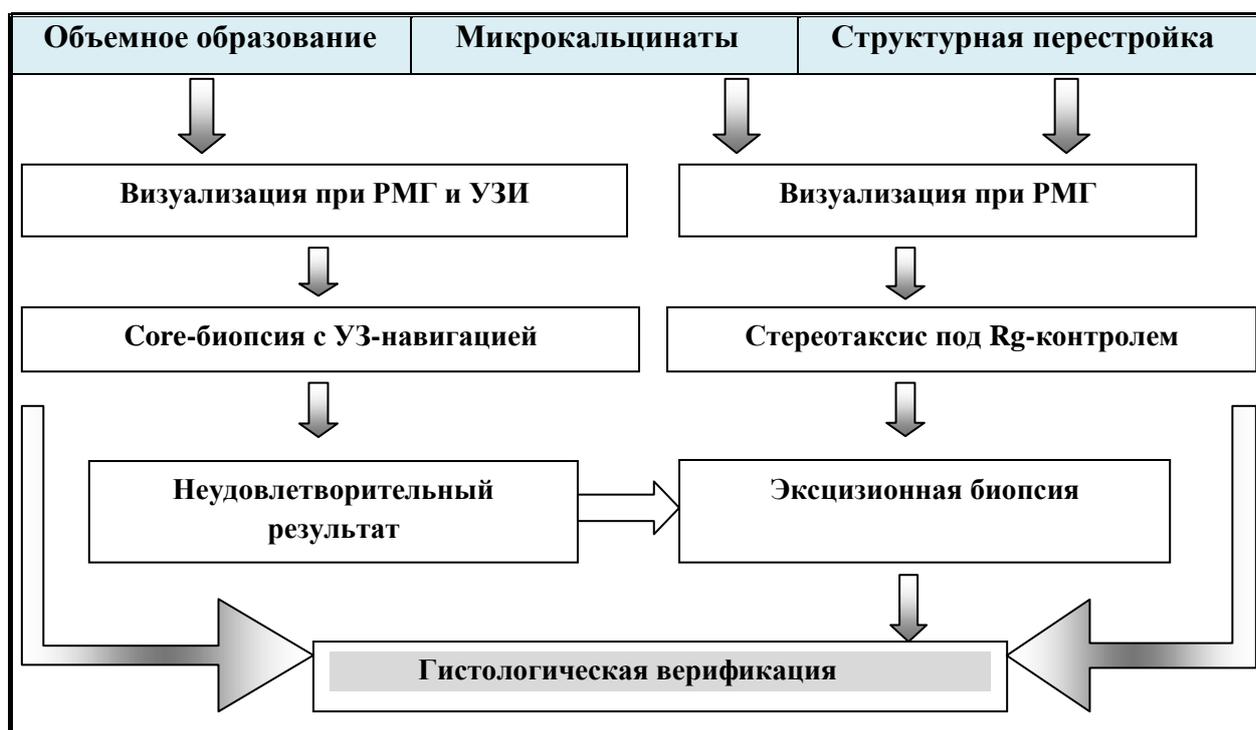
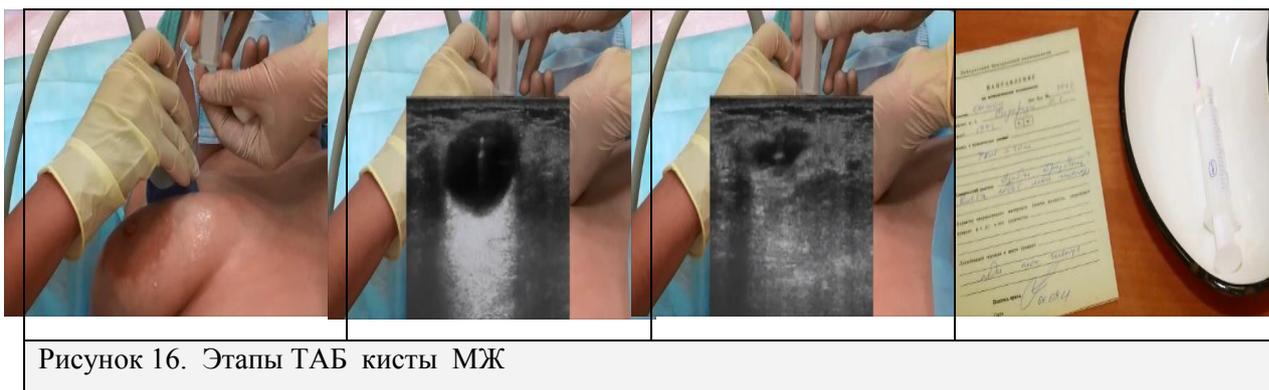


Рисунок 15. Алгоритм обследования пациенток с непальпируемыми новообразованиями молочных желез (Понедельникова Н.В., 2011)

Методика выполнения заключается во введении пункционной иглы в полость образования с аспирацией содержимого для последующего цитологического анализа. Всего выполнено 139 манипуляций при участии специалиста кабинета УЗИ и хирурга-онколога. Из них 101 ТАБ выполнена при солитарных и 38 при множественных поражениях.



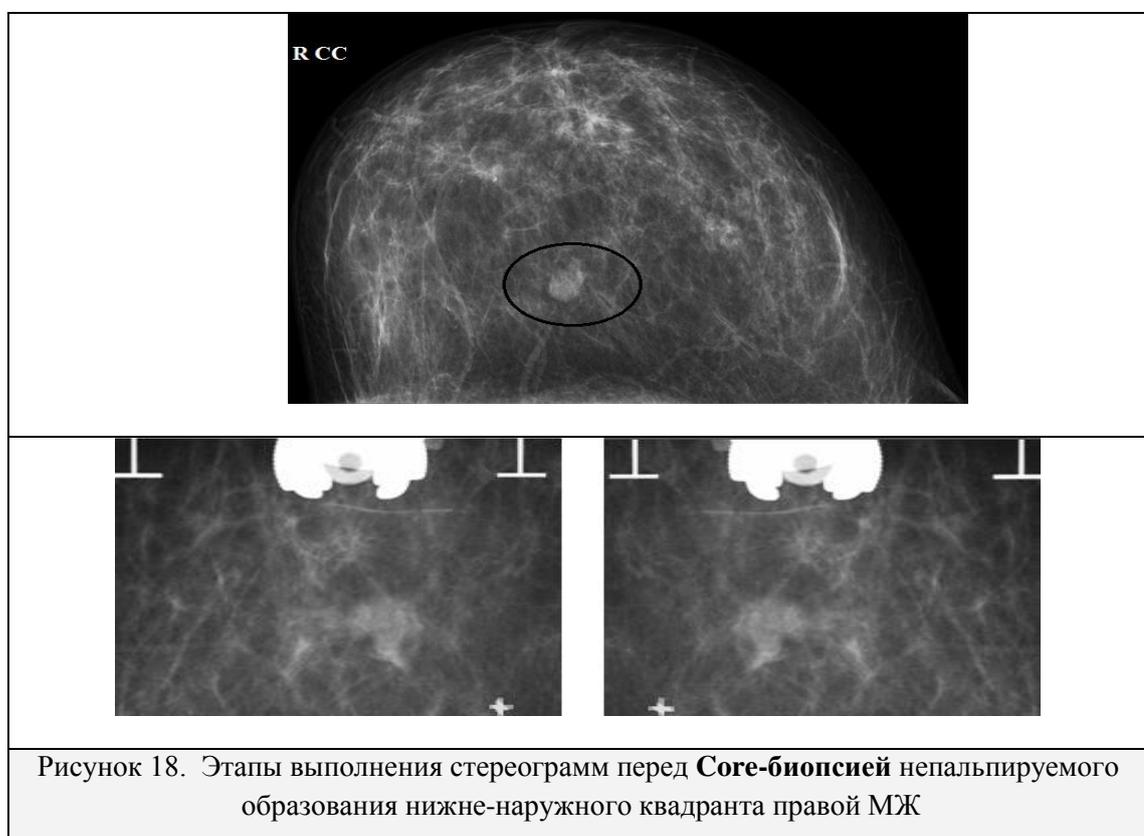
Цитологический материал доставляли в патологоанатомическое отделение в ближайшие сроки после его взятия, где готовили мазки с окрашиванием по методу Романовского, без их предварительной фиксации, с высушиванием на воздухе.

Для получения тканевого материала при выявлении образований или участков с нарушенной архитектоникой, подозрительных на РМЖ, применяли методику толстоигольной биопсии (Core-биопсии). Получение материала для гистологического исследования осуществлялось автоматическими пружинными пистолетами с режущим механизмом (рис. 17). При применении сонографического контроля, биопсию выполнял хирург в кабинете УЗИ с помощью биопсийного пистолета системы Bard «MAGNUM 15/22-mm».



Для успешного проведения УЗ-биопсий соблюдали важные условия: направление линии хода биопсийной иглы совмещали с осью патологического поражения под углом 30 – 45°. Применяли иглы с наружным диаметром в 16 G (1,6 mm). Направление хода иглы четко параллельно грудной стенке, на глубину расположения образования, с учетом автоматического выдвижения желобка при активизации режущей канюли.

Стереотаксическую биопсию под рентгеновским контролем осуществляли при выявлении скопления МКЦ, локальной перестройки структуры и ОО малых размеров, которые не определялись при УЗИ. Манипуляцию выполняли врач-рентгенолог в кабинете для РМГ (рис. 18). После предварительного расчета локализации поражения по данным прямой и боковой маммограмм с отметкой маркером проекционного расположения зоны интереса на коже МЖ, выполняли обработку операционного поля, инфильтрационную анестезию с последующим надрезом кожи протяженностью около 10 мм.

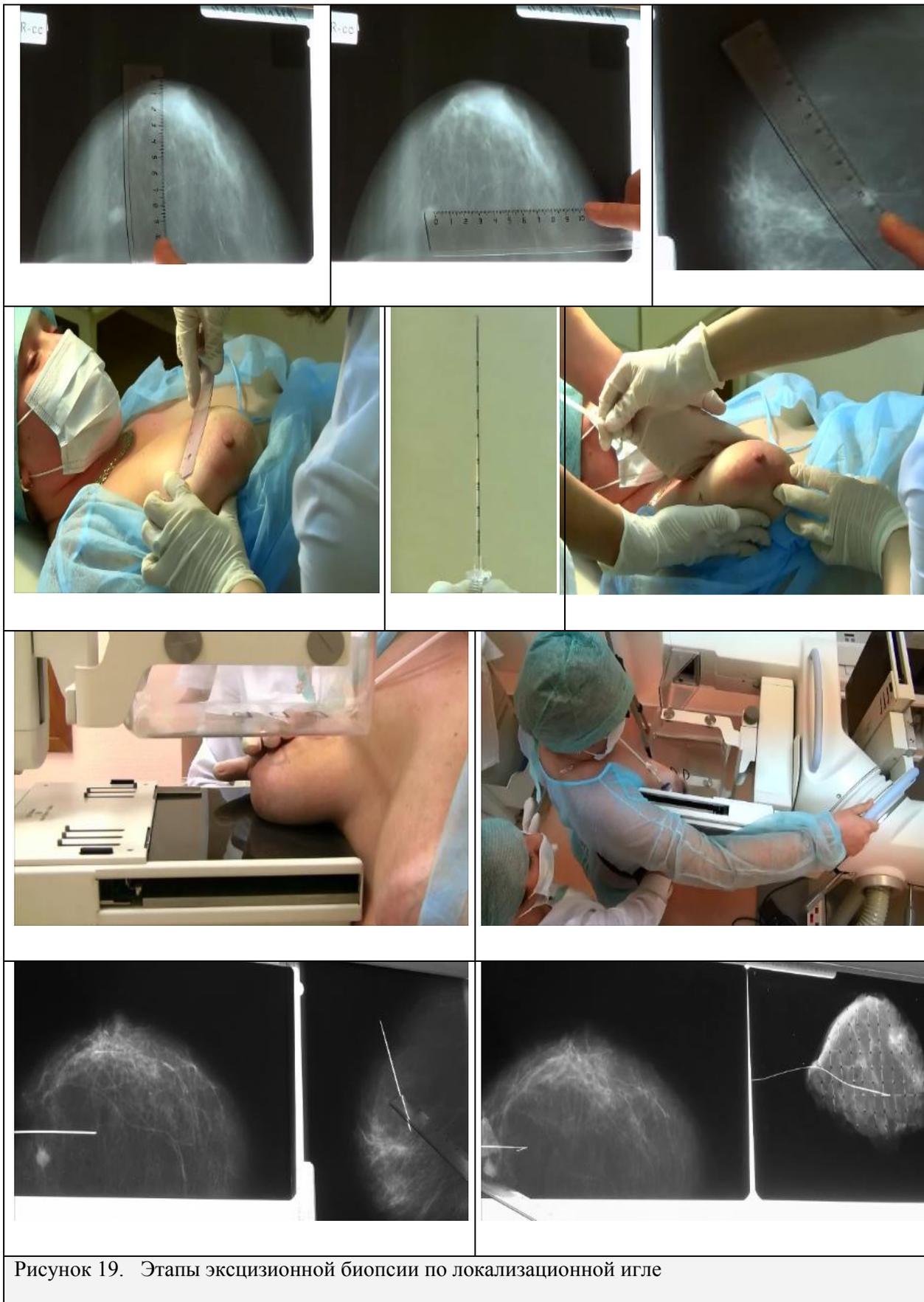


Применяли вертикальную приставку, оснащенную мануальной Rg-навигацией. В основе методики – принцип действия рентгеностереометрии. Через окно в компрессионной пластине производили два снимка с наклоном трубки  $\pm 10^\circ$  (стереопара). Рассчитывали координаты по трем осям координат X, Y, Z с определением глубины поражения. После того, как полученные данные отобразятся на дисплее биопсийной приставки, производили установку всех параметров на ноль. Погрешность по каждому из параметров при точной ручной установке данных, не превышала 0,1 мм. Перед взятием образца ткани контролировали положение иглы на стереоснимках. Затем выполняли биопсию с получением столбика ткани длиной 15 мм и толщиной до 1 мм в количестве от 2 до 4, с последующим ее извлечением из места пункции.

Всего в нашем исследовании выполнено 153 Core-биопсий: под УЗ-контролем – 96 (62%) и под Rg-навигацией – 57 (38%); из них 151 манипуляция при солитарных и 2 при множественных НОМЖ. При неинформативности результатов Core-биопсии у 36 пациенток и еще 29, отказавшимся от Core-биопсии, выполнили хирургическую (эксцизионную) биопсию (ЭБ).

При проведении Core-биопсии, достаточным считали объем материала в виде 3 – 4 столбиков ткани длиной порядка 15 мм, которые помещали в специализированные емкости с 10% раствором нейтрального формалина. Далее в патологоанатомическом отделении готовили блоки препаратов – фрагменты биоптата, специально обработанные и залитые в парафин. Результаты оценивали на световом микроскопе количественно и качественно.

Для выполнения хирургической биопсии нами применялась методика внутритканевой маркировки НОМЖ под контролем РМГ перед оперативным вмешательством – секторальной резекцией (**рис. 19**). Всего выполнили 199 секторальных резекций (197 при солитарных и 2 – при множественных НОМЖ).



Техника выполнения ЭБ заключается в определении локализации поражения относительно соска; введения разметочной иглы с маммографическим контролем ее положения в 2-х проекциях: прямой и боковой; освобождением и фиксацией «якорного» мандрена, рентгенографией удаленного сектора МЖ на интраоперационном этапе.

В нашем исследовании у 31 пациентки с подозрением на РМЖ морфологическую верификацию проводили при помощи ЭБ, после выполнения предоперационной разметки под рентгенологическим контролем. Материал, полученный посредством ЭБ, после рентгенографии удаленного сектора, доставляли в патологоанатомическое отделение с соответствующей маркировкой и направлением (**рис. 20**).

Операционный материал маркировался хирургом, с использованием принципа разнотипного прошивания лигатурами верхнего и наружного контуров удаленного сектора МЖ с описанием принадлежности вида шва определенному краю препарата для уточнения локализации опухоли и последующего сравнения с данными предоперационного обследования. Материал фиксировали в забуференном нейтральном формалине в течение 20 – 24 часов, но не более 48 часов. Время от момента иссечения ткани до начала фиксации не превышало 30 мин. Препарат разрезали на всем протяжении со стороны фасции перпендикулярно к коже на пластинки с шагом 0,5 – 1,0 см.

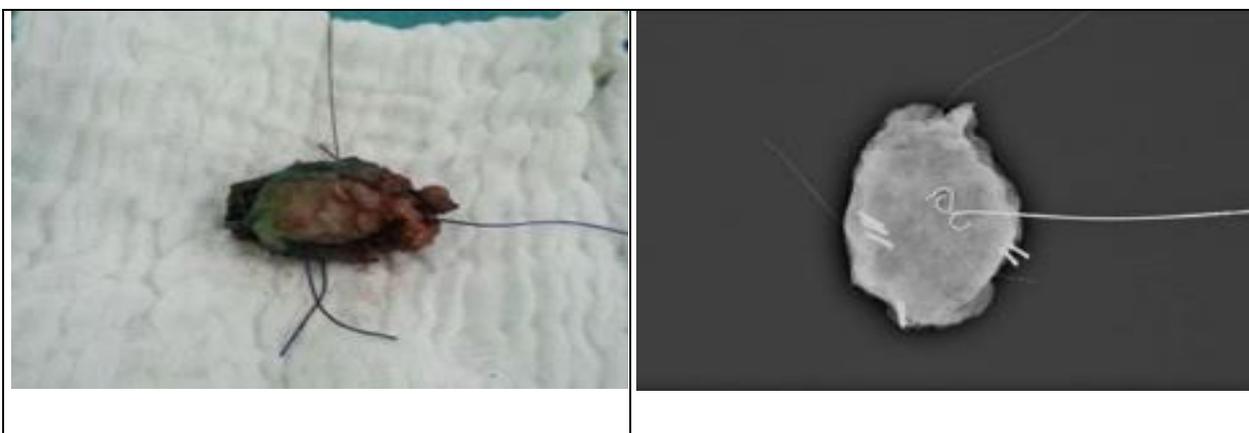


Рисунок 20. Фото и фрагмент рентгенограммы маркированного операционного материала после выполнения эксцизионной биопсии НОМЖ по локализационной игле (ЕМС, 2013)

Исследования выполняли с целью морфологической верификации диагноза. При выявлении РМЖ определяли его гистологический вариант и степень дифференцировки. Кроме того, полученный материал использовали для выполнения дополнительных иммуногистохимических исследований.

#### **2.3.3.4. МСКТ – маммография**

МСКТ - маммографию выполнили 28 пациенткам (6,3%) с солитарными НОМЖ. При выявлении множественных НОМЖ данная методика в нашем исследовании не применялась, так как трактовка всех изменений проводилась по данным РМГ и УЗИ и, в нашем случае, не вызывала затруднений. Исследование проводили на мультиспиральном компьютерном томографе Siemens Somatom Sensation с использованием способа компьютерной томографической диагностики РМЖ с применением внутривенного контрастирования.

Показаниями к МСКТ-МГ были: дифференциальная диагностика сононегативных НОМЖ, разноречивые данные РМГ и УЗИ в интерпретации поражений, определение характера роста доклинических форм РМЖ и распространенности патологического процесса для выбора методики оперативного вмешательства. Предпочтение отдавали пациенткам в возрасте 48-50 лет с инволютивным типом Rg-плотности тканей МЖ, когда радиочувствительность тканей МЖ не так велика. В 20 случаях уточнения характеристик требовали МКЦ, в 4 случаях АП с гиперваскуляризацией по данным УЗИ. Остальные 4 случая – дифференциальный диагноз сононегативной ЛТ у 4 женщин в возрастной группе 45 – 47 лет на фоне инволютивного типа плотности МЖ.

Протокол МСКТ – маммографии: положение пациентки – лёжа на животе, на специальной подставке, головой вперёд; сканирование от головы к ногам, от уровня остистого отростка 7 шейного позвонка до нижней желудочковой складки на высоте вдоха; в нативную, артериальную и венозную фазы контрастирования после болюсного введения 80 мл контраста со скоростью 3,0 мл/сек; толщина

среза 0,6 – 1 мм; постпроцессинговая обработка данных – выполнение мультипланарных и трёхмерных реконструкций. Для выявления микрокальцинатов в МЖ выполняли МСКТ-МГ с применением тонких срезов не более 0,6 мм и анализом изображений в костном электронном окне.

Исследование выполняли на специальной подставке, состоящей из двух поддерживающих тело подушек, между которыми свободно, не касаясь деки стола, размещаются МЖ (рис. 21) для предотвращения их деформации от внешнего сдавления, что способствует оптимальному распределению тканей МЖ и правильной оценке архитектоники органа.

При качественном анализе МСКТ-маммограмм в соответствии с системой оценки *BI-RADS*. В протокол исследования включали обязательное описание формы органа, отсутствие или наличие деформации МЖ и ее характер и локализацию, плотность тканей в соответствии с классификацией ACR.

Оценивали морфометрические характеристики НОМЖ: форму, контуры ОО, ЛТ; и характер распределения МКЦ; плотность поражений на нативных и постконтрастных изображениях (рис. 22).

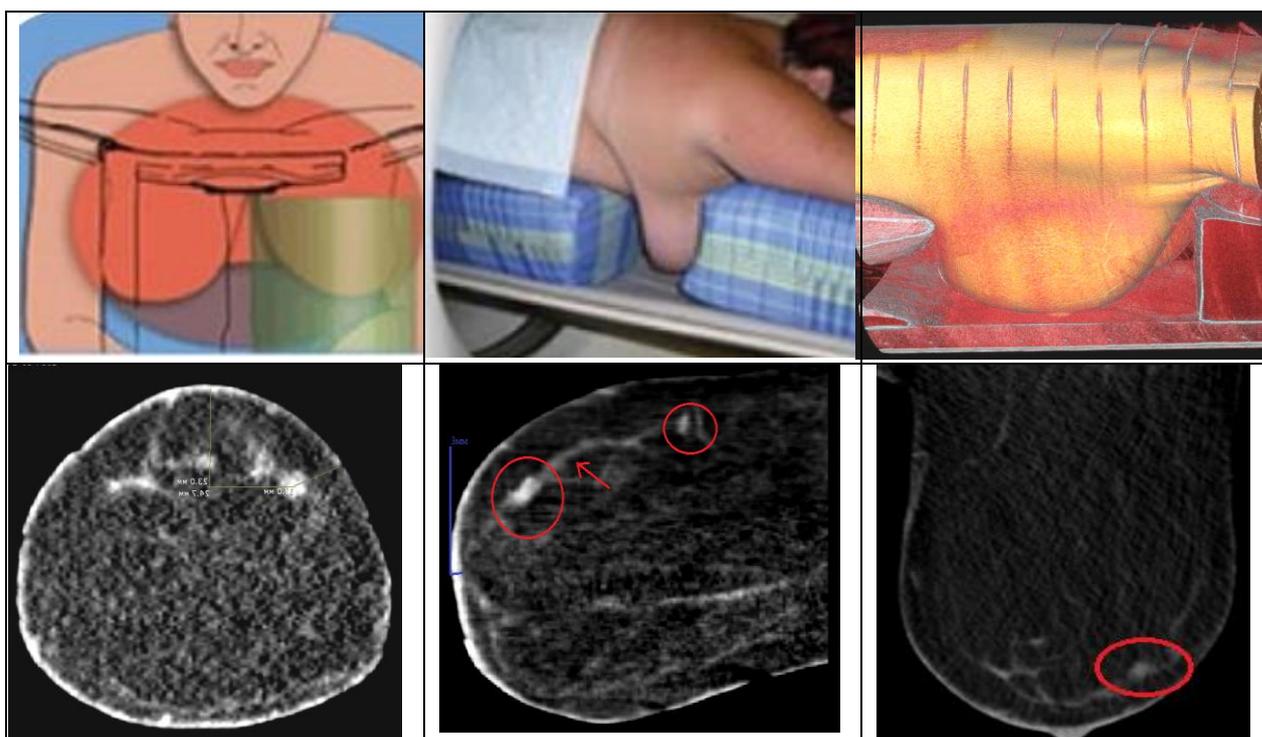


Рисунок 21. Этапы выполнения МСКТ – МГ (С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов, 2005 г.)

Выполнение мультипланарных реконструкций и 3D-реконструкций являлось источником дополнительной информации в определении состояния окружающих тканей, лимфатических коллекторов, а также состояния и взаимоотношения сосудистых структур и участка поражения.

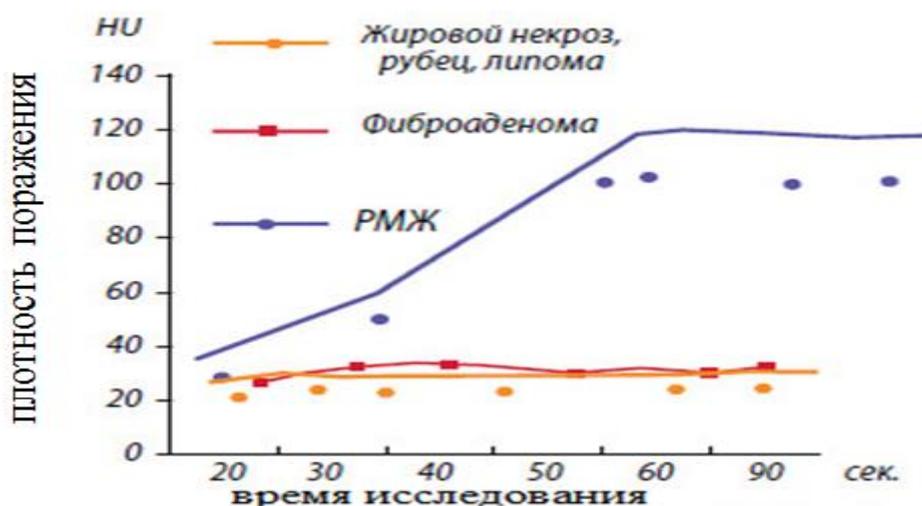


Рисунок 22. График накопления контрастного вещества при МСКТ – МГ с болюсным внутривенным контрастированием при РМЖ, ФА, узловой мастопатии (С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов, 2005 г.)

Применение специализированной программы Volum позволило в автоматическом режиме подсчитать объем МЖ и объем поражения, что способствует объективизации данных для возможности применения методики органосохраняющего оперативного лечения. Кроме того, оценивали состояние легочной паренхимы, средостения, плевры, костных структур и видимых мягких тканей.

Применяли метод МСКТ–МГ для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений как обладающий высокой диагностической ценностью и позволяющий адекватно оценить распространенность патологического процесса: размеры и объем поражения, моно/мультифокальность и моно/билатеральность; вовлечение лимфатических узлов с четкой региональной принадлежностью последних; состояние костных структур и легочной ткани.

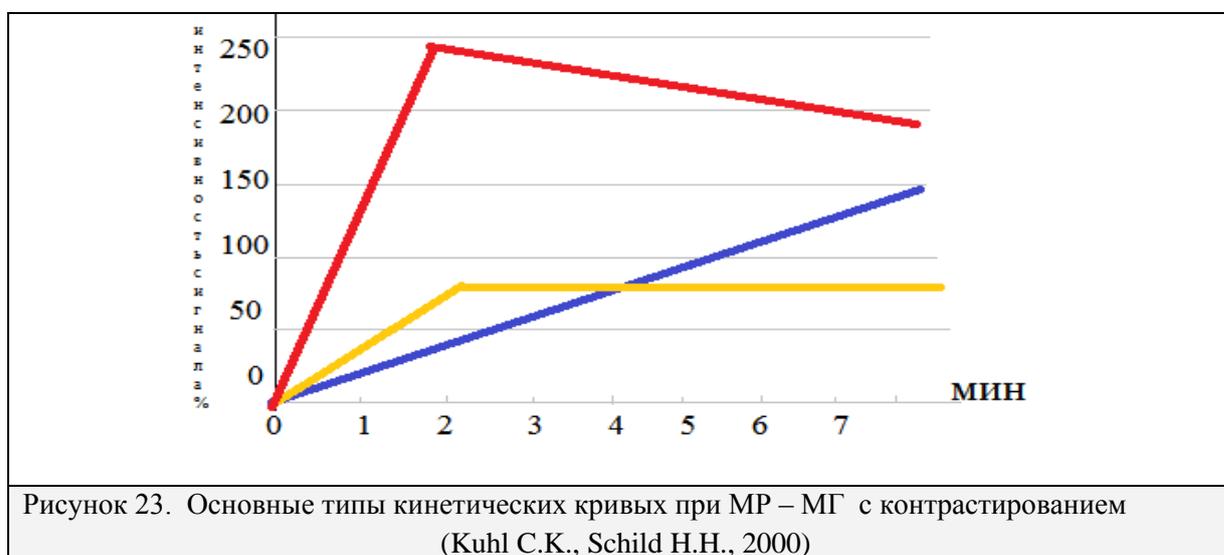
### 2.3.3.5. Магнитно-резонансная маммография

Методику МР-МГ мы применили в 26 случаях (5,8%) НОМЖ. Показания для применения МР-МГ в нашем исследовании мы формулировали в соответствии с рекомендациями Европейского общества визуализации МЖ (Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging, 2008 г.): подозрение на НОМЖ у женщин с рентгенологически плотной структурой МЖ; уточнение характера роста и признаков злокачественности поражения и вовлечение обеих МЖ; при несоответствии данных классических методов лучевой диагностики РМГ и УЗИ. Предпочтение отдавали пациенткам в возрасте 42-44 лет с высокоплотным Rg-типом МЖ, с впервые выявленными сононегативными поражениями по типу ОО и ЛТ.

Исследование выполняли на магнитно-резонансном томографе Signa HD 3,0 Тесла, (GE, USA). Применяли специализированную 8-канальную катушку для исследования МЖ, автоматический инжектор для внутривенного введения контрастного средства (КС). Сканирование выполняли в специализированной укладке: в положении лежа на животе, согласно общепринятому протоколу: применяли импульсные последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани, получая серии изображений в трех основных плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной; толщина среза 3 – 4 мм, разрешение матрицы не менее 512 пикселей. Затем, при помощи автоматического инжектора вводили внутривенно одномолярный раствор гадолиния в дозировке 0,1 мМоль/кг веса со скоростью 3 мл/с, с последующим введением 20 мл физиологического раствора со скоростью 2 мл/с. Далее получали T1 –ВИ fs по программе динамического сканирования: 8 серий изображений с временным разрешением 1 мин., толщиной срезов 1 – 2 мм в 3-х проекциях с проведением субтракции преконтрастных изображений из постконтрастных и обработкой полученных изображений с получением цветных параметрических карт и графиков накопления контрастного средства.

Протокол описания МР-МГ включал определение формы, характера контуров, гомогенности структуры и интенсивности МР-сигнала в ключевых последовательностях до применения КС. Локализацию поражения оценивали по системе циферблата с определением расстояния от соска и кожи. Для окончательной трактовки изменений мы анализировали характер изменения МР-сигнала и его временные зависимости на постконтрастных изображениях.

Для единообразия трактовки характера накопления КС мы применяли классификацию Kuhl С.К., Schild Н.Н. (2000) с выделением трех основных типов кривых интенсивности МР-сигнала. I тип (синий цвет) – кривая постоянного роста, II тип (желтый цвет) – кривая с формированием плато, III тип (красный цвет) – кривая вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды МР-сигнала (**рис. 23**). Кривая динамического контрастного усиления III типа расценивалась как паттерн злокачественности поражения.



Для интерпретации выявленных изменений мы применяли классификацию **BI-RADS**, с Геттингенскую шкалой оценки изменений с подсчетом количества баллов (Fisher U., 2004 г.) и присвоения категории по системе **BI-RADS**. Все патологические поражения, выявленные или подтвержденные по данным МР-МГ в последующем были верифицированы.

### 2.3.3.6. Методы статистической обработки результатов

Для характеристики информативности диагностического метода исследования служат объективные параметры, именуемые операционными характеристиками теста (табл. 6).

Таблица 6

#### Показатели для определения операционных характеристик методики РМГ

Параметры		Результаты стандартной и диагностической РМГ		
		РМЖ	ДЗМЖ	Всего
Результаты уточненного обследования	РМЖ	Истинно положительные А	Ложно положительные В $V^1 = B + (Rg^-)$	А+В
	ДЗМЖ	Ложно отрицательные С	Истинно отрицательные D	С+D
Всего:		А+С	В+D	А+ D+ С

К важнейшим операционным характеристикам метода диагностики относятся:

- **Чувствительность** (*Se, sensitivity*) – способность диагностического метода давать правильный результат, доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов:

$Se = A / (A+C) \times 100$ , где А – истинно положительные результаты, С – ложноотрицательные.

- **Специфичность** (*Sp, specificity*) – способность диагностического метода определять отсутствие заболевания, доля истинно отрицательных результатов среди пациентов, не имеющих данной нозологии:

$Sp = D / (B+ V^1+D) \times 100$ , где В – ложноположительные результаты, D – истинно отрицательные результаты.

К вспомогательным критериям информативности относятся:

- **Точность** (*Ac, accuracy*)- это доля верных результатов теста среди всех обследованных пациентов:  $A+D / (A+B+C+D) \times 100$

- **Предсказательная вероятность положительного результата теста** (*PPV – Positive Predictive Value (of a test)*); - отношение истинно положительных результатов ко всем положительным значениям теста:  $A / (A+B) \times 100$ .

- **Предсказательная вероятность отрицательного результата теста** (*NPV – Negative Predictive Value (of a test)*) – отношение истинно отрицательных результатов теста ко всем отрицательным значениям теста:  $D / (C+D) \times 100$ .

За истинно положительный результат в нашем исследовании принимались гистологически подтвержденные результаты поражений. Истинно отрицательный результат – отсутствие выявления поражений методами визуализации или гистологически. Ложноположительный результат – предполагаемое поражение не подтверждалось данными гистологических результатов исследования. Ложноотрицательный результат – предполагаемая нозология подтверждалась лишь при дальнейшем обследовании, или гистологически.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОК С НЕПАЛЬПИРУЕМЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

### 3.1. Общие показатели выявляемости непальпируемых образований молочных желез (НОМЖ) в зависимости от возраста, раундов скрининга, типов рентгенологической плотности МЖ

После выполнения РМГ на первом этапе обследования мы оценивали методологическую корректность проведенного исследования и, признав искомые снимки высококачественными, переходили к изучению полученных изображений. Истинные изменения, подозрительные на НОМЖ, составили 445 случаев, из которых 423 носили единичный, 22 множественный характер.

Оценивая показатели количества женщин, ежегодно обследованных нами за период с 2010 по 2015 годы, мы отметили тенденцию к увеличению числа пациенток с синдромом НОМЖ доля которых в 2010 г. составила 9,9%, а в 2015 г. – 25,1%, что подчеркивает возрастающую клиническую значимость данной группы пациенток (табл. 7).

Таблица 7

#### Количество обследованных пациенток с синдромом НОМЖ

Год Кол-во пациенток, n(%)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Итого
НОМЖ	43 (9,9)*	51 (11,6)*	68 (15,5)*	73 (16,2)*	96 (21,3)*	114 (25,1)*	445 (16,6)**
Доклинических форм РМЖ	14 (3,2)*	15 (3,4)*	17 (3,8)*	19 (4,2)*	25 (5,5)*	40 (8,8)*	130 (4,9)**

\* – удельный вес патологии, выявленной среди обследованных в данный год;

\*\* – удельный вес патологии среди всех обследованных пациенток

Такая же тенденция отмечена нами в выявлении малых форм РМЖ. Доля диагностированных непальпируемых злокачественных поражений увеличилась от 3,2 до 8,8%, а абсолютное число выявленных случаев РМЖ в 2015 г. утроилось в течение 5 лет.

Нами проведен анализ типов рентгенологической плотности тканей МЖ в соответствии с требованиями *ACR* в зависимости от возраста и менструального статуса. В нашем исследовании у пациенток с НОМЖ выявлена зависимость плотности тканей МЖ от возраста, косвенно отражающего физиологическое состояние женской половой сферы (**табл. 8**). В соответствии с Приказом МЗ РФ №36ан от 2015г., регламентирующим возраст женщин для выполнения скрининговой РМГ с 39 лет с кратностью исследования 1 раз в 3 года, обследуемые пациентки пременопаузального возраста были разделены нами на три «интервальные» группы: от 42 до 44 лет, от 45 до 47 лет и от 48 лет до 50 лет. По количественному составу группы не равнозначны, что зависело от суммы диагностированных НОМЖ в определенном возрастном ранге (**табл. 8**). Диапазон количественных различий в процентном соотношении от 3 до 7 %.

У женщин в возрасте 42–44 лет мы выявили 148 случаев НОМЖ (33,3%). Наибольшее число НОМЖ выявлено у пациенток в возрастной группе 45–47 лет ( $n = 169$ ; 37,9%), меньше всего пациенток с НОМЖ отмечено в старшей возрастной группе 48 – 50 лет ( $n = 128$ ; 28,8%), что обусловлено преобладанием инволютивных изменений в тканях МЖ.

В сформированных группах возрастному периоду соответствует различный менструальный статус пациенток и определенный преобладающий тип рентгенологической плотности тканей МЖ (**табл. 8**). Из общей группы пациенток у 120 (26,9%) женщин менструальная функция была сохранена, у 164 (36,9%) – варибельность *mensis*, что соответствовало раннему периоду пременопаузы, у 161 пациентки (36,2%) отмечалась преходящая аменорея. У большинства женщин (73,3%) в пременопаузе превалировали благоприятные типы плотности тканей МЖ: А ( $n = 208$ ; 46,8%) и В ( $n = 118$ ; 26,5%). Доля пациенток с высокой

плотностью тканей МЖ – D составила 8,3% (n = 37), с неоднородной плотностью – C 18,4 % (n = 82) от общего количества обследованных с НОМЖ. При анализе радиоденсивности тканей МЖ в возрастных группах женщин нами отмечено преобладание «неблагоприятных» C и D типов рентгенологической плотности тканей МЖ у женщин с сохраненным менструальным циклом в возрасте 42 – 44 лет, отмеченных у 2/3 пациенток (n = 93;62,8%) (табл. 8).

