

**ЕФРЕМОВА Мария Петровна**

**ТРЕХМЕРНОЕ АВТОМАТИЧЕСКОЕ СКАНИРОВАНИЕ –  
СОНОТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия.

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента РФ (ректор – к.м.н. Е.В. Есин).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Гажонова Вероника Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

- доктор медицинских наук, профессор **Рожкова Надежда Ивановна**, Национальный центр онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, начальник центра;

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

**Ведущее учреждение:** ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « 30 » января 2017 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» декабря 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы.

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей у женщин. В структуре онкологической заболеваемости женщин во всем мире РМЖ стоит на первом месте и на втором месте по смертности от рака у женщин. По данным GLOBOCAN (совместного проекта ВОЗ и Международного агентства исследований рака) ежегодно в мире регистрируется более 1,3 млн случаев РМЖ и погибают от него 458,3 тыс. женщин, так в 2012 г. было зарегистрировано 1,67 млн случаев РМЖ и 540,6 тыс. смертей от него [Е.А. Рассказова, Н.И. Рожкова, 2014; J.S.H. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikhit et al., 2015].

В России в 2013 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РМЖ составил 20,9%. Темпы роста заболеваемости составили 4-7% в год по РФ и 1-2% по данным общемировой статистики [Каприн А.Д. и соавт.2015]. Как известно, выживаемость напрямую зависит как от выбора правильной тактики лечения, так и от стадии заболевания. Показатели общей выживаемости больных с неинвазивным РМЖ при условии адекватного лечения приближается к 100%, тогда как 5-летняя выживаемость больных с IV стадией РМЖ не превышает 10% [Харченко В.П., Рожкова Н.И., 2009; Чиссов В.И. и соавт. 2012]. Таким образом, разработка неинвазивных методов диагностики непальпируемых образований молочной железы (МЖ), по-прежнему, является приоритетным направлением в современной маммологии. Приоритетная роль в ранней выявляемости РМЖ согласно приказу МЗ РФ №154 от 15.03.2006г принадлежит неинвазивным скрининговым методам лучевой диагностики, направленным на выявление доклинической стадии заболевания. Активная ранняя диагностика (скрининг) оказывает воздействие как на заболеваемость, так и на выживаемость. Применение рентгеновской маммографии (РМГ) в качестве скринингового метода привело к снижению смертности от рака молочной железы на 30% [Рассказова Е.А., Рожкова Н.И., 2014; Семиглазов В.В., 2009]. Однако для женщин 40–49 лет чувствительность одного маммографического метода, а также в сочетании с пальпацией МЖ на 10-15% ниже по сравнению с возрастной группой женщин 50 лет и старше. Чувствительность РМГ у женщин находится в прямой зависимости от плотности МЖ, при повышенной плотности железы чувствительность скрининговой маммографии понижается с 98 % до 55 %[Комарова Л.Е., 2008].

В настоящее время ультразвуковое исследование МЖ с применением доплерографии, эластографии, трехмерной реконструкции изображения является распространенным и доступным методом лучевой визуализации

заболеваний МЖ, ранней и дифференциальной диагностики РМЖ. Несмотря на неоспоримые достоинства ультразвукового метода, он обладает рядом недостатков. Таких, как субъективность, оператор-зависимость и низкая воспроизводимость при проведении мониторинговых исследований. Все это ограничивает применение ультразвукового исследования (УЗИ) в качестве скринингового метода. Появление технологии автоматической сонотографии (СТГ) открывает новые перспективы использования ультразвукового метода для исследования МЖ. Первые результаты клинического использования показали высокую чувствительность СТГ в ранней диагностике РМЖ. Метод СТГ позволяет четко визуализировать внутреннюю структуру и архитектуру тканей МЖ, что становится особенно актуальным при обследовании пациенток с плотным железистым фоном. Автоматизация процесса сканирования приводит к снижению времени исследования - это ведет к сокращению нагрузки и повышает пропускную способность ультразвукового кабинета, что особенно актуально при скрининге. В настоящее время в мире идет накопление данных по применению СТГ в скрининговых и крупных мультицентровых программах. В РФ данная методика только начинает апробироваться, хотя в ходе нескольких исследований уже получены обнадеживающие результаты [Гажонова В.Е. и соавт. ; Якобс О.Э. и соавт]. Таким образом, метод СТГ является перспективным для использования у пациенток с плотным железистым компонентом. Новизна методики требует ее дальнейшего изучения по параметрам диагностической эффективности, необходимость усовершенствования техники сканирования с учетом различных анатомических особенностей МЖ и возможности сопоставления с данными РМГ послужило посылком к выполнению данного исследования.

### **Цель исследования.**

Усовершенствование алгоритма лучевой диагностики рака молочной железы путем включения в него методики автоматической сонотографии.

### **Задачи исследования:**

1. Усовершенствовать методику сбора объемных данных путем разработки специальных укладок для получения сопоставимых с рентгеновской маммографией срезов в соответствующих проекциях.
2. Изучить сонотографическую анатомию молочной железы в норме.
3. Оценить возможность использования сонотографии в определении железистого типа молочной железы путем сопоставления с данными рентгеновской маммографии.
4. Уточнить эхосемиотику заболеваний молочной железы по классификации BI-RADS с применением методики сонотографии с последующей разработкой дифференциально-диагностических критериев доброкачественных и злокачественных образований.

5. Определить информативность и место автоматической сонотомографии в комплексном лучевом алгоритме обследования молочной железы.

### **Научная новизна исследования.**

Данная работа является первым исследованием, где на основании детального изучения достоверного материала показана роль нового метода автоматической сонотомографии в оценке нормальной сонотомографической анатомии, а также в диагностике основных заболеваний молочной железы. Усовершенствована методика сканирования при СТГ в зависимости от клинической ситуации для получения сонотомограмм, сопоставимых с рентгеновскими маммограммами. Изучены особенности нормальной сонотомографической анатомии в различных возрастных группах, в секреторную и пролиферативную фазы менструального цикла, при различном акушерско-гинекологическом анамнезе. Показано абсолютно полное соответствие сонотомографических железистых типов молочной железы с данными рентгеновской маммографии (по классификации ACR). Разработана эхосемиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний, что дало возможность выделить основные дифференциально-диагностические критерии данных заболеваний в сонотомографическом отображении. Определена информативность и место нового метода в комплексном лучевом алгоритме обследования молочной железы.

