

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

АРАБАЧЯН МАРИАМ ИЛИЧОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ВНУТРИКИСТОЗНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОСЛЕДУЮЩИМ
МИНИИНВАЗИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ КИСТ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ
ЭТАПЕ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

14.01.12 – онкология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Алексей Васильевич Борсуков

доктор медицинских наук, профессор
Владимир Иванович Соловьев

Смоленск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА В КИСТЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНОЙ ФОРМЫ МАСТОПАТИИ	14
<i>1.1. Эпидемиология рака молочной железы у женщин.....</i>	<i>14</i>
<i>1.2. Особенности внутрикистозного рака молочной железы.....</i>	<i>18</i>
<i>1.3. Современные алгоритмы дифференциальной диагностики внутрикистозного рака.....</i>	<i>22</i>
<i>1.4. Кисты молочной железы.....</i>	<i>31</i>
<i>1.5. Эволюция методов малоинвазивного лечения кист молочной железы.....</i>	<i>35</i>
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
<i>2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....</i>	<i>43</i>
<i>2.1.1. Анализ ретроспективной группы пациенток.....</i>	<i>46</i>
<i>2.1.2. Анализ проспективной группы пациенток.....</i>	<i>51</i>
<i>2.2. Общая характеристика методов диагностики.....</i>	<i>57</i>
<i>2.2.1. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез.....</i>	<i>57</i>
<i>2.2.2. Референтные методы диагностики: рентгеновская маммография и магнитно-резонансная томография.....</i>	<i>69</i>
<i>2.2.3. Морфологическая верификация диагноза: трепан-биопсия и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия.....</i>	<i>72</i>

2.3. Малоинвазивный новый способ выявления рака в кисте под ультразвуковой навигацией.....	75
2.4. Методы малоинвазивного лечения кист молочной железы.....	79
2.4.1. Склеротерапия 96% - раствором этилового спирта.....	81
2.4.2. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция.....	83
2.4.3. Склеротерапия озono-кислородной смесью.....	86
2.5. Статистические методы обработки результатов исследования.....	89
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	92
3.1. Диагностические возможности и ограничения традиционного алгоритма по данным ретроспективного анализа.....	92
3.2. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью рентгеновской маммографии и ультразвукового исследования в В-режиме.....	92
3.3. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью ультразвуковой доплерографии, компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны.....	101
3.4. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью определения уровня онкомаркера СА15-3.....	110
3.5. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии и нового метода цитологической диагностики внутрикистозного рака молочной железы.....	120
3.6. Оценка эффективности различных методов малоинвазивного лечения кист молочной железы.....	134
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	145

ВЫВОДЫ.....	171
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	173
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	175
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	176

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения, как в России, так и во всем мире рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает лидирующее место. По данным В.Ф. Семиглазова, В.М. Мерабишвили (2018) ежегодно выявляют более 2 млн. новых случаев данного заболевания, что составляет 10 – 18% от всех злокачественных новообразований. Особую обеспокоенность вызывают тенденции омоложения РМЖ. За последние 10 лет отмечается прирост заболеваемости у женщин в возрасте от 19 до 39 лет на 65% [41, 42]. Одной из наиболее редких и трудно диагностируемых форм РМЖ является внутрикистозный рак. По морфологическому признаку он является папиллярным. По данным разных авторов его частота составляет 0,5 – 10% от общего числа РМЖ [57]. Данный вид РМЖ характеризуется медленным темпом роста опухоли и относительно благоприятным течением заболевания.

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что вопросы о роли и месте различных методов обследования и их комбинации в диагностике внутрикистозного РМЖ остаются дискуссионными [60, 65]. По данным Криворотько П.В., Кудайбергеновой А.Г. и соавторов (2019) наиболее эффективным считается применение «тройного теста», включающего в себя клиническое обследование, маммографию и тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию [49, 100, 168]. Однако, учитывая высокую специфичность и чувствительность ультразвукового исследования в выявлении жидкостных образований, данный метод также целесообразно применять в диагностике внутрикистозного РМЖ [1, 21, 48, 145].

Имеющиеся на сегодняшний день трудности в выборе оптимального метода выявления рака в кисте молочной железы и в дифференциальной диагностике с цистаденопапилломами, указывают на необходимость оптимизации алгоритма обследования женщин с подозрением на малигнизацию кист, что в дальнейшем

способствует раннему выявлению данной патологии и улучшению результатов лечения.

Снижения заболеваемости и смертности от РМЖ, в частности внутрикистозного рака, можно добиться путем своевременного лечения доброкачественных заболеваний молочных желез, являющихся фоном для развития рака, распространенность которых, по мнению В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой (2018) в наше время беспрецедентно высока. Кистозная форма мастопатии является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний, на долю которой приходится 33% случаев [56, 81]. Существует большой арсенал методов лечения кист молочной железы, однако каждый способ имеет ряд недостатков. В данной работе применялось три метода малоинвазивного лечения с дальнейшей оценкой их эффективности: склеротерапия 96% – раствором этилового спирта, склеротерапия озоно – кислородной смесью, интерстициальная лазерная фотокоагуляция.

Степень разработанности проблемы

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что вопросы о роли и месте различных методов обследования и их комбинации в диагностике внутрикистозного РМЖ остаются дискуссионными. По данным Криворотько П.В., Кудайбергеновой А.Г. и соавторов (2019) наиболее эффективным считается применение «тройного теста», включающего в себя клиническое обследование, маммографию и тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию. Однако, учитывая высокую специфичность и чувствительность ультразвукового исследования в выявлении жидкостных образований молочных желез, данный метод также целесообразно применять в диагностике внутрикистозного РМЖ (Бусько Е.А., 2017; Заболотская Н.В., 2006; Рожкова Н.И., 2016; Фисенко Е.П., 2013). При этом информативность УЗИ повышается при использовании таких методик, как эластография сдвиговой волны и компрессионная эластография (Борсуков А.В., 2019; Бусько Е.А., 2017; Сенча А.Н., 2018).

Имеющиеся на сегодняшний день трудности в выборе оптимального метода выявления рака в кисте молочной железы и в дифференциальной диагностике с

цистаденопапилломами, указывают на необходимость оптимизации алгоритма обследования женщин с подозрением на малигнизацию кист, что в дальнейшем способствует раннему выявлению данной патологии и улучшению результатов лечения.

Снижения заболеваемости и смертности от РМЖ, в частности внутрикистозного рака, можно добиться путем своевременного лечения доброкачественных заболеваний молочных желез, являющихся фоном для развития рака, распространенность которых по мнению В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой (2018) в наше время беспрецедентно высока. Существует большой арсенал методов лечения кист молочной железы, однако каждый способ имеет ряд недостатков, ограничивающих его применение (Запирова С.Б.; Рожкова Н.И., 2018; Травина М.Л., 2013). В связи с этим актуальной остается проблема выбора наиболее эффективного метода лечения кист молочной железы.

Цель исследования

1. Усовершенствование алгоритма дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы и кистозной формы мастопатии с последующим персонифицированным миниинвазивным лечением кист молочной железы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность имеющегося диагностического алгоритма обследования больных с внутрикистозным раком молочной железы.

2. Определить эффективность компрессионной соноэластографии и эластографии сдвиговой волны в формате мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике рака в кисте молочной железы.

3. Оценить эффективность нового усовершенствованного метода тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии в диагностике рака в кисте молочной железы.

4. Разработать персонифицированную программу малоинвазивного лечения кист молочной железы в зависимости от их инструментальной семиотики и

определить наиболее эффективный метод малоинвазивного лечения кистозной формы мастопатии.

5. Усовершенствовать программу мониторинга больных с кистозной формой мастопатии для своевременного выявления малигнизации и оценки эффективности малоинвазивного лечения кист молочной железы.

Научная новизна исследования

Впервые разработан усовершенствованный алгоритм дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы и кистозной формы мастопатии, подразумевающий включение в стандартный диагностический комплекс (физикальное исследование молочных желез и региональных лимфатических узлов, ультразвуковое исследование молочных желез и аксиллярных областей в В – режиме, ультразвуковая доплерография, рентгеновская маммография) компрессионной эластографии, эластографии сдвиговой волны и новой методики тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем.

Для выявления большего количества пациентов с внутрикистозным раком молочной железы изменен алгоритм междисциплинарного взаимодействия в виде формирования горизонтальных межврачебных связей, в результате чего в рамках данного исследования было получено одновременно 3 потока пациентов: от врачей ультразвуковой диагностики, рентгенологов и гинекологов.

Проведена оценка эффективности малоинвазивных методов лечения кистозной формы мастопатии (интерстициальная лазерная фотокоагуляция, склеротерапия 96% – раствором этилового спирта, склеротерапия озоно - кислородной смесью) и оценка ложа кисты после манипуляции при помощи комплекса методов лучевой визуализации: ультразвуковое исследование в В-режиме, ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны.

Впервые описан новый метод цитологической диагностики рака в кисте молочной железы с использованием озоно-кислородной смеси, позволяющий

повысить выявляемость внутрикистозного рака молочной железы на дооперационном этапе (патент RU № 2712055).

Впервые разработана персонифицированная балльная системы выбора наиболее эффективного метода малоинвазивного лечения кист молочной железы и программа наблюдения за пациентками после проведенного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствование алгоритма обследования пациенток с раком в кисте молочной железы и кистозной формой мастопатии позволило в дальнейшем своевременно выявлять и лечить данные заболевания, тем самым снизить заболеваемость и смертность женского населения от РМЖ.

Применение персонифицированной балльной системы выбора метода малоинвазивного лечения кист молочной железы позволило сделать данное лечение более эффективным, с меньшим количеством осложнений после него.

Методология и методы диссертационного исследования

Данное диссертационное исследование выполнено в несколько этапов. На начальном этапе нами была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная описанной проблеме. Было проанализировано 178 литературных источника, из них отечественных – 105, зарубежных – 73.

Далее проанализированы 59 историй болезни и амбулаторных карт пациенток, которым в период с 2010 по 2015 года было проведено обследование и лечение по поводу внутрикистозного рака молочной железы. Оценивалась эффективность применяемых методов диагностики на дооперационном этапе. В период с 2015 по 2020 годы обследованы 153 пациентки с кистозной формой мастопатии и подозрением на рак в кисте. К стандартному алгоритму обследования было дополнительно включено проведение компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны. У 67 женщин был обнаружен внутрикистозный рак, у остальных пациенток проведено малоинвазивное лечение кист молочной железы с использованием трех методов: интерстициальная лазерная фотокоагуляция, склеротерапия озоно-кислородной смесью, склеротерапия этанолом. Далее через 10

дней, 1, 3, 6, 12 месяцев нами оценивалась эффективность проведенного лечения. В ходе данного исследования был разработан новый метод диагностики рака в кисте молочной железы с использованием озono-кислородной смеси.

На третьем этапе диссертационного исследования был проведен комплексный статистический анализ полученных данных, сделаны выводы, даны практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Новый способ диагностики рака в кисте молочной железы с использованием озono-кислородной смеси повышает информативность процедуры тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, увеличивая вероятность раннего выявления рака в кисте.

2. Использование мультипараметрического ультразвукового исследования, включающего в себя ультразвуковое исследование в В – режиме, ультразвуковую доплерографию, компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны, в алгоритме обследования пациенток с кистозной формой мастопатии позволяет своевременно выявлять рак в кисте молочной железы и персонифицировать программу миниинвазивного лечения кист.

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно - исследовательской программой кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России по проблеме современных методов диагностики патологии молочных желез (государственная регистрация № 01201452579).

Тема диссертационной работы утверждена на заседании проблемной комиссии по хирургическим болезням ФГБОУ ВО «СГМУ» МЗ РФ (протокол № 89 от 23 октября 2017 г).

Работа была одобрена межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 24.10.2017 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия» и паспорту специальности 14.01.12 – «Онкология» (медицинские науки).

Личный вклад автора

Личное участие автора было осуществлено на всех трех этапах научного исследования. Автор самостоятельно работал с архивным материалом, создавал базу данных, изучил отечественную и зарубежную литературу по теме исследования, определил цель и задачи исследования, методы его выполнения, осуществлял набор пациенток, их физикальное и инструментальное обследование, проводил малоинвазивное лечение кист молочных желез и динамическое наблюдение за пациентками после лечения, самостоятельно провел анализ и интерпретацию полученных результатов, и их статистическую обработку, создал усовершенствованный алгоритм дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы и новый метод диагностики данного заболевания. Доля участия автора в накоплении и анализе информации, формировании результатов, написании диссертационного исследования – 100%.

Степень достоверности исследования

Достоверность исследования подтверждена достаточным количеством исследуемых пациентов (212 пациенток) с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы.

В ходе обследования пациенток с фиброзно–кистозной мастопатией была проведена стратификация – выделены подгруппы с раком в кисте молочной железы и кистозной формой мастопатии.

Последовательный статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев, приемами непараметрической статистики, путем построения диаграмм размаха данных («ящика с усами»).

Корреляционный анализ проводился путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена, частных корреляций и построения

корреляционных диаграмм.

Все значения в тексте и таблицах представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики рака в кисте молочной железы и кистозной формы мастопатии на основе использования мультипараметрического УЗИ осуществлялась путем определения стандартных показателей и прогностичности, а именно чувствительности и специфичности. Уровень чувствительности мультипараметрического УЗИ в диагностике внутрикистозного рака и оценке результатов малоинвазивного лечения кист молочной железы определялся ROC-анализом.

Апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Государственной экзаменационной комиссии ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (протокол № 4 от 09 июня 2020 года).

Обсуждение основных положений диссертации

Основные положения работы и ее результаты доложены на межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование методов ранней диагностики и повышение эффективности комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями» (Смоленск, 2017); VI и VIII всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2018, 2020); медицинской секции Смоленского отделения Противоракового общества России (Смоленск, 2018); всероссийской мультидисциплинарной научно - практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии, поверхностно расположенных органов» (Казань, 2018); межрегиональной научно - практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению в онкологии и гематологии» (Смоленск, 2018);

научно-практической конференции «Современная диагностика в многопрофильном стационаре» (Смоленск, 2020), всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине – 2020» (Санкт-Петербург, 2020).

Внедрение результатов работы

Результаты данного исследования апробированы и внедрены в работу функционального отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» города Смоленска; поликлиники ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», медико-консультативного центра «Академия здоровья» Смоленского государственного медицинского университета, в учебный процесс кафедры онкологии Смоленского государственного медицинского университета.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований, разработаны и утверждены ЦМС СГМУ для последипломного образования 1 учебно - методические рекомендации (гриф СГМУ, протокол №567 от 29.10.2019), 1 учебное пособие, рекомендованное Федеральным государственным автономным учреждением «Федеральный институт развития образования» в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования (часть 2 - протокол №7 от 11.05.2018).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций.

Работа иллюстрирована 93 рисунками, документирована 23 таблицами. В список литературы, используемой для написания диссертации, включено 178 источников, из которых – 105 отечественных и 73 иностранных авторов.

ГЛАВА I.

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА В КИСТЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ДИАНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНОЙ ФОРМЫ МАСТОПАТИИ

1.1. Эпидемиология заболеваний раком молочной железы у женщин

Рак молочной железы представляет собой одну из важнейших проблем современной онкологии.

В 2015 году в структуре онкологических заболеваний женского населения в мире РМЖ занимал первое место и составлял 21,2% [11, 43, 169]. В России в 2017 году этот показатель составил 18,3%. Наиболее часто РМЖ встречается у женщин в развитых и развивающихся странах. Максимальный стандартизированный показатель заболеваемости отмечен в Бельгии – 110,8%, Италии – 102,1%, Франции – 100,2%, минимальный – на Кубе – 32,4%, в Турции – 36,9% и Украине – 39,9% [61, 167, 173].

Более половины новых случаев РМЖ регистрируются ежегодно в Западной Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии, где на протяжении всей жизни это заболевание возникает у 6% женского населения [75, 171]. Самая низкая заболеваемость РМЖ отмечена в Африке, Японии и Юго-Восточной Азии, где злокачественные новообразования молочной железы встречаются у 2% женщин, что составляет одну треть по сравнению с западными странами [77]. Россия и страны Центральной и Восточной Европы занимают промежуточное положение по частоте РМЖ. В Российской Федерации каждый год выявляется более 65 тысяч впервые обнаруженных случаев РМЖ [61, 63].

Несмотря на рост показателей заболеваемости как в экономически развитых странах, так и в развивающихся, по мере внедрения маммографического скрининга, рак на начальных стадиях был диагностирован у 69,5% женщин [65, 76, 98]. Это привело к снижению одногодичной летальности на 26% за последние 10 лет и увеличению показателя пятилетней выживаемости до 59,5%. Однако в странах

Латинской Америки и Восточной Европы продолжился рост заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных опухолей молочной железы [52, 87, 170].

Ежегодно в Российской Федерации от этого заболевания умирает более 23 тысяч женщин. «Грубый» показатель смертности на 100000 женщин составил 29,3%, стандартизированный – 15,2% [18, 64, 65, 67]. Динамика показателей смертности женского населения в России от РМЖ свидетельствует о том, что, несмотря на увеличение абсолютных чисел первичных случаев злокачественных новообразований молочной железы и «грубых» показателей, смертность от данной причины в стандартизированных показателях снижается. Особенно это снижение заметно с 2005 года и по сегодняшний день [21, 34, 45, 87].

Динамика заболеваемости РМЖ женского населения в России свидетельствует о том, что 60 – 80% заболеваемости пришлось на женщин в возрасте 65 – 79 лет, в возрастной группе 45-54 года он встречается реже [75, 81].

Важно отметить, что практически все случаи РМЖ на I стадии заболевания имеют пятилетнюю выживаемость более 90%, на II стадии – более 80%, в то время как по большинству других локализаций почти все погибают в первый год наблюдения. Удельный вес пациентов с IV стадией РМЖ на 2016 год составлял от 8 до 10% [32, 33, 84].

В борьбе с РМЖ на сегодняшний день высокая роль отводится вторичной профилактике, то есть превентивному выявлению злокачественных новообразований молочной железы на начальных стадиях, когда они могут излечиваться при помощи существующих методов лечения [82, 90, 97]. В практическую деятельность системы здравоохранения развитых стран прочно вошел термин «скрининг». Под этим понятием подразумевается периодическое массовое обследование здорового населения с целью обнаружения скрыто протекающего онкологического заболевания, в том числе РМЖ [65, 121, 161, 168, 170].

Скрининг базируется на той идее, что периодическое общеклиническое обследование и самообследование в большинстве случаев не обеспечивают

выявление ранних форм рака, которые могут быть радикально излечены. В связи с этим существует необходимость использования инструментально-диагностических средств, которые обнаруживали бы рак на начальных стадиях. Наиболее соответствует этим требованиям рентгеновская маммография [23, 48, 67].

При скрининге предусматривается применение метода обнаружения скрытой патологии у большой группы практически здоровых лиц [117, 132, 140, 172]. Он должен отвечать ряду требований:

1. Высокая чувствительность используемого теста или метода, благодаря чему возможно обнаружение большинства злокачественных новообразований при минимальном числе ложноотрицательных заключений.
2. Высокая специфичность, позволяющая избежать ложноположительных заключений.
3. Минимальный вред для здоровья обследуемых.
4. Приемлемая стоимость обследования одного пациента.
5. Простота содержания используемого оборудования и его эксплуатации [145, 164].

Скрининг нельзя путать с уточняющей диагностикой. Рентгеновская маммография дает возможность обнаружить подозрительные на злокачественную опухоль участки в молочной железе, природа которых нуждается в уточнении с помощью других дополнительных методов диагностики [8, 31, 109].