Таблица 8

**Распределение пациенток с НОМЖ по возрасту, менструальному статусу и типам рентгенологической плотности тканей МЖ**

Возраст лет	Менструальная функция	Типы рентгенологической плотности МЖ по ACR				Итого:
		A	B	C	D	
<b>42 – 44</b> n (%)	Mensis регулярны, n=120	4 (2,7)*	27 (18,2)*	55 (39,9)*	34 (22,9)*	<b>148</b> <b>(33,3)</b>
	Различная длительность м.ц. ≥ 7дн. за 6 мес., n=28	9 (8,8) *	15 (28,4)*	4(2,7)*	-	
<b>45 – 47</b> n (%)	Различная длительность м.ц. ≥ 7дн. за 6 мес., n=122	57 (33,7)*	46 (27,2)*	17 (10,1)*	2 (1,2)*	<b>169</b> <b>(37,9)</b>
	Преходящая аменорея (≤ 60 дн.за 10 мес.) n=47	39 (23,1)*	6 (3,6)*	2 (1,2)*	-	
<b>48 – 50</b> n (%)	Различная длительность м.ц. ≥ 7дн. за 6 мес., n=14	7 (8,6)*	2 (10,9)*	4 (3,1)*	1 (0,8)*	<b>128</b> <b>(28,8)</b>
	Преходящая аменорея (≤ 60 дн.за 10 мес.) n=114	88 (68,7)*	26 (7,8)*	-	-	
<b>Всего: n (%)</b>		208 (46,8)	118 (26,5)	82 (18,4)	37 (8,3)	<b>445((100</b> <b>)</b>

*Примечание:* В скобках указан удельный вес относительно всех обследуемых;

\* – удельный вес пациенток в данной возрастной группе

В возрасте 45 – 47 лет, более чем у половины пациентов с вариабельным менструальным циклом определялся А тип плотности (n=96; 56,8%), у трети тип В (n=52; 30,8%), у десятой части тип плотности МЖ соответствовал С (n = 19; 11,7%) и лишь у 2 (1,2%) пациенток тип D. В группе женщин в возрасте от 48 до 50 лет нами отмечено абсолютное большинство А и В типов плотности МЖ (n =

123; 96,1%), при этом 114 из них женщины с преходящей аменореей, лишь у одной отмечен D тип, а у 4-х C тип плотности МЖ (**табл. 8**).

В нашем исследовании типы плотности C и D затрудняли выявление НОМЖ: у 37 женщин с D типом плотности при стандартной РМГ были выявлены лишь косвенные признаки поражений (выпуклость контура фибро-гландулярных структур на фоне премаммарной жировой клетчатки), подозрение на НОМЖ подтверждено результатами УЗИ. Из 82 женщин с плотностью МЖ C-типа в 52 случаях субтотального доминирования железисто-стромального компонента РМЖ заподозрен по косвенным признакам: деформация фиброгландулярных структур по типу крючка. Определение степени риска РМЖ у 30 пациенток требовало применения высокотехнологичных методов исследования.

Очевидно, что при выявлении на рентгенограмме C и D типов плотности тканей МЖ снижающих информативность РМГ, необходимы внимательный анализ полученных изображений и особый диагностический подход для точного и уверенного категорирования данных изменений.

Пациенткам, участвовавшим в нашем исследовании, РМГ выполняли как первично, так и в динамике. Выявляемость НОМЖ, а также доклинических форм РМЖ, в зависимости от возраста и раундов скрининга представлена в **таблице 9**.

Из общего числа обследованных доброкачественные изменения выявлены у 315 женщин (70,8%), злокачественные у 130 (29,2%). Количество доброкачественных изменений в общей группе превалировало над злокачественными и преобладало у более молодых женщин (**рис. 24**).

Число пациентов с первично выполненными РМГ в 1,5 раза меньше, чем с повторными исследованиям и составило 181 (40,7%) от всех обследованных, из них у 35 (7,9 %) диагностирован РМЖ. При этом больше всего **впервые выявленных** НОМЖ при первичном скрининге отмечено в возрасте 42 – 44 года (n = 112; 73%), как и доля впервые выявленного РМЖ (n=16; 3,6%) (**табл. 9**). Повторные раунды скрининга нами выполнены 264 женщинам (59,3%), из них у 95 (21,4%) верифицирован РМЖ.

Таблица 9

**Выявляемость НОМЖ в возрастных группах при первичном и динамическом РМГ исследовании**

Раунды скрининга Количество пациентов, n(%)	Первичная РМГ			Динамическая РМГ			Всего
	Добр.	<b>РМЖ</b>	Итого	Добр.	<b>РМЖ</b>	Итого	
42-44 года	96(21,5)	<b>16 (3,6)</b>	112(25,2)	28(6,3)	<b>8 (1,8)</b>	36 (8,1)	148(33,3)
45-47 лет	30(6,7)	<b>12 (2,7)</b>	42(9,4)	84(18,8)	<b>43 (9,7)</b>	127(28,5)	169(37,9)
48-50 лет	20(4,5)	<b>7 (1,6)</b>	27 (6,1)	57(12,8)	<b>44 (9,9)</b>	101(22,7)	128(28,8)
<b>Итого</b>	<b>146(32,7)</b>	<b>35 (7,9)</b>	<b>181(40,7)</b>	<b>169(37,9)</b>	<b>95 (21,4)</b>	<b>264 (59,3)</b>	<b>445(100)</b>

*Примечание:* В скобках указан удельный вес от общего всех обследованных женщин.  
Красным цветом отмечены случаи РМЖ

Также считаем важным акцентировать внимание на частоте выявляемости РМЖ при первичном и динамических раундах РМГ в различных возрастных группах пациенток пременопаузального возраста. Первичный скрининг демонстрирует наибольшую выявляемость РМЖ в возрасте 42 – 44 лет (n = 16; 3,6%), что объясняется многократно большим количеством пациентов. Однако, при оценке удельного веса впервые выявленного РМЖ относительно количества обследуемых в данной группе, пик его приходится на возраст 45 – 47 лет – 28,6% (12 из 42); в 42 – 44 года – 14,3% (16 из 112), в 48 – 50 лет – 25,9% (7 из 27).

При повторных раундах РМГ отмечена тенденция к росту доли РМЖ с увеличением возраста обследуемых, как относительно общего количества пациентов, так и числа больных в данной возрастной группе: в 42 – 44 года доля РМЖ составила 1,8% (8 из 36, 22,2%); в 45-47 лет 9,7% (43 из 127, 33,9%); в 48 – 50 лет 9,9% (44 из 101, 43,6%). Таким образом, доклинические злокачественные поражения МЖ мы выявляли чаще у пациенток более старшего возраста (48 – 50 лет) и при повторных раундах РМГ (рис. 24).

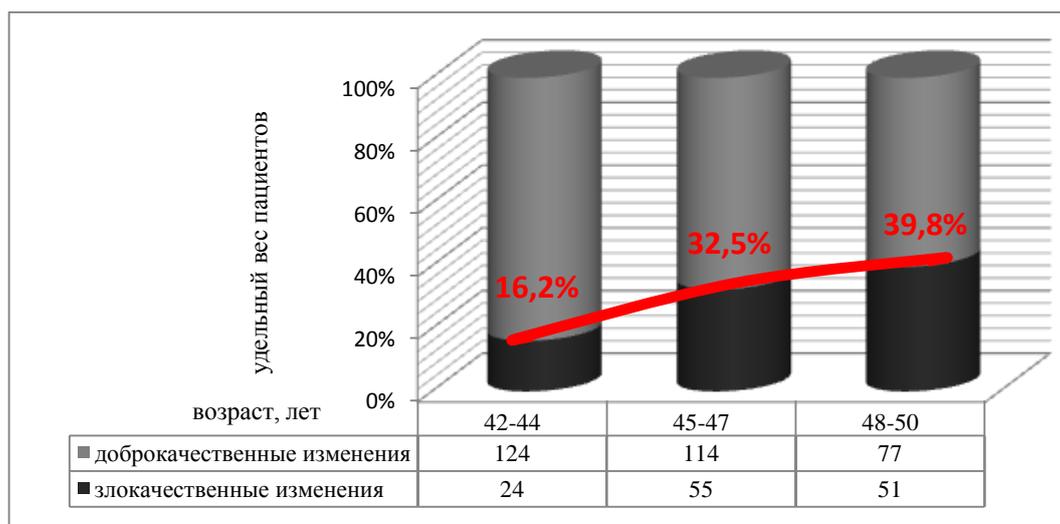


Рисунок 24. Распределение доброкачественных и злокачественных изменений при выявлении НОМЖ в зависимости от возраста обследуемых женщин

Данное наблюдение подчеркивает роль возраста, как одного из достоверных факторов риска развития РМЖ и необходимость обязательного динамического рентгенологического контроля за состоянием МЖ пациенток пременопаузального периода. Риск развития РМЖ в возрасте от 42 до 50 лет по нашим данным возрастает от 7% до 15% диспансерных возрастных группах, регламентированной Приказом МЗ РФ №36ан.

Вне зависимости от природы в большинстве случаев выявленные НОМЖ ( $n = 320$ ; 72%), включая РМЖ ( $n = 79$ ; 17,7%) локализовались в верхне-наружном квадранте как правой, так и левой МЖ. Следующей по частоте встречаемости изменений является субареолярная область ( $n = 80$ ; 18%), где чаще всего визуализировались доброкачественные кистозные поражения (**рис. 25**).

Таким образом, выявляемость НОМЖ, включая доклинические формы РМЖ, у пациенток в пременопаузальном периоде зависит от типа рентгенологической плотности тканей МЖ, коррелирующего с возрастом и менструальным статусом женщины и повышается при динамических раундах РМГ.

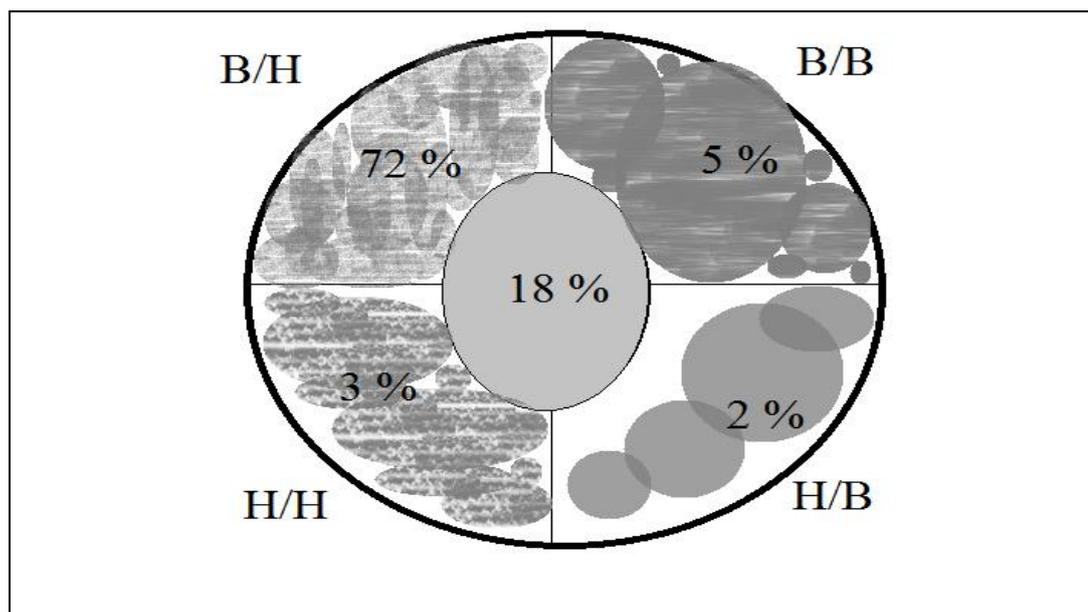


Рисунок 25. Схема преимущественной локализации патологических поражений МЖ по принципу «квадрантов»

### **3.2. Результаты клинико-anamnestического обследования в диагностике непальпируемых образований молочных желез с определением факторов риска**

Нами проведен анализ анамнестических данных о возможных причинах, способствующих формированию патологии МЖ — факторах риска (ФР) заболеваний МЖ. По результатам анализа практически весь контингент обследуемых пациенток имел значимые ФР развития РМЖ: акушерско – гинекологическую патологию, воспалительные заболевания МЖ, травмы и хирургические вмешательства по поводу не злокачественных заболеваний МЖ.

Распределение значимых ФР в различных возрастных группах в нашем исследовании носило гетерогенный характер. Наиболее часто встречалась комбинация неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза, наличия доброкачественных дисплазий МЖ (ДДМЖ), оперативного вмешательства в анамнезе или травматических повреждений МЖ.

В нашем исследовании каждая вторая пациентка с диагностированными НОМЖ страдала гинекологическими заболеваниями, одна из 15 женщин уже

была прооперирована по поводу ДДЗМЖ, у одной из двадцати трех обследуемых имелось указание на травматическое повреждение органа. У всех пациенток с диагностированным РМЖ также присутствовали значимые ФР. Из 130 женщин с доклиническими формами РМЖ у 112 (86,2%) подтверждена гинекологическая патология, что составило 25,1% от всех пациенток с НОМЖ. Наиболее часто встречалась патология матки (миома, аденомиоз) у 101 (77,1%) женщины; дисплазия эндометрия диагностированная в 11 (8,4%) случаях.

Кроме того, из числа пациенток с выявленным непальпируемым РМЖ, поствоспалительные изменения отмечены у 5 (3,8%) пациенток, одна из которых подверглась операции по поводу абсцедирующего мастита, в компроментированной МЖ выявлен доклинический рак, где злокачественное патологическое поражение локализовалось в зоне постоперационных изменений (табл. 10).

Таблица 10

### Факторы риска развития рака МЖ у женщин с НОМЖ

Факторы риска	Генитальные заболевания		ДДМЖ / воспалительные заболевания МЖ			Травма / оперативное лечение	ФР отсутствуют	Всего:
	Патология эндометрия	Миома / аденомиоз	Доброкачественные образования	Проллиферативная ФКМ	Мастит / оперативное лечение			
Кол-во пациенток (n)	54	221	22	6	28 / 5	18 / 4	87	445
Удельный вес (%)	12,1	49,7	4,9	1,3	7,4	4,9	19,6	100
Из них доклинический РМЖ	11	101	–	–	4 / 1	4 / 0	9	130

Таким образом, травматическое повреждение МЖ, обусловленное оперативным пособием или механическим воздействием, отмечено у 9 из 130 пациенток (6,9%) с выявленным доклиническим РМЖ, что говорит о высоком риске формирования злокачественных поражений на фоне повреждения тканей МЖ.

В нашем исследовании ни у одной из 28 пациенток, прооперированных по поводу ДДЗМЖ (кисты (n=12), ФА (n = 10), пролиферативная без атипии ФКМ (n = 6) не выявлено злокачественных изменений (рис. 26).

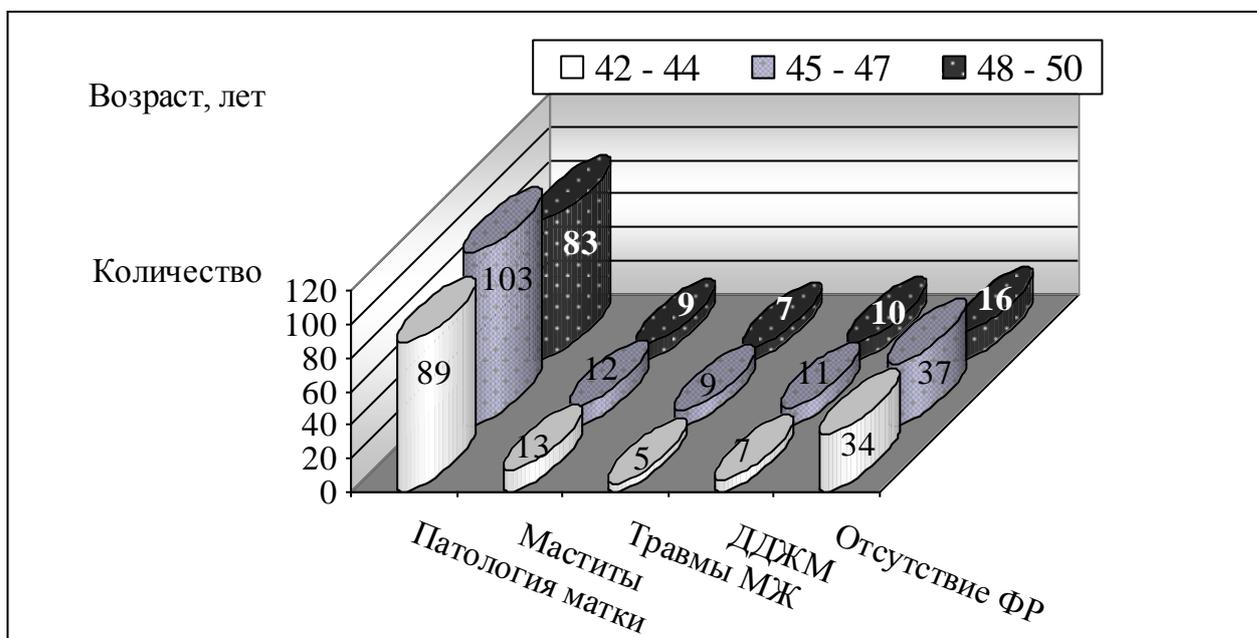


Рисунок 26. Распределение факторов риска в возрастных группах пациенток с НОМЖ

Обобщая результаты нашего исследования мы считаем, что анализ клинико-анамнестических данных у женщин пременопаузального периода позволяет вычленять наиболее значимые ФР развития РМЖ, определяющие диагностическую тактику в возрастных диспансерных группах. С учетом взаимосвязи развития патологических процессов в МЖ и органах женской половой сферы, обследование репродуктивной системы женщин данного возраста в обязательном порядке должно включать как исследование МЖ, так и малого таза.

### **3.3. Результаты рентгенологического исследования в диагностике непальпируемых образований молочных желез и определении категории BI-RADS**

Нами проведен анализ результатов обследования 445 женщин, у которых при стандартной РМГ выявлены или заподозрены изменения, соответствующие синдрому НОМЖ. Из них по данным стандартной РМГ солитарные поражения

выявлены у 386 (86,7%), множественные у 22 (4,9%) женщин из 445 пациенток. Чувствительность стандартной РМГ = 91,7 %.

У 37 пациенток с плотной структурой тканей МЖ по данным РМГ в 2-х проекциях невозможно было исключить наличие НОМЖ, что требовало дальнейшего дообследования.

Все изменения, выявленные при рентгенологическом исследовании, согласно классификации **BI-RADS** подразделили на объемные образования (ОО)  $n=287(64,5\%)$  и необъемные поражения: по типу асимметрии плотности (АП) ( $n = 30$ ), локальной тяжистой перестройки структуры (ЛТ) ( $n = 50$ ), скоплений МКЦ ( $n = 78$ ) (табл. 11).

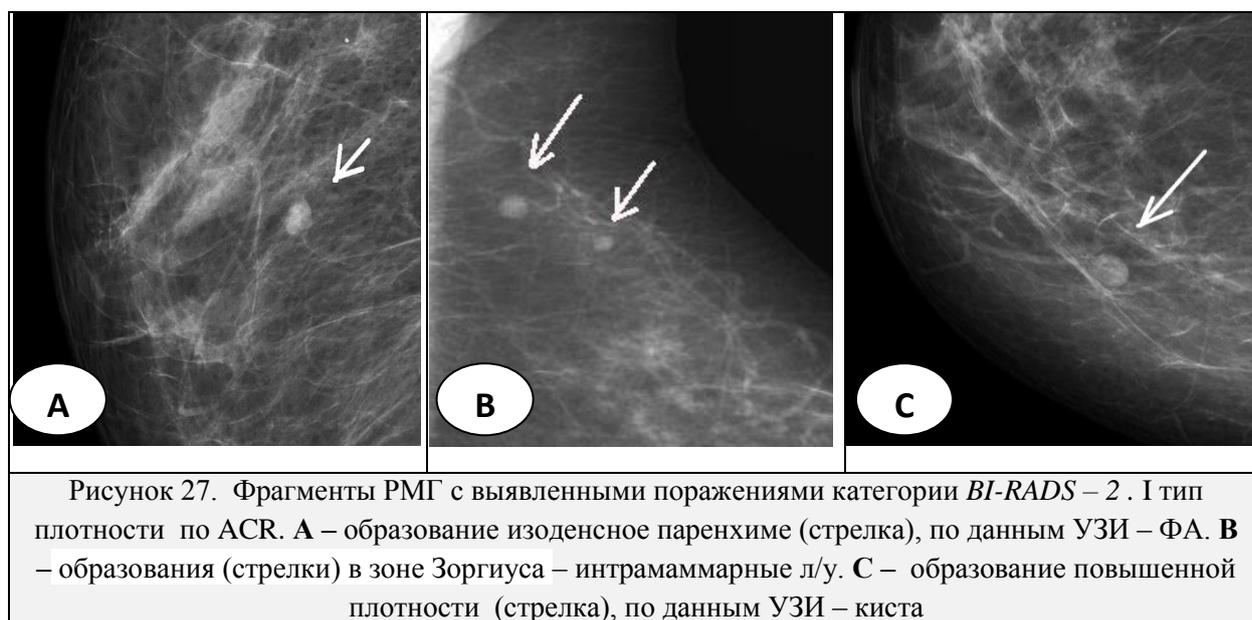
Таблица 11

**Количество НОМЖ, выявленных при стандартной РМГ в соответствии с классификацией BI-RADS**

РМГ-аномалии Категория BI-RADS	ОО	АП	ЛТ	МКЦ	ИТОГО
<i>B 0</i>	37 (?)	-	-	-	37 (?)
<i>B 2</i>	160	1	14	7	182
<i>B 3</i>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>38</b>
<i>B 4</i>	<b>38</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>46</b>	<b>112</b>
<i>B 5</i>	<b>48</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>76</b>
<b>ИТОГО</b>	250	30	50	78	408

Для доброкачественных объемных образований категории **BI-RADS – 2** были характерны четкие ровные контуры, невысокая плотность, гомогенность структуры, неизмененные окружающие ткани (рис. 27). Кроме того, на прицельном снимке с максимальной локальной компрессией отмечали изменчивость характеристик поражения в виде увеличения размеров и формы: образование, будучи эластичным, «распластывалось», сохраняя четкие и ровные контуры.

Впервые выявленные изменения по данным РМГ, определяющиеся как объемное образование с четкими ровными или волнистыми контурами (в случае, если нельзя однозначно сказать, что образование является лимфатическим узлом, кистой, фиброаденомой); асимметрия плотности, группа точечных или округлых кальцинатов, – относили к категории **BI-RADS – 3** (рис. 28) и применяли расширенную РМГ и динамические РМГ компроментированной МЖ через каждые 6 месяцев в течение 1,5 года.



При стабильности изменений патологическому процессу присваивали 2-ю категорию. “Прогрессию” определяли как увеличение хотя бы одного из размеров поражения (поперечника, длинника в прямой проекции или передне-заднего размера в боковой проекции), относили к категории **BI-RADS – 4**; появление признаков злокачественности: нечеткости контура или неправильной формы ОО и скопления плеоморфных микрокальцинатов (МКЦ) как на фоне ОО, ЛТ, АП, так при отсутствии данных структурных изменений, или появление новых патологически измененных участков ткани МЖ к **BI-RADS – 5** с применением активной тактики ведения пациентки.

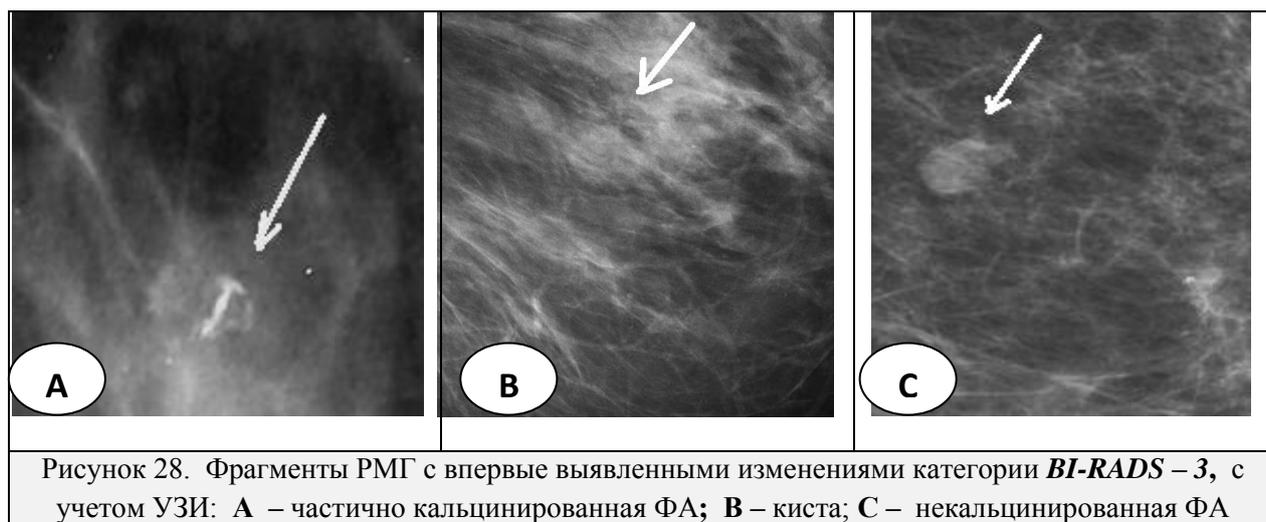


Рисунок 28. Фрагменты РМГ с впервые выявленными изменениями категории *BI-RADS* – 3, с учетом УЗИ: **А** – частично кальцинированная ФА; **В** – киста; **С** – некальцинированная ФА

По размеру выявленные НОМЖ были условно классифицированы на подгруппы:  $\leq 5$  мм;  $\leq 10$  мм и  $\leq 15$  мм. Данная субкатегоризация обусловлена трудностями в визуализации и сложностью в оценке морфометрических характеристик поражений размерами  $\leq 5$  мм; прогностической значимостью размеров до 10 мм для злокачественных изменений; уверенной оценкой распространенности патологического процесса для образований до 15 мм.

При анализе ОО (n=250), преобладали образования размерами от 11 до 15мм у 176 пациентов, что составило 39,6% от всех обследуемых (табл. 12).

Образования размерами от 6 до 10 мм визуализировались у 74 (16,6%) пациенток. Наименее часто определялись ОО  $\leq 5$  мм (n = 38; 8,5%), которые в абсолютном количестве не имели отображения при УЗИ, РМГ была единственным информативным методом визуализации.

Нами отмечено, что первичная оценка стандартных маммограмм при выявлении НОМЖ не всегда позволяла уверенно трактовать скиалогическую картину. Этот феномен определен нами, как еще один из факторов, снижающий информативность и затрудняющих категорирование выявленных изменений при стандартной РМГ (рис. 29).

**Размеры поражений по данным РМГ и УЗИ  
у пациенток с НОМЖ**

Семиотика	Размеры поражений		≤ 5 мм		6 – 10 мм		11 – 15 мм	
	добро	зло	добро	зло	добро	зло	добро	зло
Образования, n=250+37**	21*	17*	34+ 37**	3	130	46		
Асимметрия плотности, n= 30	–	–	20* + 1	2	7	–		
Локальная тяжистость, n=50	–	4*	17*	1	24	4		
Кальцинаты, n=78	1	36*	4*	13*	20	4		
<b>Всего, n=445</b>	<b>22</b>	<b>57</b>	<b>75</b>	<b>19</b>	<b>181</b>	<b>54</b>		

\* – УЗ-негативные поражения

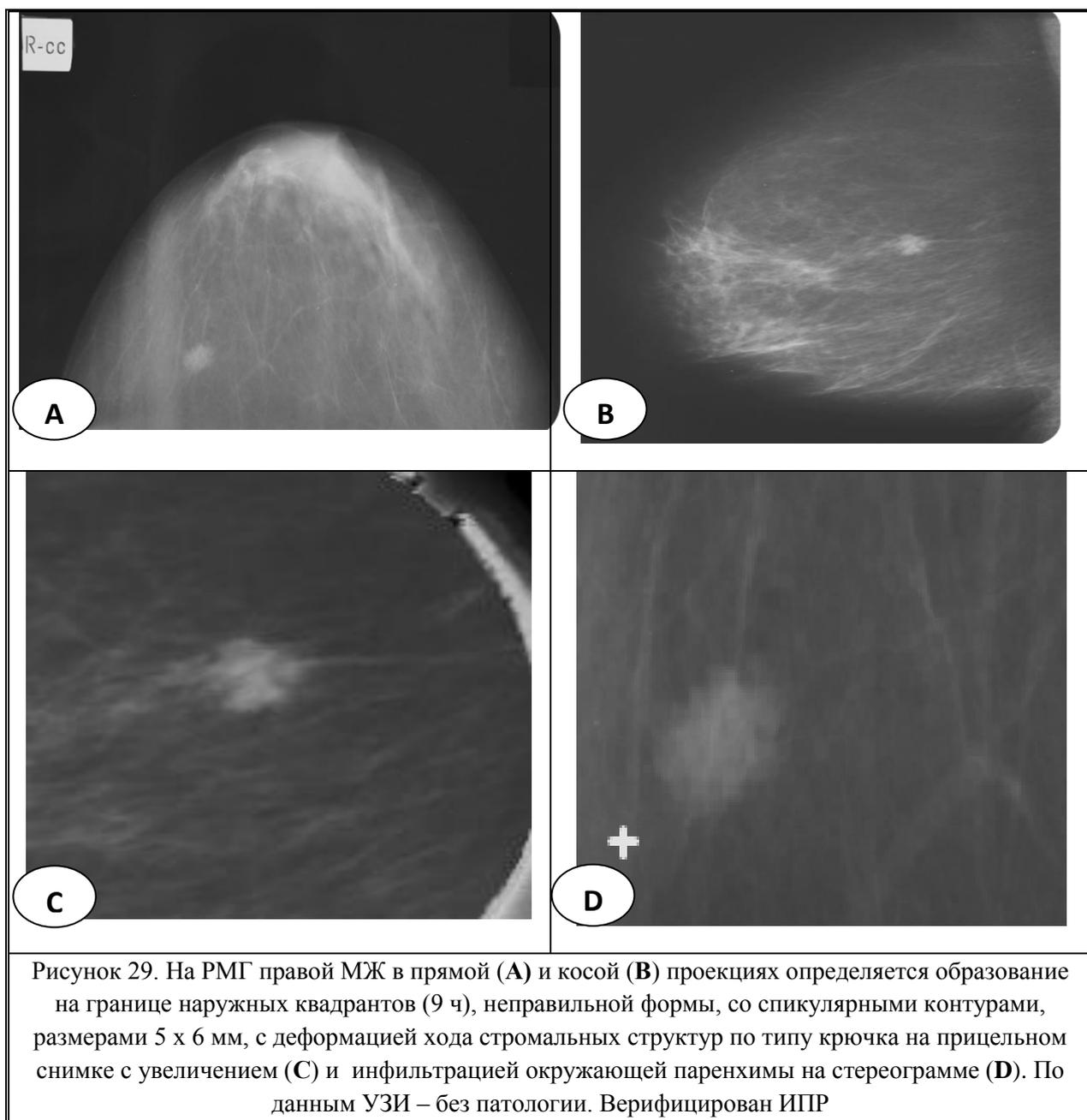
\*\* – Rg-негативные поражения

**Клиническое наблюдение № 1**

Пациентка Ф, 50 лет. Жалоб со стороны МЖ не предъявляет.. В течение полугода аменорея. Осмотрена гинекологом: миома матки малых размеров. Пременопауза.

**Протокол рентгенологического исследования обеих МЖ в 2-х проекциях (прямой и косой под углом 45 °) от 27.07.2013 г. Динамический скрининг. Представлены РМГ из другого лечебного учреждения от 2011 г. При пальпации без патологии.**

МЖ обычных размеров и формы, тип плотности А (по АСР). Кожа, подкожно-жировая клетчатка, область сосков и ареол не изменены. В верхне-наружном квадранте правой МЖ (на 10 часах) определяется ОО овальной формы размерами 5х6 мм, с частично неровными контурами (рис. 29 А, В). На прицельных снимках с максимальной локальной компрессией образование сохраняет свою форму, размеры, имеет повышенную плотность и спиккулярные контуры с деформацией прилегающих стромальных элементов (рис. 29 С). В левой МЖ патологических образований, участков перестройки структуры, микрокальцинатов не выявлено. Сосудистый рисунок не изменен. Аксиллярные лимфоузлы не визуализируются. На представленных РМГ в 2-х проекциях удовлетворительного качества, от 2011 г. (из другого ЛПУ) данные патологические изменения в ПМЖ не определялись! **Заключение:** Образование ПМЖ категория **BI-RADS 5**. Необходимо УЗИ, морфологическая верификация.



При УЗИ МЖ патологических образований в МЖ не выявлено. Выполнена **стереотаксическая биопсия** образования ПМЖ (рис. 29 D, F). Верифицирован ИПР. По результатам ИГХ проведено 2 курса неoadьювантной ПХТ по схеме FAC. Выполнена операция: **правосторонняя радикальная кожесохраняющая мастэктомия** с одномоментной реконструкцией имплантом. Плановое гистологическое исследование операционного материала: инвазивный протоковый рак правой МЖ с признаками лечебного патоморфоза 3 степени, в лимфоузлах аксиллярной клетчатки опухолевого роста не выявлено. В последующем 4 курса адьювантной ПХТ.

При контрольных обследованиях через 6, 12, 18, 24 месяца данных за прогрессирование онкопроцесса не получено.

В нашем исследовании при малой информативности стандартной маммографии, для классификации УЗ-негативных поражений (n=132) мы

прибегали к диагностическим дополнительным методикам в формате расширенной РМГ, которые применяли как самостоятельно, так и в сочетании.

Наиболее часто выполняли медиолатеральные (МЛ) или боковые маммограммы (для подтверждения НОМЖ и определения топики), количество которых составило 380 (85,4%) из 408 (91,8%) с рентгенопозитивными изменениями. За исключением 6 кожных и 10 сосудистых кальцинатов, 12 липом и 9 не увеличенных аксиллярных лимфатических узлов, подтвержденных УЗИ, характер и локализация которых не вызывали сомнений, как и наблюдательная тактика в динамике.

Прицельные снимки с максимальной локальной компрессией и с увеличением выполняли в 105 (23,6%) случаях с целью уточнения характеристик образований размерами  $\leq 5$  мм ( $n = 38$ ) и  $\leq 10$  мм ( $n = 12$ ), АП у 23 (5,2%) больных; ЛТ в 32 (6,5%) случаях для уверенного категорирования в классификации **BI-RADS**. Снимки зоны интереса с максимальной локальной компрессией являлись определяющими в интерпретации морфометрических характеристик доброкачественности НОМЖ, а именно: уверенно видимая четкость и ровность контура поражения вследствие оттеснения окружающих структур, признак изменчивости (распластывания), отсутствие деформации окружающих структур. Данные признаки безоговорочно визуализировались при максимальной локальной компрессии у 234 (52,7%) пациентов с доброкачественными НОМЖ против 182 (40,9 %) при стандартной РМГ ( $p < 0,05$ ) (табл. 13).

Прицельные маммограммы с увеличением в 1,8 раз нами применены в 86 случаях (19,3%), для получения качественных морфометрических характеристик МКЦ ( $n=68$ ), обызвествлений в образованиях и на фоне перестройки структуры ( $n=20$ ). Из 78 (17,5%) поражений по типу МКЦ 68 (87,2%), включая 53 злокачественных обызвествления, правильно категорированы **исключительно** на основании данных **снимков с увеличением**.

Нами обращено внимание на особенности количественного перераспределения НОМЖ в категориях **BI-RADS** в связи с иной качественной трактовкой характеристик последних после применения дополнительных методик РМГ (табл. 13).

Таблица 13

**Результаты применения стандартных обзорных и неинвазивных дополнительных методик маммографического исследований**

<i>Категория по системе BI-RADS</i>	<i>Количество пациенток с подозрением на НОМЖ</i>			
	<i>Стандартная РМГ</i>		<i>Расширенная РМГ</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>Изменения, соответствующие категории BI-RADS 0</b>	37	8,3*	-	-
<b>Изменения, соответствующие категории BI-RADS 2</b>	182	40,9	234	52,7
<b>Изменения, соответствующие категории BI-RADS 3</b>	38	8,5	17	3,8
<b>Изменения, соответствующие категории BI-RADS 4</b>	112	25,2	73	16,4
<b>Изменения, соответствующие категории BI-RADS 5</b>	76	17,1	84	18,8
<b>ИТОГО:</b>	445	100	445	100

\* – Rg-негативные поражения

Больше всего изменения коснулись категорий с самым значительным количеством гетерогенных поражений: **B3** и **B4** с уменьшением в **B3** на 4,7%; в **B4** на 8,8%. При этом, доля вышеуказанных изменений получила уверенную интерпретацию с визуализацией рентгенологических характеристик доброкачественности (n=52) и злокачественности (n=8) по данным расширенной РМГ. Суммарно 52 поражения **B3** и **B4** перемещены нами в категорию с нулевым риском РМЖ - **B2** с консервативной наблюдательной тактикой, с увеличением ее численности на 11,8%. Количество поражений в категории **B5** изменилось незначительно (увеличилось на 1,7% за счет перемещения 8 случаев из **B4** по данным расширенной РМГ), так как в данную категорию изменений с риском

РМЖ выше 95% изначально относили НОМЖ с очевидными признаками злокачественности даже при оценке стандартной РМГ.

Данное наблюдение показывает более высокую информативность сочетания стандартных и дополнительных методик РМГ при анализе Rg-позитивных поражений. Как показано в нашем исследовании, уверенное выявление скрытых или не очевидных морфометрических признаков патологических изменений посредством применения расширенной РМГ повышает специфичность метода на 12,1%, что сопоставимо с применением современной методики томосинтеза, без учета случаев с неблагоприятным (высоким) рентгенологическим типом плотности тканей МЖ.

Мы убеждены, что применение дополнительных методик РМГ в 11,8% случаев позволяет избежать необоснованных биопсий за счет правильного категорирования выявленных изменений.