### **Практическая значимость работы.**

Разработанная и предложенная методика выполнения автоматической сонотомографии даст возможность сопоставления рентгеновских маммограмм с сонотомографическими изображениями с целью топической и качественной идентификации образований молочной железы. Разработанный алгоритм применения СТГ позволит данному методу занять место в онкологическом скрининге у пациенток до 39 лет и женщин после 39 лет с рентгенологически плотной железистой тканью. Внедрение метода автоматической сонотомографии в комплексное лучевое обследование молочных желез обеспечит получение качественно новой информации о состоянии окружающих опухоль тканей, что послужит дополнительным дифференциально-диагностическим критерием.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Автоматическая сонотомография – эффективный, воспроизводимый и оператор-независимый метод, повышающий качество диагностики заболеваний молочной железы, целесообразный в качестве уточняющего дополнительного метода для точной предоперационной оценки и стадирования рака молочной железы.
2. Применение сонотомографии целесообразно в качестве скринингового метода после проведения рентгеновской маммографии при повышенной плотности молочной железы, а также у молодых

пациенток с повышенным риском развития рака молочной железы.

#### **Внедрение результатов работы.**

Результаты работы внедрены и используются в научной, педагогической и консультативной деятельности кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДП РФ.

#### **Апробация материалов диссертационной работы.**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессе Российской ассоциации радиологов (г. Москва, 5-7 ноября 2015г) и IV Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (г. Москва, 19-21 мая 2016г).

Апробация диссертации проведена 15 июня 2016г. на межкафедральной научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ и кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР РУДН.

#### **Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных медицинских журналах, рекомендованных ВАК МОиН РФ.

#### **Объем и структура диссертации.**

Работа изложена на 181 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 2 алгоритмами, 28 таблицами, 72 рисунками. Список литературы включает 177 источников (52 отечественных и 125 зарубежных).

### **Содержание работы**

#### **Характеристика материалов и методов исследования.**

В основу настоящей работы положен анализ результатов комплексного обследования 216 пациенток от 20 до 78 лет, средний возраст которых составил 49,5+/-12,2, в том числе 171 (79,2%) – с заболеваниями молочной железы (средний возраст 50,2+/-11,8) и 45 (20,8%) – без патологии МЖ (средний возраст 47+/-13,5), согласившихся пройти дополнительное

обследование в виде автоматической сонотомографии (СТГ) молочных желез.

Пациентки были обследованы в период с 2013г. по 2015г. на базе ЛПУ Управления делами Президента РФ (Объединенная больница с поликлиникой, поликлиника №1 УД Президента РФ, поликлиника №3 УД Президента РФ).

Для достижения поставленной цели и реализации поставленных задач настоящего исследования пациенты были разделены на три группы.

Первая (контрольная) группа была сформирована для изучения нормальной сонотомографической картины МЖ в различные физиологические периоды у 45 пациенток, в возрасте от 20 до 77 лет, средний возраст  $47\pm 13,5$ . В силу того факта, что анатомическая картина строения МЖ значительно изменяется на фоне физиологических процессов, возникла необходимость разделить первую группу на несколько подгрупп:

п/гр. раннего репродуктивного возрастного периода без беременностей в анамнезе (1a); п/гр. репродуктивного возрастного периода с наличием беременностей в анамнезе (1b); п/гр. лактации (1c) и беременности; п/гр. менопаузы и постменопаузы с ЗГТ (1d) и без ЗГТ (1e).

Вторая группа (группа отработки методики) была сформирована для оптимизации стандартных укладок пациенток, рекомендованных фирмой-производителем для повышения диагностической ценности метода в различных клинических ситуациях. Группа была сформирована из 14 больных основной группы с 30 верифицированными фиброаденомами. Средний возраст пациенток составил  $39,1\pm 8,4$ . У образований имелись значимые различия по размерам и по топографическим характеристикам: удаленность от соска, расположение на условном циферблате, глубина залегания относительно кожи и приближенность к грудной фасции.

Третья (основная) группа была сформирована для реализации основных задач настоящего исследования. Данная группа включала в себя 171 пациентку (251 наблюдений) в возрасте от 20 до 77 лет, средний возраст  $50,2\pm 11,8$ . В 54 (21,5%) наблюдениях были выявлены злокачественные заболевания МЖ, в 197 (78,5%) – доброкачественные заболевания. У одной пациентки могло быть выявлено от 1 до 5 образований в обеих молочных железах, при этом каждое образование описывалось как отдельный случай или наблюдение. Таким образом, количество пациентов с образованиями МЖ составило 171, а количество наблюдений – 251. Распределение по нозологическим формам было следующим: доброкачественная патология МЖ (доброкачественные дисплазии, кисты, воспалительные заболевания) – 72 (28,7%) наблюдения; доброкачественные и злокачественные опухолевые процессы – 135 (53,8%); состояние после эндопротезирования МЖ – 14

(5,6%); состояние после хирургических операций на МЖ (послеоперационные рубцы) – 30 (11,9%). (Таблица 1)

Таблица 1

Распределение больных и наблюдений основной группы по нозологическим формам

№	Вид патологии	Количество больных	Количество наблюдений	Частота наблюдений
<b>1</b>	<b>Доброкачественная патология МЖ</b>	<b>64</b>	<b>72</b>	<b>28,7%</b>
	Доброкачественные дисплазии	18	19	7,6%
	Кисты (простые и сложные)	44	51	20,3%
	Воспалительные заболевания (мастит)	2	2	0,8%
<b>2</b>	<b>Опухолевые процессы</b>	<b>91</b>	<b>135</b>	<b>53,8%</b>
	Доброкачественные опухоли	45	81	32,3%
	Злокачественные опухоли	46	54	21,5%
<b>3</b>	<b>Эндопротезы МЖ без признаков повреждения и транспозиции</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>5,6%</b>
<b>4</b>	<b>Послеоперационные рубцы МЖ</b>	<b>9<sup>A</sup></b>	<b>30</b>	<b>11,9%</b>
<b>Всего</b>		<b>171</b>	<b>251</b>	<b>100%</b>

Примечания: <sup>A</sup> В подгруппу «Послеоперационные рубцы» также были включены 15 пациенток из других подгрупп (кисты, фиброаденомы), имеющие в анамнезе хирургические операции на МЖ. Таким образом, общее количество больных с послеоперационными рубцами составило 24 (30 наблюдений). В таблице указано количество больных, имеющих только послеоперационные рубцы (без сочетанной патологии МЖ), остальные женщины учтены в подгруппах пациентов с фиброаденомами и кистами.