Широкое внедрение в практическое здравоохранение ряда стран маммографического скрининга изменило соотношение удаляемых злокачественных и доброкачественных новообразований молочной железы [144, 146, 161]. Особенно увеличилась частота обнаружения неинвазивного РМЖ (рак *in situ*), что постоянно вызывает споры об оптимальной тактике лечения этих форм рака [66, 136]. Конечной целью скрининга является сокращение смертности от РМЖ, однако немедленной целью его является обнаружение рака на доклинической стадии, что, в свою очередь, может повысить риск ложноположительной диагностики [121, 131, 149].

Рентгеновская маммография была многократно оценена и изучена в рандомизированных исследованиях, в которых пациентки с диагностированным РМЖ были исключены из числа участников [3, 51]. В семи из восьми испытаний пришли к выводу, что эффект раннего выявления рака проявляется лишь через 5 – 7 лет от начала скрининговой программы. То есть снижение показателя смертности от РМЖ даже при качественном и хорошо организованном скрининге происходит отсрочено. Если женщины, участвующие в скрининге моложе 50 лет, то положительный эффект может проявиться и позже, как это наблюдалось в Шведском скрининге [65, 75, 101, 172, 173].

В отличие от рандомизированных испытаний, в популяционных скрининговых программах для демонстрации снижения показателей смертности потребуется более 7 лет [4, 9].

Установление показателей смертности возможно только при наличии канцеррегистра и грамотно отработанной с базой данных программы скрининга связи [9, 44].

С учетом того, что большинство непальпируемых злокачественных новообразований молочных желез обнаруживаются случайно при рентгеновской маммографии или ультразвуковом исследовании, возникает вопрос выбора наиболее эффективного диагностического алгоритма при выявлении на маммограммах кальцинатов неясного генеза и очаговых образований [5,103]. Ранее было предложено два варианта решения данного вопроса: выполнение эксцизионной биопсии с целью морфологической верификации или динамическое наблюдение. В первом варианте не всегда можно при срочном исследовании поставить диагноз, что может явиться причиной выполнения меньшего объема хирургического вмешательства, то есть нерадикальности лечения. Более того, примерно в 50% случаев выполняется секторальная резекция по поводу доброкачественного процесса и не всегда опухолевого [93, 112, 168, 173]. Второй вариант может привести к обнаружению в последующем запущенных форм РМЖ.

С целью избежания вышеописанных ошибок, в настоящее время

рекомендуется установление точного диагноза на дооперационном этапе [118, 127, 137]. С этой целью чаще всего применяется стереотаксическая биопсия. Выбор вида биопсии зависит от метода визуализации, при котором лучше определяется опухоль и имеется более удобный доступ для осуществления манипуляции [65, 130, 142].

В Российской Федерации согласно последним нормативным документам, женщинам в возрасте 39 – 49 лет рекомендовано выполнение клинического обследования и рентгеновской маммографии один раз в 3 года, женщинам старше 50 лет – один раз 2 года [28, 32, 59, 76]. При необходимости в дифференциальной диагностике рекомендовано дообследование с использованием других методов диагностики.

1.2. Особенности внутрикистозного рака молочной железы

Внутрикистозный рак (сосочковый рак, папиллярная цистаденокарцинома) в структуре злокачественных новообразований молочной железы относится к одной из наиболее редко встречающихся форм и является вариантом внутрисекторного папиллярного рака [22].

По морфологическому строению внутрикистозный РМЖ является папиллярным [22, 29, 57]. Впервые он был описан как отдельная морфологическая форма в 1959 году [141]. В 1970 году было предложено относить его к группе высокодифференцированных аденокарцином. Частота его по данным различных авторов варьирует от 0,5 до 10% от всех случаев злокачественных новообразований молочной железы [29, 114, 126]. Наиболее часто внутрикистозный рак встречается в возрастной группе от 55 до 60 лет. Для него характерен медленный темп роста опухоли и относительно благоприятное течение заболевания в сравнении с другими формами рака молочной железы [29, 134]. По типу роста опухолевого узла внутрикистозный рак относится к узловой форме. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы встречается только в 6,2 – 26% случаев [149, 151].

По степени инвазии в окружающие ткани рак в кисте молочной железы может быть инфильтрирующим и неинфильтрирующим [94, 107]. Неинфильтративная форма чрезвычайно трудна как для клинической диагностики, так и для

морфологической верификации, поскольку структура опухоли близка с сосочковым разрастанием, наблюдающимся при пролиферативной форме мастопатии. Также папиллярный рак молочной железы может характеризоваться четырьмя типами роста: папиллярным, солидным, угревидным и криброзным [133, 135]. Чаще встречается сочетание нескольких типов с преобладанием одного из них [135, 153].

Анализ данных литературы показывает, что до сих пор нет единого мнения по вопросам морфогенеза рака в кисте молочной железы. По мнению большинства авторов, он развивается из цистаденопапиллом [98, 154]. Однако нет четко описанной закономерности их малигнизации, что не исключает возможность возникновения внутрикистозного рака в полости без пристеночных папиллярных разрастаний. Существует также теория, согласно которой сначала развивается внутрипротоковый рак, а затем появляется кистозная полость в результате обтурации протока опухолью и скопления содержимого дистальнее места обтурации в мелких протоках [119, 147, 179].

Риск малигнизации кист коррелирует со степенью разрастания пристеночного компонента и, по данным большинства авторов составляет 1,5 – 4% в зависимости от выраженности пролиферации эпителиальной выстилки [7, 12, 57]. В кистах без пролиферации эпителия вероятность составляет 0,89%, с умеренной пролиферацией – 2,34%, резко выраженной – до 31,4%. Наличие же кист, как с апокринизацией эпителия, так и без него, аденоза, фиброза, эктазии протоков приводят к возникновению рака в меньшей степени [7, 66, 69]. В литературе имеются данные о большей вероятности малигнизации кист диаметром более 2 см в сравнении с более мелкими [74, 78, 79, 87, 177].

При анализе отечественных и зарубежных публикаций, мы не встретили единого мнения о возможностях цитологической верификации внутрикистозного РМЖ [27, 58, 80, 92, 105, 175]. Результаты исследования зависят от самой опухоли, особенностей ее гистологического строения, размеров, локализации, консистенции, опыта врача, производящего взятие материала, от квалификации врача – цитолога [107, 150, 151]. Предраковая пролиферация эпителия выстилки кистозной полости

часто сопровождается появлением в цитогамме крупных клеток с признаками атипии, прочно связанных с основной массой клеток, образующие сосочковые разрастания и округлые комплексы [155, 167, 175].

Ряд авторов считает, что основываясь на результатах цитологического исследования можно проводить дифференциальную диагностику между внутрикистозными папиллярными разрастаниями доброкачественной природы и цистаденокарциномой. Другие считают это невозможным [150, 151, 163].

Для цитологического исследования кисты с папиллярными разрастаниями обычно используется жидкость, аспирированная из кистозной полости [12, 90]. В работах Н.В. Заболотской есть данные, что аспират более информативен, если он получен непосредственно из солидного пристеночного компонента, так как опухолевых клеток в жидкостном содержимом может быть недостаточно для постановки точного диагноза [35, 73, 179]. При цитологическом исследовании мазков, взятых из внутрикистозных разрастаний, на фоне клеток, схожих с эпителием, обнаруживаются также плотные участки ткани и папиллярные структуры из высокодифференцированных раковых клеток [107, 159]. Клетки опухоли, как правило, мелкие, призматической и кубической формы, ядра гиперхромные, умеренно полиморфные, ядрышки не просматриваются, цитоплазма чаще скудная. По периферии вышеописанных комплексов иногда располагаются крупные клетки, в мазках присутствуют также макрофаги [151, 163].

Макроскопически опухоль чаще всего имеет вид кисты с «шоколадным» или кровянистым содержимым, на стенках которой имеются сосочковые разрастания или опухолевой плотный узел с зернистой поверхностью, очагами кровоизлияний и некрозов. Размеры опухоли могут варьировать от 0,8 до 6 – 7 см в диаметре [120, 130, 135, 172, 178].

При гистологическом исследовании обнаруживаются папиллярные и древовидные структуры протокового рака *in situ* и инвазивные структуры в виде мелких и крупных кист [141, 147]. При выраженной пролиферации клеток опухоли появляются солидные структуры. Обнаружение инвазивного роста папиллярного

рака имеет значительные трудности [155]. Нахождение опухолевых комплексов вне эпицентра злокачественной опухоли и наличие реактивных изменений в структуре молочной железы вокруг новообразования считается наиболее достоверным признаком инвазии [153, 154, 170, 176].

Большое значение имеет определение гормонального статуса опухоли, что в дальнейшем отражается на прогнозе заболевания и выборе методов лечения [62, 73, 91].

Анализ рисунков генной экспрессии позволил выделить несколько фундаментально отличающихся биологических подтипов РМЖ, которые могут определяться иммуногистохимическим методом или при генетическом тестировании [99]. Они отличаются клиническим течением, разными эпидемиологическими факторами риска и различным ответом на проводимое лечение. Подход выделения опухолевых подтипов основан на определении иммуногистохимическим методом рецепторов эстрогенов, прогестерона, маркера клеточной пролиферации Ki 67 и сверхэкспрессии Her – 2 neu [99, 116]. Выделяют люминальный А подтип РМЖ, люминальный В, Erb-B2 сверхэкспрессирующий и базальноподобный (трижды негативный) [125, 136, 139]. На сегодняшний день доказано, что определение подтипов РМЖ можно использовать с целью индивидуального прогнозирования течения заболевания и определения видов лечения [18, 62].

Внутрикистозный рак молочной железы чаще является гормончувствительным, что является одной из причин благоприятного течения заболевания [47, 149, 159].

Клиническая картина внутрикистозного рака также неоднозначна. Чаще в молочной железе определяется опухоль плотной консистенции, реже мягко или плотно – эластичная, подвижная, не спаянная с кожей [57]. Поверхность опухоли может быть как гладкой, так и бугристой. Размеры при пальпируемой опухоли могут варьировать от 1,5 см до 7 см [86, 147, 166, 174]. Кожные симптомы и расширение подкожных вен встречаются редко. Сосок обычно остается неизменным, однако

при крупных размерах опухоли, может наблюдаться его девиация или втяжение. В ряде случаев могут определяться выделения из соска серозного или кровянистого характера [149]. В целом, большинство клинических характеристик внутрикистозного рака не специфичны [159, 164].

При стадировании внутрикистозного РМЖ используется классификация TNM с последующей группировкой по стадиям (Восьмое издание 2016 года) [123, 145].

Классификация применима только для гистологически верифицированного рака. При обнаружении нескольких новообразований в одной молочной железе категория определяется по опухоли с большим диаметром. Синхронные опухоли обеих молочных желез классифицируются как отдельные. [145, 161].

После полного комплексного обследования пациентов и стадирования по системе TNM определяется дальнейшая тактика ведения [61].

1.3. Современные алгоритмы диагностики внутрикистозного рака

Вопросы диагностической тактики при подозрении на внутрикистозный рак молочной железы постоянно пересматриваются и совершенствуются в связи с научным и техническим прогрессом, появлением новых методик лучевой, ультразвуковой визуализации, более совершенной диагностической аппаратуры [1, 31]. Однако на сегодняшний день нет четко описанного диагностического алгоритма, позволяющего быстро и точно поставить данный диагноз на дооперационном этапе [31, 75, 102, 133, 175]. Одни авторы считают основным методом диагностики рака в кисте молочной железы рентгеновскую маммографию, другие – ультразвуковое исследование, а третьи – их комбинацию [89, 144, 156].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества онкоммаммологов, которые сформированы с учетом международного опыта и различных согласительных документов, алгоритм обследования пациенток с подозрением на внутрикистозный РМЖ включает: клинический осмотр, оценку данных лучевой визуализации (рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование в В-режиме, и режиме цветного доплеровского картирования), тонкоигольную аспирационную биопсию или трепанобиопсию [61, 63, 76]. Для

уточняющей диагностики может также использоваться магнитно-резонансная томография [45, 92]. Однако, согласно данным рекомендациям, оптимальным считается комбинация рентгеновской маммографии и ультразвукового исследования [48, 103, 105].

По заключению комитета экспертов ВОЗ для выявления групп повышенного риска обнаружения РМЖ, в том числе внутрикистозного рака, могут применяться следующие методы диагностики: многочастотная электроимпедансная томомаммография (мЭИТ) и микроволновая радиотермометрия (РТМ) [41, 108, 122].

РТМ основывается на измерении электромагнитного излучения в дециметровом диапазоне волн, которая прямо пропорциональна температуре тканей исследуемого органа [1, 41]. Данная технология может применяться как скрининговый метод, как метод дифференциальной диагностики между доброкачественными новообразованиями молочной железы и РМЖ, а также для оценки эффективности проводимого лечения [5, 31]. Примерно у 93% пациенток с РМЖ отмечаются существенные тепловые изменения. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 744 от 01.12.2005 года РТМ молочных желез включена в стандарт медицинской помощи пациентам с РМЖ [41].

Многочастотная электроимпедансная томомаммография основана на оценке электрического сопротивления в тканях молочной железы при помощи электрических измерений на ее поверхности [146, 161]. Данный метод является неинвазивным, нелучевым и визуализирующим. Количественные показатели, получаемые при мЭИТ, позволяют выявлять аномальные электрические зоны в тканях железы и указывают на наличие патологического процесса [103, 128]. Пороговой считается величина 0,95 у.е. Чувствительность метода составляет 88 – 90,1%, точность – 80,7%, специфичность – 82,1% [128, 134].

Согласно последним практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) первичное обследование при РМЖ должно содержать следующие обязательные компоненты:

- сбор анамнестических данных и физикальное обследование;

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- билатеральную рентгеновскую маммографию;
- УЗИ молочных желез и регионарных зон лимфооттока;
- рентгенографию органов грудной клетки; по показаниям – компьютерная томография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ органов малого таза, по показаниям дополняемое компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией органов малого таза и брюшной полости с контрастным усилением;
- по показаниям может проводиться магнитно-резонансная томография молочных желез;
- остеосцинтиграфию;
- трепанобиопсию или core-биопсию опухоли с дальнейшим гистологическим исследованием;
- иммуногистохимическое исследование с определением рецепторов прогестерона и эстрогенов, а также HER – 2 neu и Ki 67;
- оценку менструального и репродуктивного статуса пациенток;
- генетическое обследование – определение мутаций в генах BRCA1 и BRCA 2, особенно у пациенток молодого возраста и с отягощенным наследственным анамнезом [125, 147].

При подозрении на малигнизацию кист следует также проводить исследование крови на маркеры РМЖ, а именно на онкомаркер СА 15-3, содержание которого в норме должно быть менее 26,9 Ед/мл [77, 88].

Мировой опыт свидетельствует, что наиболее эффективным и безальтернативным методом ранней диагностики РМЖ является рентгеновская маммография, которая на сегодняшний день стала рутинным методом диагностики различной патологии молочных желез [31, 51, 98]. Являясь полипозиционным

методом, она позволяет обнаруживать все известные разновидности непальпируемых новообразований. Благодаря высокому разрешению обеспечивает проведение дифференциальной диагностики заболеваний молочных желез, определяет степень распространенности процесса, характер роста опухолей [156]. Маммография характеризуется высокой информативностью, возможностью выполнения инвазивных манипуляций под рентгеновским контролем, являющихся часто диапневтическими, возможностью изучения протоковой системы молочных желез при помощи дуктографии [128, 134]. Под маммографическим контролем возможно выполнение пункции кист с одновременным склерозированием полости, выполнение пневмокистографии для обнаружения внутрикистозных разрастаний, проведение контролируемой биопсии патологических солидных образований молочной железы и предоперационной внутритканевой маркировки непальпируемых опухолей [24, 156].

Однако метод связан с дозовой нагрузкой [92]. Эффективная эквивалентная доза колеблется от 0,15 мЗв до 1,0 мЗв [1, 51]. К недостаткам относятся также повышенные требования к рентгензащите кабинетов, необходимость использования дорогостоящих расходных материалов на аналоговых маммографах и уменьшение информативности исследования от 50 до 100% при рентгенологически плотных молочных железах [103]. Также с уменьшением размера очагового образования снижается точность метода. Поэтому рекомендуется сочетанное применение рентгеновской маммографии и ультразвукового исследования, что приводит к уменьшению числа ложноположительных и ложноотрицательных заключений, увеличивая эффективность уточняющей диагностики более 95% [105, 128].

Диагностика внутрикистозного РМЖ при рентгеновской маммографии часто затруднительна при маленьких размерах внутрисполостного солидного компонента и высокой маммографической плотности молочных желез [24, 126]. В связи с этим рекомендуется использовать пневмокистографию [134, 147]. Однако, в связи с инвазивностью данной процедуры, предпочтение в уточняющей диагностике отдается мультипараметрическому ультразвуковому исследованию [2, 20].

Активно развивается технология рентгеновского томосинтеза [51, 59, 75]. Новая технология, а именно метод трехмерной визуализации послойного рентгенологического изучения структуры желез повышает информативность исследования на 25% [76]. На основе реконструкции многочисленных срезов тканей молочных желез, появляется возможность увидеть мельчайшие изменения в них, которые часто скрыты из-за суперпозиции окружающих тканей [76, 113, 129]. Преимуществами данного метода в диагностике РМЖ являются: возможность четкой визуализации контура патологических образований, внутрипротоковых изменений, выявление микрокальцинатов, вплоть до пылевидных, подчеркнутость внутренней структуры новообразований [113, 144]. Недостатком данного метода является увеличение времени лучевого исследования и эффективной дозы [145, 146].

Последним достижением уточняющей диагностики болезней молочных желез является контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (CESM), которая позволяет обнаружить РМЖ на стадии начальных изменений в тканях молочных желез благодаря использованию современных цифровых технологий и контрастных препаратов [20, 36]. Ограничения применения данного метода обусловлены наличием гибких компрессионных пластин, развитием у ряда пациенток аллергической реакции на йодсодержащие контрастные препараты, невозможностью применения данного метода у женщин с имплантами в молочных железах [158].

Одним из основных методов диагностики внутрикистозного рака молочной железы является ультразвуковое исследование (УЗИ) [5, 13, 35]. Благодаря неинвазивности, высокой информативности, доступности, возможности выполнения многократных исследований без вреда для организма, скорости выполнения, оно занимает одно из ведущих мест среди всех методов диагностики патологии молочных желез [35, 75, 100]. Чувствительность УЗИ в диагностике РМЖ составляет 56,2 – 100%, а специфичность – 45 – 98% [112, 143].

В последние годы совершенствуются технологии и методики серошкальных и цветокодирующих режимов, внедрены в практическую деятельность технологии

мультипланарного и панорманого сканирования, трехмерной визуализации, «фьюжн» [110]. Начала активно применяться компрессионная эластография и эластография сдвиговой волны, УЗИ с использованием эхоконтрастов [16, 17, 53, 54].

УЗИ повышает информативность рентгеновской маммографии в выявлении ранних непальпируемых форм РМЖ [95, 144]. Данный метод диагностики является основным для выявления кист молочных желез [7]. При УЗИ можно обнаружить кистозные образования от 2 мм в диаметре. Таким образом, УЗИ отводится одна из главных ролей в диагностике внутрикистозного РМЖ [104, 122]. Под контролем ультразвуковой визуализации возможно выполнение ряда малоинвазивных диагностических и терапевтических манипуляций: тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, трепанобиопсия, вакуумная аспирационная биопсия, склерозирование кист молочных желез [40, 137, 153].

Одним из достоинств УЗИ является возможность получения изображения сосудов и особенности кровотока в них, так как характер васкуляризации считается одним из критериев обнаружения РМЖ [16, 48]. Ультразвуковая ангиография подразделяется на бесконтрастную и эхоконтрастную [75, 102]. В основе бесконтрастной лежат технологии энергетического и цветового доплеровского картирования (ЦДК и ЭДК). Контрастная ангиография основана на применении специальных контрастных препаратов, обеспечивающих визуализацию мелких сосудов [145].