Нами проведен анализ признаков различных видов НОМЖ по классификации *BI-RADS*.

Из 250 пациенток с рентгенологически визуализируемыми ОО в подавляющем большинстве случаев ( $n = 164$ ; 65,6%) была характерна правильная форма, патогномоничная для доброкачественных процессов (**табл. 14**). В нашем исследовании у 102 пациенток (22,9%) НОМЖ имели округлую форму (длинник = поперечнику), из них у 76 кисты, 23 ФА и 3 липомы.

Преобладание длинника ОО над поперечником, что соответствовало форме овала, отмечено в 60 (13,4%) случаях, из них верифицировано 12 кист; 30 ФА; 9 лимфатических узлов; 9 липом. Форма 32 образований (7,2 %) трактовалась как дольчатая. При этом 20 из таких ОО содержали кальцинаты: в 2 случаях по типу поп-корн (гамартома), в 8 случаях центральное обызвествление (ФА), 10 – по типу скорлупы (простые кисты).

Таблица 14

## Распределение объемных поражений по категориям

**BI-RADS по результатам РМГ**

Скиалогическая симптоматика	Степень вероятности РМЖ				Всего, n
	0 % (В 2)	0 – 2 % (В 3)	2 – 95 % (В 4)	> 95 % (В 5)	
<b>ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ = 250</b>					
<b>Форма:</b>					
Округлая/овальная	160	2/0	–	–	<b>162</b>
Дольчатая		2	30	–	<b>32</b>
Неопределенная	–	–	10	46	<b>56</b>
<b>Контуры:</b>					
Ровные, четкие	160	2	20	–	<b>182</b>
Полициклические	–	2	–	2	<b>4</b>
Частично не определяемые	–	–	18	–	<b>18</b>
Спикулоподобные	–	–	–	46	<b>46</b>
<b>Размеры:</b>					
От 6 до 15 мм	141	2	38	31	<b>212</b>
Менее 6 мм	19	2	–	17	<b>38</b>
<b>Плотность:</b>					
Гиподенсная	96	–	12	–	<b>108</b>
Изоденсная	64	2	8	16	<b>90</b>
Гиперденсная	–	2	18	32	<b>52</b>
<b>Структура:</b>					
Гомогенная	160	2	11	9	<b>182</b>
Гетерогенная	–			23	<b>23</b>
Негомогенная (+ МКЦ)	–	2	27	16	<b>45</b>
<b>Окружающие ткани:</b>					
«Ободок просветления»/ капсула	111/19	2	14/6	0/0	<b>152</b>
Деформация по типу «выпуклой линзы»	32	–	–	–	<b>32</b>
Неравномерное уплотнение, потеря структурности	–	–	8	24	<b>32</b>
Деформация по типу «втяжений»	–	2	10	22	<b>34</b>
<b>При локальной компрессии:</b>					
«Распластывание»	-	2	32	2	<b>36</b>
Без изменений	-	2	2	46	<b>50</b>

Объемные образования без кальцинатов в 12 случаях были впервые выявленными, размерами до 5 мм, не определялись при УЗИ и вызывали затруднения в интерпретации как по данным стандартной, так и расширенной РМГ (полициклические, частично скрытые контуры), отнесены нами к категории **B4**. Всем этим пациенткам выполнена МР – МГ, при которой изменения категорированы как **B5**, в 11 случаях верифицирован РМЖ; 1 – соответствовал локальной узловой дисплазии (ложноположительный результат).

В двух случаях (0,4%) получены ложноотрицательные результаты: впервые выявленные ОО округлой формы с полициклическими контурами и точечными кальциевыми включениями, категорированы нами как **B3**, при краткосрочном динамическом наблюдении через 6 мес. – признаки прогрессии в виде увеличения передне-заднего размера, изменения признаны злокачественными (**B5**), верифицирован РМЖ (табл. 14). Кроме того, нами отмечено два (0,4%) ложноположительных результата: впервые выявленные ОО дольчатой формы с ровными контурами и мелкими вкраплениями кальцинатов интерпретированы как подозрительные на РМЖ (**B4**), верифицированы интраканаликулярные ФА – **B2** (рис. 30). Данное наблюдение демонстрирует схожесть скиалогической картины РМЖ и доброкачественных образований, что способствует увеличению количества необоснованных биопсий.

Ни в одном случае к описанию формы доброкачественных объемных образований не применялся термин *неправильная* или *звездчатая*.

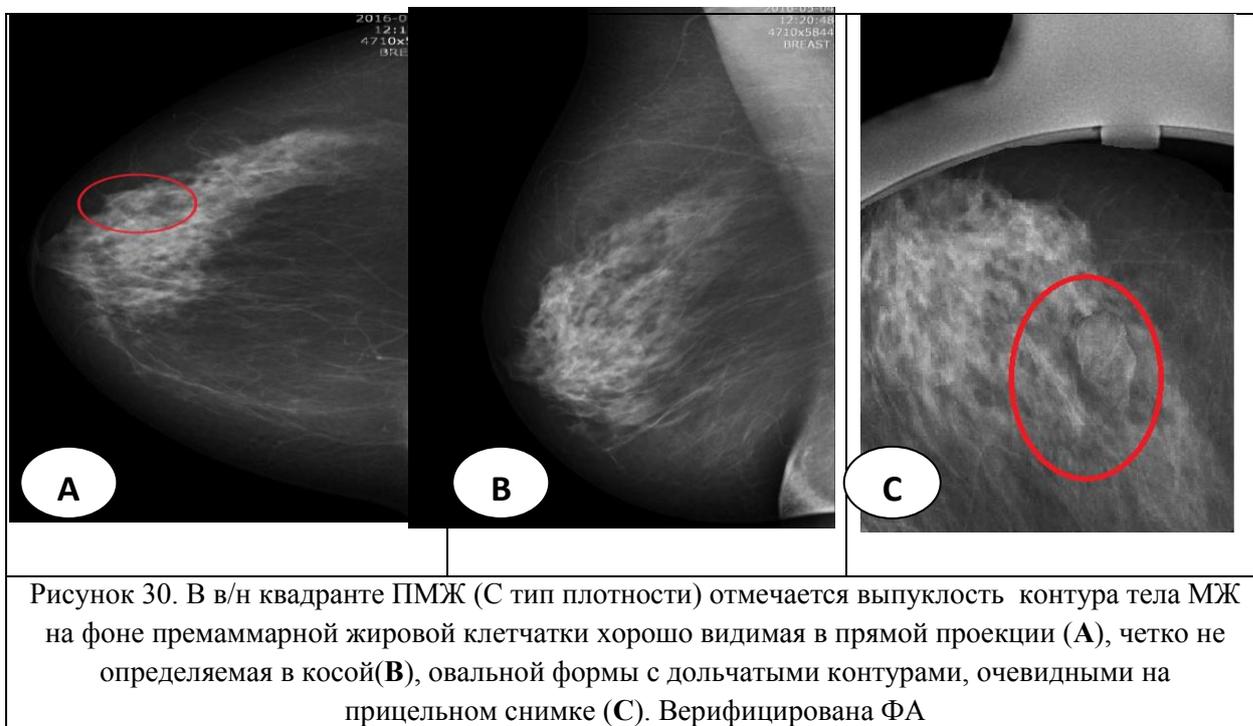
Признаки доброкачественности образований нами оценивались по отношению к рентгенологически определяемым ОО (n = 182): четкие ровные контуры (n = 180; 98,9%), правильная форма (n = 162; 88%), гомогенность структуры (n = 160; 87%), невысокая плотность (n = 96; 52,2%), неизмененные окружающие ткани (n = 130; 70,7%). Первые два признака продемонстрировали высокую предсказательную ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value – NPV) отнесены нами к *значимым рентгенологическим критериям доброкачественности* с NPV 98,9% и 88%.

## Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Р., 43 года. Со стороны МЖ жалоб нет. Онкоанамнез неотягощен. Менструальный статус: *вариабельность mensis*, последняя менструация 15.10.2014 г.

**Протокол рентгенологического исследования обеих МЖ в 2-х проекциях (прямой и косой под углом 45°) от 22.10.2014 г. Первичный скрининг.** При осмотре: МЖ без особенностей, при пальпации узловые образования не определяются.

Молочные железы обычной формы, со скоплением фибро-гландулярной ткани в наружных квадрантах, тип плотности С (ACR). Кожа, соски, область ареол, подкожно-жировая клетчатка не изменены. В правой МЖ в верхне-наружном квадранте на 10 часах на фоне определяется выпуклость контура на протяжении 10 мм, без четких признаков образования (рис. 30 А, В). На прицельном снимке зоны интереса с максимальной локальной компрессией определяется образование овальной формы размерами 7 x 11 мм с четкими полициклическими, местами скрытыми контурами, гомогенной структуры (рис. 30 С).



Окружающая паренхима не изменена, ход стромальных структур не нарушен. В левой МЖ объемных образований, патологических кальцинатов не выявлено. Сосудистый рисунок симметричен. Аксиллярные л/у не визуализируются. **Заключение:** образование ПМЖ, категория **BI-RADS 3**, С-тип плотности обеих МЖ. Для вынесения заключения о состоянии ЛМЖ недостаточно данных, **BI-RADS 0**. Рекомендовано УЗИ обеих МЖ.

**УЗИ МЖ от 23.10.2014 г.** В ПМЖ на 10 часах определяется гипоэхогенное образование размерами 6x6x11 мм с признаками усиленной васкуляризации. Патологических изменений в ЛМЖ не выявлено. **Заключение:** образование ПМЖ с признаками усиленной васкуляризации **BI-RADS 3** (вероятно, ФА?). По настоянию пациентки, 24.10.2014 г. выполнена биопсия образования. Верифицирована интраканаликулярная ФА, категория **BI-RADS 2**.

Злокачественные НОМЖ по типу ОО по данным РМГ диагностированы нами у 66 пациенток. При расширенной РМГ 64 (96,9%) поражения имели неровный, нечеткий, спикүлоподобный контур; в 56 (84,8%) случаях форма образования трактовалась как неопределенная, звездчатая. Данные характеристики в нашем исследовании показали высокую предсказательную ценность положительного результата (Positive Predictive Value – PPV), признаны **значимыми рентгенологическими критериями злокачественности** ОО с PPV 96,9% и 84,8%.

### **Клиническое наблюдение № 3**

Пациентка Н., 48 лет, жалоб не предъявляет. Онкоанамнез неотягощен. Менструальный статус: преходящая аменорея.

**Протокол РМГ обеих МЖ в 2-х проекциях (прямой и косой 45°).** Первичный скрининг. ЭЭД = 0,5 мЗв. Тип плотности МЖ А (по АСR). Кожа, область сосков и ареолы не изменены. В правой МЖ определяется образование неправильной формы размером до 12 мм, с крючковидной деформацией окружающих структур (рис. 31 А, В).

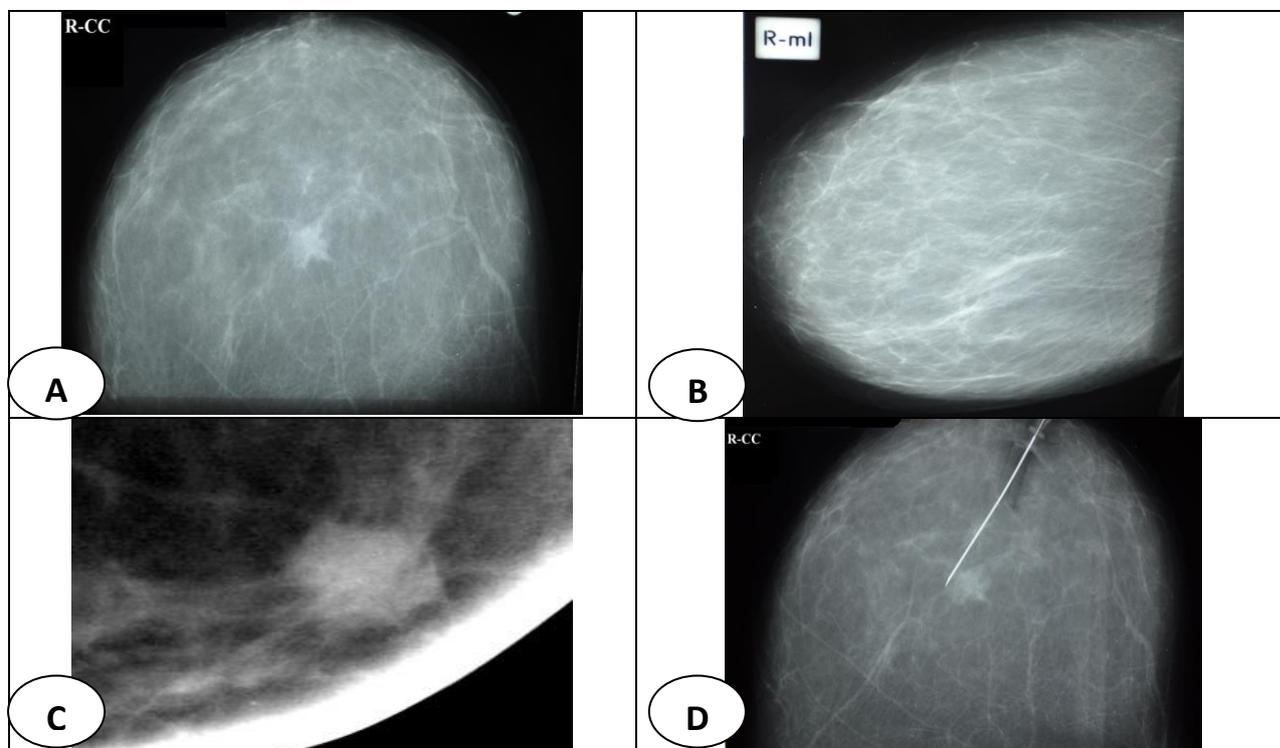


Рисунок 31. Обзорная РМГ правой МЖ в прямой (А), боковой (В) проекциях: на границе внутренних квадрантов (на 15 ч) определяется образование с неровными контурами, неправильной формы максимальный размер до 12 мм. Прицельный снимок с увеличением и в режиме zoom (С): спикүлярный контур образования, отсутствие изменчивости. Локализационная игла в зоне интереса, разметка для эксцизионной биопсии (D)

На прицельных снимках с максимальной компрессией (рис. 31 С) образование сохраняет свою плотность и размеры, контуры спиккулярные. В левой МЖ фиброзно-жировая инволюция. **Заключение:** образование правой МЖ с признаками злокачественности; категория **BIRADS 5:** необходима морфологическая верификация. ЛМЖ категория **BI-RADS I.**

**УЗИ МЖ:** патологических изменений МЖ не выявлено, признаки выраженной жировой инволюции обеих МЖ. **УЗИ малого таза:** миома матки малых размеров.

Выполнена предварительная маркировка непальпируемого образования (рис. 31 D), секторальная резекция ПМЖ. Верифицирован инвазивный дольковый рак. ИГХ исследование: РЭ – 7 баллов, РП – 3 балла, her/neu нет. Пациентке выполнена правосторонняя радикальная мастэктомия, ПХТ. Выполнена пангистерэктомия. После 4-х курсов ПХТ данных за распространение онкопроцесса не получено.

Кроме того, **признак изменчивости** в нашем исследовании признан важным дополнительным критерием оценки ОО. По нашим данным 67% поражений, трактуемых как **B4** и **B5** (71 из 103), сохраняли свою форму, размеры и имели высокую плотность зоны патологических изменений, изменений: в категории **B4** в 41,8% случаев (23 из 55), а в категории **B5** в 95,8% (46 из 48) поражений. Напротив, изменения, стратифицируемые как **B2**, в 84,7% случаев характеризовались изменчивостью формы при максимальной локальной компрессии с увеличением размеров образования, при невысоких плотностных показателях.

Из 158 необъемных поражений нами проанализированы рентгенологические характеристики следующих РМГ–аномалий: 30 АП, 50 ЛТ и 78 МКЦ. Следует отметить, что интерпретация данных изменений весьма сложна. Это обусловлено малыми размерами МКЦ, полиморфизмом патологических процессов с маммографическими проявлениями по типу АП и ЛТ, трудностью визуализации данных изменений на фоне плотных фибро-гландулярных структур, УЗ-негативностью.

Асимметрия плотности локального характера выявлена нами у 30 женщин (табл. 15). Все поражения имели размеры более 5 мм: 23 случая от 6 до 10 мм, 20 из них не отображались при УЗИ; 7 поражений от 11 до 15 мм.

При анализе поражений по типу АП все изменения были впервые выявленными и категорированы по данным стандартной РМГ: 1(3,3%) случай – **B2**; 20 (66,6%) случаев **B3**; 9 (30%) – как **B4** (локализация в субареолярной зоне и

в «треугольнике тревоги») (табл. 15). После применения прицельных снимков 5 из 20 поражений категории **B3** (25%) имели доброкачественные скиалогические характеристики категории **B2** (по УЗИ кисты).

Таблица 15

**Распределение необъемных поражений (АП) по категориям  
BI-RADS по результатам РМГ**

Скиалогическая симптоматика	Степень вероятности РМЖ				Всего, n
	0% (B 2)	0 – 2% (B 3)	2 – 95% (B 4)	> 95% (B 5)	
<b>Асимметрия плотности (АП), n = 30</b>					
<b>Размеры:</b> от 6 до 10 мм	1	20	2	–	<b>23</b>
от 11 до 15 мм	–	–	7	–	<b>7</b>
<b>Прицельный снимок с локальной компрессией:</b> феномен «распластывания»	6	12	–	–	<b>18</b>
отсутствие изменчивости	–	3	7	–	<b>10</b>
Крючковидная деформация окружающих структур	–	–	2	–	<b>2</b>

Из оставшихся 15 УЗ-негативных изменений, еще 12 не обнаружили значимых рентгенологических признаков злокачественности, с изменчивостью при локальной компрессии, однако, как впервые выявленные сохранили категорию **B3**, верифицированы как локальная форма ФКМ. В остальных 3 (10%) случаях на прицельных РМГ с максимальной компрессией не был выявлен феномен «распластывания», изменения перемещены в категорию **B4**, что послужило обоснованием для выполнения стереотаксобиопсии, по результатам которой в 1 случае выявлена киста, 1 поражение соответствовало локальному фиброзу, в 1 случае выявлена атипичная дольковая гиперплазия (АДГ). У 2 (6,6%) пациенток АП категории **B4** локализовалась в субареолярной зоне и на прицельных снимках приводила к невыраженной деформации – втяжению фиброзных структур – связок Купера, в связи с чем изменения перемещены в **B5**, верифицирован РМЖ.

В 7 (23,3%) случаях при подозрительной локализации (задний отдел) рентгенологические признаки носили неопределенный характер, категорированы как **B4**. Из них по данным УЗИ 2 случая соответствовали локальному фиброзу, 1 – кисте, в 4 случаях изменения были УЗ-негативными, назначена МСКТ – МГ: определялись образования с признаками гиперваскуляризации – накоплением КВ с полуторакратным увеличением денситометрических показателей, что способствовало изменению категории на **BI-RADS 3**, морфологически – интраканаликулярные ФА.

Таким образом, из 30 поражений по типу АП общее количество доброкачественных изменений составило 27 (90%) случаев: 8 кист; 4 ФА; 12 локальных форм ФКМ; 3 участка фиброза. Остальные 3 (10%) поражения оказались не доброкачественными: в 2-х случаях верифицирован РМЖ, у 1 пациентки гистологически выявлена АДГ, при этом изменения на РМГ трактовались как **B3** поражение (отнесены к ЛО результатам).

На основании проведенного анализа, нами отмечено, что интерпретация РМГ-аномалий типа АП достаточно сложна, особенно если выявленные рентгенологические изменения являются УЗ-негативными. Прямых специфических рентгенологических черт доброкачественности АП *не выявлено*. Впервые выявленные изменения по типу АП по данным стандартной РМГ в 96,7%, а при расширенной РМГ в 80% случаев классифицированы как промежуточные и подвергались гистологическому изучению, хотя доля обоснованных биопсий по данным проведенного нами исследования составляет лишь 10% от всех поражений данного типа, которые трактовались как **B4** и **B5**. Качественной оценке данных изменений могут помочь результаты динамической РМГ через 6 месяцев, а также косвенные признаки: феномен «распластывания» (66,7% (n=24) доброкачественных НОМЖ по типу АП); крючковидная деформация стромы (6,7% при РМЖ), высокотехнологичные методики.

Несомненно, что для окончательного категорирования впервые или вновь выявленной АП необходим комплексный анализ результатов стандартной и

расширенной (прицельный снимок с максимальной локальной компрессией) РМГ, УЗИ с доплерографией, МСКТ – МГ / МР – МГ.

Оценка качественных рентгенологических признаков по **BI-RADS** при выявлении ЛТ (n = 50) включает характеристики центральной и периферической зон патологических изменений (**табл. 16**). Данному типу маммографического поражения в нашем исследовании соответствовали постоперационный фиброз (n = 26), зоны пролиферативных изменений – радиальные рубцы Сэмба (n = 7), жировой некроз (n=5) и атипичная протоковая гиперплазия (n = 2), РМЖ (n = 9; 3 из которых с МКЦ), локальный фиброз (n=1).

Для доброкачественных изменений рентгенологически было характерно наличие неоднородного центра с включениями пониженной плотности – симптом «черной звезды» с веерообразно расходящимися, четко очерченными, симметричными тяжами по типу «метлы» по периферии (**рис. 32**).

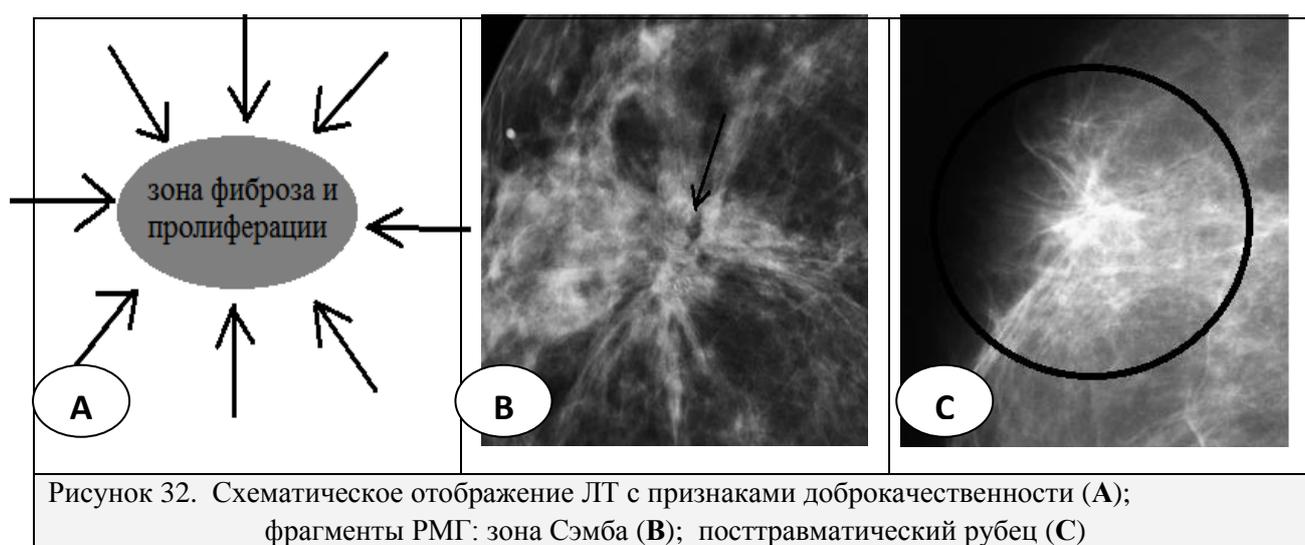
Таблица 16

**Распределение необъемных поражений (ЛТ) по категориям BI-RADS по результатам РМГ**

Скиалогическая симптоматика	Степень вероятности РМЖ				Всего, n
	0% (B 1, 2)	0 – 2% (B 3)	2 – 95% (B 4)	> 95% (B 5)	
<b>Локальная тяжистость (ЛТ), n = 50</b>					
<b>Размеры :</b> от 6 до 15мм	14	12	15	5	<b>46</b>
≤ 5 мм	–	–	4	–	<b>4</b>
<b>Структура изменений:</b> жировые включения	14	–	–	–	<b>14</b>
симптом «черной звезды»	–	12	15	–	<b>27</b>
симптом «белой звезды»	–	–	4	5	<b>9</b>
<b>Стабильность изменений:</b> при локальной компрессии	–	–	4	5	<b>9</b>
при динамическом контроле	14	12	15	–	<b>41</b>

Количество изменений, уверенно интерпретируемых на стандартных РМГ как симптом «черной звезды» категории **B2** составило 14 (наличие протоколов

предыдущих РМГ без динамики). В категорию **B3** вошли 12 (24%) случаев – впервые выявленные изменения размерами > 10мм после выполненной в анамнезе эксцизии, при отсутствии предыдущих исследований, но при соответствии рубцу на коже. Из них 10 поражений на прицельных снимках уверенно интерпретированы как «черная звезда», категория **B2**, а 2 случая перемещены в категорию **B2** после краткосрочного динамического контроля через 6 мес.



В 24 (48%) случаях впервые выявленных ЛТ отсутствовали анамнестические указания на инвазивные вмешательства на МЖ. Из них 5 поражений имели плотный центр со спикүлоподобной асимметричной периферической частью – симптом «белой звезды» (рис. 33) и содержали плеоморфные кальцинаты отнесены нами к категории **B5**.

Из 19 впервые выявленных поражений, без УЗ-визуализации, отнесенных к категории **B4**, лишь в 1 случае на прицельном снимке обнаружен симптом «распластывания», перемещен в **B2** (локальный фиброз). Остальным 18 пациенткам применялись высокотехнологичные методы исследования для определения категории и дальнейшей тактики: 14 МР–МГ (на фоне С-типа плотности МЖ); 4 МСКТ–МГ (ЛТ с кальцинатами).

При этом, по данным МР–МГ, изменения категорированы как **B2**. В 7 случаях верифицированы рубцы Сэмба, в 5 жировой некроз; имелись 2 *ложно*

**отрицательных** результата: при гистологическом исследовании соответствовали атипичной протоковой гиперплазии (АПГ). МСКТ–МГ выполнили для категорирования 4 НОМЖ по типу ЛТ с включениями микрокальцинатов на фоне жировой инволюции, изменения перемещены в **B5**, верифицирован РМЖ.

Следует отметить, что при интерпретации НОМЖ по типу ЛТ, прямые признаки доброкачественности уверенно визуализировались на прицельных РМГ с максимальной локальной компрессией в 54% случаях при размерах ЛТ 11– 15 мм.

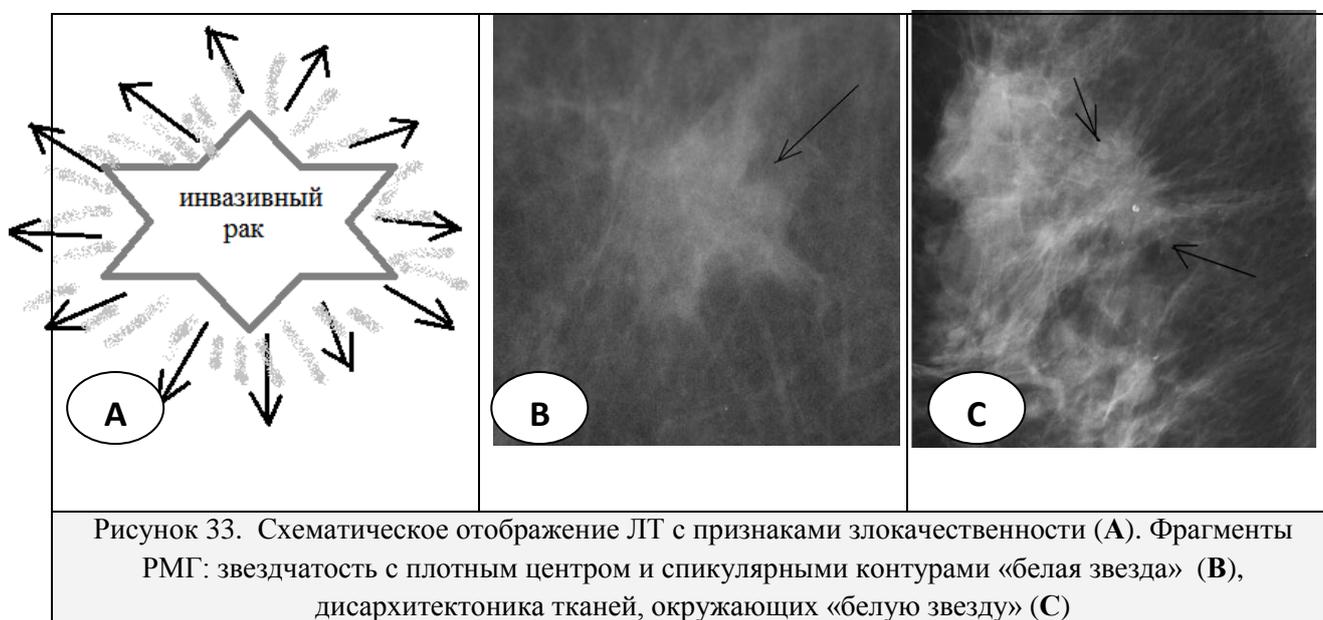
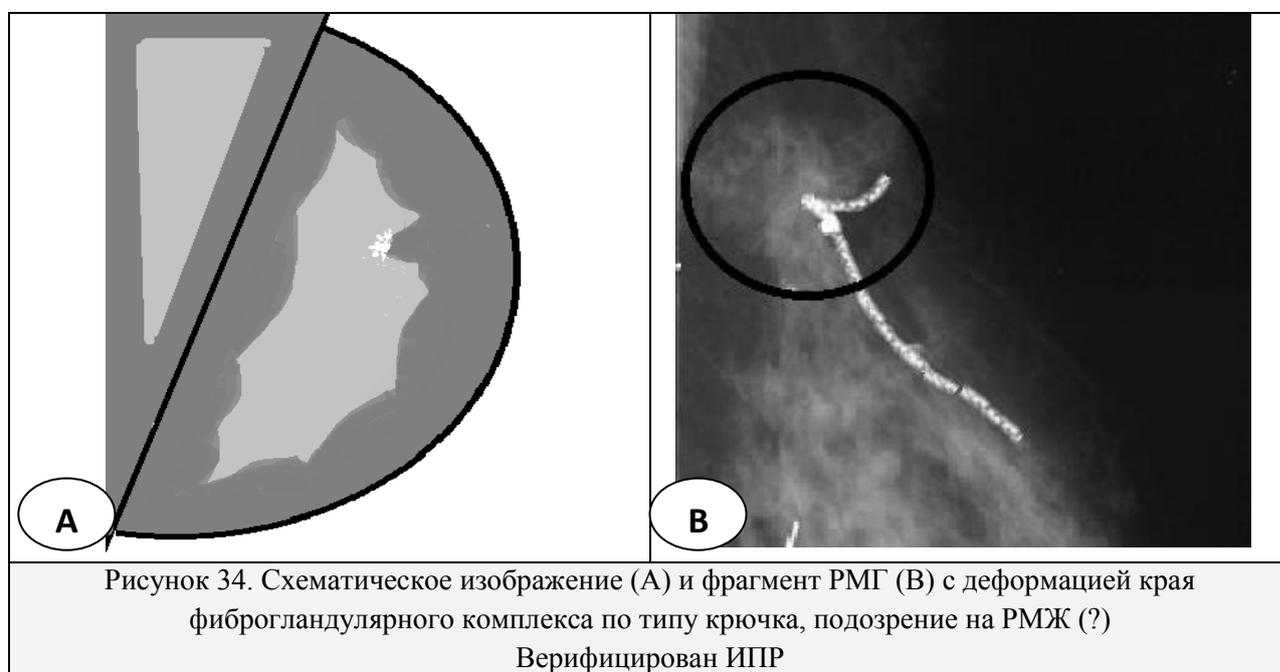


Рисунок 33. Схематическое отображение ЛТ с признаками злокачественности (А). Фрагменты РМГ: звездчатость с плотным центром и спикюлярными контурами «белая звезда» (В), дисархитектоника тканей, окружающих «белую звезду» (С)

Симптомы «белой звезды» и «черной звезды», являются прямыми значимыми рентгенологическими признаками, с предиктивной ценностью для «черной звезды» NPV = 81,7%; для «белой звезды» PPV = 88,9%. Правильной качественной оценке ЛТ способствовали косвенные признаки доброкачественности: в 63,2% интактность окружающих тканей МЖ; в 52% анамнестические данные и соответствие зоны поражения расположению кожного рубца; в 36% возможность сравнения текущих снимков с протоколами предшествующих. Таким образом, интерпретация изменений по типу ЛТ также достаточно сложна. Для оценки морфометрических характеристик впервые

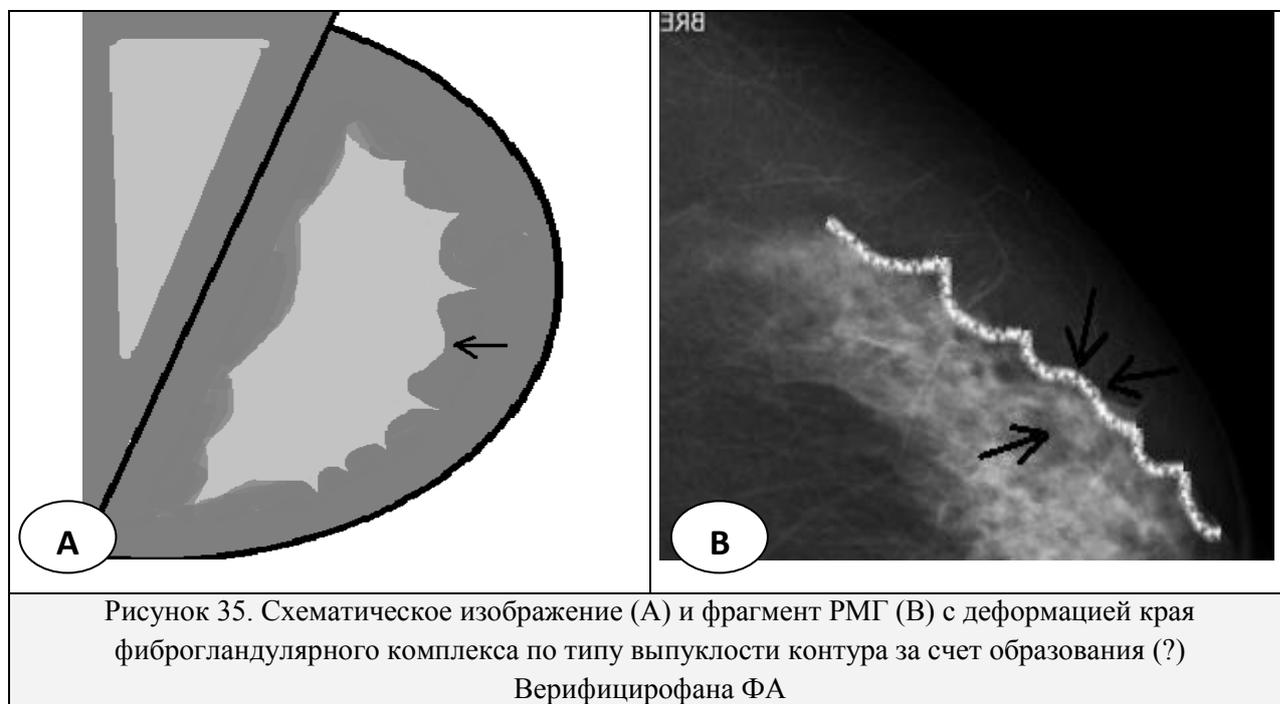
выявленного поражения такого типа, без анамнестических указаний на оперативное лечение и при несоответствии кожного рубца зоне патологических изменений, необходимо последовательно применить методику стандартной РМГ, выполнить боковой и прицельный (зоны интереса с максимальной локальной компрессией) снимки, УЗИ с доплерографией и, при необходимости, МСКТ–МГ / МР–МГ.

По нашему мнению, помимо анализа прямых рентгенологических характеристик доброкачественности или злокачественности НОМЖ, очень важным аспектом является оценка окружающих структур для выявления косвенных признаков поражений. В нашем исследовании мы отметили два типа деформаций контура: в виде втяжения жировой ткани в толщу железисто-соединительнотканного комплекса МЖ по типу симптома «крючка» (рис. 34) и напротив, выпуклости контура кнаружи на фоне фестончатой вогнутой границы паренхимы (рис. 35).



Нами отмечена высокая степень корреляции между симптомом выпуклого контура и доброкачественным образованием (32 из 37 ОО на плотном фоне МЖ; 86,4%) и симптомом крючка и злокачественностью поражения. При этом,

крючковидное втяжение жировой ткани мы наблюдали более чем в половине (51,5%) случаев злокачественных ОО на фоне С-типа плотности МЖ (34 из 66).



В целом, симптом крючка определялся у 60 из 77 пациенток (77,9%) со злокачественными поражениями по типу ОО, АП и ЛТ.

Совокупная оценка косвенных признаков, сопутствующих различным РМГ-аномалиям: симптомы деформации фиброгландулярного комплекса по типу крючка и выпуклого контура, при классификации патологических изменений по данным нашего исследования способствует уверенному категорированию 4/5 доброкачественных и 2/3 злокачественных поражений.

Нами отмечено, что даже на фоне плотных структур тканей МЖ в 80,5% случаев (66 из 82) возможно не только заподозрить доклинические поражения по выявлению косвенных признаков в виде симптома деформации контура на границе фибро-гландулярного комплекса и пре/ретромаммарного жира, но и предположить природу выявленных изменений.

Качественная оценка МКЦ включала изучение исключительно рентгенологических признаков, поскольку указанный тип поражений не визуализировался при сонографии (табл. 17).

Согласно критериям системы оценки **BI-RADS** анализу подвергались следующие морфометрические характеристики МКЦ: размеры, форма, контуры, особенности распределения.