Для оценки диагностической ценности СТГ при обследовании пациенток с плотным железистым фоном всем им по результатам РМГ производилась оценка железистого типа строения МЖ (РМГ проведено 146



женщинам из 171 с 173 наблюдениями заболеваний МЖ). Рентгенологические типы плотности ткани МЖ классифицировались по АСР с отнесением их к группам 1, 2, 3, 4 [Синицын В.Е. 2010].

Распределение основных образований МЖ в зависимости от зависимости от типа строения фиброграндулярного комплекса показано в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациенток основной группы по патологии молочной железы и типу строения фиброграндулярного комплекса по данным рентгеновской маммографии (n =173)

Нозологическая форма Тип строения МЖ (АСР), [40]	ДД		Киста		Фибро-аденома		Другое		Рак	
	абс. ч	%	абс. ч	%	абс. ч	%	абс. ч	%	абс. ч	%
1	1	5,3	0	-	5	13,2	7	17,9	8	14,8
2	8	42,1	5	21,7	14	36,8	12	30,8	17	31,5
3	8	42,1	15	65,2	11	28,9	14	37,9	22	40,7
4	2	10,5	3	13,1	8	21,1	6	15,4	7	13
Всего	19	100	23	100	38	100	39	100	54	100

Таким образом, наиболее часто патология МЖ встречалась у пациенток с плотным типом строения МЖ (тип 2,3,4). РМЖ чаще встречался при 3-м типе строения (40,7%), доброкачественные заболевания – также при 3-м типе, что подтверждает известную тенденцию – увеличение количества выявленных образований МЖ у пациенток с плотным железистым фоном. Диагностический комплекс включал в себя: клиническое обследование, рентгеновскую маммографию, традиционное ультразвуковое исследование, а также автоматическую сонотографию.

Рентгенологическое исследование на современном цифровом маммографе «Mammomat 3000» фирмы «Siemens » проводилось 146 (67,6%) пациентам,

из которых 46 (31,5%) больным с злокачественными опухолями, 100 (68,5%) – с доброкачественными заболеваниями.

Ультразвуковое исследование МЖ и зон регионарного лимфооттока проводилось всем пациенткам, принимавшим участие в исследовании (171 из основной группы и 45 из контрольной группы). Исследования выполнялись на ультразвуковых аппаратах: «Hitachi Hi Vision Preirus» (HITACHI, Япония), с использованием мультичастотных линейных датчиков с частотой 7,5-13 МГц, оснащенных программным обеспечением для соноэластографии; а также на сканере ACUSON S2000 (Siemens), с использованием линейного датчика 18L6 HD (5,5–18 МГц, Siemens), шириной сканирующего поля 5,6 см, для исследования более глубоких отделов МЖ применялся также датчик 9L4 HD (4,5-9 МГц, шириной сканирующего поля 4 см).

В нашем исследовании применялась BI-RADS система оценки и интерпретации каждого маммографического и ультразвукового исследования. Определенная категория BI-RADS предполагала выбор дальнейшей тактики в каждом индивидуальном случае [Комитет ACR BI-RADS; Сеницын В.Е., 2010].

После РМГ и УЗИ проводилась автоматическая сонотомография на аппарате ACUSON S2000 ABVS со специальным датчиком для автоматического сканирования укрепленным на стойке с подвижной рукояткой. Датчик 14L5BV (Siemens) со средней частотой сканирования 10 МГц и длиной поля сканирования 16,8см – высокочастотный широкоапертурный датчик. СТГ проводили с использованием стандартных укладок и с применением оригинальных укладок для получения сопоставимых с РМГ срезов.

Для морфологического подтверждения природы изменений проводились различные технологии интервенционной радиологии. Биопсия 54 злокачественных новообразований проводилась всем 46 пациентам. У 3 (6,5%) больных выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАПБ), у 43 (93,5%) – трепан-биопсия системой «пистолет-игла», из них 39 (84,8%) – под контролем УЗИ, 7 (15,2%) – под контролем РМГ. Биопсия доброкачественных образований проводилась в 89 случаях из 197 (45,2%). При этом ТАПБ с последующим цитологическим исследованием была выполнена в 57 (64%) наблюдениях, в 32 (36%) – биопсия системой «пистолет-игла», из них 21 (65,6%) – под контролем УЗИ, 11 (34,4%) – под контролем рентгенографии. В 108 (54,8%) случаях доброкачественных образований МЖ биопсия не проводилась, заключение основывалось на данных динамического наблюдения.

Проводилась сравнительная оценка информативности классического лучевого алгоритма диагностики заболеваний молочных желез и метода автоматической сонотомографии. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения AtteStat,

использующего интерфейс электронных таблиц Microsoft Excel, а также программы MedCalc (версия 16.2.0). Показатели диагностической эффективности отдельно рассчитывались для пациенток с плотным типом строения молочных желез (ACR 3,4) и пациенток с преобладанием жировой ткани (ACR 1, 2). Диагностическая эффективность оценивалась с помощью расчета стандартных статистических показателей. Достоверность количественных различий между сравниваемыми показателями определялась с помощью параметрического  $t$  - критерия Стьюдента. Для анализа воспроизводимости СТГ был использован метод оценки согласия экспертов (каппа Коэна). Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, использовался показатель AUC (Area Under Curve).