Чувствительность УЗИ значительно повышается при использовании вводимых внутривенно микропузырьковых контрастных препаратов, которые являются строго внутрисосудистыми и не проникают во внутриклеточное и интестерстициальное пространство, что позволяет оценить гемодинамику и ангиоархитектонику очаговых образований молочных желез [158]. Показаниями к применению контрастно-усиленного ультразвукового исследования являются: дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований, обнаружение и навигация при биопсии патологических образований, не имеющих вид узла,

предсказательная информация о молекулярном подтипе РМЖ путем корреляции с гемодинамическими показателями, оценка эффективности проводимого лечения РМЖ, предоперационная маркировка сигнальных лимфатических узлов [26, 49, 146]. Критериями оценки, которые используются при данном исследовании – паттерны контрастного усиления и ТПС анализ [145]. При интерпретации результатов оценивается степень усиления зоны интереса по сравнению с окружающими тканями, особенности накопления контрастного препарата, наличие зон нарушения перфузии, наличие пенетрирующих радиальных сосудов, а также контур, размер, форму новообразования в сравнении с данными УЗИ в В-режиме [158, 164].

В 2014 году в Китае была опубликована классификация с выделением 5 типов паттернов в зависимости от степени накопления контрастного препарата. Первые 3 типа соответствуют доброкачественным новообразованиям, а 4 и 5 – злокачественным [159]. Для интерпретации изображений, получаемых при КУУЗИ также применяется пятибальная шкала оценки, разработанная в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова, основанная на данных ангиоархитектоники новообразований. Согласно данной шкале выделяется 5 паттернов: кольцевидный, кольцевидный с пристеночным компонентом, древовидный, спиралевидный и спикурообразный [101].

При КУУЗИ вычисляются такие количественные показатели, как пиковая интенсивность (PI) и время пиковой интенсивности (TPI). К ограничениям данного метода диагностики относятся: необходимость использования аппаратов экспертного класса, отсутствие микропузырьковых веществ в Российской Федерации и стандартизированного подхода к интерпретации полученных данных (разное оборудование, программное оборудование для ТПС анализа), отсутствие общего представления о методике исследования [101, 143]. Однако, благодаря отсутствию лучевой нагрузки, легкости и скорости выполнения, хорошей переносимости пациентами, КУУЗИ является перспективным методом диагностики заболеваний молочных желез.

Соноэласография является новой методикой, основанной на способности

ультразвуковой волны по-разному отражаться от тканей с различной эластичностью структур [14, 15, 96].

Существует две разновидности эластографии:

- Компрессионная эластография или «стрейн» эластография. Суть данной методики отражена в формуле – $E = \delta / \varepsilon$, в которой E представляет собой упругость тканей, δ – степень компрессии, а ε – деформацию ткани. Единицей измерения является показатель деформации SR – strain ratio [162].

- Эластографией сдвиговой волны. Данная методика отражена в формуле – $E = \rho C^2$, где ρ представляет собой плотность ткани, а C – скорость распространения в ней сдвиговой волны. Измеряется в кПа [17, 72, 152].

Для интерпретации полученных данных созданы цветовые шкалы для ультразвуковых аппаратов, в которых степень деформации исследуемой ткани соответствует заданному цвету. Мягкие ткани отображаются красным цветом, ткани средней жесткости прокрашиваются желтым и зеленым, а синий цвет характерен для жестких структур [54, 89, 104, 106].

Выделяют пять типов эластограмм (по Ueno E. – 2006 г.):

- 1 тип – наблюдается равномерное окрашивание исследуемого новообразования зеленым цветом.
- 2 тип – новообразование имеет мозаичную структуру, в котором в равном соотношении определяются участки синего и зеленого цветов.
- 3 тип – центральная часть образования окрашивается синим цветом, а периферическая – зеленым.
- 4 тип – образование интенсивно прокрашивается преимущественно синим цветом.
- 5 тип – все новообразование, как в центральной части, так и по периферии прокрашивается синим. [138, 166].

1, 2 и 3-ий типы эластограмм характерны для доброкачественных изменений в молочной железе, а четвертый и пятый типы – для образований злокачественной

природы [115, 160]. Н.И. Рожкова и соавт. (2011) выделяют дополнительно два типа изображения: трехслойный, характерный для содержащих жидкость образований, и мозаичный [113, 165].

К методикам УЗИ, которые могут применяться для уточняющей диагностики внутрикистозного рака и других заболеваний молочной железы также относятся: контрастные гармоники, динамическая контрастная эхография, 3D - реконструкция, 4D - УЗИ, режим панорамного сканирования, методика мультислайсинга [36, 39, 83, 100].

Также в диагностике РМЖ применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) [45, 68]. Она используется для исследования молодых женщин, беременных и в период лактации, у пациенток с выраженными фиброзными изменениями молочных желез, масталгией, наличием силиконовых имплантов, желез большого объема, подозрением на мультицентрическое поражение молочных желез и вовлечение в патологический процесс передней грудной стенки [68, 124, 147].

Для систематизации данных, полученных при УЗИ, рентгеновской маммографии и МРТ, Американской коллегией радиологов совместно со специалистами из других стран предложена классификация BI – RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), согласно которой определяется тактика ведения пациента [85, 148].

Шкала BI – RADS состоит из следующих категорий:

- категория 0 – есть необходимость в дополнительном обследовании.
- категория 1 – отсутствие патологии, соответсвие возрастной норме.
- категория 2 – доброкачественные изменения, не вызывающие сомнений.
- категория 3 – вероятно, доброкачественные образования.

Рекомендован контроль через небольшой промежуток времени.

- категория 4 – подозрение на малигнизацию. Необходимо проведения биопсии с целью морфологической верификации.
- категория 5 – высокая вероятность наличия злокачественной опухоли, а именно – более 95%. Необходима биопсия опухоли.
- категория 6 – все случаи верифицированного РМЖ [148].

К новым методам диагностики РМЖ, в том числе внутрикистозного рака, который впервые был внедрен в Российской Федерации в Санкт-Петербургском НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова, относится молекулярная визуализация. Она позволяет диагностировать опухоли диаметром 4-5 мм даже при хорошо развитой железистой ткани. Специализированная система Molecular Breast Imaging (МБИ) молекулярной визуализации обладает высокой чувствительностью и пространственным разрешением. В ее основе - цифровой детектор. При этом имеет место снижение лучевой нагрузки на организм пациентов в 3-4 раза [145, 161].

Данный метод диагностики используется также при подозрении на рецидив опухоли после органосохраняющих операций, для оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии, уточнения распространенности опухолевого процесса, обследования женщин с имплантами молочных желез и в других случаях, когда использование МРТ и маммографии не позволяет точно установить диагноз [146, 147].

Во время процедуры вводится радиофармпрепарат, после чего делается 4 снимка [101]. Проведенное в Соединенных Штатах Америки исследование доказало, что совместное использование рентгеновской маммографии и МБИ позволяет выявить РМЖ в 4 раза чаще, чем при применении только маммографии [176].

1.4. Кисты молочной железы

Проблемам ранней диагностики и лечения РМЖ на сегодняшний день во всем мире уделяется много внимания [79, 80]. В связи с этим доброкачественные заболевания молочных желез часто остаются на втором плане, несмотря на то, что они нередко являются стартовым состоянием для развития РМЖ [90].

Наиболее распространенной патологией молочных желез являются

диффузные фиброзно-кистозные мастопатии (ФКМ) [74, 75]. Риск развития РМЖ на их фоне повышается в 1,5 – 5 и более раз [80, 81]. Мастопатии встречаются с частотой от 30 до 60% [41].

По определению ВОЗ (1984г.) мастопатия – это заболевание, которое характеризуется большим спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях молочной железы, что проявляется нарушением правильного соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов желез и дальнейшим формированием в них различных изменений, которые могут сосуществовать [12].

В литературе описано более 30 синонимов названия данного заболевания, например: болезнь Вельяминова, Реклю, хронический кистозный мастит, аденоз, кистозная десквамативная гиперплазия, болезнь Шиммельбуша, мезоплазия, микрокистозный фиброаденомаз, аденофиброз, склеро-кистозный мастоз и другие [12, 22].

Выделяют множество форм мастопатии [69, 82]. В связи с этим можно столкнуться с большим количеством различных классификаций [81]. Одна из наиболее часто применяемых – классификация, описанная Н.И. Рожковой (1993.). Она основана на анализе клинической картины заболевания и данных рентгеновской маммографии. Выделяется несколько типов мастопатии:

- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз),
- диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента,
- диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента,
- смешанная диффузная ФКМ,
- склерозирующий аденоз,
- узловатая ФКМ [41].

Одной из наиболее частых проявлений фиброзно - кистозной мастопатии являются кисты молочной железы [75]. Изучение кистозной болезни началось более 180 лет назад [86, 141]. Первым кисты описал А. Соопер в 1829 году. Он называл все

жидкостьсодержащие новообразования термином «гидатида» [75]. В 1840 году Brodie описал несколько типов кист, в частности кисты с пристеночным солидным компонентом и именовал их как «серо-кистозная болезнь» [76]. В свою очередь Verfin и соавт. В 1990 году в своих исследованиях отметили, что при наличии внутрикистозных пристеночных разрастаний и апокриновой метаплазии эпителия выстилки повышается риск малигнизации [57, 149].

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента наблюдается в 17,4 % случаев [69]. На долю кист приходится 33 % от всех доброкачественных заболеваний молочной железы [75]. В возрастных группах до 49 лет они встречаются у 68 – 84 % женщин, а в возрасте старше 50 лет – у 14 – 28 % [90].

Существует несколько теорий возникновения кист:

1. Кистозные полости в ткани молочной железы формируются в результате гормональных изменений в женском организме.
2. На месте дуктэктазий в молочных железах со временем могут сформироваться протоковые кисты.
3. Лизис жировой ткани в молочных железах приводит к формированию «мясных» кист.
4. Отек или травма молочной железы могут приводить к формированию кистозных полостей.
5. Причиной формирования кистозной формы мастопатии может быть наследственная предрасположенность.
6. Наличие лактостаза может явиться причиной нарушения нормальной структуры молочных желез и формирования кист [144].

Фоновым заболеванием для развития кист также могут быть различные типы ФКМ, острые воспалительные процессы и прием различных гормональных препаратов [69]. На начальном этапе формирования кистозной полости жидкость может эвакуироваться, а в месте ее скопления оставаться деформированный, расширенный проток [38, 86]. Далее, при сохранении жидкости в полости и

нарастания ее количества, рост кисты прогрессирует [81, 82].

С клинической точки зрения кисты подразделяются на 3 группы: типичная кисты (неосложненная, простая), атипичная (осложненная и хроническая), галактоцеле (молокосодержащая) [37]. Простые кисты, как правило, возникают на фоне диффузной ФКМ [48, 80]. Чаще являются результатом ретенции протоков молочной железы. Представляют собой округлые образования с тонкой стенкой [79]. Они имеют гомогенную структуру, без каких-либо включений и пристеночных разрастаний [86]. При длительном их существовании возможен переход в атипичную форму с формированием чаще хронической кисты [22].

Атипичные кисты чаще встречаются у женщин старше 45 лет [90]. Они подразделяются на 2 типа: хронические кисты с утолщенными стенками и кисты, в которых наряду с утолщением стенки имеется внутрисполостной пристеночный солидный компонент – осложненные кисты [22, 37]. Такие кисты часто бывают неправильной формы, имеют многокамерную структуру. Наличие пристеночного солидного компонента является показанием к обязательному выполнению тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем с дальнейшим цитологическим исследованием аспирата [149]. Наиболее выраженной формой атипичных кист является отягощенная киста, являющаяся предраковым заболеванием [63, 75, 76].

Галактоцеле развивается в результате обтурации млечного протока на фоне мастита или лактостаза у кормящих женщин [65].

Размеры кист могут варьировать от нескольких миллиметров до 5 – 6 см. По диаметру выделяют: микрокисты (0,3 – 0,5 см), мелкие кисты (0,5 – 1 см), кисты средних размеров (1 – 2 см) и макрокисты (более 2 см) [81].

Кисты молочных желез также подразделяются на одно - и двухсторонние, единичные и множественные [80].

Клинически кисты практически не отличаются от узловой формы мастопатии. Пальпаторно представляют собой чаще плотно – эластичные образования с гладкими контурами, подвижные, хорошо отграниченные от окружающих тканей,

нередко болезненные [75, 76]. При диаметре до 2 см могут не пальпироваться [74].

1.5. Эволюция методов малоинвазивного лечения кист молочной железы

Эволюция методов насчитывает более века и отражает этапы развития маммологии как науки в целом [6]. Существует множество способов как консервативного, так и оперативного лечения, что связано с различными механизмами развития данного заболевания. Однако на сегодняшний день нет четко описанной тактики лечения кистозной формы ФКМ, которой придерживались бы все врачи, в связи с этим часто неоправданно применяется хирургический метод [28, 46, 74].

Изначально к кистам молочных желез принято было относиться как к злокачественным новообразованиям, а именно – внутриацинозным эпителиомам (Brissaud (1884)). В связи с этим в 1883 году P.Reclus не рекомендовал выполнять пациенткам с данной патологией двухстороннюю мастэктомию [10]. Однако в 1895 году после длительного изучения природы данного заболевания P.Reclus рекомендовал выполнять органосохраняющих оперативные вмешательства, а также пункционную биопсию, в том числе с лечебной целью. Далее зародилась воспалительная теория формирования кист молочных желез, что привело к началу активного использования консервативного лечения кист молочной железы [74]. С этой целью активно начали применяться различные гормональные средства, противовоспалительные, различные гомеопатические средства на основе растительных компонентов, поливитамины. Одним из обязательных компонентов в медикаментозной терапии седативные, йодсодержащие препараты, положительно влияющие лютеинизирующую функцию гипофиза [91]. Применение гормональных средства и на сегодняшний день имеет массу ограничений в связи с наличием большого количества побочных эффектов, в то время, как использование в комплексном лечении ФКМ йодсодержащих препаратов, витаминов и гомеопатических средств имеет часто положительный, но, в большинстве случаев, кратковременный эффект. [25].

В начале XX века большинству пациенток с кистами молочных желез

рекомендовали применение внутрь до 3 раз в день 0,25% раствора йодида калия. Однако данный способ оказывается эффективным только в группе пациенток с тиреотоксикозом, что было доказано в последующем. Данный препарат на сегодняшний день назначается именно пациенткам с тиреотоксическим зобом [74]. О значимости щитовидной железы в нормальном функционировании репродуктивной системы женщин известно давно. В связи с этим существует необходимость рекомендовать всем пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией проводить тщательное обследование щитовидной железы перед началом лечения для достижения наибольшего эффекта от терапии [86].

Существует огромное количество различных лекарственных средств и их комбинаций, которые на сегодняшний день применяются для лечения ФКМ [50]. В состав большинства растительных препаратов, как правило, входят череда, крапива, прутняк, тысячелистник, шиповник, фиалка трехцветная, подорожник, зверобой, эвкалипт, толокнянка, чистотел, шалфей, кукурузные рыльца, полынь, валериана и т.д. [70]. В данной литературе отмечается наибольшая эффективность препаратов на основе указанных растений для лечения ФКМ, развившейся на фоне аменореи, ановуляторных циклов, бесплодия [71]. Так, лекарственные средства на основе прутняка подавляют функцию гипофиза, тем самым снижая уровень пролактина в крови. [82, 86].

Как правило, в основе развития ФКМ лежит повышенный уровень эстрогенов в крови у женщин. В связи с этим, первыми гормональными препаратами, использованными для лечения данного заболевания явились прогестагены. Эти препараты подавляют гиперэстрогению, что приводит к элиминации неблагоприятных эффектов, вызванных повышенным уровнем эстрогенов в крови. Таким образом, назначение данных препаратов патогенетически обусловлено. В группе женщин с другими гинекологическими заболеваниями, которые могут являться фоном для развития мастопатии, например, эндометриоз, терапию следует начинать с лечения данного заболевания. Консервативная терапия ФКМ должна быть этиологически и патогенетически обоснованной, а также комплексной [7, 71,

91].

После тщательного изучения природы кистозной формы ФКМ, ее перестали считать облигатным предраковым заболеванием, что привело к изменению взглядов на методы лечения. Так, радикальная мастэктомия стала восприниматься как нецелесообразная, чрезмерно калечащая и травматичная операция [10]. Предпочтение стали отдавать секторальной резекции молочной железы, являющейся менее травматичным методом оперативного лечения кист молочной железы, сущность которой заключается в удалении сектора молочной железы вместе с кистой [10, 79]. Иногда данная операция может использоваться как метод уточняющей диагностики. Однако, несмотря на меньшую травматичность по сравнению с мастэктомией, после секторальной резекции также может развиваться деформация молочной железы. Как и любое оперативное вмешательство, секторальная резекция оставляет рубец в ткани молочной железы, который сам по себе является фоном для развития РМЖ [111, 19]. К недостаткам секторальной резекции относится также необходимость использования анестетиков, возможность возникновения послеоперационных осложнений в виде воспаления и кровотечения [74].

А.А. Китер рекомендовал около 100 лет назад лечить кисты молочной железы раствором калия йодида, введенного в кистозную полость после ее полной вакуации путем пункционной биопсии. Reclus в свою очередь рекомендовал выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию для исключения наличие в кистозной полости пристеночных опухолей, при отсутствии которых, данная манипуляция являлась диапневтической [141]. Но на сегодняшний день тонкоигольная аспирационная биопсия используется преимущественно как диагностический метод в связи с частым рецидивом кистозных полостей после ее выполнения. Таким образом, пункционная биопсия является недостаточно эффективным способом лечения кист молочной железы [79].

Для лечения кистозной формы ФКМ также использовалась пневмокистография, которая также использовалась как диапневтическая процедура

[7, 141]. Введение воздуха в кисту иногда приводило к склеиванию стенок полости, но в последующем было доказано, что данный механизм работает только в случае с мелкими тонкостенными простыми кистами. В связи с этим пневмокистография в сегодняшней практике используется исключительно как метод диагностики для выявления внутрикистозных пристеночных разрастаний [79, 80].

В последующем был разработан способ трепансклерозирующей терапии, являющийся малоинвазивным методом лечения кистозной формы ФКМ [86]. Его суть заключалась в следующем: над участком пальпируемой опухоли под местной анестезией производилась трепанбиопсия иглой диаметром 0,8 – 1,0 смс последующей аспирацией содержимого кисты и введением в ее полость 76% раствора этанола. После удаления пункционной иглы выполнялась электрокоагуляция пункционного канала для профилактики кровотечения [74, 86]. В результате данной манипуляции оставались довольно грубые рубцы, деформирующие ткань молочной железы, что препятствовало широкому применению данного метода лечения в практической деятельности [70].

В 1999 году для склерозирования кистозных полостей С. П. Прокопенко предложил использовать специальные синтетические клеевые препараты, содержащие эфиры цианоакрилата [76, 86]. В последующем склерозант получил название «Сульфакрилат» [81]. В результате проведения данного лечения отсутствовали рубцовые деформации ткани молочной железы. Также не было необходимости в проведении анестезии и практически отсутствовал болевой синдром. Однако в последующем препарат «Сульфакрилат» изъяли из производства [37].

В 1998 году было предложено лечить кисты молочной железы путем склерозирования их 96% – раствором этилового (Бельцевич Д.Г., Кузнецова Н.С., Ветшева П.С.) [37]. Данный метод лечения наряду с доказанной эффективностью сопровождался развитием сильного болевого синдрома при непосредственном введении этанола в кистозную полость, что ограничило в последующем использование данного способа терапии.

В последующем для склерозирования кистозных полостей стали применяться различные растворы (липоидол, глюкозо-спиртовой раствор и др.), механизм действия которых заключался в их возможности приводит к развития в стенках кисты асептического воспаления с последующим их склеиванием [81, 86]. После проведения склеротерапии на месте кисты оставался соединительнотканый рубец [22]. Применение склерозантов было ограничено в связи с сильным болевым синдромом, сопровождающим манипуляцию, и недостаточной эффективностью данного метода лечения [50, 70].