Таблица 17

**Распределение необъемных поражений (МКЦ) по категориям  
BI-RADS по результатам РМГ**

Скиалогическая симптоматика	Степень вероятности РМЖ				Всего, n
	0 % (B 2)	0 – 2 % (B 3)	2 – 95 % (B 4)	> 95 % (B 5)	
<b>Микрокальцинаты (МКЦ), n = 78</b>					
<b>Размеры и форма:</b>					
Округлые, мономорфные	7	2	10	–	<b>19</b>
Линейные	4	–	16	–	<b>20</b>
Плеоморфные	–	–	16	23	<b>39</b>
<b>Контуры:</b>					
Четкие, ровные	7	–	22	–	<b>29</b>
Нечеткие, неровные	–	2	24	23	<b>49</b>
<b>Ориентация:</b>					
Внутрикожная / сосудистая	7/0	0/2	0/8	–	<b>17</b>
Протоковая	4	–	16	3	<b>23</b>
Не соответствует ходу протоков и сосудов	–	–	18	20	<b>38</b>
<b>Распределение:</b>					
Диффузное	7	–	–	–	<b>7</b>
Сегментарное, регионарное	–	4	–	–	<b>4</b>
Линейное	6	2	12	–	<b>20</b>
Кластерное	1	4	16	–	21
V-образное	–	–	3	23	<b>26</b>
<b>Динамический контроль:</b>					
стабильность изменений	4	–	16	–	<b>18</b>
прогрессия	–	2	–	–	2

К доброкачественным морфометрическим характеристикам для поражений данного типа относятся округлая форма с четкими контурами, повторяющимися ход

сосудов/протоков, диффузное распределение. Наибольший риск РМЖ имеют МКЦ плеоморфные, с нечеткими контурами (56,4%), линейного, V-образного и очагового распределения (85,9%).

Из 78 поражений данного типа верифицировано 53 (67,9%) случая РМЖ, заподозренных по данным РМГ. После стандартной РМГ МКЦ были распределены по форме следующим образом: 20 линейных, 19 округлых точечных и 39 плеоморфных.

В 25 случаях МКЦ явились отображением доброкачественных изменений: у 7 больных точечные кожные кальцификаты, 8 скоплений точечных и 2 округлых МКЦ по снимкам с увеличением и в связи с соответствием ходу сосудов, перемещены из начальной категории **B4** в **B2**; 4 случая линейных, соответствующих ходу протоков, сегментарного распределения категория **B2**.

У 4 женщин очаговое скопление разноразмерных МКЦ, не соответствующее ходу протоков, категории **B4** после применения МСКТ – МГ позволило определить четкость контуров МКЦ и выявить образования, содержащие не только вышеописанные обызвествления, но и гиподенсные, по данным денситометрии жировые включения, без патологического накопления КВ категория **B2** – верифицированы гамартомы.

Также к категории **B4** мы отнесли 12 случаев, где морфометрические характеристики злокачественности были подтверждены РМГ с увеличением: нечеткость контуров и разноразмерность МКЦ, кластерный / V-образный характер распределения, не соответствующий ходу протоков (**рис. 36**), верифицирован РМЖ. В 2-х случаях, хотя форма МКЦ была округлой, но расположение кластерное, поражению как впервые выявленному присвоена категория **B3**, однако при краткосрочном наблюдении через 6 месяцев отмечено увеличение количества обызвествлений в кластере, что потребовало неотложной морфологической верификации, диагностирован РМЖ.

В 16 случаях аморфных линейных МКЦ, ориентированных к соску категории **B4** дополнительная РМГ не позволила уточнить их характеристики.

Выполнена МСКТ – МГ, при которой кроме признаков злокачественности МКЦ получены данные по патологическому контрастированию зоны их локализации в виде тяжа – изменения категорированы как **B5**, верифицирован РМЖ. Оставшиеся 23 непальпируемых поражения в виде очаговых скоплений МКЦ мы отнесли к категории **B5**, так как они имели достоверные, уверенно визуализируемые маммографические признаки злокачественности.

Таким образом, по результатам нашего исследования значимыми рентгенологическими критериями злокачественности для РМГ-аномалий по типу скопления МКЦ признаны размытость контура микрокальцинатов (PPV = 93,9%), плеоморфность (PPV = 89,7%), V-образное (PPV = 88,5%), кластерное (PPV = 76,0%) и линейное (PPV = 70,0%) распределение.

Кроме анализа и оценки различных морфометрических характеристик объемных образований, АП, ЛТ и патологических обызвествлений, нами проведен анализ выявляемости данных поражений в различных возрастных группах. У пациенток в возрасте 42 – 44 лет (n = 148) чаще выявлялись ОО (n = 132; 89,2%), с превалированием доброкачественных процессов (n = 110; 83,3%), 69,6% из которых впервые выявленные. Доля РМЖ в данной возрастной группе составила 18,4% от всех случаев, 91,6% в виде РМГ-аномалий по типу ОО (22 из 24 пациенток), 16 (66,7%) из которых диагностировано при первичном скрининге.

У женщин в в возрасте 45 – 47 лет (n = 169), по типам РМГ-аномалий преобладали ОО (n = 107; 63,3%), из них 69,2% доброкачественной природы. Доброкачественные НОМЖ в виде АП в 10 случаях (100%) и ЛТ в 26 из 35 случаев. Доля РМЖ составила 32,5% (55 из 169), 60% в виде ОО из них 57,6% с кальцификатами; 16,4% по типу ЛТ. НОМЖ в виде МКЦ диагностированы у 17 (10,1%) пациенток, 13 (76,5%) из которых злокачественного характера. Превалировали НОМЖ выявленные при повторных раундах скрининга (n = 127; 75,1%).

В возрастной группе 48 – 50 лет (n = 128) преобладающие типы РМГ–аномалий: МКЦ (n = 54; 42,2%), 74,1% из них злокачественные (n = 40), вновь выявленные и ОО (n = 48; 37,5%), где доля РМЖ составила 22,9% (n = 11), из которых 72,7% (n=8) с кальцинатами. Доброкачественные изменения (n = 77, 60,2%) выявляли в виде ОО (n = 37), и в почти равных соотношениях ЛТ (n = 14), МКЦ (n = 14) и АП (n = 12).

Таким образом, наше исследование демонстрирует наибольший риск РМЖ (от 66,7% до 90,9%) у женщин 45 – 47 и 48 – 50 лет в пременопаузе при вновь выявленных кальций-содержащих НОМЖ, диагностируемых только рентгенологическим методом.

#### ***Клиническое наблюдение № 4***

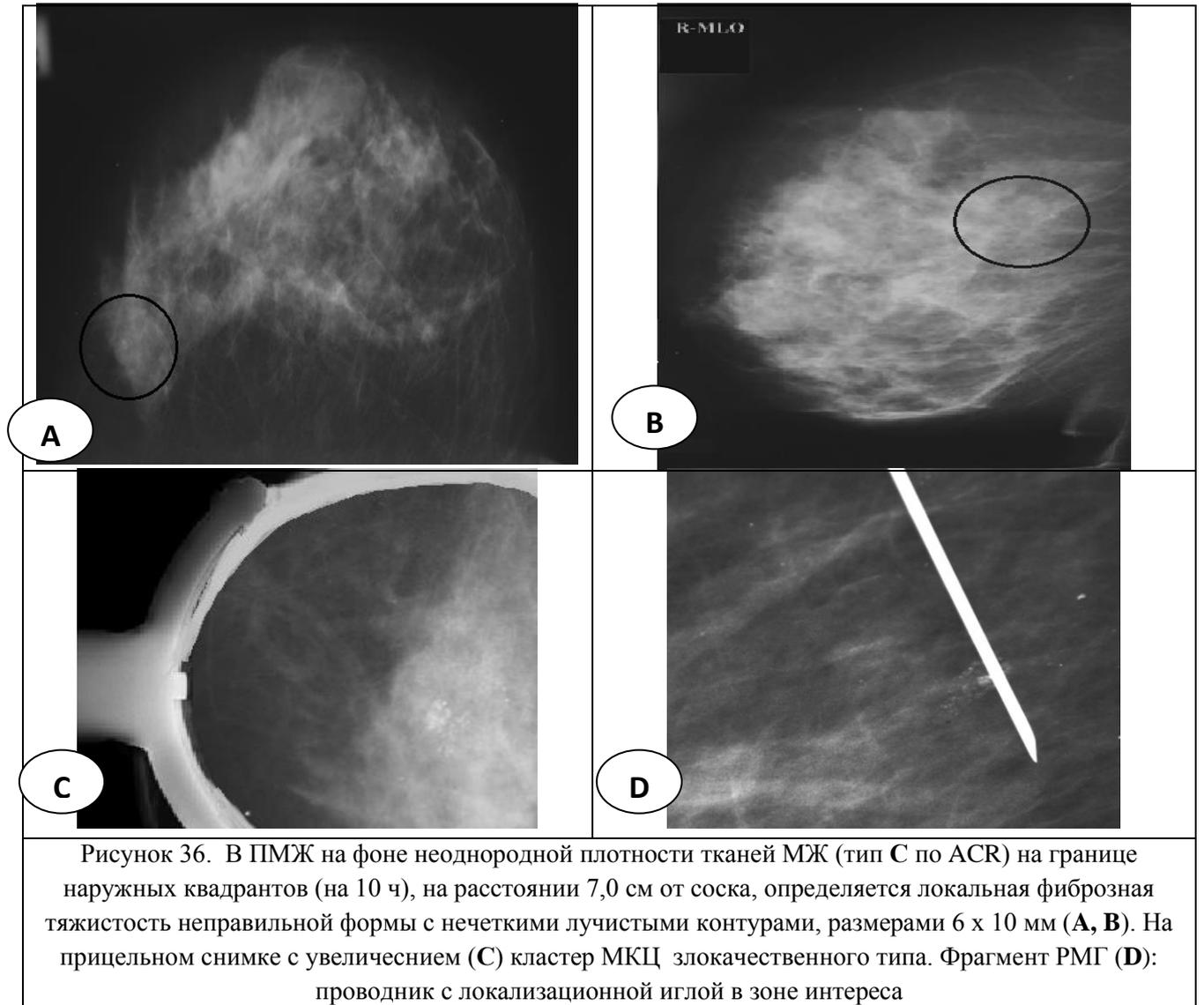
*Пациентка К., 48 лет. Со стороны МЖ жалоб нет. Онкоанамнез не отягощен. В анамнезе: миома матки. Пременопауза.*

***Протокол рентгенологического исследования обеих МЖ в 2-х проекциях (прямой и косой под углом 45°) от 02.04.2014 г. ЭЭД = 0,4 мЗв. Физикально: МЖ небольших размеров; без пальпаторных изменений. Молочные железы типа С плотности (ACR). В правой МЖ на границе наружных квадрантов, на 7,0 см от соска, определяется локальная фиброзная тяжистость неправильной формы с нечеткими контурами, размерами 6 x 10 мм, с кластером микрокальцинатов. (рис. 36 А, В). На прицельном снимке с увеличением в 1,8 раза, определяются плеоморфные МКЦ с нечеткими контурами (рис. 36 С).***

*В левой МЖ картина фиброзно-жировой инволюции. Сосудистый рисунок симметричен. Периферические лимфоузлы не визуализируются. **Заключение:** локальное нарушение архитектоники с микрокальцинатами правой молочной железы, категория **BIRADS 5**: рекомендована морфологическая верификация. ЛМЖ: не достаточно данных для вынесения заключения, категория **BIRADS 0**, рекомендовано УЗИ.*

***УЗИ МЖ*** – узловые образования в правой МЖ не выявлены. В ЛМЖ патологических изменений тканей МЖ не выявлено.

*Выполнена предоперационная разметка; в правой МЖ в зоне скопления МКЦ установлена локализационная игла (рис. 36 D). Верифицирован инвазивный протоковой рак. Гистологически: степень аплазии 3 с участками внутрипротокового рака. ИГХ: РЭ 4 балла, РП 7 баллов, her/neu нет, индекс пролиферации 43%. В предоперационном периоде проведено 2 курса неоадьювантной ПХТ по схеме FAC. Затем выполнена правосторонняя радикальная кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом, двусторонняя овариэктомия. За период наблюдения данных за прогрессирование онкопроцесса не получено.*



Проведенный нами анализ полученных данных по сопоставлению рентгенологических признаков поражений и результатов морфологической верификации отображен в **таблицах 18 и 19**.

Из представленных таблиц очевидно, что наиболее значимыми морфометрическими характеристиками скиалогической картины по данным РМГ для объемных образований являются форма и контуры поражения. При этом для РМЖ наибольшую значимость имеют краеобразующие характеристики: спикүлоподобный контур (PPV=96,9%).

Таблица 18

**Корреляция между скиалогическими признаками и доброкачественностью и злокачественностью поражений при ОО МЖ**

Тип РМГ поражений	Кол – во n (%)	РМЖ	Пролифер. ФКМ с атипией	Доброкачест- венные изменения	Количество обоснованных биопсий
<b>ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ, n = 250</b>					
Четкие, ровные контуры	182 (72,8)	2 (1,1*)	–	180 (72,8; 98,9*)	2 (3,0**)
Неровные/частично неопределяемые	22 (8,8)	18 (81,8*)	2 (9,1*)	2 (9,1*)	20 (90,9*; 30,3**)
Нечеткие контуры + МКЦ	46 (18,4)	25 (10,0) + 21 (8,4)	–	–	46 (100*; 69,7**)
<b>ИТОГО:</b>	250	66 (26,4)	2 (0,4)	182 (73,6)	68 (26,8)
Правильная форма	162 (64,8)	2 (1,2*)	2	160 (64,0; 98,8*)	2 (3,0**)
Дольчатая форма	32 (12,8)	10 (31,3*)		22 (8,8; 68,8*)	10 (15,2**)
Неопределенная форма	56 (22,4)	56 (100*)	-	-	56 (84,8**)
<b>ИТОГО:</b>	250	66 (26,4)	2 (1,2)	182 (72,4)	68 (27,6)

*Примечание: В скобках указан удельный вес поражений определенного типа по данным РМГ;*

\* – удельный вес поражений по данному признаку

\*\* – удельный вес от случаев РМЖ, выявленных как ОО (n = 66)

Правильная овальная или округлая форма образования отмечена нами как достоверный признак доброкачественности с NPV = 98,8 %. Однако 2 впервые выявленных образования правильной формы, но с волнистыми контурами, верифицированы как атипичная дольковая гиперплазия, отнесены к ложноотрицательным результатам. В этой связи, мы считаем, что впервые выявленные образования с волнистыми контурами, особенно при отсутствии УЗ-визуализации, целесообразно размещать в категорию с незначительным риском РМЖ (**В3**) для краткосрочного динамического контроля.

Таблица 19

**Корреляция между скиалогическими признаками и доброкачественностью и злокачественностью поражений при необъемных образованиях МЖ**

Тип РМГ поражений	Биопсия (N)	Рак молочной железы	Пролиферативная ФКМ с атипией	Доброкачественные изменения	Количество обоснованных биопсий
<b>НЕОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ n = 158</b>					
<b>МКЦ</b>	78 (100)	53 (67,9)	–	25 (32,1)	<b>53 (82,8*)</b>
Линейные	20 (25,6)	16 (80,0*)	–	4 (20,0)	16 (30,2**)
Округлые	19 (24,4)	2 (10,5*)	–	17 (89,5*)	2 (3,8**)
Плеоморфные	39 (50,0)	35 (89,7*)	–	4 (10,3*)	35 (66,1**)
Размытый Контур	49 (62,8)	46 (93,9*)	–	3 (6,1*)	46 (86,8**)
Четкий Контур	29 (37,2)	–	–	29 (100*)	–
Кластерное	21 (26,9)	16 (76,2*)	–	4 (19,0*)	16 (30,2**)
V-Образное	26 (33,3)	23 (88,5*)	–	2 (7,7*)	23 (43,4**)
Линейное	20 (25,6)	14 (70,0*)	–	4 (20,0*)	14 (26,4**)
Диффузное/иное	11 (12,8)	–	–	11 (100*)	–
<b>Асимметрия плотности</b>	30 (100)	2 (6,7*)	1 (3,3*)	27 (90*)	<b>3 (10,0*)</b>
<b>Локальная тяжесть</b>	50 (100)	9 (27,6*)	1 (2,0*)	40 (81,7*)	<b>10 (18,4*)</b>
«Черная звезда»	26 (52,0)	–	–	26 (100*)	–
«Белая звезда»	10 (20)	9 (90,0*)	–	1 (10,0*)	9 (81,8 **)
Жировые включения	14 (28,0)	–	2 (14,3*)	12 (85,7*)	2 (18,2**)
<b>ИТОГО:</b>	<b>158(100)</b>	<b>64 (40,5)</b>	<b>2 (1,3)</b>	<b>91 (57,6)</b>	<b>66 (41,9)</b>

Примечание: В скобках указан удельный вес поражений определенного типа по данным РМГ;

\* – удельный вес поражений по данному признаку

\*\* – удельный вес от РМЖ в виде определенного рентгенологического вида НОМЖ

Из 50 поражений, визуализированных как ЛТ, РМЖ верифицирован у 9 пациенток, при этом значимым критерием стало выявление плотного центра (PPV = 90%) и нечеткого контура поражения (PPV = 88,8%). Злокачественные поражения представленные РМГ-аномалией по типу АП диагностированы нами

лишь в 3-х случаях из 30 (10%), при этом никаких достоверных критериев доброкачественности или злокачественности данный тип поражений не обнаруживает, что обуславливает трудности в диагностике.

Как показывает наше исследование, подозрение на РМЖ при АП могут вызывать лишь косвенные признаки, а именно отсутствие изменчивости при локальной компрессии и крючковидная деформация окружающих структур.

Для МКЦ наиболее значимыми из всех морфометрических характеристик, доступных оценке по данным РМГ с увеличением, являются размытость контура (PPV = 93,9%), плеоморфность (PPV = 89,7%), V-образное распределение (PPV = 88,5%).

Как представлено в данных **таблицах 18, 19**, количество обоснованных биопсий при различных типах поражений, по данным РМГ, тесно коррелирует с указанными выше значимыми скиалогическими характеристиками патологических изменений, которые, по нашему мнению, являются предикторами для морфологической верификации НОМЖ.

### **3.4. Результаты УЗИ в диагностике непальпируемых образований МЖ**

Всем 445 пациенткам, участвовавшим в нашем исследовании, выполнено УЗИ МЖ и зон регионарного лимфооттока в В-режиме и, при выявлении патологических изменений, с использованием методики доплерографии (n = 313).

При анализе сонографической картины в первую очередь определялся УЗ-тип тканей МЖ. Преобладание жировой ткани в структуре МЖ отмечено в 132 (29,7%) случаях. Преобладание фибро-гландулярных структур в МЖ у 119 (26,7%) пациенток. При визуализации поражений для категорирования последних по классификации **BI-RADS** определяющей являлась интерпретация значимых УЗ-признаков (**табл. 20**): форма, контуры, ориентация, эхоструктура, васкуляризация.

Таблица 20

**Значимые сонографические признаки УЗ-положительных  
НОМЖ по BI-RADS**

Морфологические признаки	Рентгеносонопозитивные поражения УЗ-симптоматика	Количество выявленных изменений				
		Всего	Категории BI-RADS			
			2	3	4	5
<b>ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ n = 249</b>						
<b>Форма:</b>	округлая	137	135	2	–	–
	овальная	59	49	–	4	–
	неправильная	53	–	4	7	42
<b>Контуры:</b>	четко определяемые	200	196	4	–	–
	мелкодольчатые	8	–	5	3	–
	нечеткие	18	–	2	16	–
	спикулы	23	–	–	–	23
<b>Ориентация</b>	параллельная	196	191	5	–	–
	непараллельная	53	–	4	7	42
<b>Эхоструктура</b>	анэхогенная	117	117	–	–	–
	гипоэхогенная	75	66	9	–	–
	гетерогенная	53	–	–	7	46
<b>Васкуляризация</b>	отсутствует	126	126	–	–	–
	неусиленная	60	60	–	–	–
	усиленная	55	–	–	13	42
<b>ЛОКАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА СТРУКТУРЫ n = 39</b>						
<b>Неправильная форма</b>		39	16	12	5	6
<b>Четкие контуры</b>		29	16	12	1	–
<b>иперваскуляризация</b>		14	–	–	10	4

Всего по данным сонографии подтверждена категория 212 ОО и визуализировано еще 37 ОО при IV типе плотности МЖ, что составило 86,8% (249 из 287), из которых 69,7% (n = 200) имели доброкачественную природу, а 17,1% (n = 49) соответствовали РМЖ.

Определяемая при УЗИ эхоструктура доброкачественных ОО в 193 (87,3%) случаях уверенно позволяла предположить нозологическую форму поражений: жидкость содержащих образований – кист (n = 119) и солидных образований – ФА (n = 61), гамартом (n = 4), интрамаммарных лимфатических узлов (n = 9). Еще 7 ОО по данным УЗИ визуализированы как следующие типы РМГ-аномалий: в виде АП (n = 3) и ЛТ (n = 2) по данным УЗИ выявлены 5 кист; в виде очаговых скоплений МКЦ гамартумы (n = 2).

Значимые УЗ-критерии злокачественности определялись в большинстве случаев при РМЖ визуализированном как ОО, что составило 74,2% (49 из 66 злокачественных ОО).

Категории изменений по типу АП подтверждены УЗИ в 10 случаях из 30: УЗ-критерии доброкачественности НОМЖ выявлены у 8 пациенток, при этом в 4-х случаях установлена нозологическая форма поражений – кисты, у 4-х пациенток с изменениями **B4** выявлены признаки ФА с умеренно усиленной васкуляризацией, что потребовало МСКТ – МГ; в 2-х случаях категории **B4** выявлены критерии злокачественности, перемещены в **B5**.

Из 50 РМГ-аномалий по типу ЛТ при УЗИ изменения выявлены у 29 больных: 24 доброкачественных (у 14 больных подтверждена категория **B2**, еще 10 из **B3** перемещены в **B2**) и 5 злокачественных (все категория **B5**).

При рентгенологическом выявлении МКЦ с доброкачественными характеристиками (n = 25) никаких патологических изменений при УЗИ не было выявлено в 7 случаях с кожными обызвествлениями, у 10 пациенток отмечено соответствие локализации МКЦ ходу сосуда, определяемого при доплерографии, в 4 случаях расположение МКЦ на маммограммах соответствовало ходу протоков. В 4 случаях сгруппированные МКЦ по данным РМГ категории **B4** при сонографии локализовались в образовании с доброкачественными характеристиками, что подтвердилось и на прицельных снимках, в связи с чем изменения перемещены в категорию **B2**. В остальных случаях, трактованных как злокачественные (n = 30) и подозрительные на РМЖ (n = 23) – никаких изменений структуры МЖ выявлено не было.

Таким образом, большая часть НОМЖ (n = 313; 70,3%) как доброкачественной (n = 253; 56,9%) так и злокачественной (n = 60; 13,5%) природы, выявленных при РМГ определялась и при УЗИ, подтверждая и/или уточняя категорию изменений по классификации **BI-RADS**. Лишь в 4 случаях ОО дольчатой форм и с признаками гипervasкулярности, несмотря на четкий контур и параллельную ориентацию, потребовали уточнения.

В нашем исследовании отмечается повышение информативности совокупности методов РМГ и УЗИ при визуализации доброкачественных образований на 12% (253 по данным Rg+US против 221 по данным Rg). Основное число поражений, визуализированных при УЗИ имели доброкачественные характеристики (253 из 315; 80,3%), которые коррелировали с данными РМГ в 98% случаев (табл. 21).

Таблица 21

**Корреляция УЗ – признаков НОМЖ в соответствии  
с типом РМГ поражения**

Тип УЗ поражений	Число поражений, n	РМЖ	Пролiferативная ФКМ с атипией	Доброкачественные изменения	Количество обоснованных биопсий
<b>ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ n = 253 (Rg+ US+)</b>					
<b>Четкие, ровные контуры</b>	190 (75,1)	2 (1,1; 1,5*)	1 (1,1)	187 (98,4)	3 (0,7**)
<b>Четкие, неровные/частичнонеопределяемые</b>	35 (13,8)	19 (54,3)	1 (2,9)	15 (42,9)	20 (4,5**)
<b>Нечеткие, спиккулярные контуры</b>	28 (11,1)	28 (100)	–	–	28 (21,5**)
<b>ИТОГО:</b>	253 (56,9**)	49 (37,7*)	2 (0,8)	202 (45,4**)	51 (11,5**)
<b>Правильная форма</b>	193 (76,3)	2 (1,0; 1,5*)	2 (1,0)	189 (97,3)	2 (0,8)
<b>Неопределенная форма</b>	60 (23,7)	49 (81,7)	–	11 (18,3)	49 (11,0**)
<b>ИТОГО:</b>	253 (58,1**)	51 (11,4**)	–	200 (79,1)	51 (10,9)
<b>Параллельная ориентация</b>	202 (79,8)	12 (5,9)	2 (0,9)	188 (93,1)	12 (9,2)
<b>Не параллельная ориентация</b>	51(20,2)	39 (76,5)	–	12 (23,5)	39 (30,0*)
<b>ИТОГО:</b>	253 (56,9**)	49 (11,0**)	2(0,8)	202(45,4**)	51(11,5**)

*Примечание:* В скобках указан удельный вес поражений в анализируемой группе;

\* – удельный вес от всех случаев РМЖ;

\*\* – удельный вес от всех НОМЖ

Наибольшую согласованность УЗ и рентгенологических признаков для доброкачественных ОО в нашем исследовании продемонстрировали следующие морфологические характеристики: правильная форма в 76,3%; четкий контур в 75,1% случаев.

РМЖ диагностирован при УЗИ в 60 (46,2 %) случаях из 130 верифицированных поражений. Из 66 злокачественных поражений по типу ОО по данным РМГ при сонографии визуализированы 49 (74,2%), которые в большинстве случаев имели спикүлоподобные контуры, неправильную форму и непараллельную ориентацию. Диагностическая ценность данных признаков составляет 100%, 81,7% и 76,5% соответственно.

Гиперваскуляризация также отмечалась в достаточно высоком проценте случаев РМЖ, а именно у 43 из 49 (89,6%) сонопозитивных поражений по типу ОО. Однако в 19 (9,5%) случаях доброкачественных изменений трактовалась как умеренно усиленная и приводила к ложноположительным заключениям: в 9 случаях интраканаликулярных ФА и в 10 случаях «свежих» (от 6 до 10 месяцев после секторальной резекции) рубцовых изменений.

Таким образом, патогномичными УЗ-признаками злокачественности поражений МЖ являются спикүлоподобные контуры, неправильность формы и непараллельная ориентация поражения. Усиленная васкуляризация, выявленная по данным доплерографии, может использоваться как дополнительный признак, но не является значимым критерием в категорировании патологических изменений.

### **3.5. Особенности интерпретации и категорирования УЗ-негативных непальпируемых образований МЖ**

В нашем исследовании выявлено 132 (29,6%) УЗ-негативных поражения (табл. 12). К таковым относились: образования размерами  $\leq 5$  мм ( $n = 38$ ), участки перестройки структуры по типу АП ( $n = 20$ ) и ЛТ ( $n = 21$ ), сгруппированные микрокальцинаты (МКЦ), как единственное проявление патологических

изменений ( $n = 53$ ). Основные причины затруднений УЗ – визуализации НОМЖ: малые размеры поражений ( $n = 79$ ), отсутствие субстрата для УЗ-визуализации при РМГ-аномалии по типу скопления МКЦ ( $n = 53$ ), локализация патологических изменений в ретромаммарном пространстве ( $n = 6$ ), большой объем МЖ ( $n = 19$ ). Кроме того, преобладание жировой ткани в структуре органа ( $n = 89$ ), формирующей благоприятный тип Rg-плотности, хоть и не способствовало «маскировке» поражений, но и не облегчало их трактовку, которая основывалась исключительно на данных РМГ.

В нашем исследовании всего было выявлено 38 УЗ-негативных ОО. Все данные ОО имели размер  $\leq 5$  мм, что и явилось причиной для «немого» сонографического пейзажа, были выявлены впервые и отнесены к категории **B4**.

В 24 случаях применение стандартной РМГ, дополненной прицельными снимками с локальной компрессией, анализ прямых и косвенных рентгенологических признаков позволил уверенно категорировать НОМЖ и переместить 18 случаев в **B2** и 6 (с учетом ретромаммарной локализации) в **B5**.

Мелкие точечные обызвествления определялись в 2 впервые выявленных случаях, категория не изменилась, выполнена МСКТ-МГ с последующей морфологической верификацией, диагностированы интраканалликулярные ФА (случаи вошли в ЛП результаты).

В оставшихся 12 случаях в связи с визуализацией только косвенных признаков поражений потребовалось применения уточняющего метода МР – МГ, но высокая степень риска РМЖ была установлена на основании комплекса стандартных и диагностических методик РМГ, верифицированы 11 РМЖ и 1 случай атипичной протоковой гиперплазии (АПГ). В нашем исследовании демонстрируется высокая точность сочетания стандартных и диагностических методик РМГ даже при УЗ-негативности ОО:  $Ac = 89,4\%$  (34 из 38). NPV значимых Rg-признаков для доброкачественных ОО составила 90% (18 из 20). PPV значимых Rg-признаков для РМЖ 35,3% (6 из 17) в связи с невозможностью определить морфометрические характеристики 11 ОО на плотном фоне. PPV

сочетания косвенных признаков злокачественности и локализации изменений составила 94,4%.

УЗ-негативные участки АП во всех 20 (15,2%) случаях являлись впервые выявленными и представляли сложности для категорирования, 19 отнесены к **B3**, 1 случай к **B2** (имелись данные предыдущей РМГ без динамики изменений). При расширенной РМГ у 12 пациенток получены косвенные признаки доброкачественности, динамический контроль через 6 месяцев без признаков прогрессии → **B2**.

В 4 случаях выполнена МСКТ – МГ с последующей морфологической верификацией, так как характеристики образований были сомнительными; верифицированы ФА. Оставшиеся 3 поражения не обнаружили феномена «распластывания», что послужило обоснованием для выполнения стереоаксобиопсии, по результатам которой в 2 случаях выявлена киста, в 1 случае атипичная дольковая гиперплазия (АДГ).

Очевидно, что из 20 УЗ-негативных изменений подобного типа лишь в 1 случае мы ограничились консервативной наблюдательной тактикой, а в оставшихся 19 случаях потребовалось не только дообследование, но и безотлагательная морфологическая верификация, при этом лишь в 1 случае верифицирована АДГ. Таким образом, для категорирования АП, не имеющей прямых достоверных признаков злокачественности, необходимо ориентироваться на данные анамнеза и предыдущих раундов скрининга. По данным нашего исследования среди впервые выявленных изменений типа АП риск РМЖ составляет 6,7%, и лишь при визуализации дисархитектоники окружающих структур (2 случая из 30).

Локальная перестройка структуры, не определяемая при УЗИ, в нашем исследовании отмечена у 21 (15,9%) пациентки. При этом, 4 поражения размером ≤ 5 мм категорированы как **B4** на основании прицельных снимков, где отчетливо определялся плотный центр тяжести с включениями МКЦ и деформация

окружающих структур по типу втяжения, данные были подтверждены МСКТ – МГ, верифицирован РМЖ.

В 15 случаях категории **B4** после расширенной РМГ перемещены в **B3**, подтверждены зоны Сэмба, жировой некроз, локальный фиброз по данным МРТ и верификации. В 2 случаях результаты оказались ложноотрицательными: по данным МР – МГ категория **B2**, верифицирована атипичная протоковая гиперплазия.

По результатам нашего исследования очевидно, что несмотря на чрезвычайную схожесть скиалогической картины при ЛТ, информативность совокупности прямых и косвенных рентгенологических признаков злокачественности, даже УЗ-негативных поражений, достигает 81% (17 из 20). При этом сохраняется высокая (87%) потребность в уточняющих методиках, особо при впервые выявленных изменениях, без анамнестических указаний на перенесенный воспалительный процесс или травму МЖ. Количество верифицированных злокачественных поражений составило 4 из 21 УЗ-негативных ЛТ (19%), при этом 4 поражения из 6 (67%) имели достоверные рентгенологические признаки злокачественности, что и способствовало уверенному их категорированию.

Больше всего УЗ–негативных патологических изменений соответствовали РМГ–аномалии по типу МКЦ, выявленных в 53 случаях (40,2%), из них 49 (92,5%) поражений верифицированы как РМЖ. В 4-х случаях по данным МСКТ выявлены гамартомы (жиросодержащие ОО). Размеры скоплений злокачественных обызвествлений в подавляющем большинстве случаев (n = 36; 68%) были на площади  $\leq 5 \times 5$  мм, что крайне затрудняло как визуализацию данных поражений, так и выявление значимых рентгенологических признаков злокачественности: нечеткость контуров, разноразмерность, особенности распределения.

Во всех случаях мы применяли диагностическую методику РМГ с увеличением в 1,8 раз. По данным стандартной и РМГ с увеличением 32 случая

уверенно категорированы как **B5** (РМЖ) и 4 перемещены из **B4** в **B2**. В 17 случаях изменений категории **B4** применяли МСКТ, с увеличением категории **B5**. Диагностическая точность расширенной методики РМГ для данного типа поражений составляет 92,5% (49 из 53), PPV = 65,3% (трудность уверенно интерпретации морфометрических характеристик при малых размерах поражений), а NPV = 100% (4 из 4). По нашим данным все 49 случаев верифицированных как РМЖ, по данным РМГ были категорированы как поражения подозрительные на злокачественность (n = 17, 34,7%) или с высоким риском злокачественности (n = 32, 65,3%).

Комплексный анализ прямых (значимых рентгенологических критериев РМГ–аномалий) или непрямых признаков поражения, вкуче с определением локализации патологических изменений (треугольники «тревоги»), с учетом обнаружения: впервые/вновь выявленное способствовало высокому проценту правильного категорирования УЗ-негативных НОМЖ и своевременному выявлению ранних форм РМЖ.

Таким образом, наше исследование показало, что УЗ–негативность РМГ–аномалий безусловно затрудняет категорирование последних и требует обязательного применения дополнительных диагностических методик РМГ, а в ряде случаев и высокотехнологичных уточняющих методов: МСКТ – МГ и МР – МГ. Однако, даже при отсутствии последних, комплексный анализ значимых и косвенных рентгенологических признаков, с учетом локализации изменений и в зависимости от раунда скрининга, в 77,3% (102 из 132) способствовало верному категорированию УЗ-негативных НОМЖ.

### **3.6. Корреляция гистологических типов РМЖ с рентгенологическими признаками и выявляемостью в возрастных группах в пременопаузе**

В нашем исследовании все случаи НОМЖ были верифицированы: 423 (95,1%) морфологически и 22 по совокупности достоверных данных рентгеносонографии – это 12 липом и 10 сосудистых кальцинатов.

Нозологические формы и гистологическая структура патологических изменений представлена в **таблице 22**.

Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, общее число солитарных и множественных НОМЖ составило 472 поражения диагностированных у 445 пациентов. Превалирующее количество доброкачественных поражений составило 336 (71%) случаев у большинства больных (n = 310; 70,8%), у 5 женщин пролифераты с атипией.

Анализ гистологической картины показал, что жидкостные образования – кисты как единичные изменения встречались у каждой четвертой женщины с НОМЖ (n=128; 28,8%), а при множественных поражениях у большинства женщин (у 18 из 22). В целом, по результатам нашего исследования, *кистозные поражения самая часто встречающаяся патология МЖ у женщин в пременопаузальном периоде*. Выявлено 149 кист у 128 пациенток (31,6% от всех выявленных НОМЖ).

Второй по встречаемости нозологической единицей являются ФА, их удельный вес в нашем исследовании составил суммарно 17,2% или 80 поражений у 78 больных. Гистологически преобладали периканалликулярные формы поражений (n = 68; 14,4%), диагностика которых при размерах более 5 мм по скиалогической картине и данным УЗИ не представляла особых трудностей. Интраканалликулярные ФА верифицированы нами в 6 (1,3%) случаях, 4 из которых потребовали МСКТ – МГ с КУ и по настоянию пациентки, биопсии, верифицированы интраканалликулярные ФА, т.е. данные случаи расценены как *ложноположительные* (n=4) по результатам рентгеносонографии.

Жиросодержащие доброкачественные образования (липомы, л/у, гамартомы) были солитарными и выявлены в 27 (5,7%) случаях. Значимые признаки доброкачественности ОО по данным стандартной РМГ уверенно выявлялись в 21 случае, категория **B2**.

Таблица 22

**Гистологическая структура солитарных и множественных доброкачественных и злокачественных НОМЖ**

Гистологическая структура		Число поражений (n)		Число больных (n)	
		n	%	n	%
<b>Кисты</b>	Солитарные	110	23,3	110	24,7
	Множественные	39	8,3	18	4,0
<b>Фиброаденомы</b>	Периканаликулярные	68	14,4	65	14,6
	Интраканаликулярные	6	1,3	6	1,3
	Смешанные	6	1,3	6	1,3
<b>Липома, гамартома, интрамаммарный лимфоузел</b>		27	5,7	27	6,1
<b>Очаговый фиброз</b>		42	8,9	41	9,2
<b>Зона Сэмба</b>		7	1,5	7	1,6
<b>Жировой некроз</b>		5	1,1	5	1,1
<b>Доброкачественные кальцинаты</b>		26	5,5	25	5,6
<b>ИТОГО</b>		<b>336</b>	<b>71,2</b>	<b>310</b>	<b>69,7</b>
<b>Очаговые пролифераты с атипией</b>		<b>5</b>	<b>1,1</b>	<b>5</b>	<b>1,1</b>
<b>Злокачественные опухоли</b>	<b>Солитарные</b>	129	27,3	129	28,9
	<b>Множественные</b>	2	0,4	1	0,2
<b>Рак молочной железы</b>	Инвазивный протоковый	79	16,7	78	17,5
	Неинвазивный протоковый	30	6,3	30	6,7
	Иннвазивный дольковый + LCIS	6+2	1,7	8	1,8
	Папиллярный	6	1,3	6	1,3
	Слизистый	4	0,8	4	0,9
	Медулярный	4	0,8	4	0,9
<b>ИТОГО:</b>		<b>131</b>	<b>27,7</b>	<b>130</b>	<b>29,2</b>
<b>ВСЕГО:</b>		<b>472</b>	<b>100</b>	<b>445</b>	<b>100</b>

Проблемы диагностики вызвали гамартумы (n = 6) как кальцинат-содержащие впервые выявленные ОО, определяя тем самым высокий риск РМЖ (начальная категория **B5**, *ложноположительные результаты*). Для 2 случаев определяющее значение имело УЗ-исследование. Решающее значение в правильной интерпретации в 4 случаях имели результаты денситометрических параметров нативной и постконтрастной МСКТ – МГ, что позволило правильно категорировать изменения как **B2**.