## **Результаты собственных исследований**

### **Усовершенствование методики получения трехмерных данных при выполнении автоматической сонотомографии.**

В нашем исследовании для получения визуально сопоставимых с рентгеновской маммографией сонотомографических срезов впервые были разработаны специальные укладки. Первым выполнялся фронтальный срез. Для получения этого среза использовалась стандартная позиция лежа на спине, с рукой, запрокинутой за голову на стороне исследования. Далее выполнялся латеро-медиальный срез. Для его получения использовалась схожая техника с РМГ, только пациентка находилась в положении лежа на боку, рука за головой. Третий верхний или прямой срез. Для его получения пациенткой принималось полусидячее положение (или с приподнятым головным концом кушетки), рука была прижата к телу. Разработанные дополнительные медиолатеральный и нижний срезы позволяли получить качественные сонотомограммы при макромастии (размер чашечки бюстгалтера – D++). Медиолатеральный срез выполнялся лежа на спине, железа смещалась латерально, с максимальной латерализацией соска в сканирующем поле. Нижний срез производился также лежа на спине, руки за головой. Железа смещалась кверху, сосок смещался максимально кверху сканирующей мембраны, отступя 1 см от края.

Последовательное проведение этапов алгоритма применения СТГ обеспечивало получение максимальной диагностической информации:

1. сонотомография с использованием специальных укладок;
2. обработка серий 3D на УЗ сканере, оценка качества сонотомограмм;
3. 2D этап (аксиллярные области, уточняющая УЗ диагностика образований BI-RADS 3,4,5);

4. обработка 3D данных на рабочей станции, сопоставление с рентгеновскими маммограммами;

5. окончательное заключение с категоризацией по BI-RADS, заполнение разработанного расширенного протокола сонотомографического исследования МЖ.

Статистически значимое повышение чувствительности методики с 66,7% при стандартной технологии выполнения СТГ до 90% - при оригинальной, позволило сделать вывод в пользу целесообразности применения специальных укладок при СТГ ( $p < 0,001$ ). Воспроизводимость методики оказалась средней, как при стандартной технологии ( $\kappa = 0,59 \pm 0,12$ ) её выполнения, так и при усовершенствованной ( $\kappa = 0,55 \pm 0,13$ ). Поскольку РМГ и СТГ – это методы, использующие различный принцип получения изображения, то прямого и точного сопоставления изображений в нашей работе не предполагалось. Но усовершенствованный подход к сбору 3D данных обеспечил возможность поиска и проецирования неясных объектов при двух методиках поквadrантно в соответствующих проекциях.

#### **Результаты разработки сонотомографической эхосемиотики неизменной молочной железы при выполнении автоматической сонотомографии.**

При анализе результатов исследования в контрольной группе пациентов на основании наличия контраста различных тканей МЖ была разработана сонотомографическая анатомия неизменной МЖ, которая отличается от обычного 2D УЗИ полноформатным изображением тканей на коронарных срезах, получения дополнительной информации о состоянии грудной фасции и грудных мышц на аксиальных срезах.

#### **Возможности автоматической сонотомографии в оценке железистого типа строения молочной железы при сопоставлении с рентгеновской маммографией.**

Широкоапертурный датчик для СТГ позволяет максимально захватить все отделы железы и получить отображение всего органа за 1 скан. Это преимущество и наличие контраста между жировой и железистой тканью определили возможности СТГ в плане уточнения железистого типа МЖ. Рентгеновское исследование МЖ проводилось 146 (85,4%) из 171 пациентки основной группы, средний их возраст составил  $54 \pm 10,7$ . У всех больных были выявлены объемные образования МЖ, поэтому имелась возможность более точного поквadrантного сравнения тканей МЖ, используя данные образования в качестве ориентиров. Всем пациенткам были выполнены 2D УЗИ и СТГ. Два врача ультразвуковой диагностики с сертификатами рентгенолога и со стажем работы более 5 лет ретроспективно

оценивали маммограммы и сонотомограммы на рабочей станции независимо друг от друга с характеристикой железистого типа МЖ по системе АСР. При оценке коэффициента согласия между экспертами относительно типа строения МЖ по данным СТГ между экспертами было достигнуто полное согласие, коэффициент каппа к был равен 1. Таким образом, проведенное нами независимое исследование структурных особенностей МЖ при СТГ и РМГ позволило сделать вывод о возможности визуального сопоставления изображений, полученных с помощью двух разных технологий.

### **Результаты разработки особенностей сонотомографической эхосемиотики новообразований молочной железы.**

Эхосемиотика заболеваний МЖ при СТГ характеризовалась как выявлением патологического образования подобно стандартному 2D ультразвуковому исследованию, так и новой возможности демонстрации на полноформатном снимке структурных нарушений архитектоники железы в целом. Так, РМЖ в сонотомографическом изображении имел вид узлового образования в 98,1% случаев и перестройки структуры на ограниченном участке железы в 1,9%. Также перестройка структуры встречалась и в 43% наблюдений послеоперационных рубцов в зоне предшествующей резекции за счет замещения удаленного сектора жировой тканью.

Разработка сонотомографической эхосемиотики образований МЖ позволила систематизировать основные дифференциально-диагностические критерии, характерные для злокачественной и доброкачественной природы образований. Условно эти критерии были разделены на две группы: традиционные серошкальные ультразвуковые критерии оценки образования и оценка состояния окружающих опухоль тканей. Для характеристики образования использовалась стандартное описание по BI-RADS с учетом формы, контуров, наличия капсулы, структуры и эхогенности [Синицын В.Е., 2010].

Для образований доброкачественной природы значимым оказалось обнаружение правильной округлой или овальной формы (53,8%), четкие и ровные контуры (49,7%), а также четкие дольчатые контуры (21,8%), однородность эхоструктуры (50,2%). Данные изменения с характеристикой доброкачественности процесса позволили отнести их к категории BI-RADS 2 и 3, с последующим динамическим контролем или подтверждающей морфологической диагностикой.

Для образований злокачественной природы достоверно значимыми признаками оказалась неправильная форма (66,7%), нечеткий лучистый контур (68,5%), неоднородность эхоструктуры (79,6%). Такая сонотомографическая картина соответствовала категории BI-RADS 4 и 5 и требовала обязательного выполнения всего комплекса неинвазивных и инвазивных исследований. Достоверных различий среди доброкачественных

и злокачественных образований по наличию капсулы (гиперэхогенного «ободка»), экзогенности образования, наличию обызвествлений (макро- и микрокальцинатов) выявлено не было.