На сегодняшний день появились новые методы лечения кистозной формы ФКМ. К ним относится интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ), в основе которой лежит воздействие на стенку кистозной полости высокоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 805 – 980 нм [10, 11]. ИЛФ впервые начала использоваться в восьмидесятых годах XX века. Изначально лазерное излучение применялось с целью коагуляции мелких фокусов РМЖ, диаметр которых не превышал двух сантиметров. Однако в дальнейшем ИЛФ использовали только для лечения кист молочной железы [76].

Впервые методика интерстициальной лазерной фотокоагуляции кист была описана в 2009 году. Суть ее заключалась во введении в кистозную полость нескольких пункционных игл с лазерными световодами для воздействия высокоинтенсивным лазерным излучением [10]. Описанный метод лечения доказал свою эффективность, однако применение его было ограничено в связи с высокой травматичностью [11]. В последующем этот способ был усовершенствован [30]. В настоящее время рекомендовано вводить в полость кисты под ультразвуковым контролем только одну пункционную иглу, через которую в кисту проводится тонковолокнистый световод, после чего осуществляется воздействие высокоинтенсивным лазерным излучением [79]. Сеанс ИЛФ по описанной методике может длиться от 5 до 7 минут в зависимости от диаметра кисты. Затем игла со световодом извлекаются и накладывается давящая повязка на 8 – 12 часов [56]. Описанный способ лечения оказался довольно эффективным, а также безболезненным, в связи с чем есть

возможность проведения повторных сеансов ИЛФ [56, 74].

Одним из наиболее часто применяемых и эффективных методов миниинвазивного лечения кистозной формы ФКМ нв сегодняшний день является склеротерапия озоно-кислородной смесью [19]. Применяться в медицинской практике озон стал с XX века. Впервые он был внедрен в медицину такими учеными, как E.Paур., A.Fish и H.Wolf. С тех пор озон стал предметом изучения, что привело к появлению материалов, устойчивых к его действию, в результате чего были созданы озонаторы. Первые озонаторы появились в Германии в 70ых годах [157]. По мере появления новых знаний о влиянии озона на ткани организма, об использовании его в лечении различных заболеваний, его стали все чаще применять в практической деятельности [86].

Озон обладает рядом важных биологических свойств, в частности, он способствует усилению микроциркуляции в тканях организма, является сильнейшим противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим и противовоспалительным средством [19, 74]. Озон влияет на процесс перекисного окисления липидов, тем самым повышая активность антиоксидантной защиты организма, регулирует кислотно-щелочной баланс [86]. Использование озона в нужных концентрациях безвредно для организма человека.

Озонотерапия представляет собой один из наиболее эффективных и часто применяемых в практической маммологии миниинвазивных методов лечения кист молочной железы [50]. Сам газ представляет собой аллотропную форму кислорода, однако в сравнении с последним, озон является более сильным окислителем. Он представляет собой бесцветный газ с характерным резким запахом [19].

Благодаря вышеописанным биологическим эффектам озона, он способен оказывать массу лечебных эффектов что позволяет применять его не только для склеротерапии кист молочных желез, но в других отраслях медицины [69]. Противовирусное и антибактериальное влияние озона объясняет его широкое внедрение в общую хирургию, дерматологию, акушерство и гинекологию, а также для лечения инфекционных заболеваний [81]. Использование озона переносится

пациентами легко и не требует госпитализации.

После склеротерапии кист молочных желез озоно-кислородной смесью на коже не остаются рубцовые деформации, что объясняет его частое использование наряду с наличием широкого арсенала других способов лечения данной патологии [19]. Анализ данных литературы, различных исследований позволил определить четкие показания к применению данного метода лечения: наличие анэхогенной, однородной кисты с дистальным акустическим усилением сигнала при ультразвуковом исследовании, кисты с перифокальным воспалением или нагноением, многокамерные и рецидивирующие кисты, а также серомы послеоперационных рубцов [10]. Суть методики склеротерапии озоно-кислородной смесью заключается в следующем: после полной эвакуации содержимого кистозной полости при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, в полость кисты под ультразвуковым контролем вводится озоно-кислородная смесь с содержанием озона от 40 до 80 мкг/мл в зависимости от диаметра кисты, после чего пункционная игла извлекается. В результате введения данной смеси в полости кисты развивается асептическое воспаление, приводящее к слипанию стенок последующим формированием фиброзной ткани [7].

На сегодняшний день характерной особенностью тенденций в отношении выбора метода лечения кистозной формы ФКМ является то, что предпочтение отдается различным малоинвазивным методикам, осуществляемым под контролем лучевых методов визуализации [7, 79]. Эти методики менее травматичны в сравнении с радикальными хирургическими вмешательствами, применяемыми ранее [81]. Во-первых, это обусловлено с их малоинвазивностью, что не приводит к формированию в тканях молочной железы рубцовых деформаций и нарушению протоковой структуры желез, во-вторых при использовании данных методов лечения нет необходимости в применении анестезии, в третьих – минимальной частоте развития послеоперационных осложнений [74]. Также следует отметить экономическую выгоду использования малоинвазивных вмешательств, что связано с сокращением времени пребывания больных в стационаре, снижением

стоимости самого лечения, более эффективной трудовой, бытовой и социальной реабилитацией [7]. Также эти способы лечения представляются экономически более выгодными для здравоохранения, в частности, не требуется госпитализация пациенток после их проведения [69, 70].

Таким образом, в данных отечественной и зарубежной литературы нет четко описанного обследования пациенток с подозрением на внутрикистозный РМЖ, в рамках данной работы нами оценена эффективность использования комплекса диагностических методов, включающих рентгеновскую маммографию, мультипараметрическое ультразвуковое исследование и тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) с целью морфологической верификации для раннего выявления данной патологии на дооперационном этапе. Также, с целью профилактики рака в кисте молочной железы мы проводили малоинвазивное лечение кист с применением современных методик и оценкой их эффективности по данным мультипараметрической лучевой визуализации.

ГЛАВА II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Данная научно-исследовательская работа выполнена нами на базе кафедры онкологии и в Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации на трех клинических базах: ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», ОГБУЗ «Клиническая больница №1», медико-консультативный центр «Академия здоровья» города Смоленска.

В диссертации представлены материалы обследования 212 пациенток с подозрением на рак в кисте молочной железы (таблица 1). С учетом поставленных задач, мы выделили следующие группы:

1. Основная группа (n=153) - пациентки, которые были обследованы в период с 2015 по 2020 годы. Они направлялись врачами разных специальностей из Смоленской, Тульской, Брянской областей с подозрением на рак в кисте молочной железы, а также кистами 15 мм и более в диаметре для малоинвазивного лечения. Из-за редкой частоты встречаемости рака в кисте молочной железы требовалось изменение алгоритма междисциплинарного взаимодействия в виде формирования горизонтальных межврачебных связей для выявления большего количества пациентов с данной патологией. Дополнительно к стандартному алгоритму обследования были включены проведение компрессионной эластографии, эластографии сдвиговой волны. Включение пациентов в группу производилось только после получения письменного информированного согласия на обследование и лечение.

Критериями включения в данную группу пациенток с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы служили: наличие кисты с пристеночными разрастаниями. Критериями отбора больных для малоинвазивного лечения

(интерстициальная лазерная фотокоагуляция, склеротерапия 96% - раствором этанола, склеротерапия озоно-кислородной смесью) служили: наличие кист диаметром 15 мм и более, отсутствие пристеночных внутрикистозных разрастаний, атипичных клеток и выраженной пролиферации эпителиальной выстилки в содержимом кистозной полости, отсутствие заболеваний крови, системных и хронических заболеваний в стадии обострения.

2. Контрольная группа (n=59) - пациентки, которые были обследованы и пролечены по поводу внутрикистозного рака молочной железы в период с 2010 по 2015 годы на базе Смоленского областного онкологического клинического диспансера. Анализировались первичные документы — амбулаторные карты и истории болезни женщин.

Критериями включения в данную группу служили: наличие морфологически верифицированного рака в кисте молочной железы. В данной популяции пациентов проводился анализ эффективности предоперационной диагностики в выявлении внутрикистозного рака.

Таблица №1
(n=212)

Распределение больных по нозологическим формам, полу, возрасту

Группы больных	Средний возраст	Пол – женщины		Диагноз (Абс., %)		
		Абс.	%	Рак в кисте	2хстор. ДФКМ	Киста
1 группа – основная, n=153	50,19±10,465	153	72,2%	67 (43,8%)	59 (38,6%)	27 (17,6%)
2 группа – контрольная, n=59	52,41±10,321.	59	27,8%	59 (100%)	-	-
Всего	51,31±10,393	212	100%	126 (59,4%)	59 (38,6%)	27 (17,6%)

Пациенткам основной группы было выполнено комплексное обследование: пальпация молочных желез и региональных лимфатических узлов, УЗИ молочных желез и зон регионального метастазирования в В-режиме, ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны, маммография, ТАПБ, трепанобиопсия (при диаметре внутрикистозного компонента более 15 мм), определение уровня онкомаркера СА 15-3. С учетом редкости частоты внутрикистозного рака молочной железы, мы предложили новый алгоритм диагностического поиска, подразумевающий горизонтальную систему интеграции специалистов, отличающуюся от классической вертикальной тем, что мы получали сразу 3 потока пациентов, направленные гинекологами, рентгенологами и врачами ультразвуковой диагностики (рисунок 1).

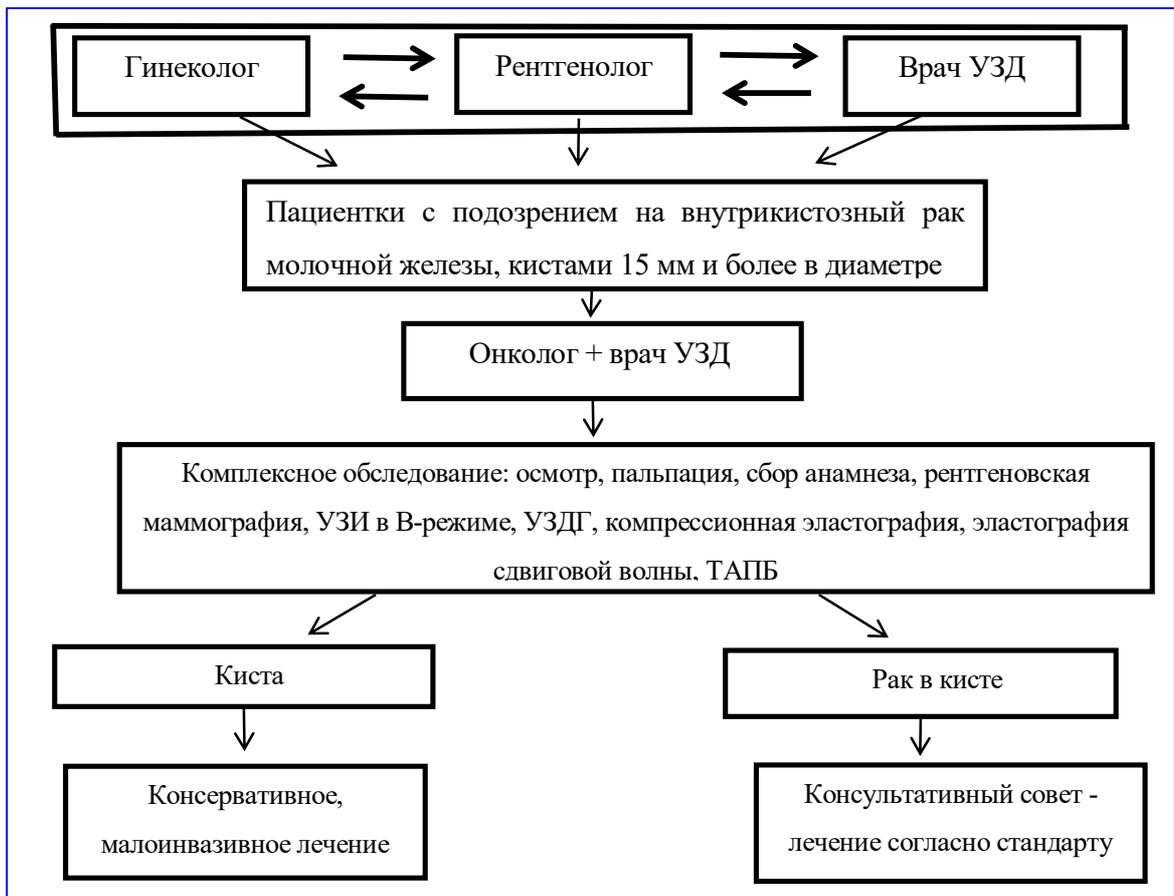


Рисунок 1. Дизайн исследования. Горизонтальное междисциплинарное взаимодействие специалистов по выявлению внутрикистозного рака молочной железы.

Использование нами нового алгоритма диагностического поиска (рис. 1) с междисциплинарным взаимодействием специалистов на протяжении 5 лет позволило повысить выявляемость рака в кисте молочной железы до 2,6% по сравнению с выявляемостью с 2010 по 2015 годы в Смоленской области, которая составила 2,1%.

2.1.1. Анализ ретроспективной группы пациенток

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 59 пациенток с внутрикистозным раком молочной железы, проходивших лечение в Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере с 2010 по 2015 годы.

Средний возраст больных составил $52,41 \pm 10,321$. Среди данной группы пациенток поражение правой и левой молочных желез встречалось примерно с одинаковой частотой (таблица 2).

Таблица № 2
(n=59)

Локализация опухоли молочной железы (левая/правая) у пациенток ретроспективной группы

Топография	Кол-во случаев, %	Кол-во случаев, абс.
Левая молочная железа	47,5%	28
Правая молочная железа	52,5%	31
Общий итог	100,00%	59

В большинстве случаев опухоль локализовалась в верхне-наружных

квадрантах. На долю данной локализации приходилось 47,45%. Частота поражения нижне - внутреннего квадранта составила 8,47%, нижне-наружного - 10,17%, субареолярной области - 11,86%. Верхне-внутренний, границы нижних и наружных квадрантов поражались одинаково часто - в 6,78% случаев. Наиболее редко опухоль находилась на границе верхних квадрантов - 1,71% больных, поражения границы внутренних квадрантов среди данной группы пациенток не выявлено (таблица 3).

Проанализирован репродуктивный статус пациенток данной группы, а именно менструальная функция и количество родов в анамнезе. Большинство женщин находилось в менопаузе - 72,8% (n=43) (таблица 4). У 49,2% пациенток (n=29) роды в анамнезе отсутствовали, у 45,7% (n=27) были 1 роды, у 5,1% (n=3) - более 2 родов (таблица 5).

Таблица № 3
(n=59)

Локализация опухоли молочной железы у пациенток ретроспективной группы

Локализация очагового образования	Кол-во случаев, %	Кол-во случаев, абс.
ВНК	47,45%	28
ВВК	6,78%	4
НВК	8,47%	5
ННК	10,17%	6
Субареолярно	11,86%	7
Граница верхних квадрантов	1,71%	1
Граница нижних квадрантов	6,78%	4
Граница внутренних квадрантов	0%	0
Граница наружных кв.	6,78%	4
Общий итог	100%	59

Таблица № 4
(n=59)

Менструальная функция женщин ретроспективной группы

Менструальная функция	Кол-во случаев, %	Кол-во случаев, абс.
Менопауза	72,8%	43
Отсутствие менопаузы	27,2%	16
Общий итог	100%	59

Таблица № 5
(n=59)

Особенности гинекологического анамнеза пациенток ретроспективной группы

	Кол-во случаев, %	Кол-во случаев, абс.
Роды отсутствовали	49,2%	29
1 роды	45,7%	27
Более 2ух родов	5,1%	3
Общий итог	100%	59

Среди пациенток данной группы наиболее часто встречались ранние стадии заболевания. T1N0M0 st 1A была обнаружена у большинства пациенток, а именно – 64,41% (n=38), T2N0M0 st 2A - у 22,03% (n=13), TisN0M0 st 0 - у 3,39% (n=2), T1N1M0 st 2A - у 5,08% (n=3), T2N1M0 st 2B - у 3,39% (n=2). Реже встречалась распространенность опухоли, соответствующая T3N0M0 st 2B - 1,7% (n=1), новообразования больших размеров в данной группе больных не встречались

(таблица 6, рисунок 2).

Таблица № 6
(n=59)

Распространенность опухоли по системе TNM в ретроспективной группе

Стадии рака в кисте молочной железы	Кол-во пациентов, %	Кол-во пациентов, абс.
TisN0M0 st 0	3,39%	2
T1N0M0 st1A	64,41%	38
T2N0M0 st 2A	22,03%	13
T1N1M0 st 2A	5,08%	3
T2N1M0 st 2B	3,39%	2
T3N0M0 st 2B	1,7%	1
Общий итог	100.00%	59

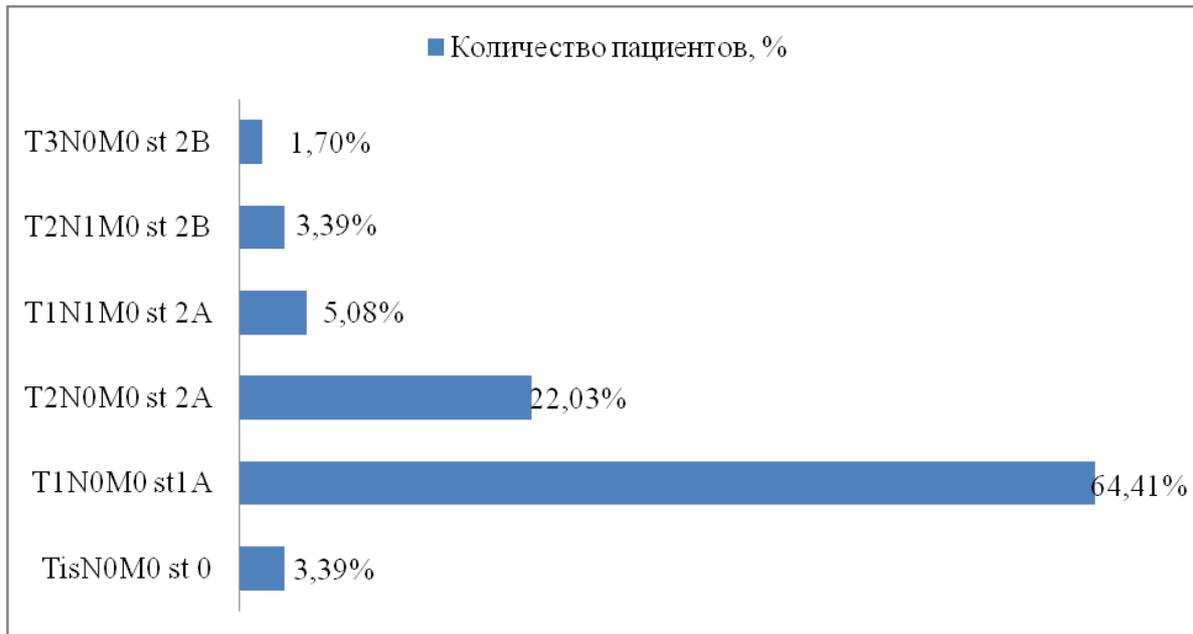


Рисунок 2. Распределение пациентов ретроспективной группы по стадиям

После хирургического лечения было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли. Распределение пациенток по биологическим подтипам представлено на рисунке 3. Чаще встречался люминальный А тип опухоли – в 61,02% случаев (n=36), реже – базальноподобный – у 6,78% женщин (n=4).