Отдельного внимания заслуживают гистологически выявленные пролиферативные изменения с атипией ( $n = 5$ ; 1,1%). Это атипичная дольковая гиперплазия АДГ ( $n = 2$ ), при РМГ представлена как ОО и атипичная протоковая гиперплазия АПГ ( $n = 3$ ) выявленная рентгенологически как локальное изменение архитектоники по типу АП ( $n = 1$ ) и ЛТ ( $n = 2$ ). Ни одно из данных поражений не имело достоверных рентгено-сонографических характеристик злокачественности и все они классифицировались как доброкачественные – **B2**. Данные случаи вошли в число *ложноотрицательных* результатов ( $n = 5$ ).

Среди гистологических форм РМЖ (**табл. 23**) в нашем исследовании преобладал протоковый рак, удельный вес которого из всех НОМЖ составил 24,5%, что соответствовало 109 поражениям у 108 пациенток. Отмечено преобладающее большинство солитарных злокачественных поражений ( $n = 129$ ) над множественными ( $n = 1$ ). Из общего количества больных со злокачественными поражениями доля ИПР занимает 60% ( $n = 78$ ); DCIS – 23,1% ( $n = 30$ ), ИДР + LCIS 6,2% ( $n = 6+2$ ). Наглядно соотношение удельного веса выявленных гистологических форм РМЖ представлено на **рис. 37**.

Нами отмечено преобладание определенного гистологического строения опухоли при выявлении РМЖ в зависимости от возраста пациенток (**табл. 23**). ИПР преобладал в двух возрастных группах женщин 45 – 47 и 48 – 50 лет в 32 (24,6%) и 46 (35,4%) случаях соответственно. Доля ИПР от диагностированных злокачественных поражений в своей возрастной группе максимальна (90,1%) у пациенток в возрасте от 48 лет до 50 лет. По нашим данным, ИПР чаще определялся гистологически как содержащее кальцинаты образование (43 из 78; 55,1%) или очаговое (кластерное) скопление МКЦ ( $n = 35$ ; 44,9 %).

Распределение неинвазивной протоковой карциномы в нашем исследовании получило следующее отображение: в группе пациенток возраста 42-44 года данная нозологическая форма РМЖ в нашем исследовании выявлялась лишь в 2 (1,5%) случаях.

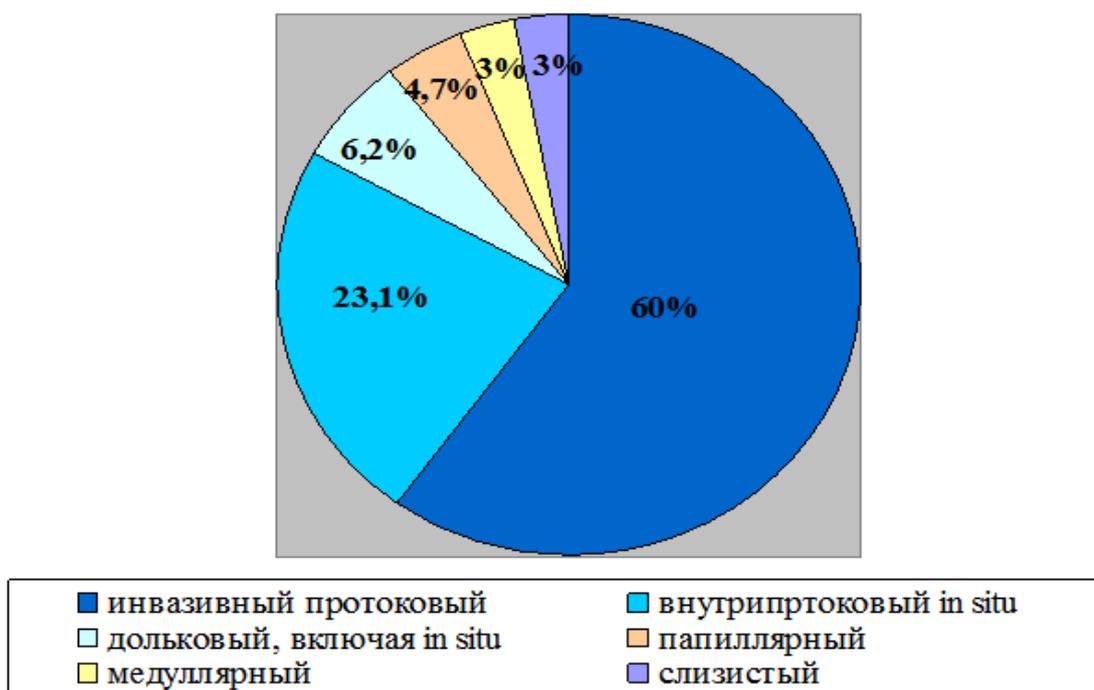


Рисунок 37. Распределение различных гистологических форм злокачественных заболеваний МЖ у обследованных пациентов

В абсолютных цифрах и процентных значениях от всех выявленных РМЖ отмечено преобладание данного поражения у женщин 45 – 47 лет ( $n = 23$ ; 17,7%). Доля DCIS среди выявленных РМЖ у женщин 48 – 50 лет составила 3,8%. В нашем исследовании DCIS наиболее часто выявлялась в виде линейно / V-образно распределенных МКЦ плеоморфного характера (23 из 30; 76,7%). Данный РМГ-признак может считаться рентгенологическим паттерном DCIS, необходима биопсия. Менее часто неинвазивный протоковый рак визуализировался в виде вновь выявленных участков перестройки структуры по типу ЛТ ( $n = 7$ ; 23,3%).

Нами отмечено, что все случаи долькового рака ( $n = 8$ ) выявлены у пациенток 42 – 44 лет: 2 случая неинвазивной дольковой карциномы (LCIS) и 6 случаев инвазивного рака (ИДР). В нашем исследовании этот тип РМЖ отображался при РМГ в виде впервые выявленных АП (LCIS) и ОО (ИДР) невысокой плотности, без кальциевых включений, с частично скрытыми контурами и верифицировался в каждом четвертом случае из диагностированных злокачественных поражений у женщин 42 – 44 лет. Кроме того, в данной

возрастной группе выявлены редко встречающиеся гистологические типы РМЖ: папиллярный (n = 6), медуллярный (n = 4) и слизистый (n = 4), которые гистологически соответствовали ОО без кальцификаций, правильной формы с волнистыми или частично скрытыми контурами. Отсутствие специфических рентгенологических признаков данных гисто-типов РМЖ обязывает рентгенолога при впервые выявленных изменениях убедиться в характеристиках последних, особо при их УЗ-негативности, с применением краткосрочных динамических РМГ комприментированной МЖ и/или высокотехнологичных методов исследования – МСКТ / МР – МГ.

Таблица 23

**Распределение гистологических типов  
РМЖ в возрастных группах обследуемых**

Гистологические типы РМЖ (n = 130)	42 – 44 года (n = 148)	45 – 47 лет (n = 169)	48 – 50 лет (n = 128)
<b>Инвазивный протоковый</b>	–	32 (58,2; 24,6*)	46 (90,1; 35,4*)
<b>Неинвазивный протоковый</b>	2 (8,3; 1,5*)	23 (41,8; 17,7*)	5 (9,8; 3,8*)
<b>Инвазивный дольковый+LCIS</b>	6+2 (33,3; 6,2*)	–	–
<b>Папиллярный</b>	6 (25,0; 4,6*)	–	–
<b>Слизистый</b>	4 (16,7; 3,1*)	–	–
<b>Медуллярный</b>	4 (16,7; 3,1*)	–	–
<b>ИТОГО:</b>	24 (18,5*)	55 (41,9*)	51 (39,2*)

*Примечание:* В скобках указан удельный вес РМЖ в данной возрастной группе;

\* – удельный вес от общего числа выявленных РМЖ

Таким образом, в нашем исследовании отчетливо прослеживается тенденция в выявляемости определенного гистологического типа РМЖ имеющего характерную гистологическую картину в зависимости от возраста пациенток, что диктует последовательность применения и потребность в инвазивных диагностических методиках исследования МЖ при визуализации непальпируемых поражений.

### 3.7. Результаты МСКТ – МГ в дифференциальной диагностике непальпируемых образований МЖ

В нашем исследовании методика МСКТ – МГ выполнена 28 пациенткам с солитарными НОМЖ. С учетом дозозависимости метода, он чаще всего применялся у женщин более старшей возрастной группы 48 – 50 лет (n = 20), когда радиочувствительность тканей МЖ не так велика. В 20 случаях уточнения характеристик требовали МКЦ, в 4 случаях АП с гиперваскуляризацией по данным УЗИ. Остальные 4 случая – дифференциальный диагноз УЗ-негативной ЛТ с обызвествлениями у 4 женщин в возрастной группе 45 – 47 лет на фоне инволютивного типа плотности МЖ.

При уточнении морфометрических параметров МКЦ при нативном исследовании толщина томографических срезов не превышала 1,0 мм. Оценивали плотность, четкость контуров, геометрию, характер распределения микрообызвествлений (табл. 24).

В 4 случаях впервые выявленные очаговые скопления МКЦ на площади 5x5 мм на фоне жировой дольки, категория **B5**. По данным УЗИ соответственно локализации кластеров МКЦ во всех 4 случаях определялось ОО овальной формы в среднем 12 x 15 мм с дольчатыми контурами, гетерогенной структуры с задней акустической тенью, с умеренной васкуляризацией. В связи с разноречивыми данными РМГ и УЗИ выполнена МСКТ – МГ с КУ.

При нативном исследовании выявлено ОО овоидной формы с четкими дольчатыми контурами, размерами 12x15 мм, гетерогенной структуры с включениями кальциевой плотности и жировой плотности (от – 12 до 112 НУ), без признаков накопления КС. При этом МКЦ имели четкие контуры, более округлую форму по типу «поп-корна», категория **B2**, верифицированы гамартомы.

Таблица 24

**Корреляция МСКТ – МГ признаков НОМЖ в диагностике РМЖ**

Характеристики поражений	Количество n (%)	РМЖ	Пролифера- тивная ФКМ с атипией	Доброка- чественные изменения	Количество обоснованных биопсий
<b>Необъемные образования по данным РМГ= 28</b>					
<b>МКЦ</b>	20 (71,4*)		–	–	
линейные	14 (70)	12 (9,2**)	–	2	12 (86)
округлые	–		–	–	–
плеоморфные	6 (30)	4 (3,1**)	–	2	4 (67)
размытый контур	16 (80)	16 (12,3**)	–	–	16 (100)
кластер	16 (80)	12 (9,2**)	–	4	12 (75)
V-образное распределение	4 (25)	4 (3,1**)	–	–	4 (100)
Сегмент/диффузно	–	–	–	–	–
Плотность, НУ Натив	20	16:50-70	–	4: -12-112	16 (100)
Вен. фаза КУ	20	16:100-120	–	4: -12-112	16 (100)
Асимметрия плотности	4 (14,3*)	–	–	4	–
Четкие контуры	4	–	–	4	–
Плотность (НУ) натив/ вен.ф. КУ	4: 26-28/ 32-46	–	–	4 (100)	–
Локальная тяжистость +МКЦ	1 + 3 (14,3*)	4 (3,1**)	–	–	4 (100)
Плотный центр	3 (75)	3	–	–	3 (75)
Спикулярные контуры	4	4	–	–	4 (100)
Плотность (НУ) натив/ вен.ф. КУ	3 : 36 – 40/ 100 / 112; 1: 26 / 89	4	–	–	4 (100)

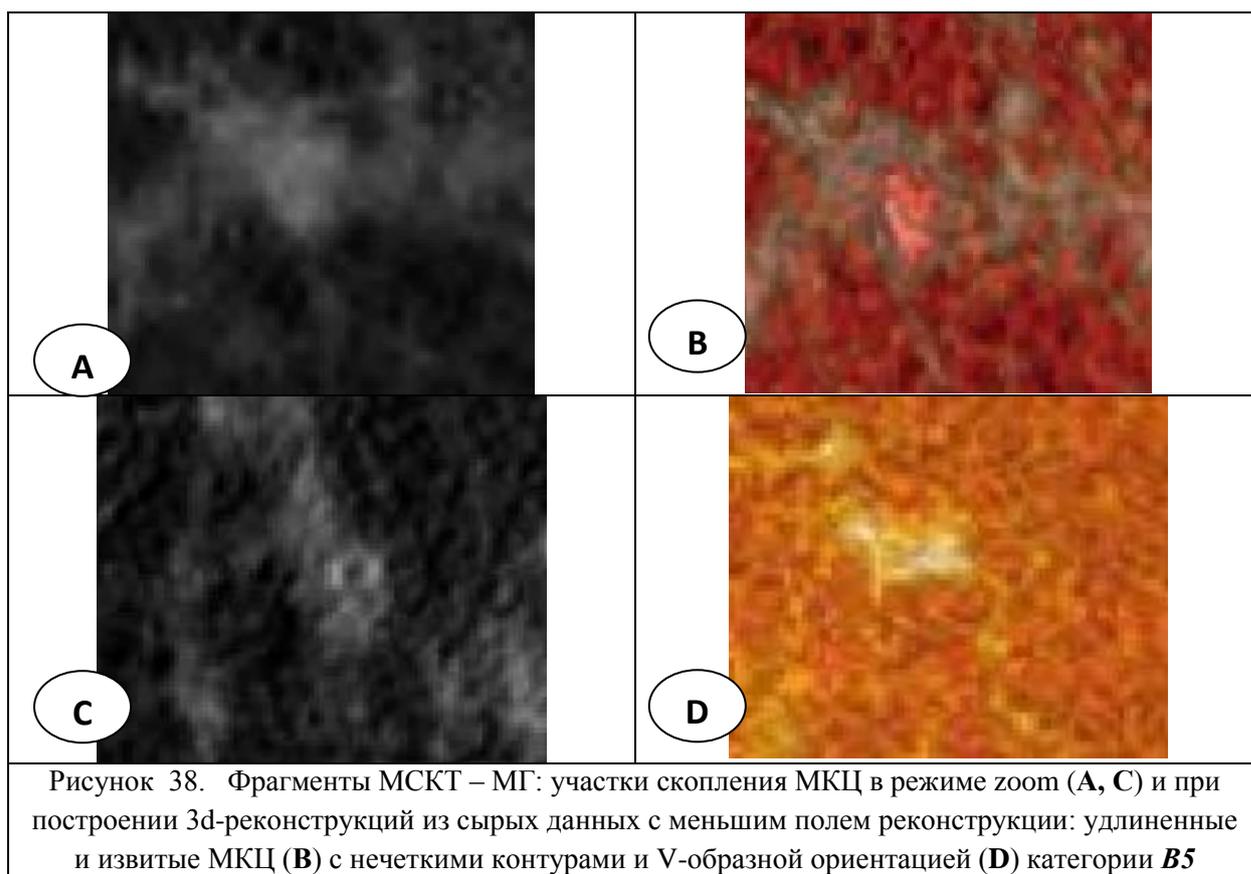
*Примечание:* В скобках указан удельный вес поражений определенного типа по данным РМГ;

\* – удельный вес от всей группы поражений (необъемных образований);

\*\* – удельный вес от всех случаев выявленных РМЖ (n = 130)

Во всех остальных 16 случаях сгруппированных МКЦ плотность варьировала от 50 до 70 НУ, что объясняется малыми размерами обызвествлений и, как следствие, погрешностями (эффектом усреднения) в измерении денситометрических характеристик.

Нами отмечено, что детализация формы МКЦ при использовании цифрового увеличения невозможна, в связи со значительной утратой пространственного разрешения. Для оценки формы МКЦ мы применяли рендеринг из сырых данных с меньшим полем реконструкции; (рис. 38) программы 3D реконструкции и оттененных поверхностей (SSD).



Во всех случаях констатирована неправильная форма микрообызвествлений, отмечена склонность к более удлинённым и тонким формам по типу линейных структур ( $n = 14$ ) или с наличием лентовидных извитостей ( $n = 2$ ). Во всех 16 случаях в скоплениях МКЦ определялись обызвествления различные по форме и размерам (плеоморфность), с нечеткими контурами.

В нашем исследовании отмечены особенности распределения злокачественных МКЦ в зависимости от гистологического строения РМЖ: по

типу кластера/очага было характерно для ИПР (n = 12; 75%), разветвленный характер распределения (V-образный тип) присущ DCIS (n = 4; 25%).

Также нами проанализирован один из важных критериев злокачественного поражения МЖ – моно/мультицентричность и распространенность. Для уверенной оценки данных критериев МСКТ – МГ выполнялась в условиях КУ. Оценивали степень контрастного усиления паренхимы МЖ в зоне локализации МКЦ. Выявляли участки паренхимы с высоким пиком КУ (от 70 до 120 и более HU) в венозную фазу исследования. Повышенное накопление КС нами выявлено во всех 15 из 16 (94%) случаях сгруппированных МКЦ. У 1 пациентки выявлено два участка накопления КС (в кластере МКЦ и в пределах квадранта) - мультицентричный характер опухолевого поражения. В остальных 15 случаях накопление КС носило моноцентричный характер и соответствовало топическому расположению МКЦ (рис. 39).

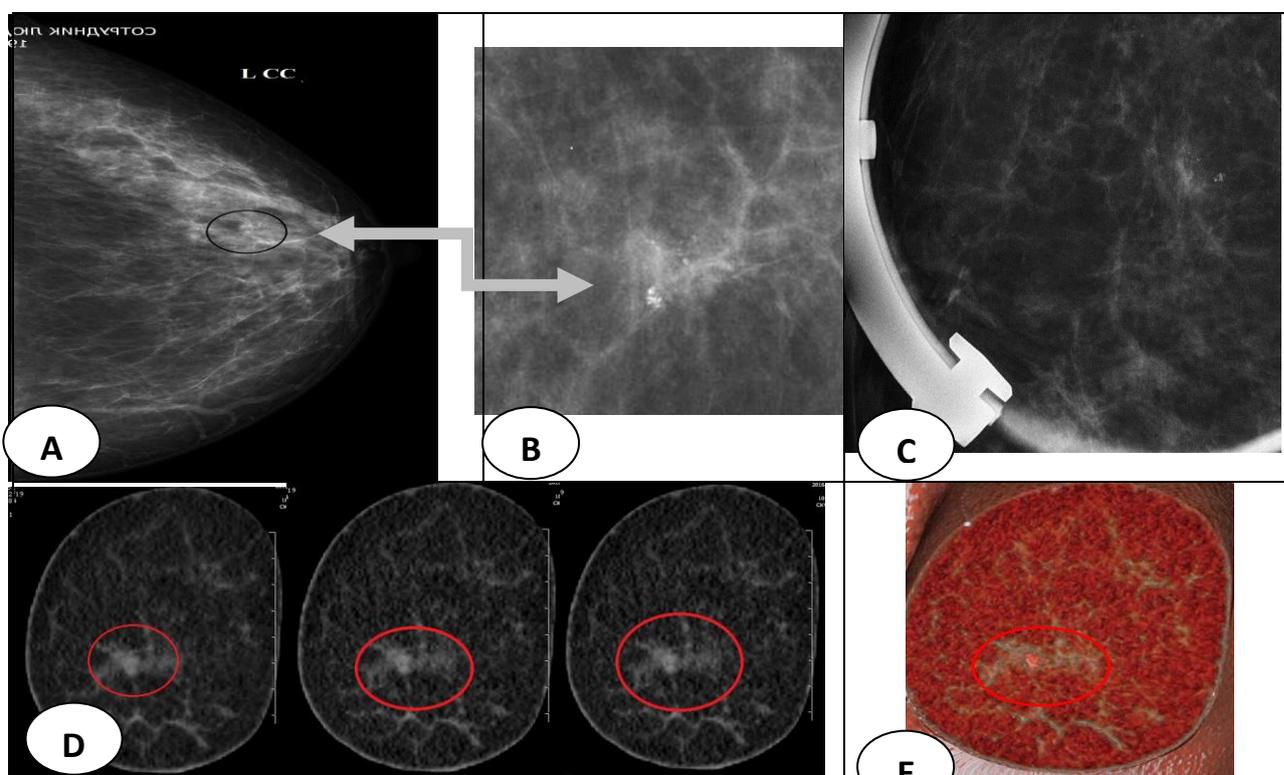


Рисунок 39. Фрагменты РМГ: Скопление микрокальцинатов в одной МЖ с признаками злокачественности: в прямой проекции (А), в режиме «zoom» (В); МКЦ на прицельном снимке с увеличением (С). Фрагменты МСКТ-грамм: при построении МПР (D) кластер МКЦ с перестройкой окружающей паренхимы и патологическим накоплением КС и в режиме VRT (E).

Верифицирован ИПР

Таким образом, качественная оценка МКЦ по данным МСКТ – МГ складывается из оценки значимых морфометрических признаков: линейная форма (70%), кластерное (75%) или V-образное (100%) распределение, патологическое контрастирование участка паренхимы в зоне локализации МКЦ (94%).

Такие значимые признаки, как линейная форма и тип распределения (кластерный/V-образный), в нашем исследовании коррелируют с маммографическими критериями оценки МКЦ, но оценить данные параметры возможно лишь при использовании специализированных программ. Патологическое контрастирование на участке с МКЦ – важнейший основной диагностический признак злокачественности поражения.

Уточнение характеристик поражения по типу АП потребовалось в 4 случаях. Показанием к МСКТ исследованию явились сомнительная трактовка впервые выявленных изменений по данным стандартной и дополнительной РМГ и признаки гиперваскуляризации по данным УЗИ. При нативном исследовании во всех 4 случаях определялись образования размерами 4х6 мм с четко очерченными контурами. В 1 случае плотность 28 НУ; окружающая паренхима интактна, ход фиброзно-связочных структур не нарушен. При КУ отмечено проградцентное повышение денситометрических показателей данных образований до 46 НУ, сохраняющееся в венозную фазу КУ. Изменения расценены как категория **В3**, впервые выявленные вероятно доброкачественные изменения, предположительно ФА, рекомендовано краткосрочное динамическое наблюдение. Однако, в связи с онкологической настороженностью пациентки, выполнена ЭБ. По данным морфологической верификации диагностированы доброкачественные образования – интраканаликулярные ФА (**рис. 40**). Данное наблюдение демонстрирует сочетание семиотики доброкачественности образования (четкость контуров, отсутствие изменений в окружающей паренхиме) с косвенным признаком, подозрительным на злокачественность: богатой васкуляризацией.

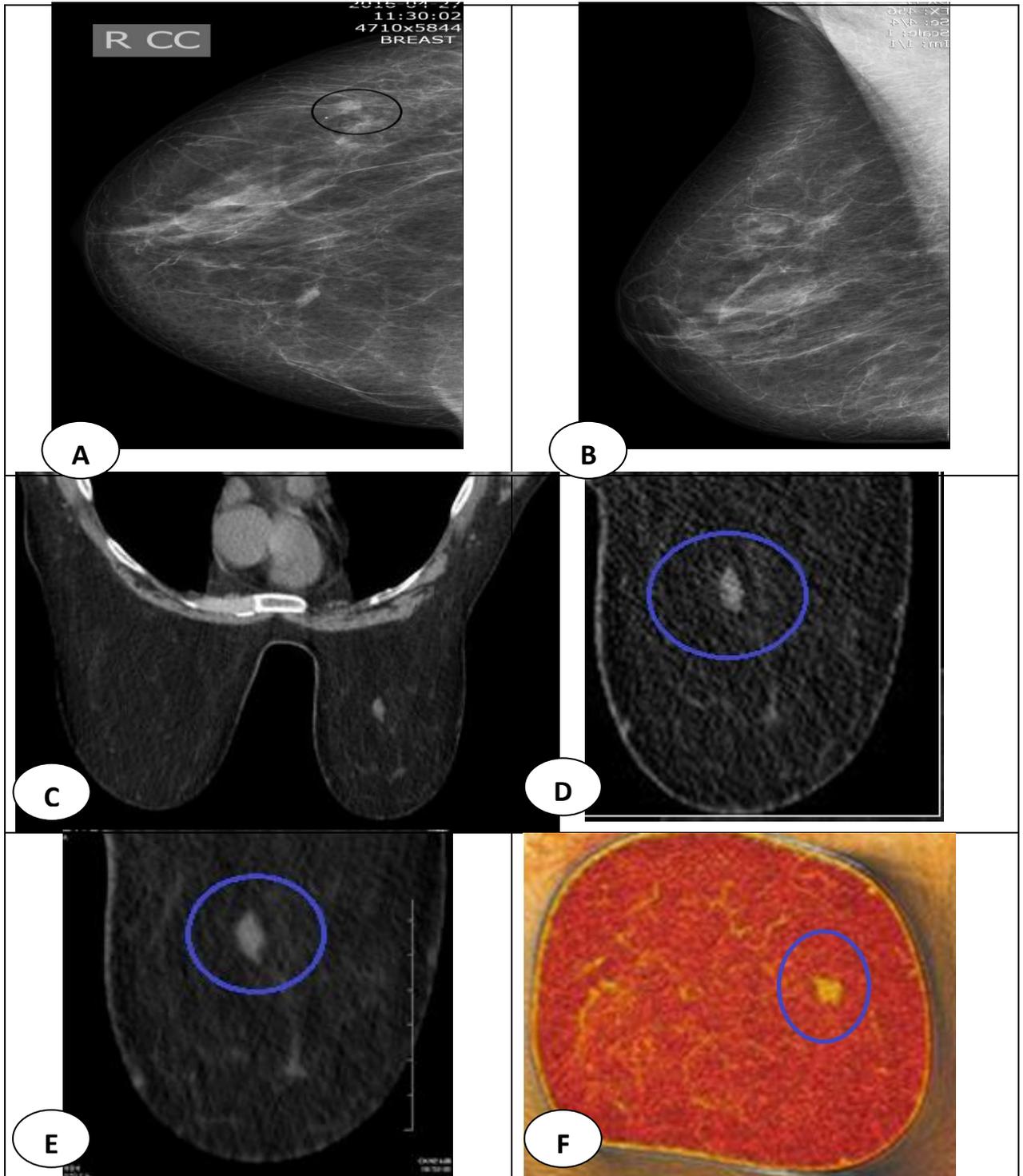


Рисунок 40. РМГ правой МЖ в прямой (А) проекции, в ВНК определяется овальной формы участок уплотнения размерами 4x5 мм, без отображения изменений на снимке в косой проекции (В) – асимметрия плотности, образование (?) категории В4. При МСКТ-МГ образование ПМЖ с четкими контурами (С), равномерно накапливающее КС (D) в артериальную фазу КУ, сохраняя гиперденсность в венозной фазе (Е), без изменения окружающей паренхимы (F).

Верифицирована ФА

Кроме того, плотность поражений в нативном режиме составляла более 20 НУ, что выше, чем плотность доброкачественных образований.

Однако важно учитывать уровень повышения контрастности и скорость усиления. В нашем случае разница плотности между пре- и постконтрастными изображениями в ОО не была двукратной и не повышалась в венозной фазе КУ, что не характерно для злокачественного поражения.

Результаты нашего исследования демонстрируют более высокую специфичность МСКТ – МГ в определении категории поражений малых размеров, но и нозологической формы изменений (пре- и постконтрастная денситометрия).

В 4 случаях МСКТ – МГ выполнена по поводу изменений по типу ЛТ, являющихся УЗ-негативными категория **В4**. КТ-семиотика данных поражений сходна с маммографической.

Во всех 4-х (100%) случаях при нативном МСКТ-исследовании выявлялся участок тяжистой перестройки структуры неправильной звездчатой формы, размерами до 5 мм (4 x 3 мм), с плотной центральной частью при денситометрии равной 36 – 40 НУ, асимметричной спикүлоподобной периферией с нечеткими размытыми контурами, с деформацией прилегающих фиброзных стромальных структур по типу втяжения.

В 3-х случаях в центральной части тяжести определяли плеоморфные МКЦ. При контрастировании отмечено накопление КС 3-мя участками ЛТ, особенно в венозную фазу КУ, с удвоением денситометрических показателей до 100 – 112 НУ по периферии, в 1 случае увеличение плотности в 1,5 раза. Накопления КС в аксиллярных лимфатических узлах не отмечено. Других патологических участков накопления КС выявлено не было. Изменения во всех 4-х (100%) случаях интерпретированы как **В5**, при морфологической верификации: диагностированы 3 ИПР и 1 ИДР. Данное наблюдение демонстрирует высокую информативность МСКТ – МГ в выявлении признаков злокачественности поражений по типу ЛТ, даже при малых размерах последних, что вызывает

затруднение в интерпретации РМГ–изображений (рис. 41) на основании пре- и постконтрастной денситометрии (рис. 42). В нашем исследовании наиболее значимыми МСКТ–признаками злокачественности признаны (табл. 25): интенсивность накопления КС в венозной фазе КУ с удвоением плотности – в 19 из 20 наблюдений (95,0%), нечеткие контуры поражений n = 18 (90%). Уверенно определена правильная категория всех 20 злокачественных поражений.

Таблица 25

### Критерии злокачественности поражений по данным МСКТ-МГ

Тип поражения	Критерии					
	Высокая нативная плотность > 36 HU PPV %	Пик усиления венозная фаза Sp = 95	Удвоение градиента контрастности Se = 95%	Неправильная форма PPV= 50%	Нечеткий контур PPV 90%	V-образное/очаговое распределение PPV 75/100%
МКЦ, n = 20	16	16	16	6	14	4/16
ЛТ, n = 4	4	3	3	4	4	3

### Клиническое наблюдение № 5

*Пациентка Т., 47 лет, с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника, снижение веса на 12 кг за последний год. Наблюдается неврологом поликлиники по поводу дорсопатии, распространенного остеохондроза позвоночника. Отмечено повышение уровня онкомаркера СА 15-3 до 929 Ед/мл. Объективный статус: без особенностей.*

*УЗИ органов малого таза от 04.02.15г.: эхо-признаки аденомиоза, миомы матки.*

*Протокол РМГ от 14.02 15 г. Жалоб со стороны МЖ нет. При осмотре молочные железы не изменены. Выделений из сосков нет. Пальпаторно – без узловых образований. Первичная РМГ. ЭЭд – 0,4 мЗв.*

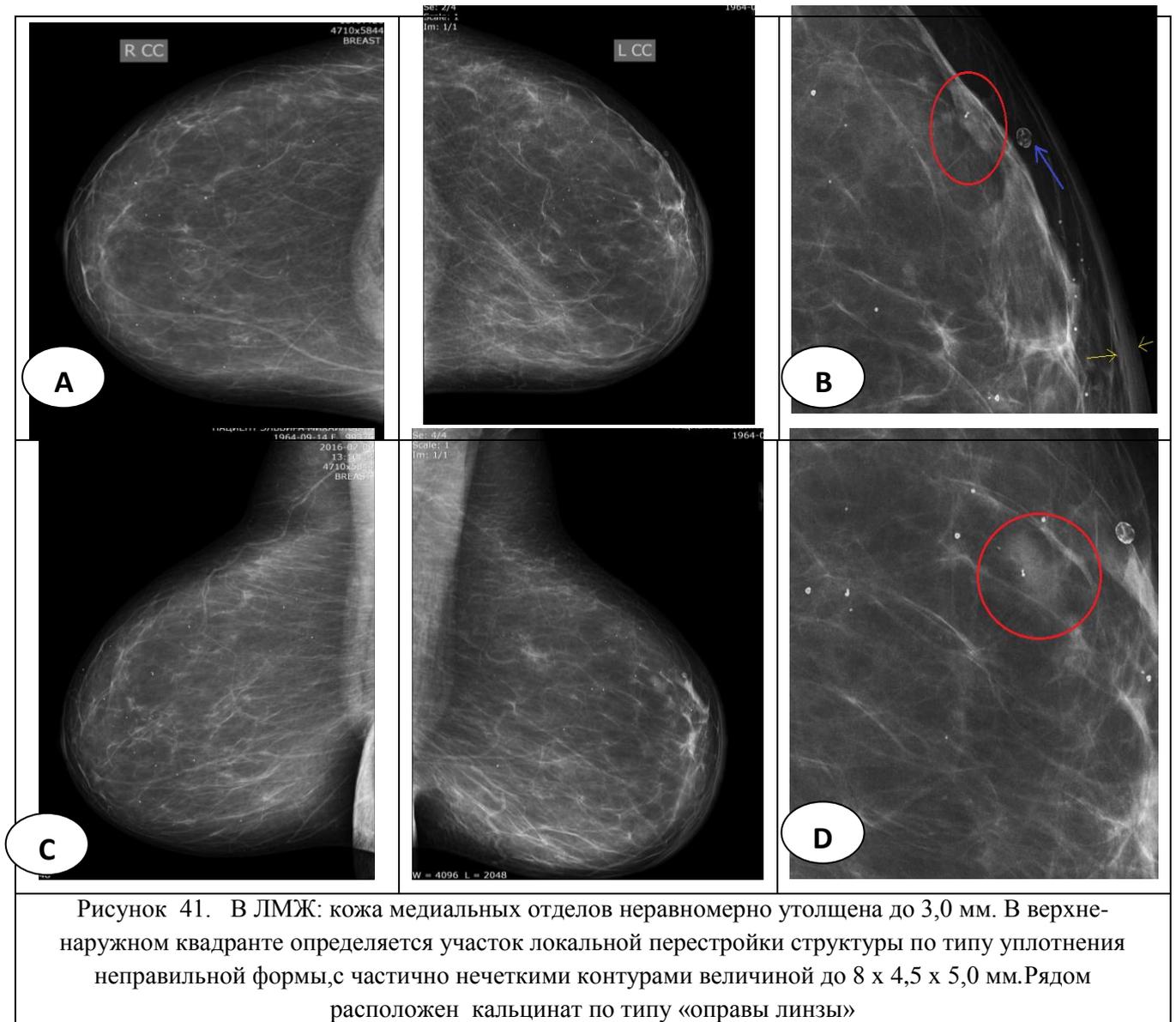
*На рентгенограммах обеих МЖ в прямой, косой (45°) проекциях кожа медиальных отделов левой МЖ неравномерно утолщена до 3,0 мм (на остальном протяжении в норме, 2,0 мм), фрагментарно выпрямлена (рис. 41 А, В). Ареола левой МЖ также утолщена в сравнении с правой; соски – без особенностей. Структура МЖ представлена жировой тканью, А тип (ACR). В в/наружном квадранте левой МЖ определяется участок локальной асимметрии плотности неправильной формы, с частично нечеткими контурами величиной до 8 x 4,5 x 5,0 мм. Рядом расположен кальцинат по типу 'оправы линзы' (рис. 41 С, D). Диффузно в обеих МЖ – множественные округлые кальцинаты. Аксиллярные лимфоузлы не определяются.*

*Заключение: Для вынесения заключения о состоянии МЖ недостаточно данных: BI-RADS 0. Рекомендовано дообследование в объеме УЗИ молочных желез.*

*УЗИ МЖ от 10.02.15 г.: эхо-признаки фиброзно-жировой инволюции, кисты (?) с кальцинированной стенкой левой МЖ, лимфаденопатия правой подключичной области.*

**МСКТ–исследование МЖ желез по методике Тернового–Абдураимова в специализированной укладке 19.02.2016 г.(в положении на животе) в нативном режиме и в условиях контрастного усиления, выполненных на вдохе. ЭЭд = 4,6 мЗв.**

Проанализированы полученные изображения МЖ в аксиальной проекции и после построения МПР. Молочные железы симметричны, средних размеров, тип плотности А по АСР. В верхне-наружном квадранте ЛМЖ на 13 часах (на глубине до 20 мм, в 25 мм от соска) определяется образование размерами 9 x 6 x 6 мм с нечеткими контурами, негетерогенной структуры, плотностью до 26 ед Н (рис. 42 А, В), интенсивно накапливающее КС в артериальную (рис. 42 С) до 68 ед.Н. и в венозную до 89 ед.Н. фазу КУ (рис. 42 D) с питающим сосудом, окруженное еще двумя сателлитными образованиями с аналогичными характеристиками, размерами 4x6 мм и 3x3 мм и с активно накапливающим КС интрамаммарным лимфатическим узлом размерами 6x6 мм в зоне Зоргиуса.



Также обращает внимание локальное утолщение прилежащего участка кожи до 4 мм на протяжении 17 мм с выпрямленностью контура по типу 'площадки'. С обеих сторон определяются аксиллярные л/у размерами от 7 мм до 11 мм, с наличием 'гало', умеренно накапливающие КВ. В ПМЖ патологических образований, участков перестройки структуры, скоплений микрокальцинатов не

выявлено. На попавших в зону сканирования отделах легких, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Лимфатические узлы средостения размерами до 12 мм. В структуре видимых грудных позвонков, ребер, грудины, лопаток – множественные разнокалиберные участки разряжения костной структуры. **Заключение:** КТ–картина образования в ЛМЖ, мультифокальный рост, **BI-RADS 5**. Рекомендуется морфологическая верификация. Двусторонняя лимфоаденопатия аксиллярной группы, вероятно вторичного генеза. Множественное поражение костного скелета, вероятно вторичного генеза.

Выполнена стереотаксобиопсия, верифицирован инвазивный дольковый рак. По результатам ИГХ РЭ – 7 баллов, РЭ – 3 балла; her/neu отр., индекс пролиферации 63 %. Выполнена **левосторонняя мастэктомия**, назначена ПХТ. При контрольном исследовании через 6 мес. данных за прогрессирование онкопроцесса не получено.