Воспроизводимость методики СТГ по критериям УЗ-оценки образования, разработанным для классификации BI-RADS оказалась средней, значение  $k$  для двух исследователей, просмотревших сонотограммы и оценивших диагностические критерии образований по BI-RADS системе, составила  $0,45 \pm 0,02$  (ДИ 0,39-0,5). Таким образом, дифференциально-диагностические критерии оценки образования в МЖ при СТГ соответствовали классическим представлениям.

Однако СТГ позволила расширить диапазон классических анализируемых признаков за счет формирования уникального фронтального среза, на котором оценивалось изображение прилежащих к опухолевому фокусу окружающих тканей МЖ. В качестве признака злокачественной природы новообразования использовался симптом «ретракции» окружающих тканей. Критерием доброкачественных процессов являлся симптом «компрессии» или отсутствие изменений.

С помощью СТГ симптом «ретракции» окружающих злокачественную опухоль тканей (феномен лучистости) выявлялся убедительно на всех срезах в 85,2% случаев РМЖ: фронтальном, прямом (или верхнем) и боковых латеральном или медиальном. Причиной данного феномена являлось не столько распространение опухоли по лимфатическим щелям, как фиброзные изменения в окружающих опухоль тканях.

Сопоставление размеров злокачественных образований при СТГ без учёта «лучистости» и размеров удаленных опухолей показало их совпадение ( $p=0,001$ ). СТГ при оценке размеров злокачественных опухолей выявила наивысшую корреляцию с морфологическим исследованием (коэффициент корреляции 0,88). При оценке размера опухоли точность в пределах 3 мм наблюдалась в 80% случаев.

Тем не менее, симптом «ретракции» определялся и в 17,8% наблюдений доброкачественных заболеваний МЖ. При послеоперационном рубце эффект «лучистости», подозрительный на злокачественное образование, выявлялся только на фронтальных срезах. И в отличие от опухолевых узлов при раке эти изменения не наблюдались в других проекциях и срезах.

В противоположность симптому «ретракции» окружающих тканей, образование доброкачественной природы, постепенно наращивая свой объем, смещало окружающие ткани, что вызывало появление симптома «компрессии» тканей МЖ. Данный признак отмечался только при достаточно крупных (более 2,0 см) доброкачественных образованиях МЖ, был выявлен в 26,9% наблюдений, что достоверно свидетельствовало в

пользу доброкачественного характера роста ( $p < 0,0001$ ). Отсутствие изменений со стороны окружающих опухоль тканей также достоверно чаще выявлялось при доброкачественных образованиях МЖ.

Воспроизводимость методики СТГ по критериям оценки состояния окружающих тканей оказалась хорошей, к для двух исследователей, составила  $0,62 \pm 0,03$  (ДИ 0,58-0,69).

### **Результаты разработки дифференциально-диагностических критериев для поиска патогномичных визуальных характеристик различных молекулярных типов рака молочной железы.**

Все наблюдения случаев РМЖ были объединены в две группы: объединенная группа люминальных (А и В) новообразований (ER+ и/или PgR+) и стероидрецептор-негативные образования HER2+ и TN тип (ER- и PgR-). В режиме СТГ для люминальных типов РМЖ достоверно значимым оказалось выявление образований с лучистыми (звездчатыми) контурами (77,1%), с максимально выраженным симптомом «ретракции» окружающих тканей (94,3%). В 51,4% наблюдений в режиме 2D у таких образований определялась дистальная акустическая тень. При эластометрии в 71,4% случаев скорость сдвиговой волны колебалась в пределах от 2 до 10 м/с (в среднем –  $4,5 \pm 1,2$  м/с). Полученные данные соответствовали результатам исследований М. Boisserie-Lacroix, S. Wojcinski, A. Irshad с соавт. и возникали вследствие формирования десмопластической реакции, что было характерно для медленно растущих опухолей с низкой митотической активностью, а соответственно и менее агрессивных.

Для стероидрецептор-негативных типов РМЖ достоверно значимым оказалось выявление образований с неровными контурами (полициклическими 31,6%, микродольчатыми 31,6%), с минимально выраженным или вовсе отсутствующим симптомом «ретракции» окружающих тканей (79%). В 52,6% наблюдений в режиме 2D у таких образований определялось усиление эхосигнала. При эластометрии в 52,6% случаев скорость сдвиговой волны была более 10 м/с (в среднем –  $10,3 \pm 3,2$  м/с). Подобная картина возникала ввиду того, что HER2 и TN типы представлены, как правило, низкодифференцированными опухолями (Grade III) с высокой митотической активностью, они более клеточные, однородные, могут содержать зоны некроза, что формирует эффект «усиления» эхосигнала. Таким образом, наличие или отсутствие классических признаков при визуализации злокачественного образования МЖ, объясняется биологической активностью, молекулярным профилем опухоли и особенностями роста опухоли.

### **Результаты определения места автоматической сонотомографии в комплексной диагностике заболеваний молочной железы.**

Исходя из задач настоящего исследования, был проведен анализ диагностической информативности основных методов, использованных при обследовании пациентов с заболеваниями МЖ.

Данные сонотомографии соответствовали патоморфологическому заключению в 190 из 251 наблюдений. В целом, чувствительность метода составила 87%, специфичность 72,6%, точность 75,7%, показатель AUC (площадь под ROC-кривой) составил 0,8, что соответствовало хорошему качеству метода. Различия по чувствительности, специфичности и точности комплексного обследования и СТГ были не достоверны ( $p>0,05$ ). СТГ обладала более высокой чувствительностью при достаточно низкой специфичности, что свидетельствовало о возможности использования СТГ на этапе скрининга РМЖ. Наряду с этим в настоящем исследовании проведена оценка чувствительности, специфичности, точности и показателя AUC для всех трех методов в зависимости от плотности МЖ (Таблица 3).