Рисунок 3. Распределение пациенток ретроспективной группы по биологическим

подтипам

2.1.2. Анализ проспективной группы пациенток

В проспективную группу включены 153 пациентки, которым было проведено комплексное обследование, включающее в себя помимо стандартных методов диагностики компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны. После мультипараметрического обследования больные подразделялись на три группы в зависимости от диагноза. У 67 пациенток обнаружен рак в кисте, у 86 – кистозная форма ФКМ. Пациентки из последней группы подразделялись на две: единичная киста молочной железы и двухсторонняя диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента (ДФКМ). Распределение пациенток проспективной группы по диагнозам представлено на рисунке 4.

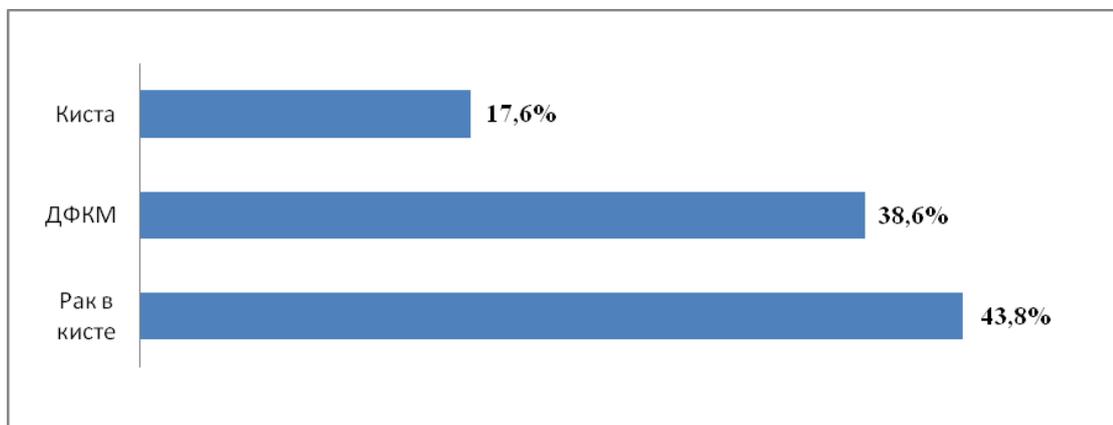


Рисунок 4. Взаимосвязь между диагнозом и количеством пациенток

5 пациенток были исключены нами из проспективной группы в связи с обнаружением при комплексном обследовании пристеночных разрастаний без признаков злокачественности. Данная группа женщин была направлена на хирургическое лечение (секторальная резекция). У всех 5 пациенток по результатам гистологического исследования операционного материала - цистадеопапиллома.

Возраст пациенток проспективной группы варьировал от 20 до 68 лет. Распределение пациенток по возрастну на момент обследования представлено в таблице 7.

Средний возраст у пациенток с ДФКМ с преобладанием кистозного компонента составил $45,25 \pm 9,961$, с единичными кистами молочной железы - $37,93 \pm 11,780$, с внутрикистозным раком - $54,86 \pm 6,802$.

Таблица № 7
(n=153)

Возраст пациенток проспективной группы на момент исследования

	Общая группа пациентов	2-х стор. ДФКМ с преобладанием кистозного компонента;	Киста молочной железы (единичная)	Рак в кисте
Счет	153	59	27	67
Среднее \pm СКО	$50,19 \pm 10,465$	$45,25 \pm 9,961$	$37,93 \pm 11,780$	$54,86 \pm 6,802$
Медиана	51	45	36	54
Мода	49	57	49	56
Минимум	20	23	20	41
Максимум	68	67	64	68
Уровень надежности (95,0%)	1,39	2,60	4,66	1,17

Среди пациенток проспективной группы наиболее часто наблюдалось поражение левой молочной железы, что отражено в таблице 8.

Таблица № 8

(n=153)

Локализация опухоли молочной железы (левая/правая) у пациенток
проспективной группы

Топография локализации кист	Кол-во случаев, %	Кол-во случаев, абс.
Левая молочная железа	45,66%	70
Правая молочная железа	33,33%	51
2-х сторонняя локализация кист	21,00%	32
Общий итог	100,00%	153

В большинстве случаев кисты локализовались в верхне-наружном и нижне-внутреннем квадрантах. Частота опухолей данной локализации составила 46,58% в общей группе. Частота поражения верхне-внутреннего и нижне-наружного квадрантов составила 9,59% и 4,11% соответственно. Субареолярная локализация встречалась у 6,39% пациенток. Распределение кист на границах квадрантов встречалось примерно с одинаковой частотой (таблица 9).

Таблица № 9

(n=153)

Локализация опухоли молочной железы у пациенток проспективной групп по
квadrантам

Локализация очагового образования	Кол-во случаев, чел	Кол-во случаев, абс.
ВНК	46,58%	71
ВВК	9,59%	15
НВК	15,53%	24
ННК	4,11%	6
Субареолярно	6,5%	10
Граница верхних квадрантов	5,94%	9
Граница нижних кв.	4,11%	6
Граница внутр. кв.	1,83%	3
Граница наружных кв.	5,94%	9
Общий итог	100,00%	153

Также мы оценивали репродуктивный статус пациенток данной группы. Большинство женщин с внутрикистозным РМЖ находились в менопаузе, что отражено в таблице 10.

Таблица № 10

(n=153)

Менструальная функция пациенток проспективной группы

Основное заболевание	Менопауза	Отсутствие менопаузы	Итого
ДФКМ	10,50%	28,1%	38,6%
Киста (единичная)	2,74%	15,13%	17,6%
Рак в кисте	32,4%	11,4%	43,8%

У 68,09% женщин с раком в анамнезе отсутствовали роды. Среди пациенток с ДФКМ одинаково часто встречались женщины с двумя и более родами, а среди женщин с единичными кистами преобладали пациентки без родов в анамнезе (рисунок 5).

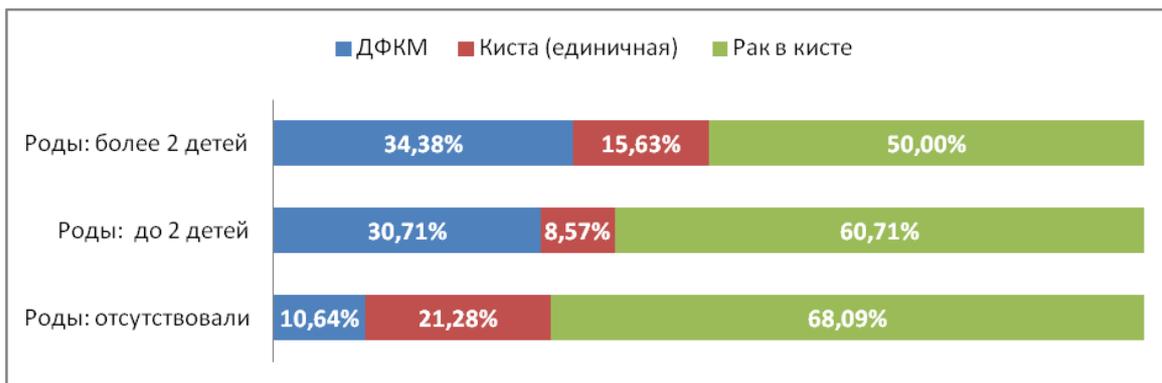


Рисунок 5. Взаимосвязь между репродуктивным состоянием пациенток проспективной группы и диагнозом

67 пациенткам в результате мультипараметрического обследования был поставлен диагноз «Рак в кисте молочной железы». При постановке диагнозов использовалась общепринятая классификация TNM. Наиболее часто встречались st 1A и st 2A (рисунок 4).



Рисунок 6. Распределение по системе TNM пациенток проспективной группы с внутрикистозным раком молочной железы

После хирургического лечения проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленной опухоли. Согласно данным этих исследований определялись биологические подтипы РМЖ. Чаще всего в данной группе пациенток встречался люминальный А тип - в 53,79% случаев, наиболее редко - базальноподобный рак - в 7,58% случаев (таблица 11).

Таблица № 11

(n=153)

Распределение пациенток с внутрикистозным раком молочной железы по стадиям и биологическим подтипам

Биологические подтипы рака молочной железы:	T1N0M0 st1A	T2N0M0 st 2A	T1N1M0 st 2A	T2N1M0 st 2B	TisN0M0 st 0	Общий итог
1 -Люминальный А тип	37,12%	15,91%	0,76%	0%	0%	53,79%
2 - Люминальный В тип	11,36%	6,82%	6,06%	1,52%	0%	25,76%
3 - Her 2 положительный не люминальный	4,55%	0,76%	3,03%	3,03%	1,52%	12,88%
4 – Базальноподобный	0,76%	1,52%	2,27%	0,76%	2,27%	7,58%
Общий итог	53,79%	25,00%	12,12%	5,30%	3,79%	100,00%

2.2. Общая характеристика методов диагностики

Всем 153 пациенткам для установления точного диагноза и определения тактики ведения проводилось комплексное обследование согласно стандартному диагностическому алгоритму:

1. Общеклиническое обследование, включающее в себя опрос, сбор анамнеза, жалоб, осмотр и пальпация молочных желез и зон регионарного лимфооттока.

2. Лабораторные методы диагностики: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, свертывающая система крови, определение группы крови и резус-фактора.

3. Инструментальные методы диагностики: УЗИ молочных желез и зон регионарных лимфатических узлов, рентгеновская маммография (с 39 лет), ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография и эластография сдвиговой волны молочных желез, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинных лимфатических узлов, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография.

4. Морфологическая диагностика: тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем.

В послеоперационном периоде проводились гистологическое и иммуногистохимическое исследования удаленных опухолей молочной железы.

2.2.1. Методики мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез

В рамках данного исследования мы использовали две основные методики ультразвукового исследования: режим «серой шкалы» и цветного доплеровского картирования (ЦДК). Исследование проводилось на ультразвуковых аппаратах Ангиодин СОНО фирмы Биосс (Россия) и НІТАСНІ Preirus (Япония). Для осмотра

молочных желез применялись мультимодальные линейные датчики с частотой от 5,0 до 12,5 МГц.

Исследования выполнялись согласно стандартным требованиям («Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по ультразвуковой диагностике» – Апанасевич В.И., Семиглазов В.В., Е.В. Евсеева, Е.А. Бусько и соавт. – 2018, методические рекомендации «Методика проведения УЗИ молочных желез» – Е.П. Фисенко – 2019, «Ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы» – Е.П. Фисенко, Г.П. Корженкова, А.Н. Сенча – 2019). Пациентка находилась в положении лежа на спине, затем, в процессе исследования, руки отводились вверх за голову. Исследование начиналось с верхне-наружного квадранта правой молочной железы. Ультразвуковой датчик направлялся против часовой стрелки. Далее таким же образом обследовалась левая молочная железа, обращалось внимание на симметричные участки обеих желез. При наличии патологии в одной железе, исследование начиналось со здоровой стороны. В процессе исследования датчик плавно перемещался от периферии к ареоле, далее соску или в обратном направлении (рисунок 7).

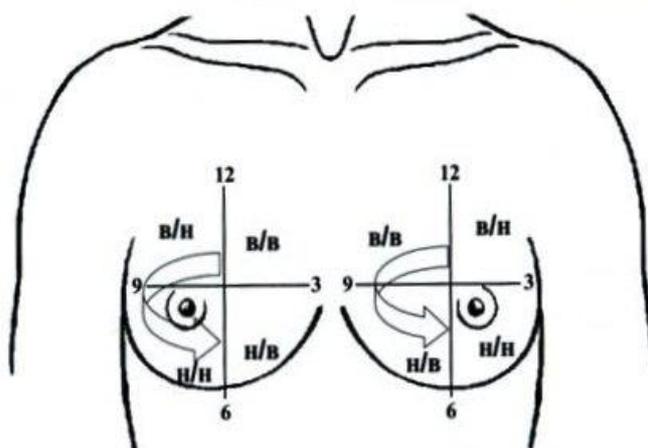


Рисунок 7. Методология ультразвукового исследования молочной железы

На первом этапе оценивались состояние и толщина кожных покровов, включая область ареол и сосков, эхогенность и толщина премаммарной жировой клетчатки, толщину и эхогенность железистой ткани, состояние протоковой системы (диаметр протоков, эхогенность их содержимого, наличие или отсутствие

пристеночных разрастаний), степень выраженности фиброзного компонента, связок Купер, соотношение жирового и железистого компонентов, структура ретромаммарного пространства и прилежащих мышц. Далее проводился осмотр регионарных лимфатических узлов. Исследование аксиллярных областей производилось как в положении лежа на спине, так и на боку с отведенной назад рукой. Условными границами для исследования являлись латеральная граница малой грудной мышцы и латеральный край широчайшей мышцы спины. Датчик перемещали вдоль латерального края большой грудной мышцы. При этом также оценивалась структура лимфатических узлов, расположенных на втором и третьем зубцах зубчатой мышцы.

В процессе исследования применялись датчики с частотой от 7,5 до 12,5 МГц, в зависимости от особенностей структуры молочных желез пациентки, их объема, толщины подкожно-жировой клетчатки.

При обнаружении патологического участка производилось его прицельное исследование, в ходе которого оценивались: размеры, эхогенность, характер внутренних эхосигналов, однородность или неоднородность внутреннего содержимого, контуры образования, его форма, наличие или отсутствие каймы инфильтрации, дорсальной акустической тени, состояние премаммарной клетчатки, связок Купера, кожных покровов и регионарных лимфатических узлов.

В процессе УЗИ определяли наличие питающих сосудистых ножек, локализация которых описывалась по циферблату (рисунок 8).

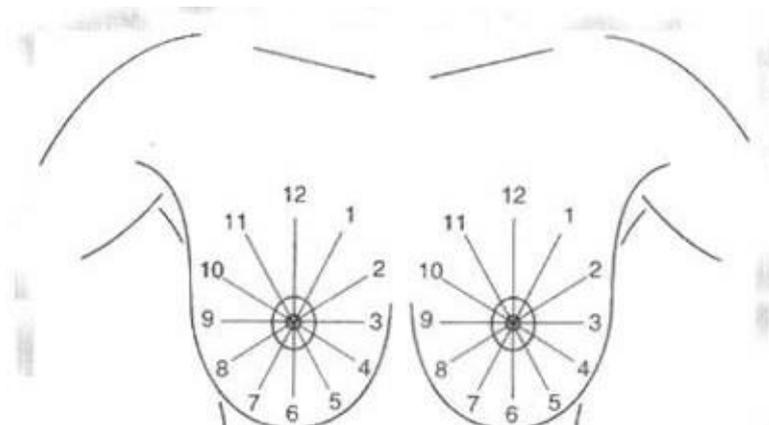


Рисунок 8. Схема для описания питающих ножек очаговых образований молочной железы

Для характеристики изменения кровотока очаговых образований молочной железы мы использовали показатели плотности и количество цветowych пикселей. За основу мы взяли результаты исследования Е.А. Бусько, В.В. Семиглазова и соавт. (2019) по оценке возможностей ультразвуковой доплерографии в определении типа васкуляризации злокачественных и доброкачественных образований молочной железы.

Очаговые образования подразделялись нами в зависимости от степени васкуляризации:

- 1) гиперваскулярные – все очаговое образование покрыто цветными пятнами;
- 2) средней степени васкуляризации – определяется 5-6 интрафокальных цветowych пятен;
- 3) гиповаскулярные – определяется 2-3 цветowych пятна;
- 4) аваскулярные – без цветowych пятен (рисунок 9 А,В).



Рисунок 9А. Ультразвуковое исследование в В-режиме – киста молочной железы

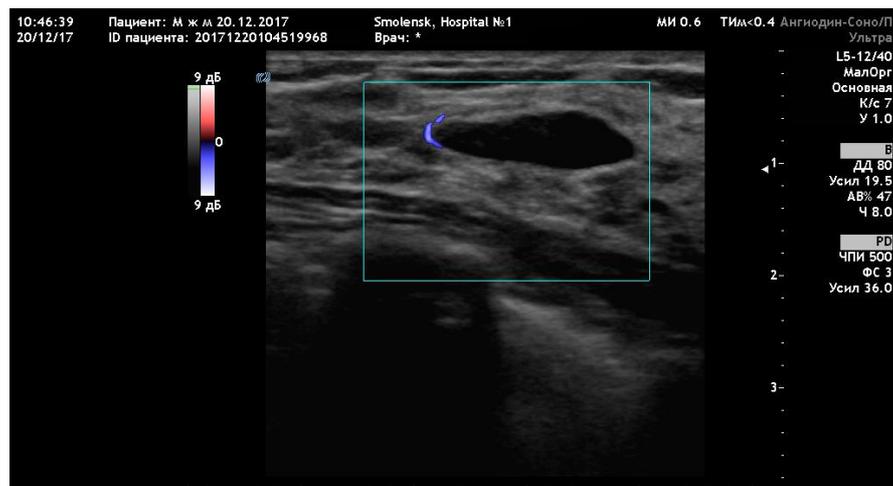


Рисунок 9 В. Режим ультразвуковой доплерографии – аваскулярное образование молочной железы – киста

Основной этап УЗИ заканчивалось проведением ультразвуковой доплерографии и последующей оценкой степени васкуляризации.

Для оценки ультразвуковых изображений нами использовалась классификация BI-RADS (таблица 12).

Таблица № 12

Классификация BI-RADS для интерпретации ультразвуковых изображений,
(Американская коллегия радиологов)

Категории оценки BI-RADS	Рекомендация	Вероятность рака
Категория 0 – требуется дополнительная визуализация	Повторить исследование	Не определена
Категория 1 – нет изменений	Обычное наблюдение	0 %
Категория 2 – доброкачественные изменения	Обычное наблюдение	0 %
Категория 3 – вероятно, доброкачественные изменения	Повторное обследование через короткий интервал времени (6 мес)	0-2%
Категория 4 – подозрение на рак	Биопсия	
Категория 4А	Мало подозрительные изменения	2-10%
Категория 4В	Подозрительные изменения	10-50%
Категория 4С	Крайне подозрительные изменения	50-95%
Категория 5 – характерно для рака	Биопсия	Выше 95%
Категория 6 – подтвержденный биопсией рак	Хирургическое лечение, если показано	Определена

Компрессионная соноэластография и эластография сдвиговой волны

В нашей работе для оценки степени эластичности кист молочных желез и внутрикистозного рака использовались две методики: компрессионная соноэластография и эластография сдвиговой волны.

При проведении исследования мы использовали рекомендации по стандартизированной методике эластографии молочной железы.

Исследование проводилось в стандартной позиции пациентки - положение супинации с заведенными за голову руками, при необходимости осмотр проводился на боку. Обязательными звеньями методики проведения компрессионной эластографии было соблюдение правила «перпендикулярности», а именно – плоскость сканирования должна находиться под прямым углом к плоскости исследования. Также должно соблюдаться правило «параллельности» - плоскость поверхности датчика должна быть параллельна плоскости исследования.

Далее осуществлялась ритмичная компрессия с амплитудой около 1 мм и частотой около 2 движений в секунду. В последующем определялся размер патологического очага и производились измерения при замороженном окне в режиме эластографии. С этой целью нами выделялись два участка – внутри очагового образования и участка жировой ткани («референтной ткани») вне очага). При этом размер очагового образования не должен быть более 30% от размера зоны интереса в режиме компрессионной эластографии и не должно быть участков без цветовой кодировки. Данные области кодируются символами «А» и «В» в процентах.

По данным Бусько Е.А. (2018), значение коэффициента жесткости более 4,0 повышает вероятность выявления злокачественных образований молочной железы.

Соотношение показателей А/В определяет коэффициент жесткости - Strain Ratio. При злокачественных опухолях молочных желез SR-коэффициент составляет 3,6 – 79(рисунок 10, 11, 12).