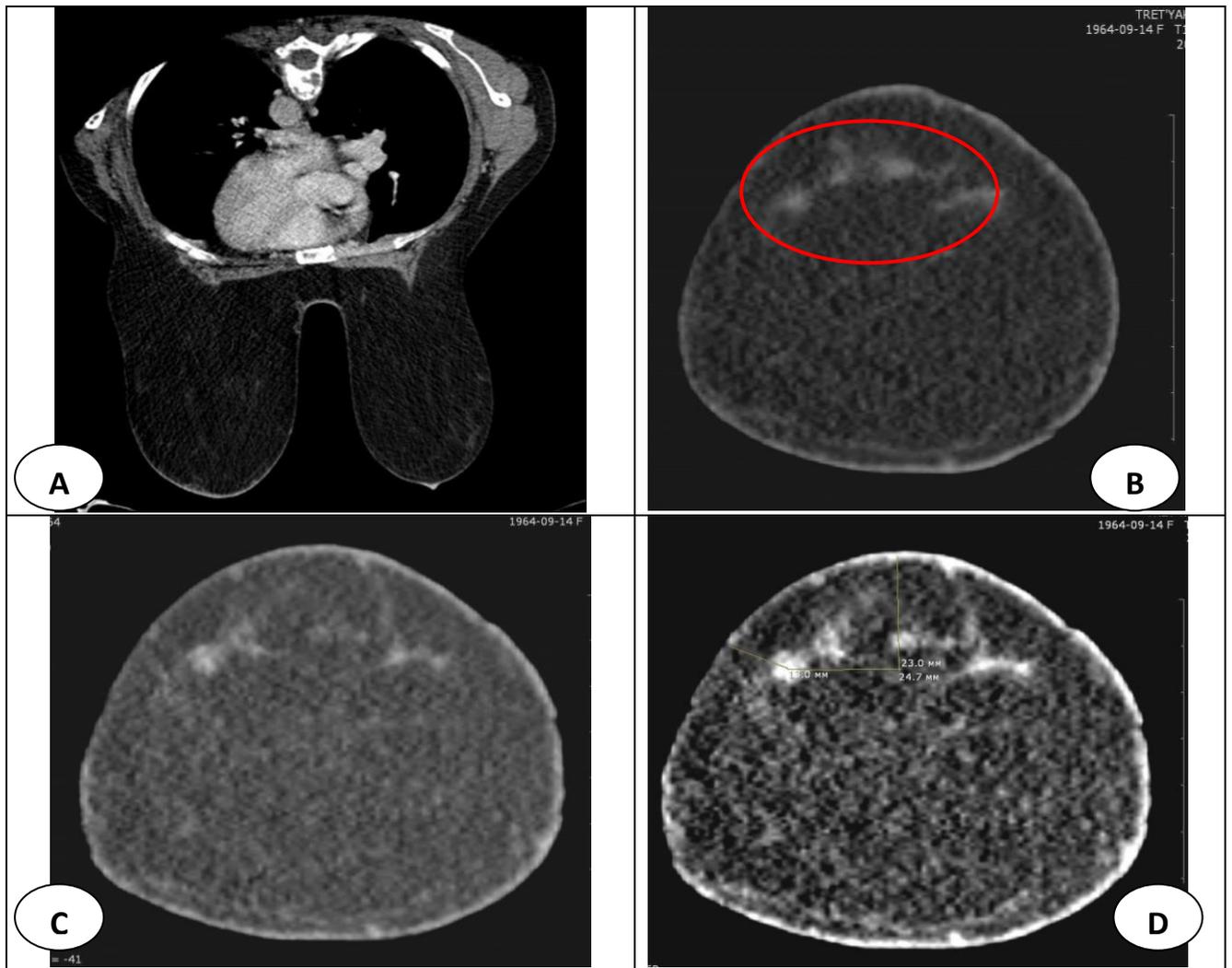


Рисунок 42. МСКТ – МГ. Рак ЛМЖ. В в/н квадранте ЛМЖ на 13 ч определяется ОО размерами 8 x 6 мм с нечеткими контурами, неомогенной структуры, плотностью до 26 ед. Н., накапливающее КС до 68 ед.Н., в артериальную (С,) и особо в венозную (D) фазы КУ с питающим сосудом и активно накапливающим КС интрамаммарным лимфатическим узлом размерами 6 x 6 мм в зоне Зоргиуса

Изменения структуры паренхимы МЖ, даже малых размеров, проявляющиеся в виде различных типов РМГ – изменений (ОО, ЛТ, МКЦ, АП) более уверенно характеризуются по морфологическим критериям и нозологической принадлежности по данным МСКТ – МГ. Данные нашего исследования демонстрируют высокую 100 % чувствительность и 99,8% специфичность МСКТ – МГ с КУ.

Таким образом, в нашем исследовании показана высокая (99,2%) диагностическая эффективность МСКТ – МГ. Данную методику исследования, при ее доступности в лечебном учреждении, мы рекомендуем как альтернативу биопсиям НОМЖ категории **В3** и для достоверного категорирования изменений любого РМГ типа с кальцинатами категории **В4** на фоне инволютивного или смешанного типов рентгенологической плотности тканей МЖ, размерами менее 5 мм и не определяющихся при УЗИ.

### **3.8. Результаты МР – МГ в дифференциальной диагностике непальпируемых образований МЖ**

В нашем исследовании МР – МГ выполнена 26 пациенткам: 12 (46%) с впервые выявленными УЗ-негативными ОО малых размеров ( $\leq 5$  мм) – категории **В4** по данным РМГ у женщин в возрасте 42 – 44 лет; и у 14 (54%) пациенток с впервые выявленными изменениями по типу ЛТ малых размеров от 6 до 10 мм без сонографической визуализации последних, стратифицированные как **В4** у женщин 45 – 47 лет на фоне С-типа плотности тканей МЖ.

Предпочтение МРТ–исследованию в данном случае было отдано в связи с сохраняющейся в возрасте 42 – 44 года достаточно высокой радиочувствительностью тканей МЖ и гетерогенной плотностью тканей МЖ для программного анализа пре– и постконтрастных изображений с автоматизированным построением графиков накопительных кривых для получения достоверных, операторонезависимых данных.

Во всех случаях ОО изучались характеристики формы, контуров, интенсивности сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ в преконтрастной фазе исследования и на постконтрастных изображениях (табл. 26). Из 12 случаев у 9 (75%) пациенток ОО имели неправильную форму, при этом у большинства из них (n = 7; 58%) длинник поражения совпадал с направлением хода протоковой системы; в 3-х случаях форма определялась как округлая. Характер контуров ОО был неровным и нечетким у 10 (83%) поражений, значительно реже (17%) – контуры характеризовались как неровные, но четкие.

Таблица 26

**МР–система оценки изменений при поражении МЖ  
по типу ОО (n = 12) и ЛТ (n=14) (Геттингенская шкала)**

Характеристика изменений Баллы	Форма			Контур			Накопление контраста			Вымывание контраста		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
Правильная		3										
Неправильная		14	9									
Нечеткий контур						11						
Неровный					14	1						
Накопление КВ							11					
< 50 %							2					
50 – 100 %								1	12			
Кольцевидное									3			
Нарастающее								9				
Плато											3	
Вымывание										11	3	9

Поскольку все ОО имели малые размеры, на преконтрастных T1-ВИ они уверенно дифференцировались в 9 (75%) случаях. Характеристики сигнала в 67% (n = 8) наблюдений соответствовали изо/гипо – интенсивному МР–сигналу на T1-ВИ и T2-ВИ и носили однородный характер. В 33% (n = 4) случаев отмечалась гетерогенность сигнала: у 2 поражений изоинтенсивный на T1-ВИ и

гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ был обусловлен присутствием мелких кальцификаций; в 2 случаях имелось повышение сигнала на T2-ВИ (1 поражение за счет некроза, 1 ОО содержало кистозный участок).

У 11 (92%) женщин паренхима, окружающая ОО имела нечеткость структур, что отражало инфильтративный характер роста. Значимые характеристики злокачественности в нашем исследовании и работах других авторов (Серебрякова С.В., 2007; Фишер У., 2009) были получены после контрастного усиления. Во всех 12 (100%) случаях было отмечено *быстрое* пиковое нарастание *интенсивности* МР–сигнала в первые 2-3 минуты после введения КС. В 9 (75%) случаях определяли значительное вымывание КС в последующих сериях, что определяло преобладание кривых вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды МР–сигнала III типа (рис. 43).

Такой тип кинетической кривой характеризует не только большое количество сосудов в злокачественном объемном образовании, но и несовершенство ангиогенеза, влекущее избыточную проницаемость патологических сосудов, что способствует как быстрому поступлению КС в опухолевую ткань, так и быстрому вымыванию КС из межклеточной жидкости. В 3-х случаях кинетика усиления МР–сигнала характеризовалась более медленным, но все же выраженным накоплением КС с последующим формированием «плато» на 2 – 3 мин. после инъекции, т.е. была близка ко II типу кинетической кривой.

При анализе гистологической структуры РМЖ, III тип кинетической кривой был характерен для ИПР (n = 8) и ИДР (n = 1), II тип присущ слизееобразующим карциномам (n = 3). Необходимо отметить, что в большинстве случаев (75%) характер накопления соответствовал центростремительному типу повышения МР – сигнала, в ¼ случаев имелся «кольцевидный» тип накопления.

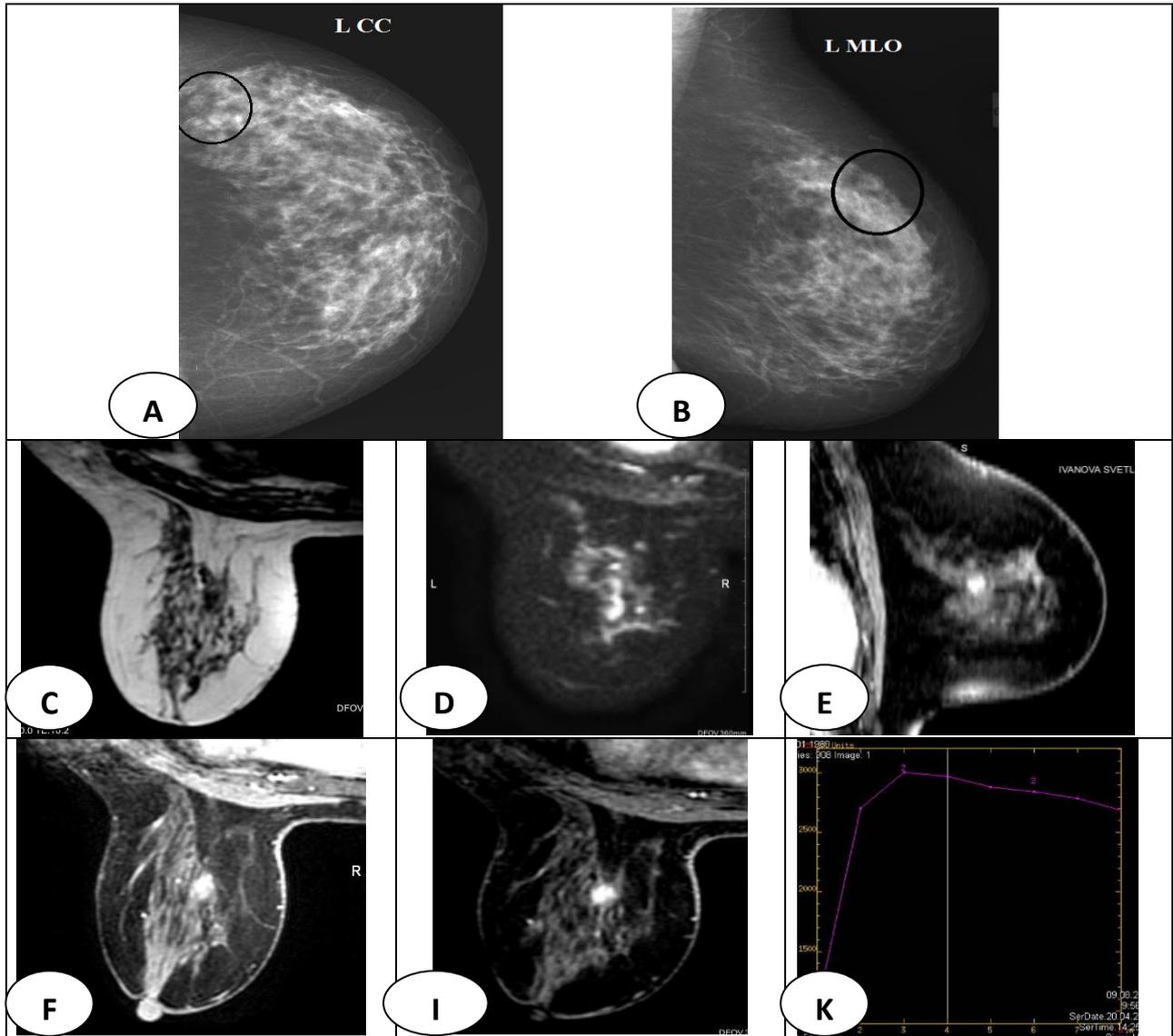


Рисунок 43. РМГ: в ЛМЖ на плотном фоне ткани МЖ (тип плотности III по ACR) в прямой (А) и в косой проекциях (В) отмечается деформация премаммарной жировой клетчатки по типу выпуклой линзы, вероятно, с наличием образования овальной формы с частично нечеткими контурами, изменения категории **B4**. МР – МГ: образование ЛМЖ гипоинтенсивное на T1 FSE (С), гиперинтенсивное на DWI (D) с увеличением интенсивности в артериальной (Е), венозной (F) и отсроченной фазах КУ (I), «злокачественный» тип кривой изменения интенсивности сигнала (K)

К дополнительным диагностическим признакам мы относили асимметрию сосудистой сети. При построении MIP –реконструкций обнаружены питающие опухоль сосуды у 8 пациенток. Во всех 12 случаях по классификации **MRM – BIRADS** изменения соответствовали категории **B5**, так как количество баллов было от 6 до 8. Однако, 11 поражений верифицированы как РМЖ, в 1 случае выявлена атипичная дольковая гиперплазия.

Таким образом, в большинстве случаев (85%) наиболее значимые морфологические признаки РМЖ в нашем исследовании получены в постконтрастную фазу МР – МГ (III тип кривой зависимости интенсивность сигнала/время). Специфичность методики МР – МГ в случае с ОО составила 92,8%.

При МР – МГ у пациенток с фокальным нарушением архитектоники по типу ЛТ (n = 14) нами в соответствии с классификацией *BI-RADS* оценивались форма, размеры, характер центральной части, особенности изменения интенсивности МР-сигнала в постконтрастной фазе исследования (табл. 27). У всех пациенток при РМГ отмечался гетерогенный тип плотности МЖ.

Однако неравномерное распределение фиброгландулярных структур позволило нам в 8 (57%) случаях визуализировать участок ЛТ на преконтрастных изображениях, как участок звездчатой формы размерами от 6 до 10 мм, гиперинтенсивного МР-сигнала, визуализировавшегося на изображениях с жироподавлением, где в 3 случаях определялся центрально расположенный участок потери МР-сигнала. Окружающая паренхима во всех этих случаях не была изменена. После введения КВ нами отмечено постепенное повышение интенсивности МР-сигнала в 9 (64,3%) случаях с максимальным пиком КУ на 4-5-й минутах, включая 3 ЛТ с жиросодержащей центральной частью. У 3 пациенток не отмечено повышения интенсивности сигнала после контрастирования.

У 1-й пациентки участок ЛТ имел гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме DWI и достаточно быстрое накопление на 2-й минуте исследования, пик контрастирования составил 50 % от исходного, с последующим плато (рис. 44).

Еще в 1 наблюдении при умеренном и постепенно нарастающем характере усиления на 5-й минуте динамического контрастирования, нами отмечено снижение интенсивности МР-сигнала в отсроченной фазе на 7 мин. исследования. По нашим данным, в 9 случаях, характер изменений МР-сигнала на пре/ и постконтрастных изображениях не соответствовал характеристикам

злокачественности. В 2-х случаях тип кинетической кривой оценивался как промежуточный, так как имел медленную степень усиления, не смотря на последующее плато или невыраженное вымывание.

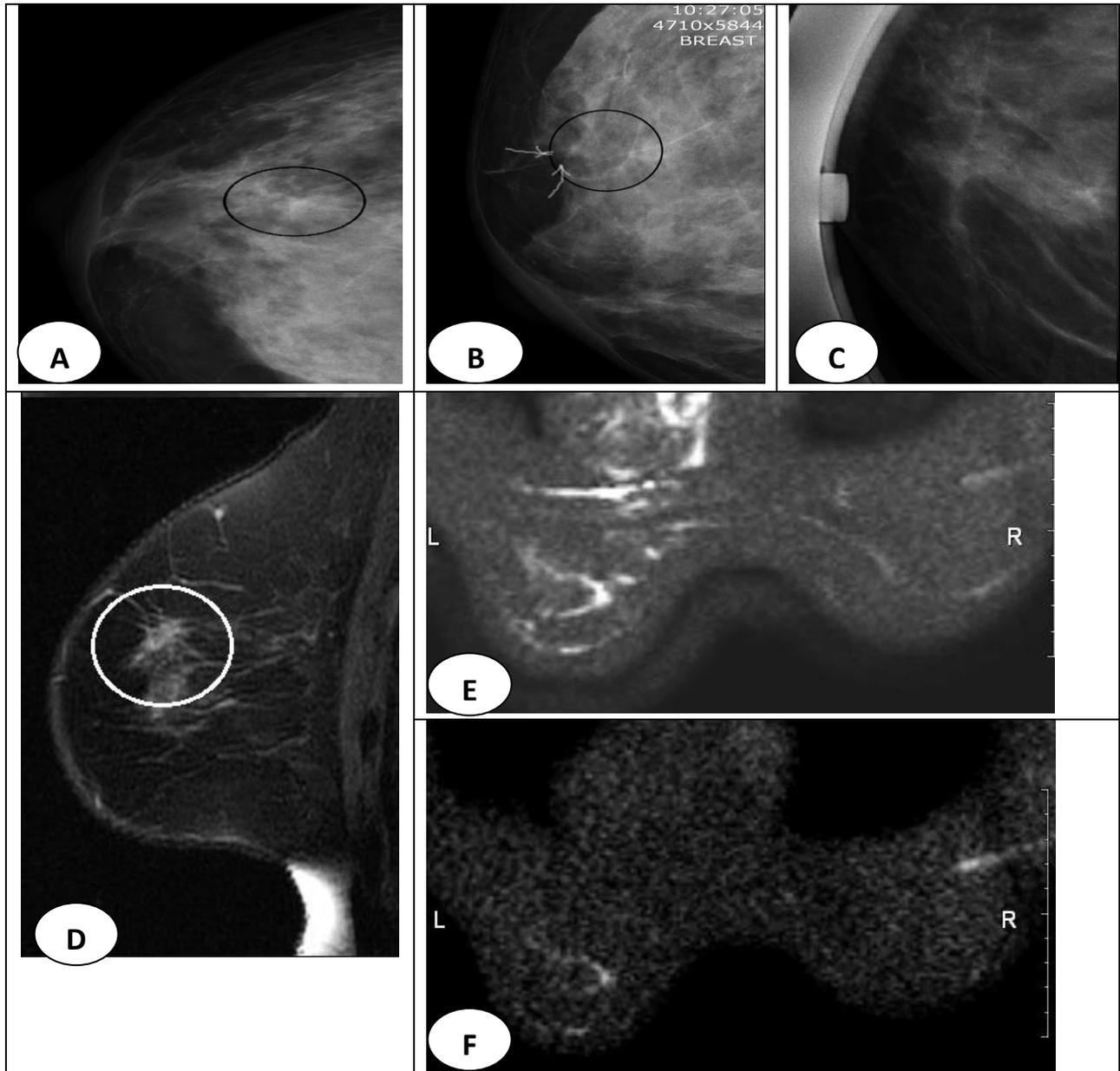


Рисунок 44. Фрагменты РМГ левой МЖ в прямой (А) и косой (В) проекциях: на границе верхних квадрантов определяется участок локальной тяжистости 6х10мм с деформацией окружающей паренхимы, распластывающийся при локальной компрессии (С). МРТ – МГ: участок по типу ЛТ в сагиттальной проекции (D), гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме DWI с b-фактором 500 (E) и с b-фактором 1000 (F)

Таким образом, по совокупности полученных данных 13 из 14 (93%) изменений по типу ЛТ были категорированы нами как **B2**, в 1 случае изменениям присвоена категория **B3** (риск РМЖ 2%), рекомендовано краткострочное

динамическое наблюдение По настоянию пациентки выполнена биопсия, верифицирована АПГ. Данный результат отнесен нами к ложноотрицательным.

При морфологической верификации доброкачественность поражений подтверждена для оставшихся изменений: в 7 (50%) случаях, выявлены пролиферативные радиальные рубцы Сэмба, в 5 (35,7%) случаях жировой некроз, в 1 (7,1%) случае очаговый фиброз. Анализ причин неверной интерпретации одного из 14 поражений связан с отсутствием патологического контрастирования при АПГ. Таким образом, диагностическая информативность методики МР – МГ при выявлении поражения по типу ЛТ в нашем исследовании составила 93 %.

Нами получены данные по информативности значимых МР–критериев злокачественности поражений (табл. 27), которые совпадают с данными литературы (Nunes L.W. et al, 2001; Fisher U., 2004).

Таблица 27

**Критерии МРТ МЖ для патологических процессов  
n = 26 (12 ОО; 14 ЛТ)**

Тип поражения	Критерии					
	Пик усиления ≥ 50 % Se > 90	Кольцевидный тип КУ для ОО Sp = 100	Вымывание в течение 5 мин Se > 90	Кривая вымывания «плато» Se ≤ 70	Неправильная форма PPV 78%	Нечеткий контур PPV 85%
ОО, n (%)	12 (100)	3 (25)	9 (75)	3 (25)	9 (75)	10 (83)
ЛТ, n (%)	1 (7)	–	1 (7)	13 (92)	1 (7)	1 (7)

Наиболее значимыми и достоверными МР–критериями злокачественности для ОО в нашем исследовании явились постконтрастные характеристики в виде 50% увеличения интенсивности сигнала (PPV = 96,2). Неправильная форма поражений также имеет высокую позитивную прогностическую значимость, в нашем исследовании равную: для ОО 75 %, для всех поражений 78% (10 из 13). Нечеткий контур является важным критерием злокачественности поражения и в

нашем исследовании выявлялся: при визуализации ОО в 83% случаев, во всех наблюдениях 85% (11 из 13). Признак пикового усиления МР–сигнала на 50% от базового уровня в нашем исследовании продемонстрировал свою высокую чувствительность в случае с поражением по типу ЛТ, когда был выявлен в единственном случае с атипичной протоковой гиперплазией при наличии остальных доброкачественных характеристик и, к сожалению, был недооценен нами.

### **Клиническое наблюдение № 6**

Пациентка Н, 48 лет. В анамнезе секторальная резекция правой МЖ по поводу изменений, выявленных при РМГ. Со слов пациентки – ФКМ, без указания гистологической формы. Преходящая аменорея. По данным УЗИ малого таза – толщина эндометрия 5 мм. Патологических изменений органов малого таза не выявлено. Со стороны МЖ жалоб нет. При осмотре – окрепший послеоперационный рубец на границе наружных квадрантов левой МЖ (СР от 03.2013 г. по поводу ФКМ). Пальпаторно – без узловых образований. Рентгенологическое исследование обеих МЖ в 2-х проекциях (прямой и косой под углом 45°) от 16.10.2014 г. ЭЭД - 0,6 мЗв. Кожа, сосок, ареола не изменены. Тип плотности А по АСР. В левой МЖ в верхне-внутреннем квадранте (на 8 часах) проксимальнее от послеоперационных рубцовых изменений определяется образование вытянутой дольчатой формы размерами 8 x 16 мм с деформацией стромы по типу «крючка» (рис. 45 А, В). В правой МЖ определяются МКЦ округлой формы, повторяющие ход сосуда. Аксиллярные лимфоузлы не визуализируются. На прицельном снимке правой МЖ, изменения сохраняются без признаков расплывания, с подтянутостью окружающих структур (рис. 45 С). **Заключение:** Образование левой МЖ с признаками злокачественности, категория **BI-RADS 5**, на фоне послеоперационных изменений. Целесообразна морфологическая верификация.

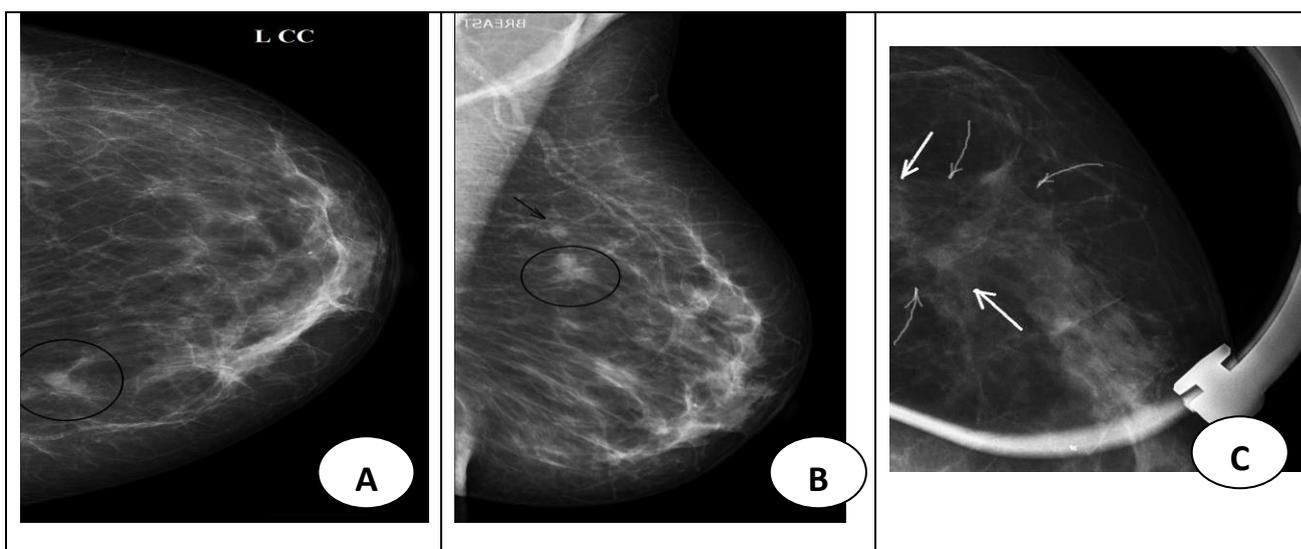


Рисунок 45. В левой МЖ проксимальнее послеоперационного рубца определяется образование дольчатой формы размерами 14 x 16 мм с неровными контурами, с деформацией окружающих структур (А), определяется интрамаммарный (В) лимфатический узел? На прицельном снимке с локальной компрессией (С) изменения сохраняются

**УЗИ МЖ:** слева в околососковой зоне определяется гипоехогенный участок без признаков гиперваскуляризации, соответствующий постоперационному кожному рубцу. **Заключение:** постоперационные изменения ПМЖ категория **VI-RADS 2**.

**При МР – МГ от 18.10.2014 г.** подтверждены злокачественные характеристики образования ЛМЖ (рис. 46 А – С), определен мультицентрический характер роста опухолевого узла. Выявлено вторичное поражение ипсилатерального интрамаммарного лимфоузла. Признаков поражения сосково-ареолярного комплекса и распространения на кожу не выявлено. Выполнена **Core-биопсия под МР-навигацией**. Верифицирован инвазивный протоковый рак, 1-2 степени анаплазии.

Выполнена **левосторонняя радикальная кожесохраняющая мастэктомия** с одномоментной реконструкцией эндопротезом (анатомически текстурированный имплант фирмы «Ментор» GPH322 №..., объем 295 мл. При плановом гистологическом исследовании интраоперационного материала – мультифокальный инвазивный протоковый рак 2 степени аплазии с максимальным размером узлов 13 и 5 мм. В одном из интрамаммарных и 7-ми удаленных аксиллярных л/у – краевой метастатический фокус. Консультирована врачом-химиотерапевтом: рекомендована адьювантная ПХТ. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. При контрольном динамическом обследовании через 6 мес. данных за прогрессирование онкопроцесса не получено.

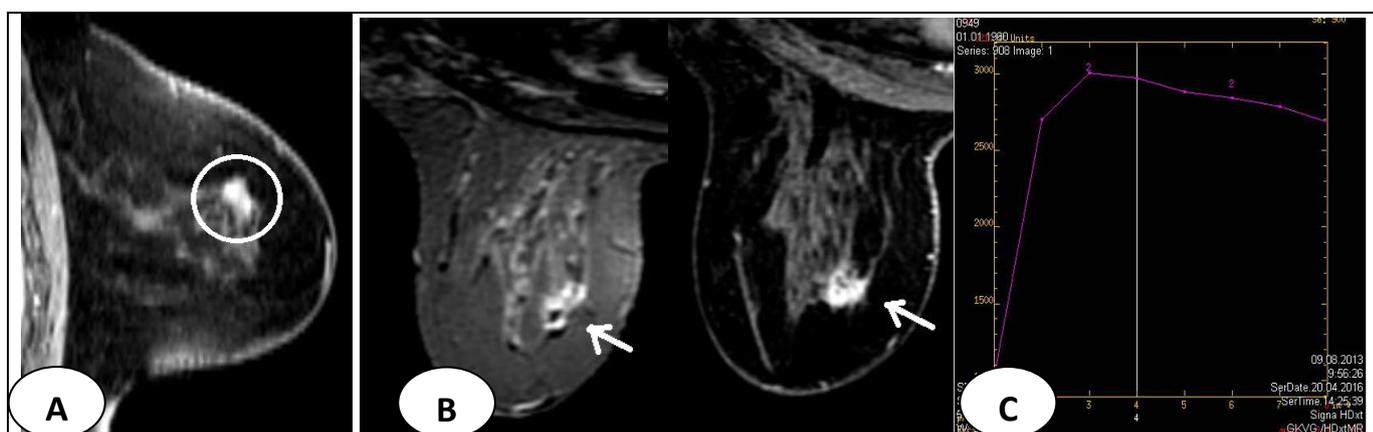


Рисунок 46. МР – МГ. В левой МЖ определяется образование дольчатой формы, с тяжистыми контурами, размерами 14x16 мм интенсивно накапливающее КС в артериальной фазе КУ (А) и венозной фазе КУ (В), гиперинтенсивное в режиме FS; кинетическая кривая накопления/вымывания КС III типа (С); категория **B5**

Таким образом, мы считаем, что усредненная балльная оценка по Геттингенской шкале при МР – МГ безусловно эффективна, однако при категорировании изменений необходимо не просто суммировать полученные баллы, но и вычленять имеющиеся высокоспецифичные признаки злокачественности и, при наличии последних, рекомендовать биопсию, особенно при впервые выявленных изменениях.

### 3.9. Анализ диагностической эффективности лучевых методов при выявлении непальпируемых образований МЖ

Таким образом, наше исследование отчетливо демонстрирует возрастание информативности совокупного применения стандартных и дополнительных (диагностических) методик РМГ при выявлении НОМЖ с повышением чувствительности метода до 94,8% (против 91,7% при применении только стандартной РМГ) и увеличением показателя специфичности до 84,5% (против 75,8%).

Кроме того, после применения дополнительных методик повысилось значение положительного предсказательного теста для НОМЖ с признаками злокачественности от 66,6% до 77,8%, что связано с уверенным определением прямых значимых морфометрических критериев злокачественности на снимках в дополнительных проекциях (табл. 28).

Таблица 28

#### Показатели для определения операционных характеристик методики РМГ

Параметры	Результаты стандартной и расширенной РМГ		
	РМЖ	ДЗМЖ	Всего
РМЖ	ИП A = 130	ЛП B = 61+ B' = 37 (Rg-)	A+B = 191
ДЗМЖ	ЛО C = 7	ИО D = 308	C+D = 315
Всего	A+C = 137	B+D = 408	A+ D+ C = 445

$$Se (cm.PMG) = 408/445 \times 100 = 91,7;$$

$$Se (pac.PMG) = 430/445 \times 100 = 96,6$$

$$Sp (cm.PMG) = 308/413 \times 100 = 74,5;$$

$$Sp (pac.PMG) = 308/329 \times 100 = 93,6$$

$$Ac (cm.PMG) = 438/543 \times 100 = 80,6;$$

$$Ac (pac.PMG) = 438/506 \times 100 = 86,5$$

$$PPV (cm.PMG) = 130/191 \times 100 = 68,1;$$

$$PPV (pac.PMG) = 130/167 \times 100 = 77,8$$

$$NPV (cm.PMG) = 308/333 \times 100 = 92,4;$$

$$NPV (pac.PMG) = 308/315 \times 100 = 97,8$$

Также был проанализирован статистически значимый показатель для РМЖ и ДЗМЖ –  $PPV/NPV$  для значимых прямых критериев доброкачественности/злокачественности и для каждой из категорий классификации **BI-RADS**. Расчет заключался в определении процентного соотношения между числом верифицированных случаев РМЖ на общее число биопсий в каждой категории.

По данным стандартной РМГ и УЗИ для **B2** – 253 (56,9%),  $PPV = 0\%$ ; **B3**:  $n = 38$  (8,5%),  $PPV = 5\%$  (2 случая DCIS из 38 поражений); **B4**:  $n = 112$  (25,1%),  $PPV = 48,2\%$  (54 из 112 поражений); **B5**:  $n = 76$  (17,1%),  $PPV = 97,4\%$  (74 из 76 поражений).

После применения дополнительных рентгенологических методик нами отмечен рост показателя  $NPV$  на 9,6% (с 89,6 до 99,2 %) для категории **B2**, а также рост показателя  $PPV$  на **18,5%** для **B4** до 66,7% (54 из 81) – самых многочисленных по количеству и гетерогенности поражений категорий, что способствовало снижению числа необоснованных биопсий в среднем на 11%.

Значительный прирост данных параметров свидетельствует о необходимости обязательного применения дополнительных диагностических методик РМГ при синдроме НОМЖ. Также, отмеченное нами увеличение  $PPV$  для поражений в категории **B3** до 11,8% (2 из 17) говорит о более высоком риске РМЖ при впервые выявленных поражениях.

Нами также проведен анализ эффективности метода УЗИ в диагностике НОМЖ (табл. 29).

По данным нашего исследования из 445 пациенток с выявленными НОМЖ сонографически визуализировано 313 случаев, из них 60 поражений злокачественной природы; у 253 женщин изменения носили доброкачественный характер. Метод продемонстрировал чувствительность 70% для выявления НОМЖ по типу ОО, при этом, специфичность сонографии составила 98,1%, точность 91,0%.

Таблица 29

**Показатели для определения операционных характеристик  
методики УЗИ**

Параметры	Результаты стандартной и диагностической РМГ		
	РМЖ	ДЗМЖ	Всего
РМЖ	ИП A = 60	ЛП B=4	A+B = 64
ДЗМЖ	ЛО C = 21 (70*)	ИО D = 254	C+D = 275 (323*)
Всего	A+C = 85 (130*)	B+D = 258	A+D+C=338 (383*)

\*с учетом УЗ-негативных НО

$$Se = 60/85 \times 100 = 70,5$$

$$PPV = 60/64 \times 100 = 93,4$$

$$Sp = 254/258 \times 100 = 98,1$$

$$NPV = 254/275 \times 100 = 92,3$$

$$Ac = 313/344 \times 100 = 91,0$$

Однако, в диагностике злокачественных поражений данные показатели оказались существенно ниже и составили 46,2% и 81,7% соответственно, что объяснимо недостатками метода в визуализации глубоко расположенных, на инволютивном фоне ОО и отсутствием отображения изменений при выявлении на РМГ МКЦ.

Высокотехнологичные методы исследования МЖ в нашем исследовании показали высокую чувствительность, специфичность, точность и предрективную ценность, так как выполнялись небольшому числу пациенток с изменениями, подозрительными на злокачественность или с промежуточными характеристиками, подтвержденными данными РМГ, но не визуализированными при УЗИ.

МСКТ-МГ выполнена 28 пациенткам (табл. 30) для подтверждения злокачественности природы 20 НОМЖ по типу МКЦ и уточнения категории изменений 8 поражений: в 4 случаях АП, визуализированными при УЗИ как ОО – ФА с признаками гиперваскуляризации (1 ложноположительный результат) и 4

УЗ-негативных НОМЖ по типу ЛТ с обызвествлениями и крючковидной деформацией фиброгландулярных структур.

Таблица 30

**Показатели для определения операционных характеристик методики МСКТ-МГ с внутривенным контрастированием**

Параметры	Результаты МСКТ-МГ с внутривенным контрастированием		
	РМЖ	ДЗМЖ	Всего
РМЖ	ИП A = 24	ЛП B = 1	A+B = 25
ДЗМЖ	ЛО C = 0	ИО D = 3	C+D = 3
Всего	A+C = 24	B+D = 4	A+D+C = 27

$$Se = 24/24 \times 100 = 100$$

$$PPV = 25/27 \times 100 = 93,6$$

$$Sp = 24/25 \times 100 = 96$$

$$NPV = 24/25 \times 100 = 96,0$$

$$Ac = 27/28 \times 100 = 96,4$$

Во всех случаях изменения определялись на фоне жировой инволюции МЖ, I тип плотности МЖ по ACR. Метод продемонстрировал высокую эффективность в определении природы выявленных изменений, однако в 3 случаях все же сохранили категорию **B3** (риск РМЖ до 2%) из-за промежуточных характеристик накопления КС и более высоких денситометрических характеристик в нативной фазе исследования.

Также нами определена высокая информативность МР-МГ с ДКУ в определении природы впервые выявленных сононегативных НОМЖ по типу ОО (n=12) и по типу ЛТ (n=14) с промежуточными характеристиками на неоднородном фоне МЖ (**табл. 31**). В случае с ОО метод показал высочайший результат, хотя лишь 11 поражений имели достоверные МР-характеристики злокачественности, включая кривую изменения интенсивности МР-сигнала после контрастного усиления.