*Таблица 3*

Сравнительная информативность рентгеновской маммографии, традиционного ультразвукового исследования и сонотомографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований в зависимости от рентгенологической плотности молочной железы

метод обследования	Ч (95% ДИ)	Сп (95% ДИ)	T	AUC (95% ДИ)
РМГ (ACR 3,4)	65,5% (45,7-82,1%)	71,6% (59,3-82%)	69,8%	0,69 (0,58-0,78)
РМГ (ACR 1,2)	92% (74-99%)	84,6% (71,9-93,1%)	87%	0,88 (0,79-0,95)
УЗИ (ACR 3,4)	82,8% (64,2-99,1%)	80% (72,6-86,2%)	80,5%	0,81 (0,75-0,87)
УЗИ (ACR 1,2)	80% (59,3-93,2%)	82,7% (69,7-91,8%)	81,8%	0,81 (0,71-0,89)
СТГ (ACR 3,4)	96,5% (82,2-99,9%)	84,1% (77,2-89,7%)	86,2%	0,9 (0,85-0,94)
СТГ (ACR 1,2)	76% (54,9-90,6%)	40,4% (27-54,9%)	51,9%	0,58 (0,46-0,69)

*Примечание: ACR 1,2,3,4 – рентгенологический тип строения МЖ*



У группы больных с 3-м и 4-м типом строения МЖ чувствительность РМГ в диагностике РМЖ составила всего 65,5%, специфичность 71,6%. Тогда как чувствительность СТГ у этих больных оказалась достоверно выше и составила 96,5%, а специфичность – 84,1% ( $p < 0,0001$ ). AUC-показатель имел наивысшее среди всех методов значение 0,9, что свидетельствовало об отличном качестве метода. Обратной оказалась ситуация относительно пациентов с преобладанием жировой ткани в МЖ (1-й и 2-й типы плотности). РМГ обладала достоверно большей чувствительностью (92%) и специфичностью (84,6%). А информативность СТГ у данных больных была самой низкой: чувствительность 76%, специфичность 40,4%, AUC-показатель 0,58 соответствовал неудовлетворительному качеству метода. Таким образом, методика СТГ была наиболее эффективна у пациенток с плотным железистым фоном.

Для оценки воспроизводимости метода СТГ был проведен анализ совпадения заключений по системе BI-RADS комплексного обследования (как «золотого стандарта» обследования) и СТГ. При этом значение  $\kappa$  составило  $0,85 \pm 0,03$  (ДИ 0,79-0,9), что свидетельствовало об очень хорошей согласованности экспертов, а значит и о высокой воспроизводимости метода.

Согласованность заключений двух экспертов относительно классификации образований по BI-RADS при СТГ совокупно составила  $\kappa = 0,62 \pm 0,05$  (ДИ 0,58-0,78) – хорошая согласованность. По группам отдельно: для злокачественных образований  $\kappa = 0,82 \pm 0,07$  (ДИ 0,68-0,95) – очень хорошая согласованность, для доброкачественных образований  $\kappa = 0,39 \pm 0,05$  (ДИ 0,29-0,5) – удовлетворительная согласованность. Таким образом, вероятность пропуска при СТГ злокачественной опухоли крайне низкая, а возможность гипердиагностики – высокая.

Одним из преимуществ СТГ явилась возможность точной оценки выявленных злокачественных образований для стадирования злокачественного процесса. СТГ максимально точно производила оценку размеров опухоли (коэффициент корреляции при сопоставлении с послеоперационными измерениями опухоли составил 0,88). Наиболее важным оказался поиск дополнительных образований при мультифокальном РМЖ, получение представления о пространственном взаиморасположении опухолей, а также оценка состояния прилежащих к опухоли анатомических структур при возможном местном распространении злокачественного процесса. Благодаря широкоапертурному датчику со сканирующим полем в 16 см СТГ позволяет получить полноформатное изображение МЖ, а также оценить пространственное расположение очагов. В нашем исследовании СТГ позволила выявить дополнительные опухолевые очаги в 7,4% случаев. Одним из несомненных преимуществ методики сонотомографии перед другими лучевыми методами являлось получение сонотомограмм в положении пациентки лежа на спине, при котором и проводятся

хирургические операции на МЖ. Поэтому фронтальные срезы использовались при планировании операций, маркировки образований.

Таким образом, показания к СТГ следующие:

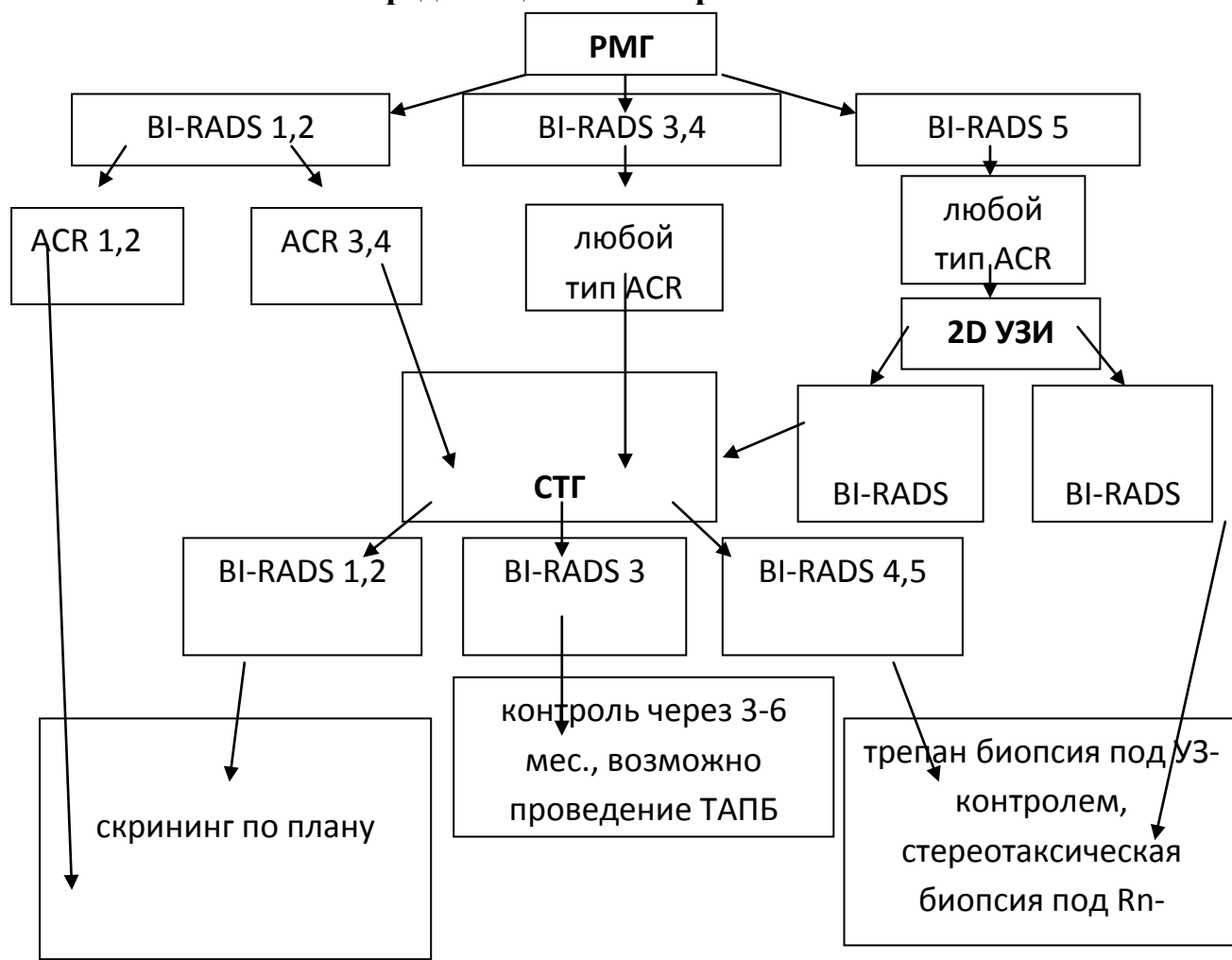
- Поиск рака в группе пациенток с плотной молочной железой при отрицательных результатах предшествующей РМГ, а также у молодых пациенток с высоким риском выявления РМЖ;
- Исключение или подтверждение признаков «злокачественности» образований BI-RADS 3-5, выявленных при УЗИ или РМГ у женщин с высокой плотностью железистой ткани;
- Выявление мультицентричности и мультифокальности уже выявленных опухолей;
- Оценка возможного местного распространения злокачественной опухоли (состояние кожи, соска, грудной фасции и грудных мышц);
- Как метод контроля у пациенток с выявленными доброкачественными образованиями;
- У женщин с ранее оперированными молочными железами для оценки послеоперационных рубцов;
- Для уточнения топографии образований и их точных размеров для пункционной биопсии и выбора лечебной тактики.