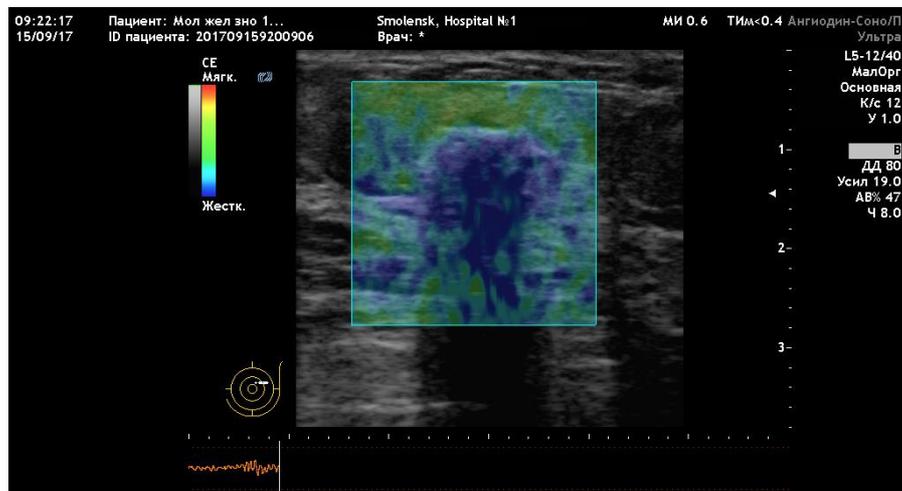


Рисунок 10. Режим компрессионной эластографии (SE) – эластограмма внутрикистозного рака молочной железы. Опухоль занимает почти весь объем кистозной полости



Рисунок 11. Режим компрессионной эластографии (SE) – эластограмма внутрикистозного рака молочной железы. Опухоль занимает 1/6 объема кисты.

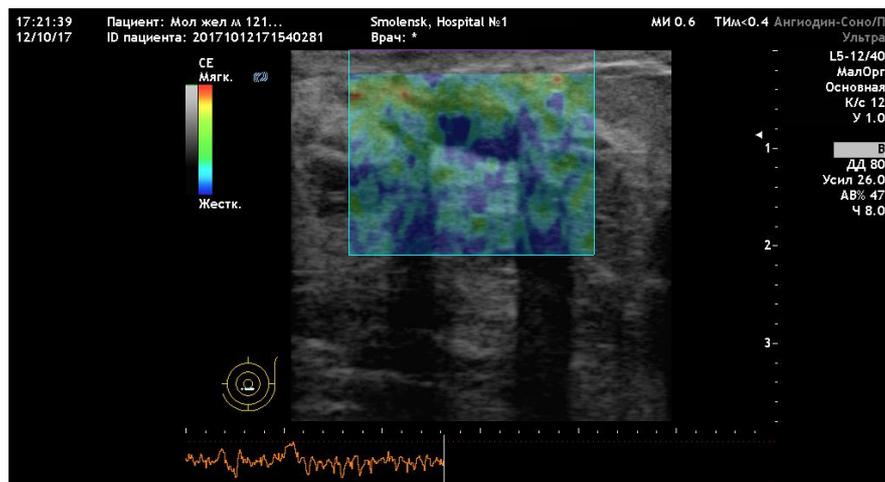


Рисунок 12. Режим компрессионной эластографии (SE) – эластограмма внутрикистозного рака молочной железы. Опухоль занимает 1/3 объема кисты.

Стандартизированная методика компрессионной эластографии (Борсуков А.В. – «Рекомендации 2016-2017 по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии») включает в себя последовательность нескольких этапов обследования, которой мы придерживались в рамках данного исследования:

1 этап: В-режим. Выявление образования молочной железы – выбор режима визуализации, при котором возможно определить наибольший размер очага, оценить его эхоструктуру и его взаимоотношение с окружающими тканями (рисунок 13).

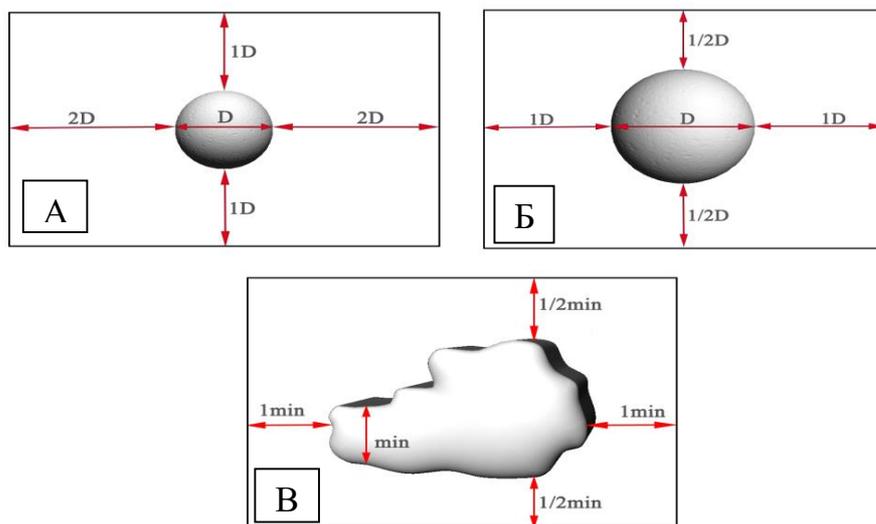


Рисунок 13. Схема оптимального расположения очагового образования на экране для его изучения при соноэластографии, где А - для очагов диаметром 5-20 мм (D- диаметр очагового образования), Б - для очагов диаметром 20-50 мм, В - для очаговых образований неправильной формы (min-минимальный размер очага)

2 этап: Strain-эластография.

А) Восстановление изображения в серошкальном режиме

Б) Синхронизация компрессии датчиком со шкалой допустимых движений strain-эластографии с разверткой по времени (одна из них располагается под режимами сканирования, изображается в виде графика, имеет катокроту и анакроту; другая расположена слева от “окна” эластографического изображения и отображает интенсивность давления датчиком на тканевые структуры или органы)

В) Определение корректного соотношения двух шкал эластографии: по интенсивности давления

- слева от “окна эластограммы, и с разверткой по времени и интенсивности компрессии – в нижней части экрана

Г) Оценка изображения в активном “окне” strain-эластографии с выбором оптимального режима: интенсивность передачи цветов, контрастность эластограммы и ее яркость (при неудовлетворенности картине по вышеперечисленным параметрам 2 этап повторяется сначала: фаза 2а-2б-2в-2г).

3 этап: Проведение измерений:

А) Сравнительные размеры очага в В-режиме и режиме strain-эластографии (2 размера в мм)

Б) Характеристика жесткости очага в зависимости от выбранной качественной шкалы оценки изображений (предпочтительно Ueno E., Tsykubo 2006) (рисунок 14).

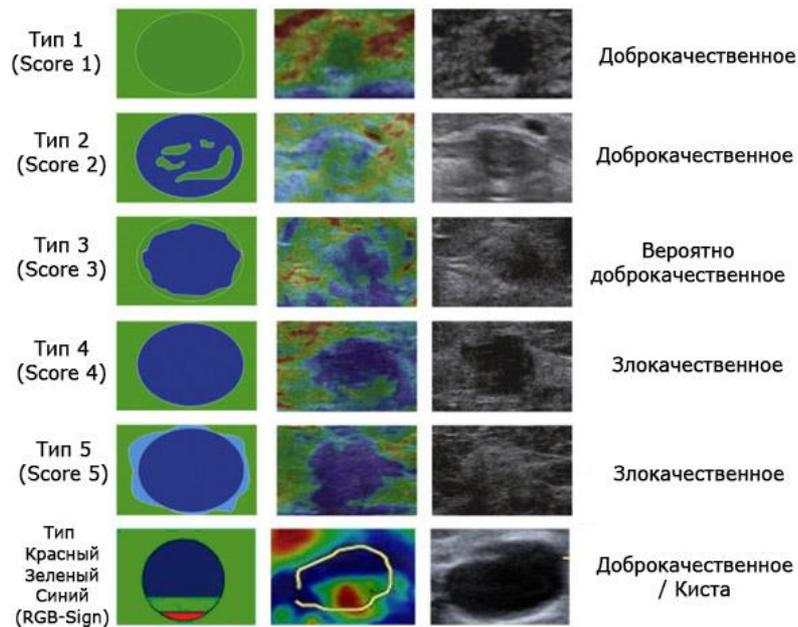


Рисунок 14. Типы эластографических изображений по Уено Е. с интерпретацией эластограмм

В) Оценка распределения однородности/неоднородности жесткости в очаговом образовании по зонам:

- 1) центр-периферия;
- 2) в процентах от общей площади;
- 3) распределение зон неоднородной жесткости с локализацией по режиму циферблата.

Г) Сравнение показателей жесткости:

- 1) очаг-перифокальные зоны (не менее 4-х точек)
- 2) очаг-отдаленные зоны органа (сравнение с 3-мя или более)
- 3) очаг-другой орган, являющийся зоной сравнения с органом, где локализуется очаг (при клинической необходимости)

4 этап: Strain-эластография: проведение полуколичественной оценки

А) Информационный блок “очаг-окружающие ткани органа (рисунок 15).

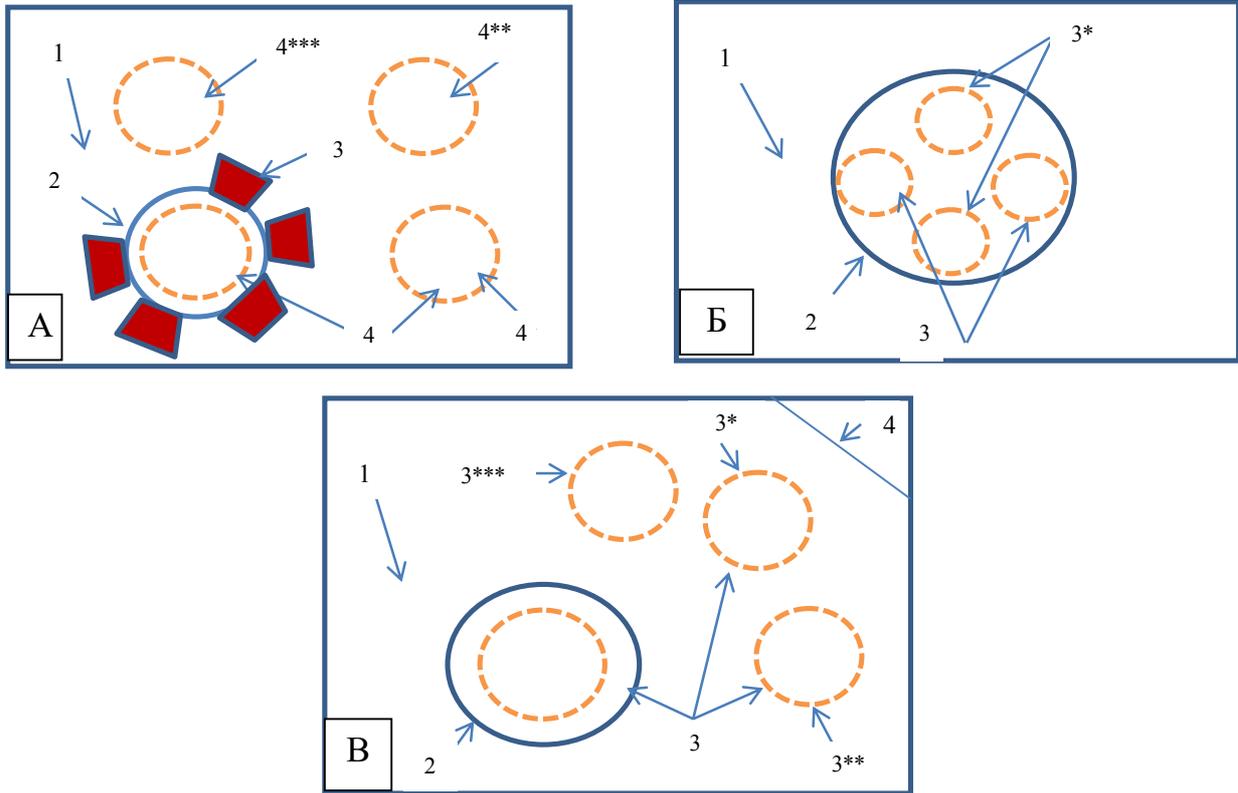


Рисунок 15. Схема strain-эластографии: проведение полуколичественной оценки сравнения двух зон по эластичности в условных единицах:

А – «очаг – окружающие ткани органа» (1 – исследуемый орган, 2 – очаг, 3 – перифокальная зона, 4 – зона SR-эллипс, 4* – локализация более предпочтительна, 4** – возможная локализация контрольной зоны, 4*** – нежелательная локализация контрольной зоны);

Б – «эластометрия очага» (1 – исследуемый орган, 2 – очаг, 3 – зона SR-эллипс, 3* – нежелательна локализация контрольной зоны);

В – «очаг – окружающие ткани вне органа» (1 – исследуемый орган, 2 – очаг, 3 – зона SR-эллипс, 3* – возможная локализация контрольной зоны, 3** – оптимальная локализация контрольной зоны, 3*** – нежелательная локализация контрольной зоны, 4 – окружающие ткани).

Б) Информационный блок “ эластометрия очага”

(в режиме SR выбирается программа “SR-ellips” или “SR-trace” и фиксируется стандартизированные по форме и размеру зоны внутри очага (1 вариант) или обводятся в ручном режиме зоны интереса так же внутри очага (2 вариант); в этих зонах сравниваются максимально различимые по эластичности участки. Количество

зон интереса в очаге в зависимости от эластографической картины очага)

В) Информационный блок “очаг-окружающие ткани вне органа”

(в режиме SR выбирается программа “SR-ellips” и фиксируется стандартный по форме и размерам поля измерения в виде круга (эллипса) в проекции очага и участка ткани вне органа, предпочтительно – участок жировой ткани).

Примечание к 1- 4 этапам:

1) Эластографическая карта очага: выделение цветом различных зон в зависимости от эластичности, отличающихся по цветовому кодированию на границе не менее 2-х тонов.

2) Для пользователей качественной шкалой компрессионной эластографии - красное – жесткое, а синее – мягкое и с другой шкалой синее-жесткое, а красное-мягкое, имеется режим Strain Map1, где можно выбрать шкалу цветокодирования с учетом предпочтений врача-специалиста.

3) Перифокальная зона-зона вокруг очага толщиной от 1/4 до 1/2 радиуса очага.

4) При наличии в приборе двух типов эластографии, необходимо наряду с определением коэффициента SR, проводить и количественную оценку сравниваемых участков с внесением полученных данных еще и в кПа или м/с.

Далее, после компрессионной эластографии (рисунок 16), нами проводилась эластография сдвиговой волны, при которой мы определили коэффициент эластичности очага в кПа (рисунок 17). По данным Chang, Moon et al. 2011, средние значения эластичности выше в злокачественных новообразованиях (153 ± 58 кПа), чем в доброкачественных (46 ± 43 кПа), оптимальное пороговое значение при этом 80 кПа.

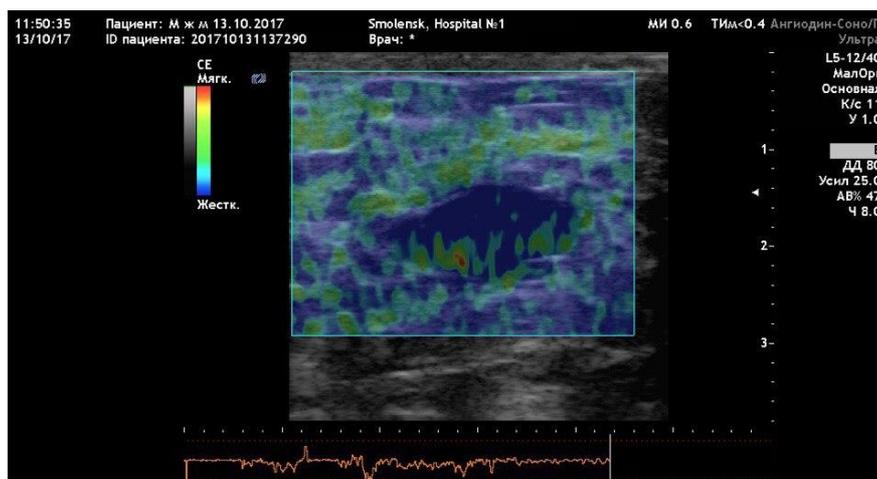


Рисунок 16. Режим компрессионной эластографии (SE) – киста молочной железы

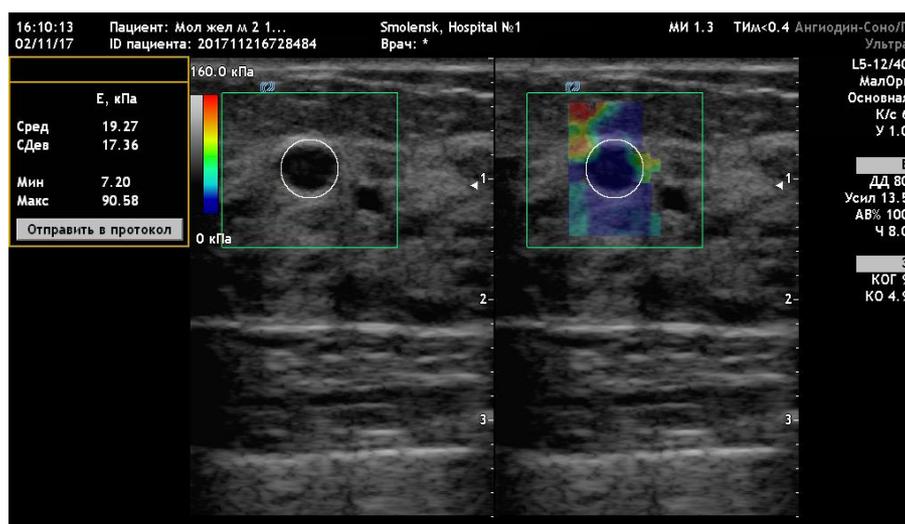


Рисунок 17. Режим эластографии сдвиговых волн (2DSWE) - киста молочной железы

2.2.2. Референтные методы диагностики: рентгеновская маммография и магнитно-резонансная томография

Всем пациенткам проспективной группы с наличие пристеночного внутрикистозного компонента вне зависимости от возраста проводилась рентгеновская маммография. Исследование выполнено на цифровом рентгеновском

маммографе DIAGNOST UC MAMMOMAT 3000 Nova.

Исследование проводилось в краниокаудальной и косой проекциях. Косая проекция производилась под углом 45 градусов и позволяла отображать ткань молочных желез в наибольшем объеме для одновременной визуализации лимфатических узлов и подмышечного отростка. Вне зависимости от локализации патологического образования, исследование выполнялось с обеих сторон.

При анализе маммограмм мы оценивали: характеристики очагового образования (его размеры, диаметр внутрикистозного компонента, локализацию, контуры, плотность, наличие или отсутствие микрокальцинатов, связь с окружающими тканями), состояние кожных покровов, подкожно-жировой клетчатки, ткани молочных желез, наличие мультицентричности или мультифокальности, характеристики региональных лимфатических узлов (рисунок 18).



Рисунок 18. Киста молочной железы на маммограмме – указана стрелкой

Для описания рентгеновских маммограмм также, как и при интерпретации эхограмм, используется шкала BI-RADS.

У 3 пациенток с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы с высокой маммографической плотностью молочных желез выполнена магнитно-

резонансная томография. Оценивались все те же характеристики, что и при рентгеновской маммографии, МР-сигнал. Исследование проводилось на 1,5 Тесла магнитно-резонансном томографе с использованием специальных катушек для молочных желез. Кисты молочных желез лучше визуализировались в режиме жироподавления (рисунок 19, 20, 21).