Таблица 31

**Показатели для определения операционных характеристик методики МР-МГ с внутривенным контрастированием**

Параметры	Результаты МР-МГ с внутривенным контрастированием		
	РМЖ	ДЗМЖ	Всего
РМЖ	ИП A = 12	ЛП B=1	A+B = 13
ДЗМЖ	ЛО C = 1	ИО D = 13	C+D =14
Всего	A+C = 13	B+D = 14	A+D+C =26

$$Se = 26/26 \times 100 = 100$$

$$PPV = 12/13 \times 100 = 92,3$$

$$Sp = 13/14 \times 100 = 93,8$$

$$NPV = 13/14 \times 100 = 96,3$$

$$Ac = 25/27 \times 100 = 94,6$$

При анализе изменений по типу ЛТ в 13 случаях МР-характеристики соответствовали доброкачественным изменениям, в 1 случае были промежуточными по характеру кривой накопления – быстрое повышение интенсивности МР-сигнала с последующим выходом на плато, категория **В3**, верифицирована АПГ. Это способствовало снижению специфичности метода до 92,8% в выявлении РМЖ, при этом точность и предиктивная ценность как для доброкачественных, так и для злокачественных поражений оставалась выше 96%.

При анализе информативности лучевых методов диагностики доклинических форм ДЗМЖ (табл. 32, 33, 34) очевидно, что чувствительность УЗИ несколько выше, чем РМГ, что связано с затруднениями в рентгенологической визуализации поражений на фоне высокой плотности тканей МЖ, доступных сонографии.

Таблица 32

**Показатели для определения операционных характеристик методик РМГ и УЗИ в диагностике доброкачественных НОМЖ**

Результаты УЗИ			Результаты стандартной и расширенной РМГ		
ДЗМЖ		Всего	ДЗМЖ		Всего
ИП А=60	ЛП В=4	А+В=64	ИП А = 130	ЛП В= 58 В1= 27	А+В = 188 А+В1=157
ЛО С=21	ИО D = 253	С+D=274	ЛО С = 2	ИО D = 249	С+D = 251
А+С=81	В+D= 257	А+D+С=334	А+С = 132	В+D = 409	А+ D+ С = 381

$$\text{УЗИ: } Se = 253/315 \times 100 = 80,3$$

$$Sp = 253/257 \times 100 = 98,1$$

$$Ac = 313/338 \times 100 = 92,6$$

$$NPV = 253/274 \times 100 = 92,3$$

$$\text{РМГ: } Se = 249/315 \times 100 = 79,1$$

$$Sp = 249/276 \times 100 = 90,2$$

$$Ac = 379/408 \times 100 = 92,9$$

$$NPV = 249/251 \times 100 = 98,9$$

Кроме того, специфичность УЗИ также выше, что подтверждается и в исследованиях других авторов (Skaane P., 2000; Сандриков В.А., Фисенко Е.П., 2009). При этом, точность методик сопоставима, а отрицательная предсказательная ценность по данным РМГ выше, чем по данным УЗИ.

Таблица 33

**Показатели для определения операционных характеристик методик РМГ и УЗИ в диагностике злокачественных НОМЖ**

Результаты УЗИ			Результаты расширенной РМГ		
РМЖ		Всего	РМЖ		Всего
ИП А=60	ЛП В=4	А+В=64	ИП А = 109	ЛП В= 8	А+В = 117
ЛО С=70	ИО D = 4	С+D=74	ЛО С = 2	ИО D = 31	С+D = 33
А+С=130	В+D= 8	А+D+С=138	А+С = 111	В+D = 39	А+ D+ С =142

$$PMГ: Se = 109/130 \times 100 = 83,8$$

$$Sp = 31/39 \times 100 = 79,5$$

$$PPV = 109/117 \times 100 = 93,2$$

$$Sp = 60/68 \times 100 = 88,4$$

$$УЗИ: Se = 60/130 \times 100 = 46,2$$

$$Sp = 60/68 \times 100 = 88,4$$

$$Ac = 64/142 \times 100 = 45,1$$

$$PPV = 60/64 \times 100 = 93,4$$

Нами отмечена возрастающая информативность в выявлении доброкачественных НОМЖ при применении комплекса традиционных методов исследования МЖ, что не вызывает сомнений и подтверждается многочисленными исследованиями. Высокие показатели МР-МГ и абсолютные при применении МСКТ-МГ по нашему мнению связаны с тем, что методики применялись целенаправленно, после тщательного отбора пациенток, строго по показаниям, для уточнения категории НОМЖ с сомнительными, но подозрительными в отношении злокачественности характеристиками или разноречивыми данными РМГ и УЗИ, так и малой выборкой пациентов.

Таблица 34

**Информативность лучевых методов  
в диагностике доброкачественных НОМЖ**

Показатели информативности	Методы лучевой диагностики				
	РМГ	УЗИ	Комплекс традиционных методов	МРТ с ДКУ	МСКТ с ДКУ
Чувствительность	79,1	80,3	82,6	100	100
Специфичность	90,2	98,1	94,8	93,9	96,0
Точность	92,9	92,6	93,1	94,6	96,4
NPV	98,9	92,3	93,9	96,3	96,0

При изучении информативности лучевых методов в диагностике злокачественных НОМЖ (табл. 35), нами отмечены превосходящие показатели чувствительности и точности РМГ, что связано с особенностями проявлений РМЖ по типу скоплений микрокальцинатов, доступных визуализации лишь при РМГ.

Таблица 35

**Информативность лучевых методов в диагностике  
злокачественных НОМЖ**

Показатели информативности	Методы лучевой диагностики				
	РМГ	УЗИ	Комплекс традиционных методов	МРТ с внутривенным контрастированием	МСКТ с внутривенным контрастированием
Чувствительность	83,8	46,2	84,1	100	100
Специфичность	79,5	88,4	89,4	92,3	94,2
Точность	72,7	45,1	74,2	92,6	96,4
PPV	93,2	93,4	93,4	93,4	93,6

Тем не менее, значения *PPV* в случае сонопозитивных поражений несколько превышают показатели РМГ, что объясняется более высокой специфичностью метода УЗИ при категорировании поражений в виде объемных образований, доля которых составила 51,5%. Низкая точность сонографии, напротив, объясняется более низкой чувствительностью метода: отсутствие визуализации злокачественных НОМЖ по типу МКЦ, занимающих 40,8% от общего числа выявленных случаев РМЖ.

Комплекс традиционных методов исследования МЖ вновь демонстрирует свою более высокую эффективность. Как и в случае с доброкачественными изменениями, целенаправленное, уточняющее предназначение высокотехнологичных методов исследования и малая выборка пациентов способствовали высоким значениям эффективности МР/МСКТ-МГ.

Последовательное, взаимодополняющее применение лучевых методов исследования МЖ, с учетом их разрешающей способности, преимуществ и недостатков, существенно повышает эффективность диагностики НОМЖ у женщин в пременопаузе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возраст женщины является одним из факторов риска развития РМЖ (Коган И.Ю., 2008; Мадянов И. В., 2017; Micheli A. et al., 2013; Zins K., 2014; Kaaks R., 2014). Особенностью пременопаузального периода по нашим данным и по мнению отечественных исследователей (Травина М.Л., Беспалов В.П., Гажонова В.Е.), является с одной стороны сохранение достаточного объема железистой ткани, обеспечивающей рентгенологически плотный фон МЖ, с другой стороны, высокая встречаемость схожих по семиотике доклинических поражений МЖ различной природы, обусловленная выраженным гормональным дисбалансом.

Скрининговая РМГ является общепризнанным основным методом диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ, согласно современным требованиям выполняется 1 раз в 3 года в диспансерных группах в возрасте 39, 42, 45, 48, 51...75 лет. Основная задача скрининга – выявление доклинических форм РМЖ (В.Ф. Семиглазов, 2014; В.П. Харченко, 2014; Н.И. Рожкова, 2016).

В диагностике непальпируемых образований молочных желез отсутствие физикальных клинических данных, имеющих важное значение в определении природы выявленных изменений, диктует необходимость установления значимых семиотических признаков, позволяющих уверенно интерпретировать поражения (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2012).

В настоящее время в практической медицине пытаются использовать множество качественных характеристик для определения природы выявленных НОМЖ, но подход к проблеме оценки диагностических критериев до конца не изучен. Сегодня в доступных источниках специализированной литературы имеются указания на необходимость морфологической верификации НОМЖ при разноречивых или сомнительных данных классических методов исследования МЖ: РМГ и УЗИ, зачастую без учета важных дополнительных характеристик поражений, данных анамнеза, не прибегая к возможностям высокотехнологичных

методов исследования, что влечет значительное количество инвазивных вмешательств. Вместе с тем, количество ложноотрицательных результатов при выявлении НОМЖ сохраняется на достаточно высоком уровне, особо в категории изменений интерпретируемых как вероятно доброкачественные, риск РМЖ до 2% (Меладзе Н.В., 2013; Rosen E.L. et al., 2002) и Kerlikowske K et al., 2005).

Выработка единого, методически выверенного подхода к суммарной клиничко-диагностической оценке данных, полученных с использованием арсенала доступных методов визуализации, с оценкой факторов риска для определения оптимального маршрута обследования пациенток различных диспансерных возрастных групп, по нашим данным, способствовали росту эффективности диагностики НОМЖ и снижению количества неоправданных биопсий.

Проведенные нами исследования дополнили изыскания отечественных авторов (Корженкова, Афанасьева, Понедельникова, Ермакова и др.) и показали, что комплекс и последовательность диагностических методик зависят от типа плотности тканей МЖ, рентгенологического вида НОМЖ, их морфометрических характеристик: прямых и косвенных признаков доброкачественности/злокачественности, локализации поражений, визуализации НОМЖ в зависимости от раунда скрининга.

Частота выявляемости доклинических форм рака МЖ у женщин в пременопаузальном периоде жизни в нашем исследовании коррелирует с данными мировой статистики: НОМЖ выявлены у каждой шестой женщины в пременопаузе и у 30,1 % из них диагностирован непальпируемый РМЖ

Повышенная рентгенологическая плотность МЖ по нашим данным, как и по данным других авторов (Терновой С.К., 2012; Рожкова Н.И., 2016; Шершенева М.А., 2016; Васильев А.Ю., 2016; Brem R., Tabár L., 2015; Kerlikowske K., Zhu W., 2015; Melnikow J, Fenton J., 2016) явилась фактором, затрудняющим выявление НОМЖ при РМГ у пациенток в пременопаузе в 26,7% случаев, особо в диспансерной группе 42 – 44 лет. Пациентки в возрастных группах 45 – 47 и 48 – 50 лет отличались преобладанием благоприятных типов рентгенологической

плотности МЖ, доля которых составила 33,2% и 27,6% от общего числа обследуемых, что явилось фактором затрудняющим УЗ-визуализацию НОМЖ в каждом третьем случае.

Пик выявляемости НОМЖ в нашем исследовании пришелся на возрастную группу 45 – 47 лет (37,9%), что сопоставимо с данными других исследователей (Рожкова Н.И., 2013; Аксель Е.М., 2013; Нелюбина Л.А., 2013; Каприн А.Д. с соавт., 2014, Дианов М.А., 2015; Fajardo L., Pisano E., 2004), второй по встречаемости НОМЖ в нашем исследовании стала группа 42-44 лет (33,3%), меньше всего женщин с выявленными доклиническими изменениями МЖ относились к возрасту 48 – 50 лет (28,8%).

Так же как и в работах других авторов (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2012; Корженкова Г.П., 2013; Лесько К.А., 2014; Mario J., 2015; Smetherman D., 2015), в нашем исследовании рентгенологически НОМЖ у пациенток в пременопаузальном периоде были представлены всеми рентгенологическими видами НОМЖ: ОО (56,2%), ЛТ (11,2%), АП (6,7%), МКЦ (17,5%). Еще 8,3% доклинических образований выявлены при УЗИ.

Кроме того, в нашем исследовании, показано, что для диспансерных возрастных групп женщин в период пременопаузы характерны определенные рентгеновиды НОМЖ, а их морфометрические характеристики позволяют провести корреляцию с гистологическими соответствиями доброкачественным и злокачественным нозологическим формам.

В нашем исследовании определены прямые критерии доброкачественности и злокачественности по диагностической значимости для каждого рентгенологического вида НОМЖ. Для объемных образований это в первую очередь краеобразующие характеристики: нечеткость контуров образования (PPV=96,9%), даже при правильной форме, соотносит поражение в категорию с риском РМЖ более 95% (рис. 48). Неопределенная форма образования (PPV=84,8%) также явилась высокоточным критерием злокачественности. Подобные результаты получил в своих работах Cheng L., Li X. (2012).

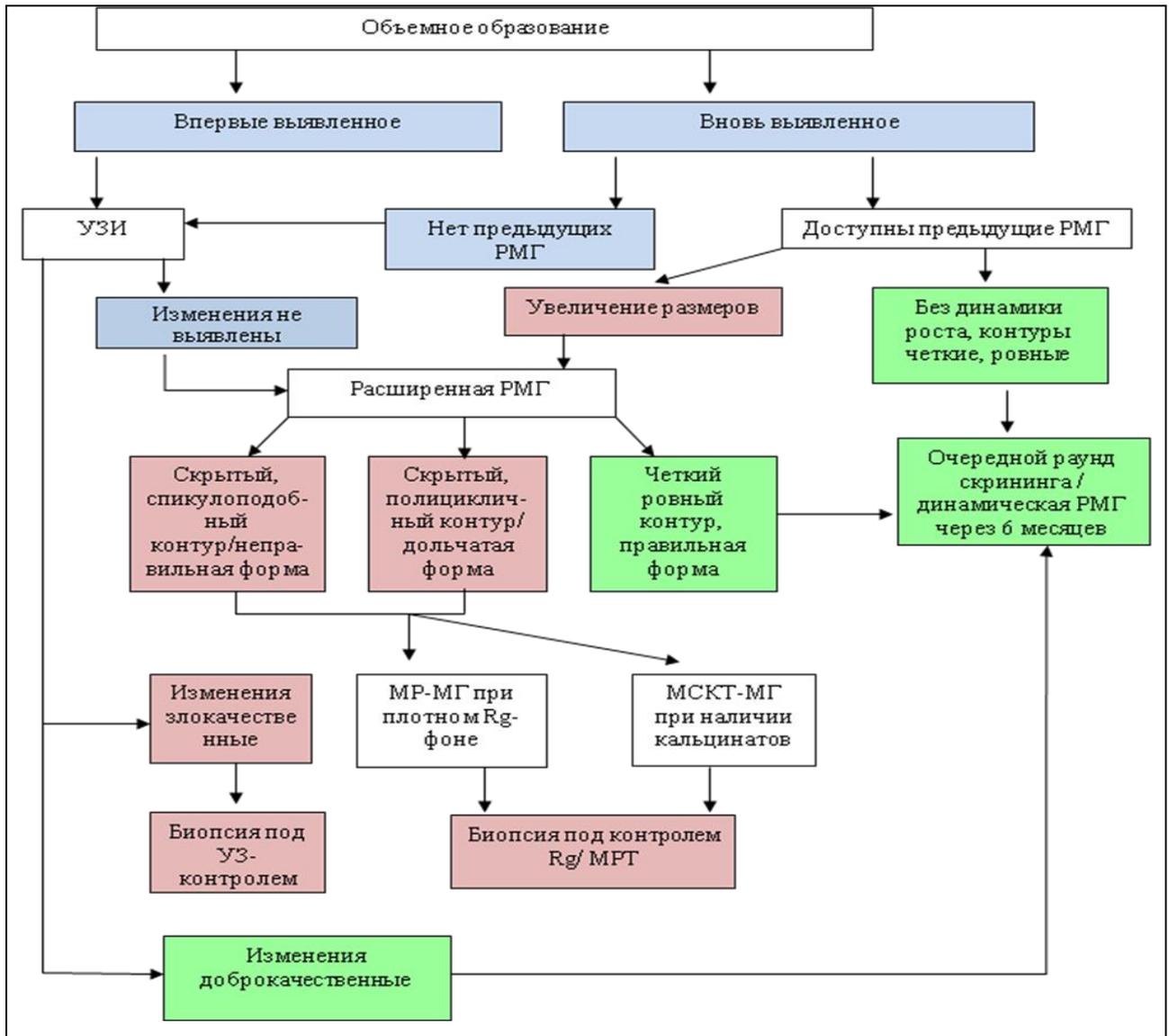


Рисунок 47. Алгоритм диагностики НОМЖ при выявлении объемного образования

Четкие ровные контуры (NPV=98,9%) и правильная форма ОО (NPV=88%) по нашему мнению являются надежными критериями доброкачественности, категории с нулевым риском РМЖ. В работах отечественных авторов (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2012) получены данные об определяющей роли формы образования, а контур рассматривается как менее значимая характеристика.

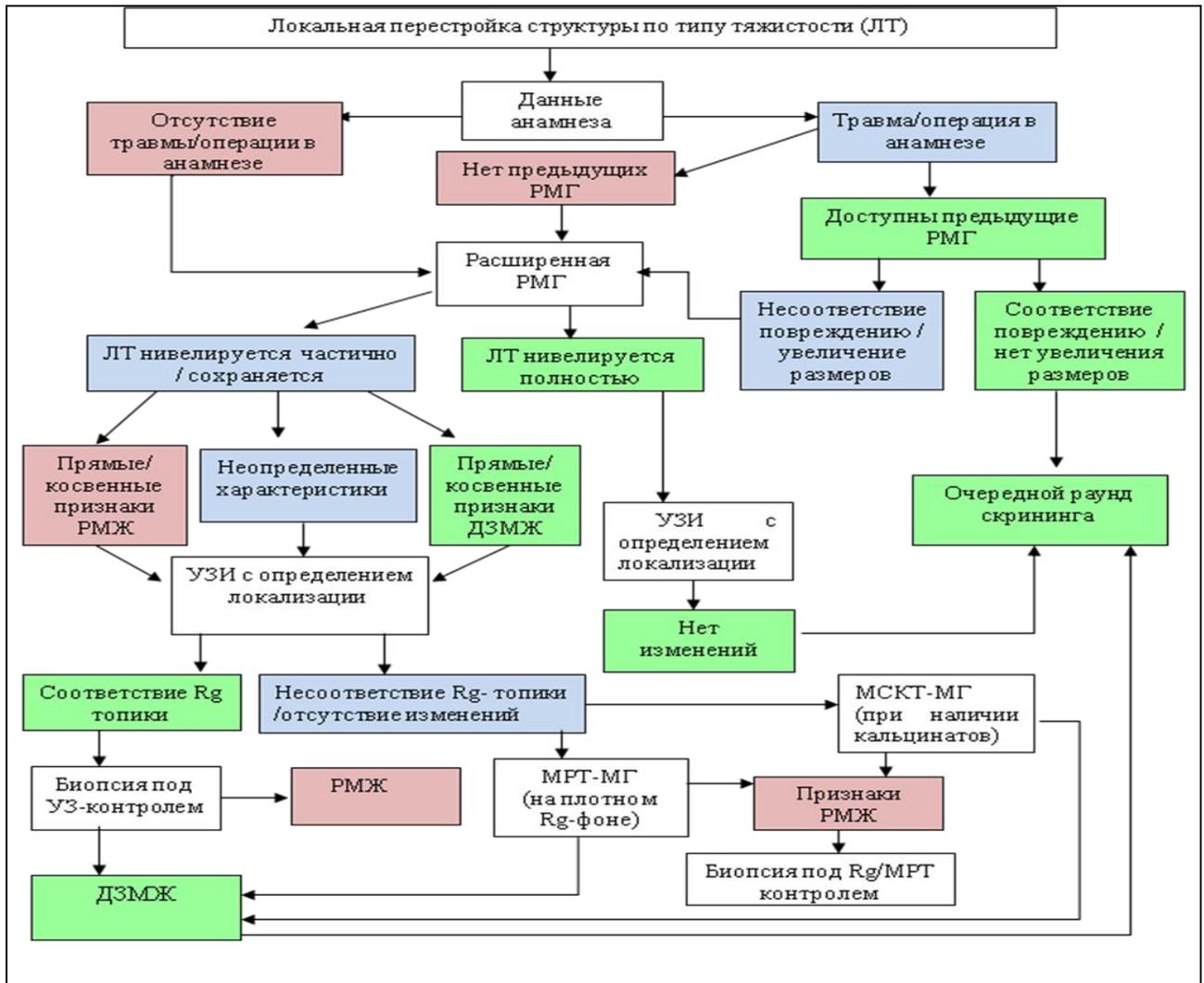


Рисунок 48. Алгоритм при визуализации НОМЖ по типу локальной перестройки структуры

По результатам нашего исследования значимыми ретгенологическими критериями злокачественности для РМГ-аномалий по типу скопления МКЦ признаны линейная и извитая форма, размытость контура микрообызвествлений (PPV=93,9%), V-образное (PPV=88,5%), кластерное (PPV=76,0%) распределение. Аналогичные данные получены в исследованиях Г.Б. Громова (2007), Г.П. Корженковой (2013), К. Kerlikowske (2007), G. A. Carmen (2009). Другие авторы (Karamouzis M.V., 2002; Evans A., 2003; Лесько К.А., 2014) относят точечные микрокальцинаты к злокачественным в 26,7-50% случаях.

Для НОМЖ по типу ЛТ (рис. 48) по нашим данным и в работах зарубежных авторов (Boyer B., Russ E., 2014) доброкачественные изменения визуализировали

в виде «черной звезды» (NPV = 85,7%), РМЖ – по типу «белой звезды» (PPV = 88,9%). Изменения в виде АП, по нашим данным, не имеют прямых рентгенологических признаков, определяющих природу поражений, что созвучно с работами В.Ф. Семиглазова (2003), J. Mario (2015).

Следует отметить, что для подтверждения выявленных изменений, определения топики НОМЖ, уверенной трактовки качественных морфометрических характеристик поражений, мы широко применяли дополнительные методики и проекции РМГ, переходя от скрининговой в формат расширенной РМГ. Наиболее часто выполняли боковые маммограммы (85,4%).

Прицельные снимки с максимальной локальной компрессией выполняли в 23,6% случаях с целью уточнения краеобразующих характеристик, выявления феномена изменчивости, состояния окружающих структур. Прицельные маммограммы с увеличением в 1,8 раз нами применены в 19,3% случаях для получения прямых критериев микрокальцинатов, 87,2% которых правильно категорированы *исключительно* на основании данных снимков с увеличением (рис. 49).

Посредством применения расширенного формата РМГ, в частности, прицельных снимков с максимальной локальной компрессией, мы получили косвенные признаки, сопутствующие НОМЖ: *признак изменчивости*, который в нашем исследовании признан важным дополнительным критерием оценки ОО. Доброкачественные образования в 84,7% случаев характеризовались изменчивостью формы с увеличением размеров при максимальной локальной компрессии; злокачественные в 95,8% сохраняли свою форму и размеры.

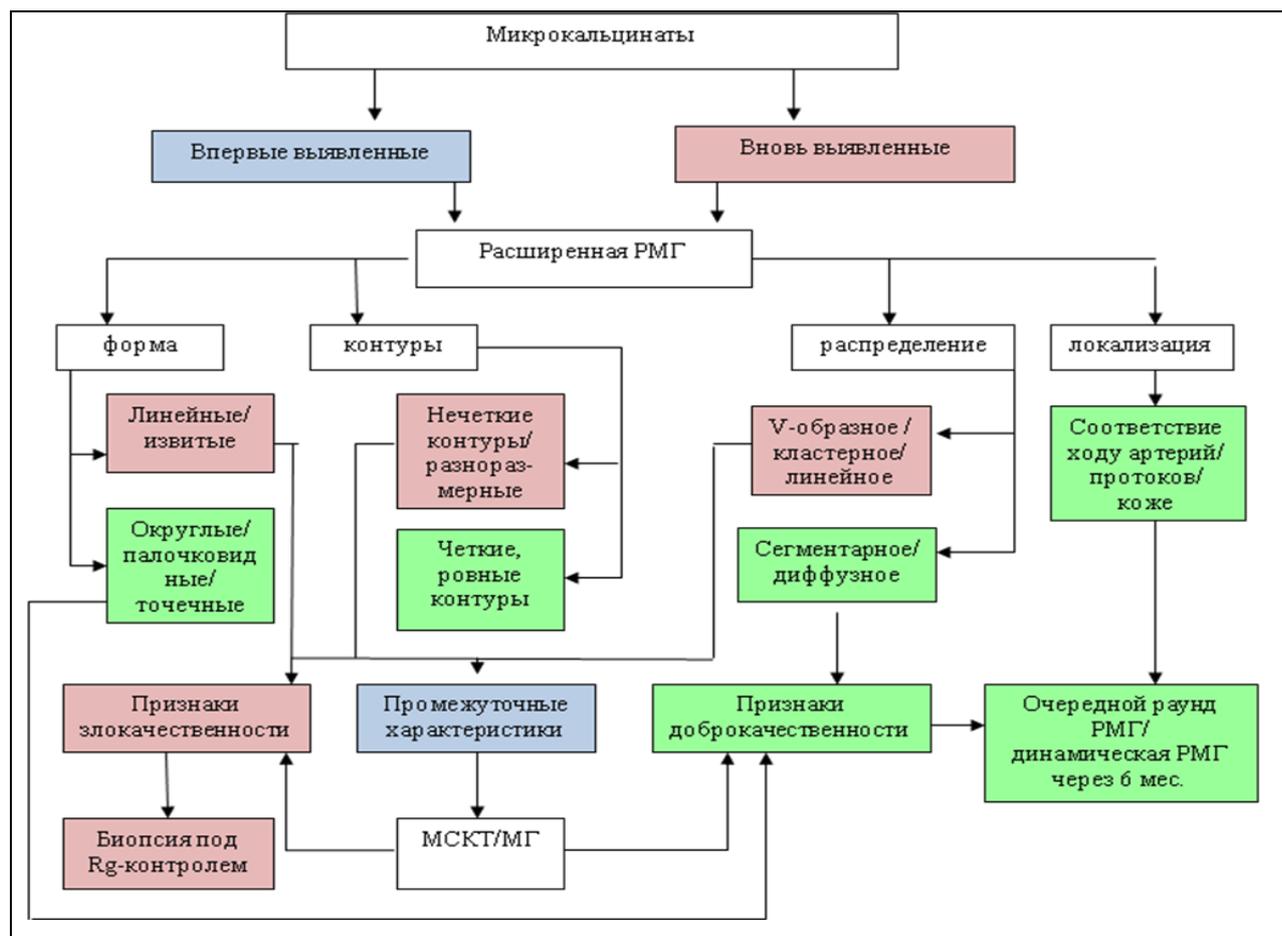


Рисунок 49. Алгоритм диагностики НОМЖ при выявлении микрокальцинатов

Кроме того, анализ архитектоники структур МЖ позволил нам выявить дополнительные признаки, которые, на наш взгляд, наиболее ценны при плотном рентгенологическом фоне МЖ: деформация фиброгландулярного комплекса по типу выпуклой линзы (NPV = 86,4%) как признак доброкачественности, и по типу крючка (PPV = 77,9%) как проявление злокачественности.

Нами отмечено, что локализация поражений играет важную роль в определении риска РМЖ: расположение НОМЖ в треугольниках тревоги повышает категорию выявленных изменений и риск РМЖ в 40% случаев.

В нашем исследовании показано, что переход в формат расширенной РМГ с совокупным анализом прямых и косвенных признаков НОМЖ способствовал количественному перераспределению НОМЖ в категориях **BI-RADS** в связи с

иной качественной трактовкой характеристик последних: 4,7% **B3** и 7,1% **B4** перемещены в категорию нулевого риска РМЖ с консервативной наблюдательной тактикой. Уверенное выявление скрытых или не очевидных морфометрических признаков поражений посредством применения расширенной РМГ повысило специфичность метода на 12,1% и уменьшило количество необоснованных биопсий на 11,8%.

В нашем исследовании доказана значимость клинико-анамнестического обследования с выявлением факторов риска, таких, как перенесенные воспалительные процессы, травмы и предшествующие оперативные вмешательства. Правильной качественной оценке ЛТ способствовали косвенные признаки доброкачественности: в 63,2% интактность окружающих тканей МЖ; в 52% анамнестические данные и соответствие зоны поражения расположению кожного рубца; в 36% возможность сравнения текущих снимков с протоколами предшествующих.

Вид рентгенологически выявленных НОМЖ и их критерии, наличие старых маммограмм, согласованность данных классических инструментальных методов и анамнеза являются решающими в определении тактики и маршрутизации дальнейшего обследования пациентки. Также нами определена значимость распределения диагностированных НОМЖ в зависимости от раунда скрининга на *впервые* выявленные при первичной РМГ и при повторных раундах. Доля злокачественных поражений выявленных при первичной РМГ составила 26,9%, а впервые выявленных при повторных РМГ – 73,1% от всех диагностированных случаев РМЖ, что в 2,7 раза выше. Первичный скрининг демонстрирует наибольшую выявляемость РМЖ в возрасте 42 – 44 года (3,6%), где количество пациенток многократно больше. В нашем исследовании также отмечена тенденция к росту удельного веса РМЖ диагностированного при повторных раундах РМГ с увеличением возраста обследуемых. Доля РМЖ в более старшей (48 – 50) возрастной группе на 9% выше, чем в возрасте 45 – 47 лет и на 11,6% больше чем в группе 42 – 44 года (34,4% против 25,4% и 22,8% соответственно).

Данное наблюдение подчеркивает роль возраста, как одного из достоверных факторов риска развития РМЖ и необходимость обязательного динамического рентгенологического контроля за состоянием МЖ пациенток пременопаузального периода, как группы повышенного риска по развитию РМЖ.

При УЗИ подтверждена категория 212 НОМЖ по типу ОО и визуализировано еще 37 ОО при IV типе плотности МЖ, что составило 86,8%, из которых 69,7% имели доброкачественную природу, а 17,1% соответствовали РМЖ. Кроме того, в 87,3% случаях при УЗИ определили нозологическую форму поражений. Категории изменений по типу АП подтверждены УЗИ в 26,6% случаях, в 6,7% перемещены в категорию с высоким риском РМЖ. Из 50 НОМЖ по типу ЛТ при УЗИ изменения выявлены у 58% больных, из которых 20% перемещены в категорию нулевого риска РМЖ). При рентгенологическом выявлении МКЦ в 32,1% случаев косвенно подтверждена их доброкачественная природа (внутрикожная локализация, соответствие ходу сосудов, протоков). Остальные 67,9% поражений по типу МКЦ не визуализировались при УЗИ.

В нашем исследовании отмечается повышение информативности совокупности методов РМГ и УЗИ при визуализации доброкачественных образований на 12% (253 по данным Rg+US против 221 по данным РМГ). Характеристики НОМЖ доброкачественной природы коррелировали с данными РМГ в 98% случаев. Значимые УЗ-признаки доброкачественности: правильная форма (76,3%) и четкий контур (75,1%).

РМЖ диагностирован при УЗИ в 46,2 % случаях. Значимыми УЗ-критериями для РМЖ по типу ОО признаны спикүлоподобные контуры (100%), неправильная форма (81,7%) и непараллельная ориентация (76,5%).

Таким образом, большая часть НОМЖ ( $n = 313$ ; **70,3%**) как доброкачественной ( $n = 253$ ; 56,9%) так и злокачественной ( $n = 60$ ; 13,5%) природы, выявленных при РМГ определялась и при УЗИ, подтверждая и/или уточняя категорию изменений по классификации **BI-RADS**. При этом, 29,7% поражений не визуализировались при УЗИ, что требовало внимательного

комплексного анализа значимых прямых и косвенных рентгенологических признаков, с учетом локализации изменений и в зависимости от раунда скрининга. В результате в 103 из 132 (78,4%) случаев правильно определена категория изменений, подтвержденная при биопсии, хотя 50 пациенткам потребовалось применение высокотехнологичных методов исследования.

Всего в нашем исследовании с дифференциально-диагностической целью выполнено 28 МСКТ-МГ (23 УЗ-негативные НОМЖ) на фоне А-типа плотности МЖ: в 20 случаях уточнения характеристик требовали МКЦ у пациенток в возрастной группе 48 – 50 лет; у 8 женщин в возрасте 45-47 лет: 4 ЛТ с микрообызвествлениями, 4 АП с гиперваскуляризацией по данным УЗИ. Из 28 случаев уверенно определена верная категория всех 20 злокачественных поражений (16 МКЦ и 4 ЛТ). В 4 случаях очаговое скопление МКЦ визуализировалось в образованиях с жировыми включениями, без патологического контрастирования – верифицированы гамартомы. В 16 скопления МКЦ и в 4 ЛТ были злокачественной природы, 4 АП – образования с пре- и постконтрастными характеристиками ФА.

Качественная оценка злокачественности НОМЖ по данным МСКТ – МГ основана на патологическом контрастировании (PPV=95%), а также значимых морфометрических признаках: для МКЦ - линейная форма (70%), кластерное (75%) или V-образное (100%) распределение; для ЛТ – плотный центр (75%), спиккулярные контуры (100%).

При анализе МКЦ, в нашем исследовании МСКТ-МГ, позволила получить не только достоверные признаки злокачественности в виде патологического контрастирования, но и точные данные по распространенности патологического процесса, что определило тактику лечения и выбор оперативного пособия. Показатели диагностической эффективности МСКТ-МГ с КУ составили: чувствительность 100 %; специфичность 99,8%. Данную методику исследования, при ее доступности в лечебном учреждении, по нашему мнению, целесообразно применять как альтернативу биопсиям НОМЖ категории **В3**, для достоверного

категорирования изменений любого РМГ-типа с кальцинатами при малых размерах ( $\leq 5$  мм) и УЗ-негативности на фоне инволютивного типа плотности МЖ.

Все 26 проведенных нами МРТ исследований МЖ выполнены для дифференциальной диагностики УЗ-негативных поражений на фоне С-типа рентгенологической плотности тканей МЖ, как метод выбора: в 46% при подозрении на образования (n=12) у женщин 42-44 лет; в 54% (n=14) при впервые выявленных изменениях по типу ЛТ без анамнестического указания на травматическое повреждение в возрастной группе 45-47 лет.

Паттерном злокачественности признан патологический III тип постконтрастной кривой (PPV=96,2%), а также морфометрические характеристики ОО нечеткие контуры (83%), неправильная форма (75%). Получен 1 ложноотрицательный ответ при оценке ЛТ с промежуточным типом кривой накопления (по типу плато), присвоена категория **B3**, как впервые выявленным изменениям с краткосрочной динамикой, верифицирована АПГ. Чувствительность метода составила 100%, специфичность 92,8%.

При подозрении на наличие НОМЖ по данным РМГ без сонографического подтверждения или при выявлении сомнительных Rg/УЗ-признаков, показаны высокотехнологичные уточняющие неинвазивные методики, предпочтительна МР – МГ с внутривенным контрастированием.

По результатам комплексного анализа данных лучевых неинвазивных и инвазивных методов исследования, нами отмечена взаимосвязь между частотой встречающихся рентгенологических видов НОМЖ, характерных для возрастных диспансерных групп женщин пременопаузального периода, риском выявления РМЖ и соответствием определенного гистологического типа РМЖ имеющего характерную скиалогическую картину, что и определяет последовательность применения диагностических методик, с учетом их ограничений и преимуществ.

В возрасте 42-44 года, (n=148), где у 80% пациенток отмечалась сохраненная менструальная функция, выявлено наибольшее количество Rg-

плотных МЖ (34 D и 55 С типов), преобладающим рентгеновидом НОМЖ явились *ОО без кальцинатов* (n=132; 89,2%), с превалированием доброкачественных процессов (n=110; 83,3%), из них 65 кист, 43 ФА, 2 гамартомы. Малочисленная группа НОМЖ по типу МКЦ (n=7), АП (n=6) и ЛТ (n=1) отображали доброкачественные изменения. Злокачественные поражения составили 18,5% (24 из 130) от общего количества РМЖ, все случаи представлены *ОО* (n=22) и АП (n=2). Гистологически выявлялись следующие виды РМЖ: дольковый инвазивный и неинвазивный (n=6+2), папиллярный (n=6), медуллярный (n=4), слизистый (n=4), инвазивный протоковый (n=2) раки. Трудности в визуализации НОМЖ в данной возрастной группе обусловлены высокоплотными МЖ (n=34, 23%). При этом, на высокоплотном фоне в 28 случаях из 34 визуализировали симптом выпуклости контура (по УЗИ – 19 кист и 9 ФА), а в 6 случаях симптом «крючка», диагностирован РМЖ. Для данной возрастной группы алгоритм рентгенологического исследования чаще всего будет включать стандартные и боковую проекции, снимок с максимальной локальной компрессией; по показаниям: МР-МГ.

В нашем исследовании в возрасте 45-47 лет превалировали пациенты с вариабельностью менструальной функции в пременопаузе (122 из 169; 72,2%). В данной возрастной группе преобладали благоприятные Rg-типы плотности тканей МЖ (A+B=136; 86,6%) и отмечено прогрессивное снижение числа высокоплотных МЖ: 19 неоднородного и 2 высокоплотного типов. Удельный вес от всех НОМЖ составил 37%. Большая часть НОМЖ (63,3%) по рентгенологическим видам представлена *ОО* (n=107), из которых 53% (n=60) *с кальцинатами*. Из 55 случаев злокачественных поражений, РМЖ чаще представлен в виде *ОО с кальцинатами* (19 из 29), в виде ЛТ (n=7), кластерных скоплений МКЦ (n=15), что гистологически соответствует инвазивному протоковому раку (n=33) и DCIS (n=22). Доля доброкачественных изменений в данной группе 67,5% (n=169), характер которых стал более гетерогенным: по типу кист, ФА, пролифератов Сэмба, жирового некроза, появления доброкачественных кальцинатов (сосудистых, протоковых,

кожных, в доброкачественных ОО: ФА, гамартомах, кистах). Превалируют кисты (n=42) и ФА (n=40). Трудности в интерпретации вызывали образования с кальцинатами, локальная структурная перестройка.

Для данной возрастной группы алгоритм рентгенологического исследования чаще всего будет включать стандартные и боковую проекции, снимок с максимальной локальной компрессией и увеличением. При подозрении на наличие НОМЖ по данным РМГ без сонографического подтверждения или при выявлении сомнительных Rg/УЗ-признаков, показаны высокотехнологичные уточняющие неинвазивные методики, предпочтительна МСКТ/МР-МГ.