Несмотря на очевидные преимущества, СТГ, к сожалению, имела свои ограничения. Линейная сканирующая плоскость объемного датчика не позволяла отсканировать аксиллярную область, что отмечалось большинством исследователей, поэтому рекомендовалось при подозрении на рак на основании данных СТГ дополнительно проводить сканирование аксиллярных областей. Это ограничивало возможности использования СТГ при скрининге. Во время автоматического сканирования при недостаточном контакте сканирующей мембраны с кожей железы возникали артефакты непроработанности, так называемые «немые» зоны при значительной рубцовой деформации железы после секторальных резекций или лампэктоми, при выраженном втяжении соска и деформации при инфильтрирующем раке, при эндопротезах, иногда в случае выраженной болезненности при мастите. Это также ограничивало возможности использования СТГ у данных пациентов. Технология СТГ, несмотря на высокую чувствительность, обладала низкой специфичностью (72,6%), в 30,7% из 197 наблюдений доброкачественных заболеваний МЖ были даны ложноположительные заключения, что требовало уточняющей диагностики в 2D-режиме традиционного ультразвукового исследования с применением дополнительных методик ультразвуковой ангиографии и эластографии. Все

это может привести к необходимости расширения обследования с возможными неоправданными интервенционными вмешательствами.

Кроме того, СТГ оказалась времязатратной технологией, что связано с анализом и сопоставлением с данными РМГ. Отмечалась прямая зависимость увеличения времени исследования при большем размере МЖ, при наличии изменений на РМГ, при подозрении на злокачественность. С учетом всех вышеперечисленных достоинств и недостатков, методика автоматической сонотомографии – перспективная и многообещающая при поиске раннего РМЖ. Несмотря на известные (рентгенологические, эхографические и доплерографические) проявления РМЖ, он настолько разнообразен и многолик, что только комплексное обследование, где один метод дополняет другой, позволяло обнаружить специфический симптомокомплекс, свидетельствующий о малигнизации. Также необходимо учитывать, что при дифференциальной диагностике узловых образований в МЖ каждый из диагностических методов имел свои преимущества и ограничения. Таким образом, у молодых пациенток до 39 лет применение СТГ показано при подозрении на образования 3-5 категории BI-RADS, а также при скрининге в группе лиц с повышенным риском РМЖ. Применение СТГ в комплексном скрининговом обследовании пациенток старше 39 лет показано после РМГ, в случае рентгенологически плотных МЖ. Кроме того, СТГ может применяться у пациентов с выявленными образованиями МЖ для дополнительной уточняющей диагностики и стадирования РМЖ.