Рисунок 19. МРТ молочных желез, T1 – режим. Очаговое образование левой молочной железы, категория BI-RADS – 4a (рак в кисте молочной железы, занимающий практически весь объем кистозной полости)



Рисунок 20. МРТ молочных желез, T1 - режим. Очаговое образование левой молочной железы, категория BI-RADS – 4a (рак в кисте молочной железы, занимающий практически весь объем кистозной полости)

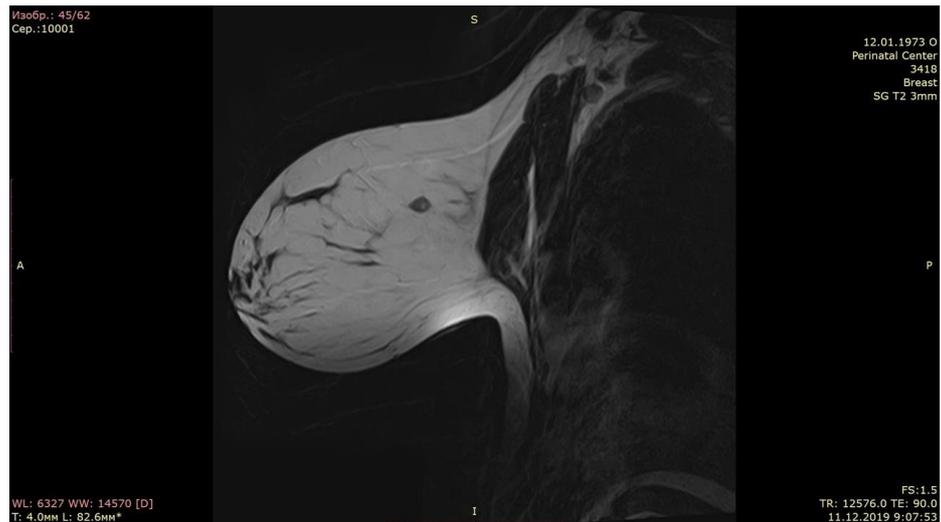


Рисунок 21. МРТ молочных желез, T2 – режим. Очаговое образование левой молочной железы, категория BI-RADS – 4a (рак в кисте молочной железы, занимающий практически весь объем кистозной полости)

2.2.3. Морфологическая верификация диагноза: трепан-биопсия и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

При кистах с внутрикистозным компонентом диаметром более 1,5 см нами производилась трепан-биопсия под ультразвуковым контролем.

Перед манипуляцией проводилась обработка кожи над предполагаемым очаговым образованием раствором антисептика. Затем осуществлялась анестезия кожи и глубоких тканевых структур 0,5% раствором новокаина или 1% раствором лидокаина. Далее на длину 5 мм при помощи скальпеля производился разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки. Обтуратор срезающей иглы полностью подтигивался

на себя таким образом, чтобы закрыть окно для взятия биоптата (рисунок 22). Затем под ультразвуковым контролем биопсийная игла вводилась непосредственно в пристеночный компонент кистозной полости таким образом, чтобы окно для взятия биоптата находилось внутри солидного образования (рисунок 23 – А). Далее мы подтягивали к себе Т-образную канюлю для того, чтобы открыть окно для взятия образца, после чего подтягивали вперед канюлю, надвигая ее на obturator для отсечения ткани, пролабировавшей. Затем игла извлекалась из зоны интереса с надвинутой на obturator канюлей (рисунок 23 – Б, 23 – В). Продвигая obturator, мы открывали окно для взятия материала и производили забор ткани для гистологического исследования с целью морфологической верификации диагноза. Полученный препарат помещался в 10% растворе формалина. На завершающем этапе накладывалась стерильная повязка на область манипуляции.

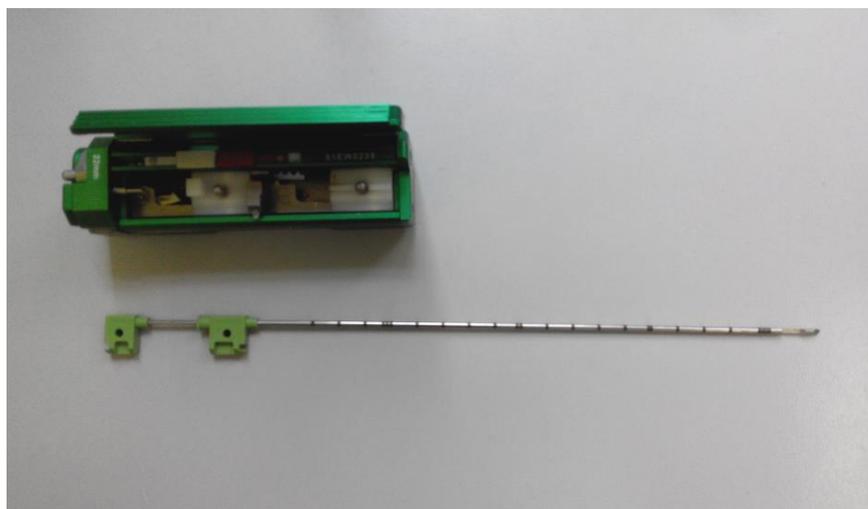


Рисунок 22. Вид автоматического пистолета в разобранном состоянии с иглой G16 для трепан-биопсии

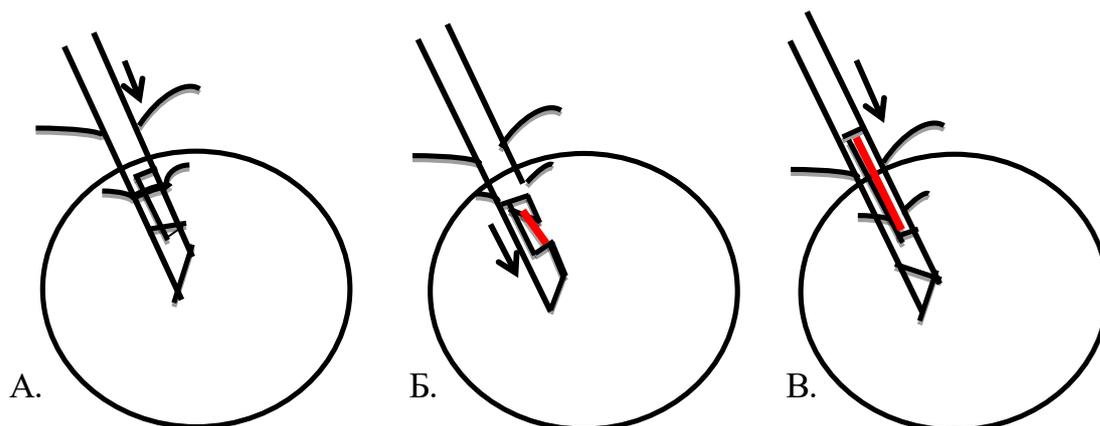


Рисунок 23. Трепан-биопсия иглой в полу- или автоматическом режиме. А – введение иглы в очаг. Б – выдвижение стилет-мандрена, стрелкой показано пролабирование ткани в виде цилиндра в специальную выемку в мандрене, В – обратное движение стилет-мандрена внутри иглы (указано стрелкой) с наличием ткани молочной железы для гистологического исследования (столбик ткани около 20*1,6 мм)

Наличие режущей иглы позволяет отрезать пролабиранный фрагмент ткани молочной железы и без препятствий убрать мандрен с тканью внутрь иглы.

При тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, которая выполнялась всем пациенткам, на первом этапе манипуляции нами производилась обработка поверхности кожи антисептиком.

Анестезия в рамках данного исследования не применялась. Мы использовали шприц объемом 20 мл и иглу диаметром 22G. Далее под ультразвуковым контролем мы находили очаговое образование, после чего игла вводилась в кистозную полость, аспирировалось ее содержимое для последующего цитологического исследования. При наличии пристеночных разрастаний игла вводилась в солидный компонент и далее производилась аспирация материала. Перед удалением иглы поршень шприца отпускался, затем она извлекалась, а место пункции прижималось марлевым шариком на 3-5 минут (среднее время свертываемости крови).

Затем содержимое шприца (внутрикистозная жидкость) переливалось в пробирку и отправлялось на центрифугирование и цитологическое исследование.

Полученные препараты окрашивались по Романовскому или Паппенгейму и

изучались в световом микроскопе.

Однако вышеописанная традиционная методика исследования содержимого кисты с подозрением на рак в кисте имеет 2 недостатка:

1) в жидкостном содержимом кистозной полости не всегда присутствуют атипичные клетки.

2) пункция пристеночного компонента часто малоэффективна, так как попадание в зону интереса затруднено при его диаметре менее 5 мм.

2.3. Малоинвазивный способ верификации рака в кисте под ультразвуковой навигацией

В связи с наличием существенных недостатков у традиционного способа ТАПБ мы предложили новый способ получения материала для цитологической диагностики рака в кисте молочной железы. Сущность его заключается в том, что перед аспирацией содержимого в полость кисты вводится озон, который является сильным оксидантом и быстро некротизирует наружный слой пристеночного образования, тем самым, увеличивая его хрупкость и степень фрагментации, что повышает вероятность обнаружения в жидкости атипичных клеток.

Предлагаемый способ осуществляется следующим способом:

На 1 этапе мы выполняли ультразвуковое исследование для выявления в ткани молочной железы кисты с пристеночным компонентом. Затем, под ультразвуковым контролем осуществлялась пункция с аспирацией половины содержимого кисты, после чего вводилась озono-кислородная смесь с концентрацией 5 мкг/мл, дающей частичный некроз поверхностного слоя пристеночного компонента (рисунок 24, 25, 26, 27).



Рисунок 24. Фиксация ультразвукового датчика над очаговым образованием и введение пункционной иглы в кистозную полость под ультразвуковым контролем

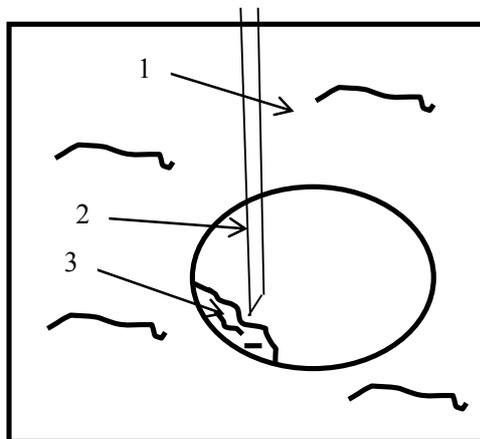


Рисунок 25. Введение иглы в полость кисты с пристеночным компонентом, где 1 – ткань молочной железы, 2 – пункционная игла в полости кисты, 3 – пристеночный солидный компонент. Ультразвуковое исследование в В-режиме – стрелкой указан кончик пункционной иглы в полости кисты

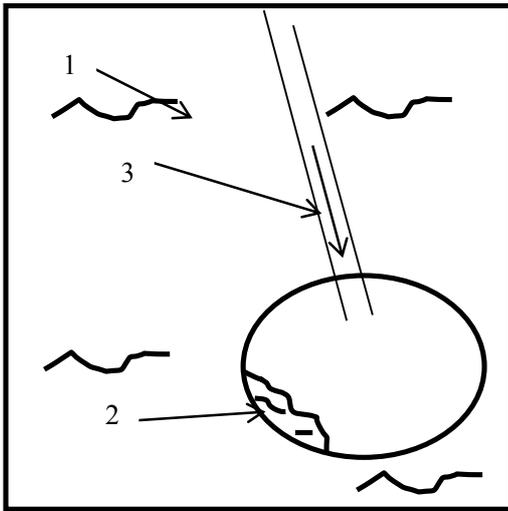


Рисунок 26. Введение в полость кисты озono-кислородной смеси, где 1 – ткань молочной железы, 2 – пристеночный внутрикистозный компонент, 3 – введение озono-кислородной смеси через пункционную иглу

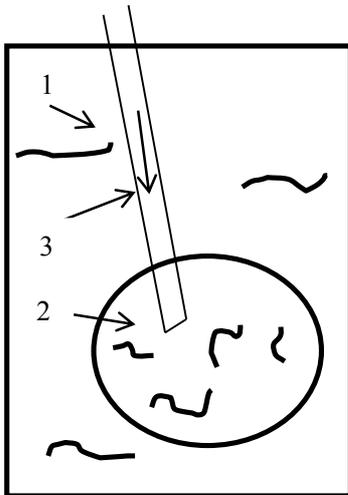


Рисунок 27. Введение озono-кислородной смеси в полость кисты, где 1 – ткань молочной железы, 2 – содержимое кистозной полости, 3 – водимая через пункционную иглу озono-кислородная смесь. Ультразвуковое исследование в В-режиме – стрелкой указан кончик иглы. Объем кисты уменьшен в результате удаления половины содержимого кистозной полости. После введения озono-кислородной смеси в полости кисты перестает визуализироваться солидный пристеночный компонент

Затем, через 1 минуту мы удаляли содержимое кисты (рисунок 28).



Рисунок 28. Эвакуированное содержимое кистозных полостей

На 2 этапе вводилось избыточное количество физиологического раствора в количестве 150% от исходного объема содержимого кисты, что приводило к формированию турбулентного потока жидкости, отрывающего некротизированную поверхность пристеночного компонента, благодаря чему в последующем в аспирате обнаруживались неизмененные атипичные клетки (рисунок 29).



Рисунок 29. 2 этап. Введение физиологического раствора в кистозную полость. Ультразвуковое исследование в В-режиме – стрелкой указан кончик иглы в момент

введения физиологического раствора. Определяется постепенное увеличение объема кистозной полости с хаотическим движением эхо-сигналов

На 3 этапе весь объем содержимого кисты эвакуировался (рисунок 30).



Рисунок 30. Эвакуация содержимого кистозной полости с физиологическим раствором, где 1 – ткань молочной железы, 2 - эвакуированное содержимое кисты, 3 – уменьшенная в объеме кистозная полость с оторвавшимися от пристеночного компонента атипичными клетками. Ультразвуковое исследование в В-режиме – стрелкой указана стенка спавшейся кисты, пункционная игла не визуализируется

Из аспирата после центрифугирования изготавливались цитологические препараты, которые изучались при световой микроскопии.

Предложенная нами методика направлена на повышение информативности тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии.

2.4. Методы малоинвазивного лечения кист молочной железы

В рамках данного исследования нами проведено комплексное мультипараметрическое обследование 89 пациенток с кистозной формой мастопатии. Мы использовали три метода малоинвазивного лечения кист: склеротерапия 96% раствором этанола, склеротерапия озоно-кислородной смесью и интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ). Пациенткам с наличием

признаков воспаления в содержимом кистозной полости проводилась озонотерапия, остальным пациенткам метод лечения выбирался случайным образом. Распределение женщин по методу проведенного лечения представлено в таблице 13.

Таблица № 13

(n=86)

Распределение пациенток в зависимости от способа малоинвазивного лечения
кист

Способ лечения	Кол-во пациенток, %	Кол-во пациенток, абс.
Склеротерапия озоно-кислородной смесью	43,02%	37
ИЛФ	38,37%	33
Склеротерапия 96% - раствором этанола	18,60%	16
Общий итог	100,00%	86

Малонвазивное лечение проводилось под ультразвуковым контролем.

Далее, через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев нами оценивались результаты проведенного лечения с использованием того же диагностического комплекса, что и в дооперационном периоде.

Мы оценивали эффективность каждого из методов малоинвазивного лечения полуколичественно с учетом балльной стандартизированной оценки данных анализа, инструментальной мультимодальной семиотики, а также данных цитологического описания аспирата из кистозной полости (таблица 14). Данный подход основан на докторской диссертации Борсукова А.В. (Докторская диссертация на тему "Диагностика очаговых поражений органов брюшной полости, забрюшинного пространства и методологические основы их терапии под ультразвуковым контролем"), а также данных из учебно-методического пособия «Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной

клинической практике» (под редакцией Борсукова А.В. и Шолохова В.Н., 2009г.)

Таблица № 14

Персонафицированная балльная система оценки результатов обследования для выбора метода миниинвазивного лечения кист молочной железы

Результаты обследования	Количество баллов
Диаметр кист 15-20 мм	1 бл.
Диаметр кист более 20 мм	2 бл.
Однородность кист в режиме SE	2 бл.
Неоднородность кист в режиме SE	4 бл.
Признаки воспаления по данным ТАПБ отсутствуют	1 бл.
Признаки воспаления по данным ТАПБ присутствуют	3 бл.
Низкая клеточность по данным ТАПБ	1 бл.
Умеренная клеточность по данным ТАПБ	3 бл.
Клетки эпителиальной выстилки по данным ТАПБ не определяются	1 бл.
Клетки эпителиальной выстилки по данным ТАПБ – с умеренной пролиферацией	2 бл.
Уровень СА 15-3 до 15 ЕД/мл	1 бл.
Уровень СА 15-3 более 15 ЕД/мл	2 бл.

2.4.1. Склеротерапия 96% - раствором этилового спирта

Данное лечение проведено нами у 16 пациенток. Механизм действия этанола заключается в его возможности вызывать асептическое воспаление стенок кистозной полости и приводить к последующему их склеиванию.

Данный метод малоинвазивного осуществляется в несколько этапов. После обработки поверхности кожи молочной железы раствором антисептика под ультразвуковым контролем производилась пункция кисты шприцом объемом 20 мл

и иглой диаметром 22 G. Содержимое полости аспирировалось полностью. Игла не извлекалась, по ней в полость кисты вводился 96 % - раствор этилового спирта в объеме вдвое меньшем, чем объем аспирированного содержимого.

Эхо-семиотика соответствует ультразвуковым изображения на рисунках 31-33.



Рисунок 31. Ультразвуковое исследование в В-режиме – киста молочной железы



Рисунок 32. Ультразвуковое исследование в В-режиме – введенный в полость кисты 96% - этиловый спирт, в полости кисты – неоднородные эхо-сигналы, объем уменьшен в 2 раза

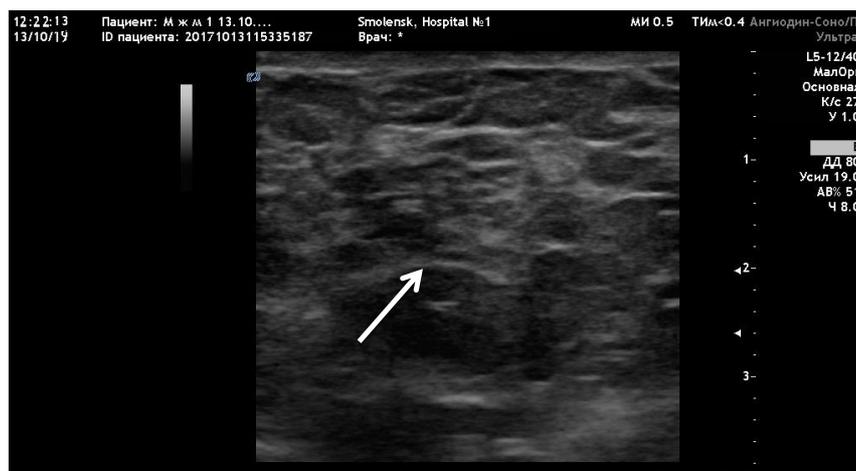


Рисунок 33. Ультразвуковое исследование в В-режиме – спавшаяся полость кисты после аспирации этилового спирта, стрелкой указана стенка кистозной полости

Через 2-3 минуты производилось удаление введенного раствора. Игла извлекалась. На область расположения кисты накладывалась давящая повязка на 12 часов.

2.4.2. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция

Данное лечение проведено у 33 пациенток. Для ИЛФ нами использовался аппарат ЛАМИ – Гелиос (рисунок 34).

Суть метода заключается в воздействии на стенки кистозной полости лазерным излучением, генерируемым диодными лазерами с разной длиной волны, а также нагреве внутрикистозной жидкости, что приводит к развитию асептического воспаления и склерозированию кистозной полости (рисунок 35).

Методика ИЛФ, использованная нами, состояла из нескольких этапов. После обработки кожных покровов антисептиком, чрезкожно в полость кисты под ультразвуковым контролем вводилась одна пункционная игла диаметром 22G, эвакуировалось не менее 50% содержимого (рисунок 36). Далее, по просвету пункционной иглы вводился тонковолоконный световод для осуществления

воздействия высокоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 1060 нм и мощностью 3.5 Вт в импульсном режиме (рисунок 37 А, 37 Б, 38). Время сеанса – 5-7 минут. Затем световод извлекался, эвакуировалось оставшееся содержимое полости и накладывалась давящая повязка на 8-12 часов.