В возрасте 48-50 лет превалировали женщины в пременопаузе с преходящей аменореей (114 из 128; 89,1%) и характерен инволютивный тип Rg-плотности тканей МЖ. Лишь в 1 случае имела высокая плотность МЖ. Количество НОМЖ составило 28,8% от общего числа с наиболее гетерогенным спектром НОМЖ, в большинстве своем ассоциированных с обызвествлениями. Превалирующий рентгенологический вид НОМЖ составили МКЦ (n=54;42,2%) из них у 45 женщин (83,3%) РМЖ. Общее число ОО в данной возрастной группе исчислялось 48 (37,5%), из них 11(22,9%) случаев РМЖ. Остальные ОО относились к доброкачественным: 9 липом, 4 гамартумы, 23 обызвествленные кисты; 4 ФА (с признаками гипертаскуляризации по данным УЗИ и потребовавших МСКТ-МГ и МВ) и 3 ФА с обызвествлением, 4 интрамаммарных л/у. Из злокачественных поражений, количество которых составило 51 (40,8%), в 40 (78,4%) случаях определялись кластерные скопления или V-образно расположенные МКЦ, гистологически инвазивный протоковый рак (n=35) и DCIS (n=5). В 11 случаях (21,6%) ИПР рентгенологически соответствовал ОО с плеоморфными микрокальцинатами. Для данной возрастной группы алгоритм рентгенологического обследования чаще всего будет включать стандартные и боковую проекции, снимок с увеличением. При подозрении на наличие НОМЖ по данным РМГ без сонографического подтверждения или при выявлении

сомнительных Rg/УЗ-признаков, показаны высокотехнологичные уточняющие неинвазивные методики, предпочтительна МСКТ – МГ с ДКУ.

Таким образом, врач-рентгенолог, выполняя скрининговую РМГ, должен учитывать данные особенности для внимательного анализа стандартных проекций и оценки необходимости и выбора дополнительных диагностических методик РМГ или применения уточняющих методов исследования; при выявлении НОМЖ для уверенного их категорирования выявить и интерпретировать прямые значимые рентгенологические признаки поражений; при высокоплотных МЖ визуализировать косвенные признаки НОМЖ и определить дальнейший спектр диагностических исследований.

В пользу применения высокотехнологичных методов исследования МСКТ/МР-МГ при сомнительных данных РМГ или высокоплотных МЖ, без сомнения, важную роль будут играть данные по наличию значимых факторов риска, в нашем исследовании это гинекологический статус, а также анамнестические указания на повреждения МЖ (воспалительного, травматического характера). Кроме того, выявленные при повторных раундах скрининга НОМЖ, вне зависимости от их вида, в высокой степени подозрительны в отношении РМЖ. Для впервые выявленных изменений при первичном исследовании, необходимо учитывать рентгенологический вид НОМЖ и его характеристики (значимые прямые и косвенные рентгенологические признаки); в зависимости от возраст женщины, данных анамнеза. Локализация поражений играет немаловажную роль в их категорировании. Разработанный алгоритм (**рис. 50**) и последовательное применение комплекса современных методов диагностики заболеваний позволяют своевременно выявить патологические изменения МЖ, определить их природу и провести эффективное лечение.



## ВЫВОДЫ

1. Риск развития РМЖ в пременопаузе возрастает от 7 до 15% в каждой возрастной группе и коррелирует с рентгенологическими видами НОМЖ: в 42 – 44 года это образования с полициклическими контурами, в 45 – 47 лет – образования с обызвествлениями, в 48 – 50 лет – скопления МКЦ.
2. Диагностику НОМЖ в пременопаузе затрудняли высокая рентгенологическая плотность МЖ, малые размеры поражений, схожесть семиотики НОМЖ различной природы и УЗ-негативность. Чувствительность стандартной РМГ составляет 91%; специфичность – 74,5%.
3. При выявлении УЗ-негативных НОМЖ необходимо обязательное применение дополнительных методик РМГ. Расширенный формат РМГ повышает чувствительность этого метода с учетом косвенных признаков с 91% до 96,6% и специфичность с 74,5% до 93,6%.
4. МСКТ-МГ более информативна в дифференциальной диагностике НОМЖ в виде микрокальцинатов: чувствительность составила 100%, специфичность 96,4%. МРТ-МГ была более информативной при выявлении объемных образований на плотном рентгенологическом фоне: чувствительность метода 100%; специфичность 96,2%.
5. Выявленные рентгенологические виды НОМЖ и типы плотности молочных желез определяют последовательность применения диагностических методов и маршрут обследования пациенток. Прямые рентгенологические критерии злокачественности являются предикторами для морфологической верификации НОМЖ: для образований – *спикулярные контуры* (PPV=96,9%), *неправильная форма* (PPV=84,8%); для локальной тяжести *плотный центр* (PPV = 90%) и *нечеткий контур* (PPV = 88,8%); для микрокальцинатов: *нечеткий контур* (PPV = 93,9%), *V-образное* (PPV = 88,5%) или *кластерное* (PPV = 76,0%) распределение. Асимметрия плотности не имеет прямых достоверных критериев злокачественности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При высокоплотном или неоднородном типах плотности МЖ (С/D по АСР) комплекс диагностических методик должен включать:
  - внимательную оценку стандартных РМГ с выявлением косвенных признаков поражений: выпуклость контура фибро–гландулярных структур на фоне премаммарной жировой клетчатки; наличие «крючковидной» деформации/втяжения связок Купера;
  - обязательное применение дополнительных методик РМГ при подозрении на НОМЖ (для уточнения характеристик изменений): медиолатеральных снимков, прицельных снимков с максимальной компрессией / увеличением;
  - обязательное применение УЗИ.
2. При подозрении на НОМЖ по данным РМГ без УЗ подтверждения или при выявлении сомнительных рентген/УЗ-признаков показаны уточняющие высокотехнологичные методики МСКТ/МРТ молочных желез.
3. Впервые выявленные образования с неровными (полициклическими) контурами и вкраплениями кальцинатов, ЛТ без анамнестического указания на травму МЖ, впервые выявленные АП следует относить в категорию **В3** с обязательным применением краткосрочной динамической РМГ и/или высокотехнологичных уточняющих методов диагностики (МСКТ/МРТ).
4. Пациенткам пременопаузального возраста, как группе повышенного риска по развитию РМЖ, необходим обязательный рентгенологический контроль за состоянием МЖ в возрастные периоды, регламентированные Приказом МЗ РФ № 36 ан (42 – 45 – 48 – 51 год).
5. У женщин пременопаузального возраста лучевое исследование МЖ целесообразно сочетать с УЗИ малого таза, так как гинекологические заболевания коррелируют с заболеваниями МЖ в 80% случаев и выявляются в 86% случаев у пациентов с РМЖ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АП	– асимметрия плотности
ВАБ	– вакуумная аспирационная биопсия
ДЗМЖ	– диспластические заболевания молочных желез
ИДР	– инвазивный дольковый рак
ИМТ	– индекс массы тела
ИПР	– инвазивный протоковый рак
КС	– контрастное средство
ЛТ	– локальная тяжесть
МЖ	– молочная железа
МКЦ	– микрокальцинакаты
МР-МГ	– магнитно-резонансная маммография
МРТ	– магнито-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НОМЖ	– непальпируемое образование молочной железы
РЛУ	– регионарные лимфатические узлы
РМГ	– рентгеновская маммография
РМЖ	– рак молочной железы
СР	– секторальная резекция
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФА	– фиброаденома
ФКМ	– фиброзно-кистозная мастопатия
ФР	– фактор риска
DCIS	– ductal carcinoma in situ
LCIS	– lobular carcinoma in situ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдураимов А.Б. Роль МСКТ в диагностике заболеваний молочных желез Ni+Med // Диагностика. Томография. – 2013. – С. 30 – 33.
2. Абдураимов А.Б., Солопова А.Е., Лесько К.А. Оценка влияния рентгенологической плотности тканей молочной железы на скрининг рака молочной железы. // Материалы VI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2012». – REJR (Приложение). – 2012 – Т. 2. – № 2. – С. 339 – 340.
3. Абунагимов В.М., Демидов С.М., Демидов Д.А., Лан С.А. Оптимизация хирургических методов вторичной профилактики рака молочной железы. // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 3. – С. 26 – 35.
4. Араблинский А.В., Юрескул И.В., Назаренко Г.И. Современная диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий. // Международный журнал медицинской практики. – 2007. – № 1 – С. 12 – 14.
5. Артымук Н.В., Пострелиз 14-го Международного конгресса по менопаузе Канкун, Мексика, 4 мая 2014 г. // Гинекология. – 2014. – Т.16. - №4. – С. 53 – 57.
6. Афанасьева С.С., Попова Т. Н., Жандарова Л. Ф. Особенности морфологической верификации в диагностике рака молочной железы. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – № 2. – С. 44 – 47.
7. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез – особенности развития, дифференциальная диагностика. // Радиология – практика. – 2007. – № 3. – С. 44 – 61.
8. Васильев А.Ю., Павлова Т.В., Мануйлова О.О. Томосинтез в дифференциальной диагностике непальпируемых образований молочных желез. Уч. пособие под ред. Е.В. Меских. М.: Типография Академии акварели и изящных искусств С. Андрияки, 2016; 32 с.

9. Гажонова В.Е., Ефремова М.П., Дорохова Е.А. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы // РМЖ. – 2016. – №5. – С. 321 – 332.
10. Громов Г.Б., Шестопалова И.Г. Преинвазивный рак молочной железы. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 4. – С. 7 – 11.
11. Громовенко Е.Ю., Куницына И.М., Сапов А.В., Волконская Н.Б., Тренев М.И., Ханамирова Л.З. Инвазивные рентгеновские, контрастные и бесконтрастные методы диагностики непальпируемых изменений молочных желез. // г. Ростов-на-Дону. – 28.11. 2011. – эл.версия (дата обращения 15.10.2015).
12. Дабагов А. Р. Цифровая радиология и диагностика. Достижения и перспективы. // Журнал радиоэлектроники. – 2009. – № 5. – С. 140-152.
13. Давыдов М.И. Проблемы онкологической службы России и пути их решения. эл.версия [www.oncology-association.ru](http://www.oncology-association.ru) (дата обращения 15.12.2016).
14. Дианов М.А. Здоровоохранение в России. 2015: Стат.сб.// М: Росстат. – 2015. – 174 с.
15. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: Стром, – 2005. – 256 с.
16. Заец М.В. Комплексное лучевое обследование с применением ультразвуковой технологии – соноэластографии в диагностике непальпируемых образований молочной железы. // Медицинская визуализация. – 2012. – № 5. – С. 20 – 29.
17. Збицкая М.А. Влияние биопсий на течение рака молочной железы. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Уфа. – 2007. – 22 с.
18. Кампова-Полевая Е.Б., Чистяков С.С. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. // М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2006. – 512 с.
19. Канаев С.В. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57. - № 5. – С. 622-627.
20. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: Национальное руководство. 2 издание. М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2016. – 491 с.

21. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – илл. - 236
22. Качанова, Т.Н. Магнитно-резонансная томография молочных желез. // Дисс. докт. мед. наук / Т.Н. Качанова. М., 2000. – 218 с.
23. Коган И.Ю., Тарасова М.А., Мясникова М.О. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие. // Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: ООО "Изд-во Н-Л", 2008. – 52 с.
24. Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе. // Радиология – практика. – 2013. – № 2. – С. 16 – 24.
25. Корженкова Г.П. Совершенствование диагностики рака молочной железы в условиях массового маммографического обследования женского населения. // Автореферат дисс. ...д.м.н. 2013. – 26 с. [http: www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru).
26. Корженкова Г.П., Долгушин Б.И. Опыт использования цифровой маммографии. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 1. – С. 37 – 39.
27. Куликов Е.П., Рязанцев М.Е., Загадаев А.П., Сашина Е.Л., Виноградов И.Ю. Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2013. – №3–4. – С. 23 – 26.
28. Лесько К.А. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы у женщин с гипотиреозом //Дисс. ....к.м.н. 2014. – 207с.
29. Летягин В. П., Высоцкая И.В. Атипичные гиперплазии молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т.11. – №4. – С. 10 - 17.
30. Мадянов И. В., Мадянова Т. С. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? <https://www.lvrach.ru/> 2017-03-13 (дата обращения 14.05.2017)

31. Матхев С., Абдураимов А.Б., Лесько К.А. Маммологический скрининг заболеваний молочной железы среди больных с ожирением. // Материалы XV Российского онкологического конгресса – Москва, 2011. – С. 102 – 103.
32. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр ВОЗ в 3-х томах, 1995, М: «Медицина», Международная классификация болезней МКБ-10, перевод на русский язык, сайт ВОЗ (дата обращения 15.08.2016).
33. Меладзе Н.В. Роль магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике опухолей молочной железы. // Дисс. ....к.м.н. 2013. – 149 с.
34. Митина Л.А., Фисенко Е.П., Казакевич В.И., Заболотская Н.В. Лучевая диагностика патологии молочных желез с использованием системы BI-RADS. // Онкология. – 2013. – №3. С. 17 – 20.
35. Молодова Е. Г. Социальная направленность бюджета муниципального образования как определяющий фактор раннего выявления социально значимых заболеваний // Вестник РНЦРР. – 2011. – № 11. – Т. 1. – 11с. – эл. версия: <http://znanium.com/go.php?id=457769> (дата обращения 12.10.15).
36. Мустафин Ч.Н., Троханова О. В и др. Современные методы диагностики заболеваний молочных желез в практике акушера-гинеколога. // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 56 – 61.
37. Нарсуллаев М.Н. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы. // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – № 2. – С. 30 – 35.
38. Нелюбина Л.А. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики. // Вест. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24. – № 2. – С. 3 – 11.
39. Нуднов Н.В., Новикова Е.В. Скиалогические характеристики непальпируемых образований молочной железы. // Медицинская визуализация. – 2016. – N 4. – С. 86 – 99.

40. Нуднов Н.В., Новикова Е.В. Трудности диагностики непальпируемого рака молочных желез в пременопаузальном периоде. Материалы XXX Юбилейного международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». // М. – 2017. – Гл. 4. – С. 138 – 139.
41. Ордянец И.М., Хасханова Л. Х., Токтар Л.Р. Молочные железы и гинекологические болезни. // Под ред. Радзинского В.Е. М., 2010. – 304 с.
42. Подольская Е.А. Воротынцева Н.С. Подольский В.В. Киселёв И.Л. Возможности ультразвуковой диагностики непальпируемых образований молочных желёз у молодых женщин. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 114 – 120.
43. Понедельникова Н.В. Интервенционные радиологические технологии в диагностике непальпируемых новообразований молочных желез. Автореферат дисс...к.м.н. – 2011. – 25 с.
44. Приказ МЗ РФ № 154 Министерства здравоохранения и социального развития от 15.03.2006 года. "О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы".
45. Приказ МЗ РФ № 36ан от 03.02. 2015 г. "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения".
46. Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. // Гинекология, жур. практ. врача.2000. №6. – Т.2. – С. 201-204.
47. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни. М., 2010. – 304 с.
48. Рожкова Н. И., Горшков В.А., Меских Е.В. Цифровая маммологическая клиника: технологии визуализации. М.: Спец. изд-во мед. кн., 2013. –160 с.
49. Рожкова Н.И., Мазо М.Л. Томосинтез молочной железы. Материалы съезда лучевых диагностов Сибири. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5 (прил.). – С. 108 – 110.

50. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Дабагов А.Р., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Лучевая диагностика в маммологии. Руководство. М.: Спец. изд-во мед. кн., Москва. 2014. –128 с.
51. Рыбникова Е.И. Оптимизация алгоритмов лучевого обследования молочных желез при диспансеризации. // Дисс... к.м.н., Воронеж. – 2016. – 139 с.
52. Сандриков В.А., Фисенко Е.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов и поверхностно расположенных структур. Практическое руководство. СТРОМ, 2013. – 288 с.
53. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д. Скрининг рака молочной железы. // Материалы ежегодной научно-практической конференции "Белые Ночи". СПб. – 2008. – С. 70 – 72.
54. Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М., Захарова Н.А. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ; 2015; <http://breastcancersociety.ru/рек/view/201> (дата обращения 15.08.2016).
55. Семиглазов В.Ф. Что лучше: маммографический скрининг или системное лечение? // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 4. – С. 3–9.
56. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М., МЕДпресс. – 2006. – С. 335 – 432.
57. Синицин В.Е. «Система описания и обработки данных исследования молочной железы». Маммологический атлас. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. – 464 с.
58. Соколенко А.П., Ивлева А.Г., Митюшкина Н. В. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации.// Acta Naturae. – 2010. – № 4. – Т.2 – С. 35– 39.
59. Солодкий В.А., Рожкова Н.И., Мазо М.Л. Новейшие технологии в диагностике заболеваний молочной железы.// Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2012. – № 4. С. 8 – 11.
60. Терновой С.К., Абдураимов А.Б. Способ компьютерной томографической диагностики рака молочной железы. // Бюллетень федерального института

промышленной собственности. Изобретения. Полезные модели. – 2005 – № 35 (I ч.). – С. 64.

61. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Солопова А.Е., Матхев С., Лесько К.А. Оценка влияния рентгенологической плотности тканей молочной железы на скрининг рака молочной железы. // Материалы VI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов "Радиология-2012". REJR. Приложение. Москва, 2012. – Т. 2. – № 2. – С. 339 – 340.

62. Терновой С.К., Солопова А.Е., Меладзе Н.В. МР-спектроскопия в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез // Бюллетень сибирской медицины (приложение), – № 5. – 2012. С. 78– 79.

63. Тодуа Ф.И., Сванидзе Г.Ш., Джваршеишвили Л.Л. Причины диагностических ошибок при выявлении рака молочной железы радиологическими методами исследования. // Медицинская визуализация – 2007. – № 5. – С. 98 – 102.

64. Травина М. Л., Беспалов В. Г.. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы.// Опухоли женской репродуктивной системы, журн. 2015. № 4. – Т.1.(11). – С. 58-70.

65. Тюляндин С.А. Профилактика рака молочной железы: миф или реальность. – [http: www.nedug.ru](http://www.nedug.ru) (дата обращения 16.10.15).

66. Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкология: избранные лекции. Санкт-Петербург: Центр ТОММ. – 2004. – 784 с.

67. Усов Ф.Н., Пак Д.Д. Диагностика и лечение карциномы *in situ* молочной железы. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии. // Материалы V Всероссийской конференции молодых ученых в рамках VI съезда онкологов России. Ростов-на-Дону, 2005.– С. 101-103.

68. Успенский Д.А., Ласачко С.А. К вопросу о тактике ведения пациенток с кистами молочных желез в поздний репродуктивный и перименопаузальный период. // Маммология. Клинические исследования. – 2009. – С. 298.

69. Филиппов О.С., Глебова Т.К., Селезнева С.С. Доброкачественные заболевания молочных желез: Руководство по диагностике и лечению. М: МЕДпресс-информ. – 2007. – 111 с.
70. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Шерстнева Т.В., Журавлева В.А. Возможности сцинтимаммографии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом в дифференциальной диагностике диффузно-узловых образований молочной железы. // Вестник РОНЦ. – 2012. – № 2. – <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12>.
71. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Клиническая маммология. М.: СТРОМ. – 2005. – С. 196.
72. Хосе ду Насименту, Дюваль да Силва «Точность результатов ММГ при раке молочной железы: корреляция между БИ-РАДС классификацией и данными гистологического исследования». Бразилия. – 2009.(эл.версия, дата обращения 15.08.2015).
73. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пачес А.И. Атлас онкологических операций. М: Гэотар-Медиа. – 2008. – 632 с.
74. Шах Б.А., Фундаро Д.М., Мандава С: Лучевая диагностика заболеваний молочной железы. Бином. – 2014 – 312 с.
75. Шевченко Е. П. Рентгеновская и ультразвуковая диагностика непальпируемых образований молочной железы: Дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 1997. – 145 с.
76. Шершнева М.А. Роль и место современных радиологических и ультразвуковых технологий в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы. Дисс. ... канд. мед. наук. М. – 2016. – 123с.
77. Шишмарева Н.Ф. Компьютерная томография в диагностике и определении распространенности рака молочной железы. // Дисс. канд. мед. наук. М. – 1997. – С. 135.
78. Школьник Л.Д. Алгоритм обследования женщин перед реконструктивно-пластическими операциями на молочной железе. // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2005. – № 1. – С. 30 – 34.

79. Щенникова Т.И. Роль скрининговых программ в ранней диагностике рака молочной железы. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – № 12. – С. 1392 – 1394.
80. ACR BI-RADS. Система описания и обработки данных исследования молочной железы. Маммологический атлас. 5-я редакция. Под ред. В.Е. Сеницына. – М: ИД «Медпрактика-М», 2010, – 464 с.
81. ACR BI-RADS® Atlas 5 Edition Changes. Mammography 2013. //The digital (e-book) version. www.acr.org (дата обращения 15.01.2015).
82. Ackerman L.V., Katzenstein A.L. The concept of minimal breast cancer and the pathologist's role in the diagnosis of "early carcinoma". // Cancer. –1977. – Vol. 39. – № 6. – P. 2755 – 2763.
83. Allweis T., Spira R., Sklair-levy M., Freund H., Peretz T. "Mammographic screening for the early diagnosis of breast cancer: the facts, contradictions and implementation in Israel" Harefuah. // APR. – 2003 –Vol. 142. – № 4. – P. 281 – 286.
84. Al-Saadi W. I., Qader I., Mahdi Q. A., Idrees Y. Non Palpable Breast Mass : Radiological & Pathological Evaluation. «Mustansiriya» med. journ. – 2016. – Т.15. – № 1. – С. 20-24.
85. Anderson W.F., Katki H.A., Rosenberg P.S. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. // J. Natl. Cancer Inst. – 2011. – Vol. 103. – № 18. – P. 1397 – 1402.
86. Assi V., Warwick J., Cuzick J., Duffy S.W. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. // Clin Oncol. – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 33 – 40.
87. Bai M., Du L., Gu J., Li F., Jia X. Virtual touch tissue quantification using acoustic radiation force impulse technology: initial clinical experience with solid breast masses. // J Ultrasound Med. – 2012. – № 31. – P. 289 – 94.
88. Barr R.G. Shear wave imaging of the breast: still on the learning curve. // J. Ultrasound Med. – 2012. – Vol. 31. – P. 347 – 350.
89. Bedwani R., Vana J., Rosner D., Schmitz R.L., Murphy G.P. Management and survival of female patients with "minimal" breast cancer: as observed in the long-term

- and short-term surveys of the American College of Surgeons. // *Cancer*. – 1981. – Vol. 12. – P. 2769 – 2778.
90. Berg W.A., Campassi C., Langenberg P. et al. Breast imaging reporting and datasytem: inter- and intraobserver variability analysis functions, and a final assessment. // *Am J Roentgenol*. – 2000. – Vol. 174. – P. 1769 – 1777.
91. Bernardi D, Caumo F, Macaskill P. et al. Effect of integrating 3D-mammography (digital breast tomosynthesis) with 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population breast screening trial. *Europ J of Cancer*. –2014. – Vol. 50.– № 7. – P.1232 – 1238.
92. Birdwell B., Ikeda D., Jeffrey S. Preliminary experience with Power Doppler imaging of solid breast masses. // *Am J Roentgenol*. – 2003. – Vol. 169. – P. 703 – 707.
93. Blamey R. W., Ellis I. O., Pinder S. E. et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. // *Eur J Cancer*. – 2007. – Vol. 43. – № 10. – p. 1548 – 1555.
94. Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., et al. Quanti-tative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. // *J. Natl. Cancer Inst*. –1995. – № 87. – P. 670 – 675.
95. Boyer B., Russ E. Anatomical-radiological correlations: Architectural distortions.// *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2014. – Vol. 95. – P. 134 –140.
96. Brem R., Tabár L., Duffy S., Inciardi M, Guingrich J. et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology*. 2015; 274(3):663-673.
97. Burbank F. Breast interventional devices: how they evolve and define new subspecialities. Symposium Mammographicum 2006. – [http: breast-cancer-research.com](http://breast-cancer-research.com).(дата обращения 15.09.2015)
98. Burnside E.S., Sommer A.M. Differentiating Benign from Malignant Solid Breast Masses with US Straing Imaging. // *Radiology*. – 2007. – № 245. – P. 401 – 411.

99. Butt Z., Haider S.F., Arif S. Breast cancer risk factors: a comparison between pre-menopausal and post-menopausal women// J. Pak Med Assoc. – 2012. –; № 62(2). – P. 120–124.
100. Carmen J. Allegra, Denise R. Aberle, Pamela Ganschow. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of DISC. // J Natl Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102 (3). – P. 161 – 169.
101. Ciatto S., Houssami N., Bernardi D., Caumo F., Pellegrini M et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study// Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – №7. – P. 583 – 589.
102. Chang H. R., Cole B., Bland K. I. Nonpalpable breast cancer in women aged 40 - 49 years: a surgeon's view of benefits from screening mammography. // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1997. – Vol. 22. – P. 145 – 149.
103. Cheng L., Li X. Breast Imaging Reporting and DataSystem (BI-RADS): Breast mass. Gland Surgery J. – 2012. – Vol.1. – №1. – P. 62 –74.
104. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.// Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – №11. – P.1141-1145.
105. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – № 9291. – P. 1389 – 1399.
106. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS, Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System, Reston VA, ACR; 2013. P. 732 [www.ashevilleradiology.com/physicians/ACR\\_BIRADS\\_ATLAS](http://www.ashevilleradiology.com/physicians/ACR_BIRADS_ATLAS).
107. Dixon A.K., Wheeler T.K., Lomas D.J. et al. CT or MRI for axillary symptoms following treatment breast carcinoma? A randomized trial. // J Clin Radiology. – 1993. – Vol. 48. – P. 371 – 376.

108. Epstein S.S., Bertell R., Seaman B. Danger and unreliability of mammography: breast examination is a safe, effective. // *Int. J. Health Serv.* – 2001. – Vol. 31. – № 3. – P. 605 – 615.
109. Evans A. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Radiological diagnosis Nottingham International Breast Education Centre, Nottingham, UK // *Breast Cancer Res.* – 2003. – Vol. 5. – P. 250 – 253.
110. Fajardo L. L. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study / L.L. Fajardo, E. D. Pisano, D. J. Caudry // *Acad. Radiol.* 2004. – Vol. 11. – N. 3. – P. 293–308.
111. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11; 2014. Available from:<http://globocan.iarc.fr> (дата обращения:16/01/2015).
112. Fisher U. Practical MR Mammography. // Thieme Stuttgart.: NY., 2004. – 211 p.
113. Fortner R.T., Eliassen A.H., Spiegelman D. et al. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. // *Breast Cancer Research.* – 2013 – 15 (эл.версия, 3672790.pdf, дата обращения 15.01.2015).
114. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. // *Radiologe.* – 2003. – Vol. 43. – P. 850 – 855.
115. Friedenreich C. M., Cust A. E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. // *Br. J. Sports Med.* – 2008. – Vol. 42. – № 8. – P. 636 – 647.
116. Giger M., Inciardi M., Edwards A. et al. Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers// *AJR.* 2016. - 206:6, 1341-1350.
117. Gordon P.B., Gagnon F.A., Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at longterm follow-up. // *Radiology.* – 2003. – Vol. 229. – P. 233 – 238.

118. Graf O., Helbich T.H., Fuchsjaeger M.H., et al. Followup of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be averted? // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233. – P. 850 – 856.
119. Gulsrud Th.O., Husoy H. Optimal filter-based detection of micro-calcifications. // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 2001. – Vol. 48. – № 11. – P. 1272 – 1281.
120. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg.* – 2011; 202:127.
121. Harlow S.D. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19. – № 4. – P. 1–9.
122. Harvey J.A., Nicholson B.T., Lo Russo A.P., Cohen M.A., Bovbjerg V.E. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR.* – 2009. – Vol. 193. – № 3. – P. 1723–1730.
123. Horn J., Åsvold B.O., Opdahl S., et al. Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2013. - № 139(1).- P. 237–43.
124. Hoyt K., Parker K.J., Rubens D.J. Real-time shear velocity imaging using sonoelastographic techniques. // *US Med Biol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1086 – 1097.
125. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, et al: Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA.* – 2015. – Vol 313. – P. 165-173.
126. Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – P. 341 – 350.
127. Jennifer A. Harvey, Brandi T. Nicholson Short-Term Follow-Up of Palpable Breast Lesions With Benign Imaging Features: Evaluation of 375 Lesions in 320 Women. // *AJR* – 2009. – Vol. 193. – P. 1723 – 1730.

128. Kaaks R., Tikk K., Sookthai D., Schock H. et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status - Results from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer.* 2014. – Vol.134– №8. – P.1947-1957
129. Karamouzis M.V., Likaki-Karatza E., Ravazoula P. Et al. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected. // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 102. – № 1. –P. 86 – 90.
130. Kasahara Y., Kawai M., Tsuji I., Tohno E., Yokoe T., et al. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer.* – 2012. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282164>.
131. Kerlikowske K. Screening mammography in women under 50 years. // *Curr OPIN Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 24. – № 1. – P. 38 – 43.
132. Kim S.Y., Kim H.Y., Kim E.K., et al. Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS.// *Ann Surg Oncol.* – 2015. – Vol.22. – №9. – P. 2895-2901.
133. Kulie T., Slattengren A., Redmer J., Counts H., Eglash A., Schragger S. Obesity and women's health: an evidence-based review. // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2011. – № 24. – P. 75 – 85.
134. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Abraham LA, et al. Breast cancer yield for screening mammographic examinations with recommendation for short-interval follow-up. // *Radiology.* – 2005. – Vol. 234. – P. 684 – 692.
135. Kerlikowske K., Zhu W., Tosteson A. et al. Identifying Women With Dense Breasts at High Risk for Interval Cancer: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine* 2015;162:673–681. doi: 10.7326/M14-1465
136. Kuhl C.K., Schild H.H. Dynamic image interpretation of MRI of breast // *J.Magn. Reson. Imaging.* – 2000. – Vol. 12. – № 6. – P. 956 – 974.
137. Kuhl C.K., Schrading S., Leutner C.C. et al. Mammography, breast US and MRI for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (33). – P. 8469 – 8476.

138. Lauritzen C. Möglichkeiten der Prävention des Mammakarzinoms. *Zbl. Gynkol.* – 2002. – Vol. 124. – № 5. – S. 269 – 279.
139. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1769 – 1778.
140. Lei, J., Yang, L., Zhang. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts: a meta-analysis / P. // *European radiology.* – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 595–602.
141. Levin DC, Parker L, Schwartz GF, Rao VM. Percutaneous needle vs surgical breast biopsy: previous allegations of overuse of surgery are in error. *J Am Coll Radiol* 2012; 9:137.
142. Lichtenstein P., Holm N. V., Verkasalo P. K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – № 2. – P. 78 – 85.
143. Ligibel JA. Obesity and its impact on breast cancer / Ligibel JA, Strickler HD // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2013. – P. 52–59.
144. Loughran C.F., Keeling C.R. Seeding of tumour cells following breast biopsy: a literature review//*Br. J. Radiol.* – 2011. – Vol.84. – №1006.– P.869 – 874.
145. Mario J., Venkataraman S., Dialani V., Slanetz P. Benign Breast Lesions That Mimic Cancer: Determining Radiologic-Pathologic Concordance // *Applied Radiology.* – 2015. – Vol. 44. – №9. P. 28– 32.
150. Melnikow J., Fenton J., Whitlock E. et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 164:268-278, 2016.
151. . Meng W., Zhang G., Wu C., Wu G., Song Y. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. // *Ultrasound Med Biol.* – 2011. – Vol. 37(9). – P. 1436 – 1443.

151. Micheli A., Muti P., Secreto G., Krogh V. et al. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet*. 2013. – Vol.14.– №10. – P.1009-1019.
152. Nightingale K., Bentley R., Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. // *Ultrason Imaging*. – 2002. – Vol. 24. – P. 129 – 138.
153. Nunes L.W., Schnall M.D., Orel S.G.: Update of breast MR imaging architectural interpretation model. // *Radiology*. – 2001. – Vol. 219. – P. 484 – 494.
154. Oberaigner W., Buchberger W., Frede T., Daniaux M., et al. Introduction of organized mammography screening in Tyrol: results of a one-year pilot phase. // *BMC Public Health*. – 2011. – Vol. 11. – № 673. – P. 268.
151. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013. - №40 (3). P. 459–473.
152. Ozdemir A., Oznur J. J., Vural G. et al. Mammography, ultrasonography and TL-201 scintigraphy in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: a correlative study. // *Eur. J. Radiology*. – 1997. – Vol. 24. – № 2. – P. 145 – 154.
153. Park S.K., Kim Y., Kang D., Jung E.-J., Yoo K.-Y. Risk Factors and Control Strategies for the Rapidly Rising Rate of Breast Cancer in Korea. // *J. Breast Cancer*. – 2011. – Vol. 14. – № 2. – P. 79 – 87.
154. Peart O. Positioning Challenges in Mammography // *J. Radiologic technology*. – 2014. – Vol. 85. – № 4. – P. 417 – 443.
155. Pijnappel R.M., Peeters P.H. M., M. van den Donk, Holland R., Hendriks J. H. Diagnostic strategies in non-palpable breast lesions. // *Eur J Cancer*. – 2002 – Vol. 38(4). – P. 550 – 555.
156. Pisano E.D., Hendrick R.E., Yaffe M.J. et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246. – P. 376 – 381.

157. Pisano E.D., Yaffe M.J. Digital mammography. // *Radiology*. – 2005. – Vol. 234. – P. 353 – 356.
158. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower income countries. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – № 3. – P. 213 – 216.
159. Rafferty E.A., Durand M.A., Conant E.F., et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis and Digital Mammography in Dense and Nondense Breasts. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – №16. –P. 1784 – 1786.
160. Rigby J.E., Morris J.A., Lavelle J. Stewart M., Gatrell A.C.// Can physical trauma cause breast cancer? // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2002. – Vol. 11.– №3. – P. 307-311.
161. Rominger M., Wisgickl C., Timmesfeld N. Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy: a systematic review and meta-analysis of 10665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications.// *Fortschr Röntgenstr.* – 2012. Vol. 184. – №12. – P. 114 – 115.
162. Rosen E.L., Baker J.A., Soo M.S. Malignant lesions initially subjected to short-term mammographic follow-up. // *Radiology*. – 2002. – Vol. 223. – P. 221 – 228.
163. Rosen P. P., Shin S. J. Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy. // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2002. – Vol. 126 (6). – P. 697 – 701.
164. Schnall M.D., Blume J., Bluemke D.A. et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. // *J Surg Oncol.* – 2005. – Vol. 92. – P. 32 – 38.
165. Schousboe J.T., Kerlikowske K., Loh A., Cummings S.R. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. // *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 155. – № 1. – P. 10 – 20.
166. Sickles E.A. Management of probably benign breast lesions. // *Radiol Clin North Am.* – 1995. – Vol. 33(6). – P. 1123 – 1130.
167. Sickles E.A. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3184 consecutive cases. // *Radiology*. – 1991. – Vol. 179 (2). – P. 463 – 468.

168. Silverstain M.J. Current status of the Van Nuys prognostic index for patients with ductal carcinoma. // *Semin Breast Disease*. – 2000. – Vol. 3. – № 4. – P. 220 – 228.
169. Skaane P., Hofvind S., Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. // *Radiology*. – 2007. – Vol. 244. – P. 708 – 711.
170. Skaane P., Young K., Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading - Oslo I Study. // *Radiology*. – 2003. – Vol. 229. – P. 84 – 87.
171. Smetherman D., Gowharji L. Clinical Images: Radial Scar of the Breast. // *Ochsner J*. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 219 – 222.
172. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. /Fajardo L.L. Pisano ED Caudry D.J. et al. // *Acad Radiol*. – 2004. – Vol. 1 (3). – P. 293 – 308.
173. Tabar L., Vitak B., Chen T. H.-H., Yen A. M.-F., et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades // *Acta Radiol*. – 2011. – № 52. – P. 1061 – 1063.
174. Takayoshi Uematsu, Masako Kasami, Sachiko Yuen Usefulness and limitations of the Japan Mammography Guidelines for the categorization of microcalcifications. // *J Radiol*. – 2009. – Vol. 10. – P. 450 – 454.
175. Tanter M., Bercoff J., Athanasiou A., Deffieux T., Gennisson J.L. et al. Quantitative assessment of breast lesion visco elasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. // *US Med Biol*. – 2008. – Vol. 34. – P. 1373 – 1386.
176. Teifke A., Hlawatsch A., Beier T. et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224. – P. 881 – 888.
177. Tehrani F., Mansournia M., Solaymani-Dodaran M., Azizi F. Age-specific serum anti-Müllerian hormone levels: estimates from a large population-based sample//

*CLIMASTERIC 2014;17:591–597*// International Menopause Society Revised (дата обращения 15.12.16г.)

178. Tozaki M., Isobe S., Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. // *Eur J Radiol.* – 2011. – Vol. 80(2). – P. 182 – 187.

179. Varas X., Leborgne J., Leborgne F., Mezzera J., Jaumandreu S. et al. Revisiting the mammographic follow-up of BI-RADS category 3 lesions. // *AJR.* – 2002. – Vol. 179. – P. 691 – 695.

180. Wanebo H.J., Huvos A.J., Urban J.A. A treatment of minimal breast cancer. // *Cancer.* – 1974. – Vol. 33. – P. 349 – 357.

181. Wapnir I., Dignam J., Fisher B., Mamounas E., Anderson S et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. // *J Natl Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – P. 478 – 488.

182. Zhi H., Ou B., Luo B., Feng X., Wen Y., Yang H. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. // *J Ultrasound Med.* – 2007. – Vol. 26. – P. 807 – 815.

183. Zins K, Mogg M, Schneeberger C, Abraham D, Schreiber M: Analysis of the rs10046 Polymorphism of Aromatase (CYP19) in Premenopausal Onset of Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2014, 15:712–724

184. Youk J.H., Kim E-K, Ko K.H. et al. Asymmetric mammographic findings based on the fourth edition of BI-RADS: types, evaluation, and management. *RSNA; RadioGraphics* 2009; 29(1): <http://pubs.rsna.org/toc/radiographics/29/1> (дата обращения: 15.08.2016).