### Алгоритм скрининга рака молочной железы среди пациенток старше 39 лет



## ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованная методика сонотомографии (СТГ) с использованием специальных укладок пациента увеличивает эффективность выявления образований в молочной железе на 23,3%, при этом обладает хорошей воспроизводимостью ( $\kappa=0,55\pm 0,12$ ) и возможностью сопоставления сонотомограмм с рентгеновскими маммограммами.
2. Сонотомографическая анатомия неизменной молочной железы отличается от обычного 2D УЗИ полноформатным изображением тканей на коронарных срезах. Знание ее особенностей способствует возможности оценки соотношения железистого и жирового компонентов, а также получения дополнительной информации о состоянии грудной фасции и грудных мышц на аксиальных срезах, возможностью сопоставления сонотомографических визуальных данных с данными рентгеновской маммографии на косых и прямых срезах.
3. Сонотомографические типы экоструктуры молочной железы точно соответствует шкале рентгенологических железистых типов по классификации ACR (при наивысшем межэкспертном соглашении,  $\kappa=1$ ).
4. Возможности сонотомографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы определяются характеристикой выявленного образования и оценкой состояния окружающих его тканей. Злокачественные узловые образования при сонотомографии демонстрируют в 85,2% симптом «ретракции», доброкачественные – в 82,2% симптом «компрессии» или отсутствие изменений окружающих тканей ( $p<0,0001$ ). Для стероидрецептор-позитивных типов рака молочной железы (люминальные типы А и В) характерны в 77,1% лучистые (звездчатые) контуры образования ( $p<0,001$ ), с максимально выраженным в 94,3% симптомом «ретракции» окружающих тканей ( $p=0,001$ ). Для стероидрецептор-негативных типов (HER2-тип и трижды негативный тип) характерны в 63,2% неровные контуры образования (полициклические 31,6%, микродольчатые 31,6%) ( $p<0,001$ ), в 79% с минимально выраженным или отсутствующим симптомом «ретракции» окружающих тканей ( $p=0,001$ ).
5. Применение сонотомографии показано для топографической диагностики образования на втором этапе диагностического поиска у женщин в возрасте старше 39 лет (после рентгеновской маммографии) в случае рентгенологически плотного фона молочной железы (3-й и 4-й тип строения молочной железы по классификации ACR). У молодых пациенток до 39 лет применение сонотомографии показано после традиционного ультразвукового исследования при подозрении на образования BI-RADS 3-5. Чувствительность метода сонотомографии 87%, специфичность - 72,6%, точность 75,7%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения качественной сонотомографической картины, а также для сопоставления с рентгеновскими маммограммами целесообразно получать фронтальный, латеро-медиальный и прямой срезы, при макромастии – дополнительные срезы (медиолатеральный и нижний).
2. При выявлении изменений в молочной железе необходимо использовать классические критерии оценки образования по BI-RADS, а также разработанные сонотомографические критерии состояния окружающих опухоль тканей, в частности, симптом «компрессии» или отсутствие изменений при доброкачественных заболеваниях и симптом «ретракции» – при злокачественных.
3. У пациентов с рентгенологически плотными молочными железами (ACR тип 3,4), а также у молодых женщин с развитой железистой тканью целесообразно проведение СТГ ввиду сравнительно низкой информативности РМГ.
4. Для предварительной оценки молекулярного типа злокачественного образования рекомендовано использовать соответствующие дифференциально-диагностические сонотомографические критерии.
5. Проведение автоматической СТГ показано для уточнения стадии РМЖ, а именно точного определения размеров новообразования, поиска дополнительных опухолевых очагов, а также при подозрении на местно-распространенный злокачественный процесс.

## Список опубликованных работ по теме диссертации:

- 1.Ефремова М.П. Автоматическая сонотомография молочных желез (3D ABVS) Часть 2. Клиническое применение сонотомографии в диагностике рака молочных желез / В.Е. Гажонова, Е.М. Бачурина, Е.М. Хлюстина, Т.Н. Кулешова, Е.В. Шатилова, **М.П. Ефремова**, А.Л. Лозоватор // Лучевая диагностика. – 2014. - Спецвыпуск №5. – С1.
- 2.Ефремова М.П. Возможности инновационного трехмерного ультразвукового сканирования 3D ABVS в диагностике рака молочной железы (РМЖ)/ В.Е. Гажонова, **М.П. Ефремова** // Материалы IX Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов с международным участием «Радиология - 2015». - Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики Russian Electronic Journal of Radiology (REJR). – 2015. - Том 5.- № 2. - С.203
- 3.Ефремова М.П. Автоматическая сонотомография молочных желез - современный метод инструментальной диагностики рака молочной железы/ В.Е. Гажонова, **М.П. Ефремова**, Е.А. Дорохова // Материалы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - №4. – С.43
4. Ефремова М.П. УЗ-томосинтез молочных желез/ В.Е. Гажонова, С.А. Васильченко, **М.П. Ефремова**// Тезисы доклада научно-практической конференции Конгресса Российской ассоциации радиологов. – 2015. – С.46
5. Efremova M.P. Breast cancer evaluation in women with dense breast with 3D Automated Breast Volume Sonography / V. Gazhonova, **M. Efremova**, O. Turkina// ECR 2015.- EPOS C-2343, ESR's Electronic Presentation Online System
6. **Ефремова М.П. Возможности сонотомографии (автоматического объемного сканирования молочных желез) в оценке железистого типа строения молочных желез как фактора риска возникновения рака молочной железы/ В. Е. Гажонова; М.П. Ефремова; Е.М. Бачурина; Е.М. Хлюстина; С.Б. Поткин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – 5. – С5.**
7. **Ефремова М.П. Автоматическая сонотомография молочных желез (Automated Breast Volume Sonography) – новая методика диагностики рака / Гажонова В.Е. , Ефремова М.П. , Хлюстина Е.М., Шатилова Е.В. , Кулешова Т.Н., Лозоватор А.Л. //Медицинская визуализация. – 2015. – 2.- С67.**
- 8 **.Ефремова М.П. Возможности ультразвуковой томографии в прогнозировании течения рака молочной железы (РМЖ) -**

**Молекулярная классификация РМЖ/ В.Е. Гажонова , М.П. Ефремова, Е.А. Дорохова // Поволжский онкологический вестник. – 2016.- 2(24). – С26.**

9. Ефремова М.П. Возможности ультразвуковой томографии в прогнозировании течения рака молочной железы (РМЖ) – молекулярная классификация РМЖ/ В.Е. Гажонова, **М.П. Ефремова**, Е.А. Дорохова // Материалы X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов с международным участием «Радиология - 2016». - Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики Russian Electronic Journal of Radiology (REJR). – 2016. - Том 6.- № 2. - С. 174

10.Ефремова М.П. Выявление зависимости молекулярного типа и степени злокачественности рака молочной железы (РМЖ) от визуальных характеристик образований, полученных неинвазивными лучевыми методами / В.Е. Гажонова, **М.П. Ефремова** // Материалы X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов с международным участием «Радиология - 2016». - Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики Russian Electronic Journal of Radiology (REJR). – 2016. - Том 6.- № 2. - С. 173

11. Ефремова М.П. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы/ В.Е. Гажонова, **М.П. Ефремова**, Е.А. Дорохова // Российский медицинский журнал. – 2016. - №5. – С.321

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

МЖ молочная железа

РМГ рентгеновская маммография

РМЖ рак молочной железы

СТГ сонотомография

ТАПБ тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

УЗИ ультразвуковое исследование