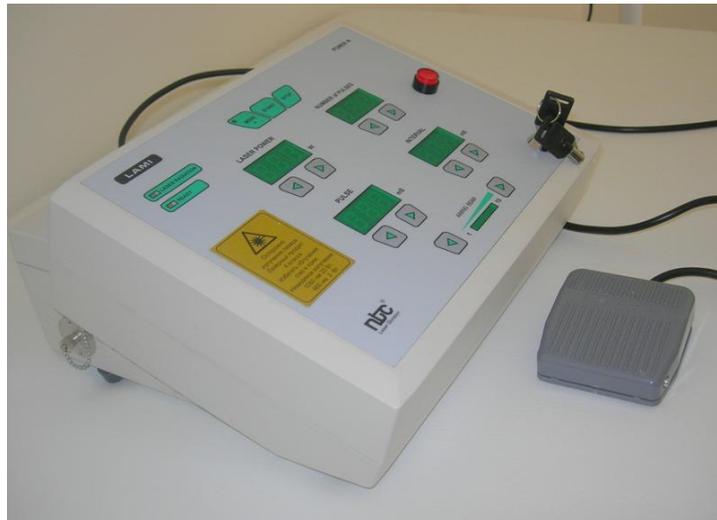


Рисунок 34. Аппарат для интерстициальной лазерной фотокоагуляции.



Рисунок 35. Стерильный одноразовый торцевой световод, используемый для ИЛФ

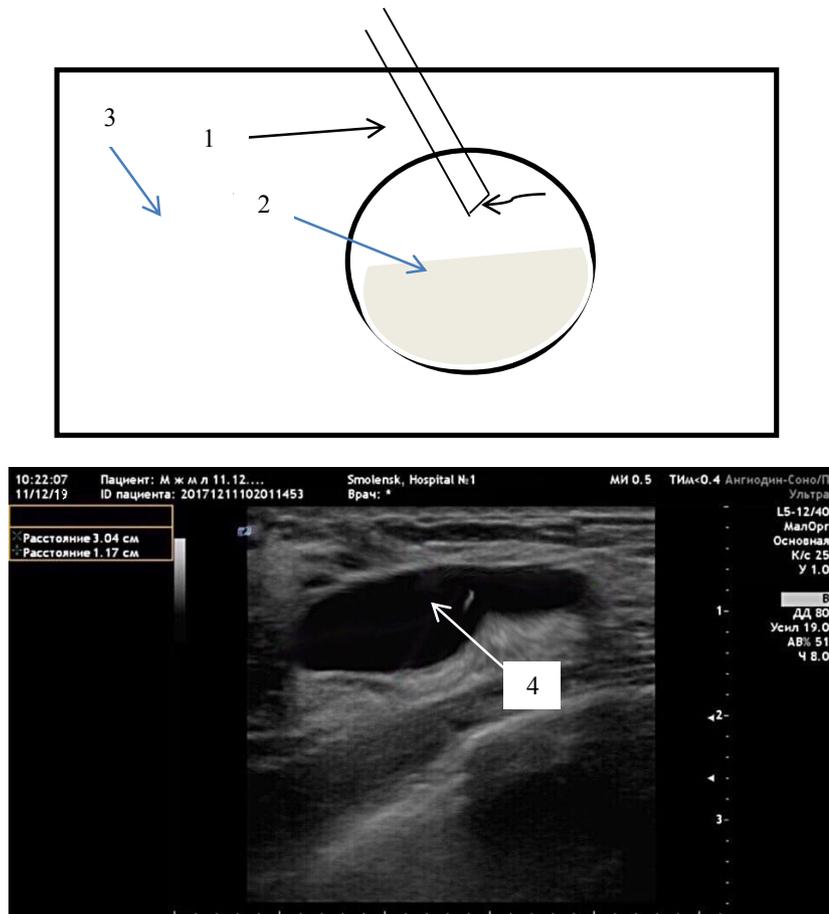


Рисунок 36. Ультразвуковое исследование в В-режиме – эвакуация 50% содержимого кистозной полости, где 1 – пункционная игла, 2 - содержимое кисты, 3 – ткань молочной железы, 4 - кончик пункционной иглы в момент эвакуации ее содержимого

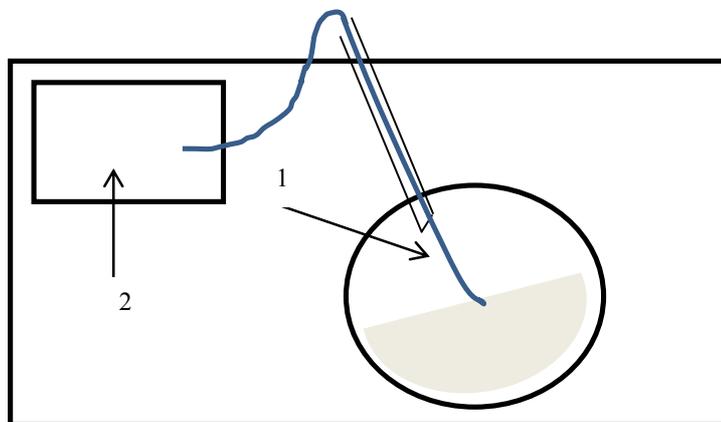


Рисунок 37 А. Введение в кисту световода для воздействия лазерным излучением, где 1- световод, 2 – аппарат для ИЛФ



Рисунок 37 Б. Ультразвуковое исследование в В-режиме. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция, стрелкой указан кончик иглы с введенным лазерным световодом

2.4.3. Склеротерапия озоно-кислородной смесью

Озонотерапия проводилась нами у 37 пациенток. Преимущественно данное лечение выполнялось у пациенток с воспалением содержимого кистозной полости. Для получения озоно-кислородной смеси мы использовали озонотерапевтическую установку УОТА-60-01-Медозон, применяемую в различных отраслях медицины (рисунок 38). Данное оборудование применяется в России с 1996 года (регистрационное удостоверение 29/06050796/1561-01) и включена во Всероссийский реестр медицинской аппаратуры. УОТА-61-01 – это единственное оборудование, рекомендованное Министерством Здравоохранения РФ для озонотерапии (регистрационные удостоверения медицинских технологий ФС – 2005/058, ФС – 2007/014).



Рисунок 38. Озонатор УОТА – 60-01

Методика осуществлялась в несколько этапов. После обработки поверхности кожи раствором антисептика чрезкожно в полость кисты под ультразвуковым контролем вводился шприц объемом 20 мл с пункционной иглой диаметром 22G и полностью эвакуировалось его содержимое (рисунок 39). Далее, полость кисты промывалась 0,5% - раствором новокаина, который через 1-2 минуты удалялся, после чего вводилась озono-кислородная смесь в концентрации озона 40-80 мкг/мл объемом равным объему удаленной жидкости (рисунок 40, 41, 42). При кистах до 2 см в диаметре концентрация озона составляла 40 мкг/мл, от 2 до 4 см – 60 мкг/мл, более 4 см – 80 мкг/мл. Затем игла извлекалась, накладывалась давящая повязка на 8-12 часов.

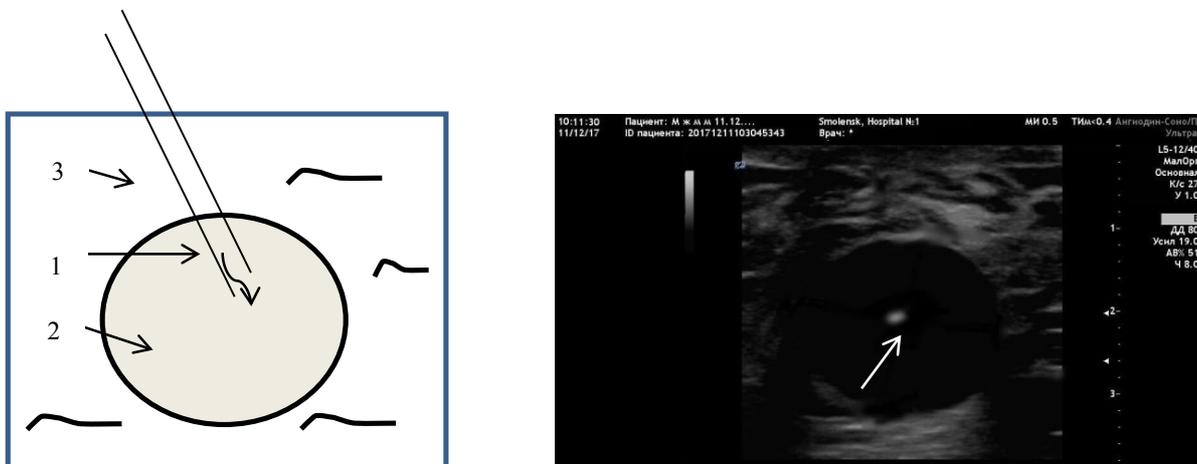


Рисунок 39 . Введение пункционной иглы в полость кисты и эвакуация ее содержимого, где 1 – пункционная игла, 2 – киста, 3 – ткань молочной железы. Ультразвуковое исследование в В-режиме – стрелкой указан кончик пункционной иглы

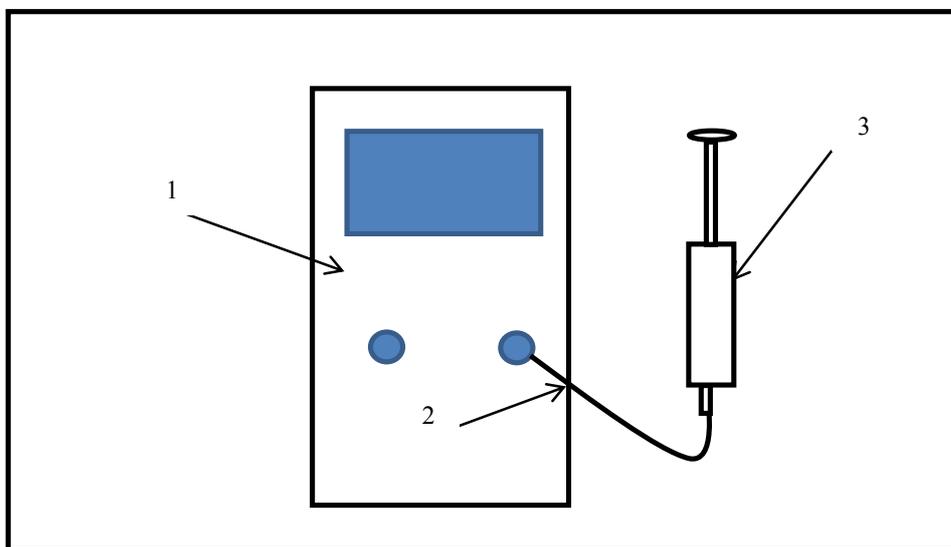


Рисунок 40. Забор озона, где 1 – озонатор, 2 - гибкая трубка, из которой шприцом набирается озono-кислородная смесь в необходимой концентрации, 3 – шприц.

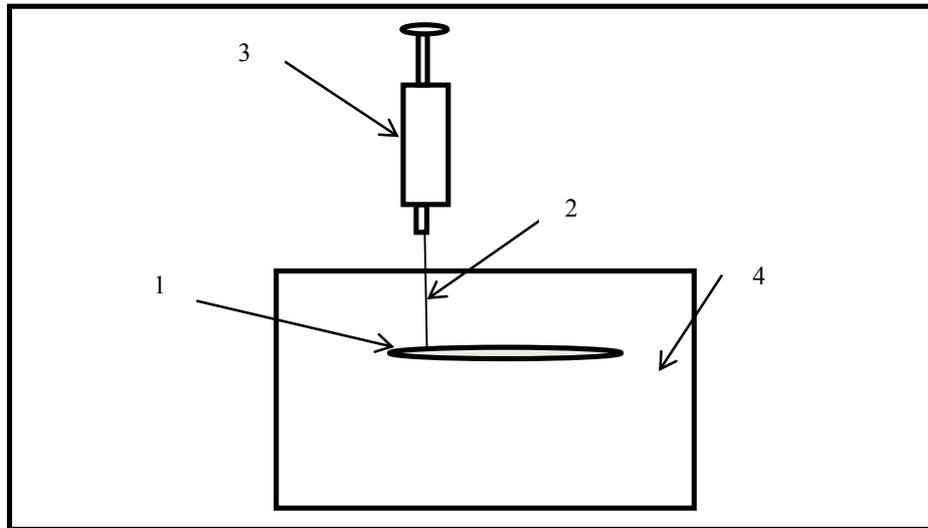


Рисунок 41. Введение озono-кислородной смеси в полость кисты, где 1 – спавшаяся киста после эвакуации ее содержимого, 2 – пункционная игла, 3 – шприц с озono-кислородной смесью, 4 – ткань молочной железы



Рисунок 42. Введение озono-кислородной смеси в полость кисты. Стрелкой указана видимая стенка кисты, тени обусловлены введенным газом

2.5. Статистические методы обработки результатов исследования

В ходе обследования пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией была

проведена стратификация – выделены подгруппы с раком в кисте молочной железы и кистозной формой мастопатии. Последняя группа, в свою очередь, подразделялась на подгруппы в зависимости от метода проведенного малоинвазивного лечения (склеротерапия 96% раствором этанола, озонотерапия, интерстициальная лазерная фотокоагуляция).

Стратификация была необходима для достижения сопоставимости групп по основным характеристикам, которые заранее известны. Заранее при комплексном обследовании пациенток с помощью общеклинического исследования, мультипараметрического УЗИ, рентгеновской маммографии, тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии измерялись размеры кистозных полостей, характер их содержимого, локализация кист, наличие или отсутствие пристеночного солидного компонента, особенности кровотока, коэффициенты жесткости в абсолютных единицах и кПа, уровень онкомаркера СА 15–3.

Для выделения лиц с высоким риском обнаружения рака в кисте обследовались пациентки с наличием внутрикистозных разрастаний, оценено значение следующих показателей, регистрируемых в процессе обследования: диаметр внутрикистозного компонента, особенности кровотока, коэффициент жесткости (в абсолютных единицах и кПа).

В исследовании выявлялись диагностические и прогностические возможности комплексного мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ в В–режиме, ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны) в диагностике кистозной формы мастопатии, рака в кисте молочной железы, выборе наиболее подходящего метода малоинвазивного лечения кист и оценке эффективности проведенного лечения.

Выборки данных мультипараметрического УЗИ, полученных следующими методами диагностики: УЗИ в В–режиме, ультразвуковая доплерография (УЗДГ), компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны, рентгеновская маммография (по показаниям) – до лечения, во время лечения и после него, независимы, так как процедура оценки результатов и измерений в них не влияет на

результаты других измерений.

Последовательный статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрические критериев, приемами непараметрической статистики, путем построения диаграмм размаха данных («ящика с усами»).

Корреляционный анализ проводился путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена, частных корреляций и построения корреляционных диаграмм.

Все значения в тексте и таблицах представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики рака в кисте молочной железы и кистозной формы мастопатии на основе использования мультипараметрического УЗИ осуществлялась путем определения стандартных показателей и прогностичности (прогностической ценности), а именно чувствительности и специфичности. Уровень чувствительности мультипараметрического УЗИ в диагностике внутрикистозного рака и оценке результатов малоинвазивного лечения кист молочной железы определялся ROC–анализом (Receiver Operator Characteristic). Основой данного анализа является построение ROC–кривой и расчет площади под кривой – AUROC, что дало характеристику тестируемых показателей комплексного УЗИ для раннего выявления рака в кисте молочной железы и оценке эффективности лечения кист в терминах чувствительности и специфичности, диагностическую и прогностическую значимость примененных методов обследования.

Для статистического анализа нами применялись следующие статистические пакеты: SPSS, версия 20.0.5 и Statistica, версия 13.0.

ГЛАВА III.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Диагностические возможности и ограничения традиционного алгоритма по данным ретроспективного анализа

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 59 пациенток с внутрикистозным раком молочной железы, находившихся на лечении в Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере с 2010 по 2015 годы.

Средний возраст больных составил $52,41 \pm 10,321$. Всем пациенткам на предоперационном этапе выполнено комплексное обследование согласно стандартному диагностическому алгоритму, включающему общеклиническое обследование, рентгеновскую маммографию, УЗИ в В-режиме и режиме ультразвуковой доплерографии, тонкоигольную аспирационную биопсию. В результате комплексного обследования лишь у 37 женщин по данным рентгеновской маммографии и УЗИ было подозрение на малигнизацию. При токоигольной аспирационной пункционной биопсии у 32 женщин в содержимом кистозной полости обнаружены атипичные клетки. Таким образом, чувствительность комплекса рентгеновской маммографии с УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии в диагностике внутрикистозного рака молочной железы составила 62,7% и 54,2% соответственно. С учетом низкой чувствительности традиционного диагностического алгоритма необходимо его усовершенствование.

3.2. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью рентгеновской маммографии и ультразвукового исследования в В-режиме

В проспективную группу были включены 153 пациентки с кистами молочных

желез. Средний возраст у женщин с ДФКМ с преобладанием кистозного компонента составил $45,25 \pm 9,961$, с единичными кистами молочной железы - $37,93 \pm 11,780$, с внутрикистозным раком - $54,86 \pm 6,802$ (рисунок 43).

При проверке гипотезы о возрастных особенностях пациенток с внутрикистозным раком в кисте молочной железы и кистозной формой мастопатии были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Рак в кисте чаще встречался у пациенток более старшего возраста, находящихся в менопаузе.

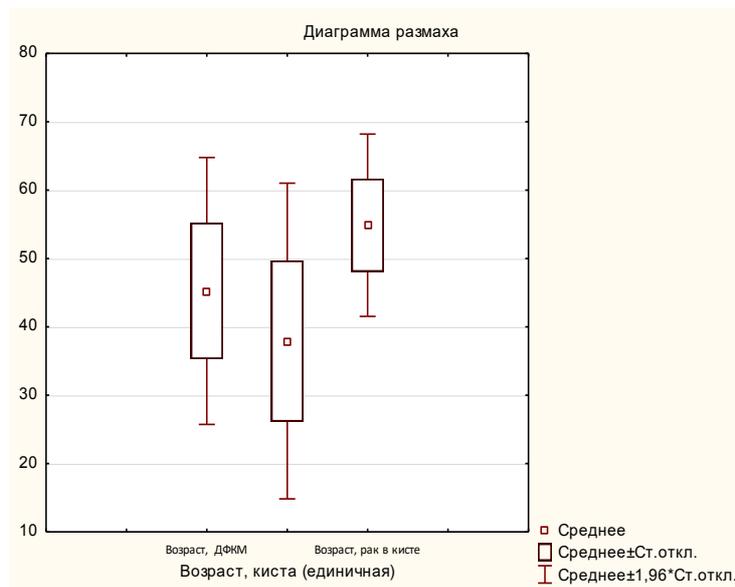


Рисунок 43. Взаимосвязь между диагнозом и возрастом пациенток

Всем пациенткам проспективной группы в возрасте от 39 лет и в любой возрастной группе при наличии внутрикистозных разрастаний выполнена рентгеновская маммография, всем 153 женщинам было проведено комплексное мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее: УЗИ в В-режиме, ультразвуковую доплерографию, компрессионную эластографию, эластографию сдвиговой волны.

При рентгеновской маммографии нами оценивались топография кист, их размер, наличие или отсутствие внутрикистозного пристеночного компонента и его диаметр.

При ультразвуковом исследовании в В-режиме оценивались: размер кист, их количество, характер содержимого (однородное, неоднородное), наличие или

отсутствие пристеночных разрастаний, диаметр внутрикистозного мягкотканного компонента.

Распределение пациенток по диагнозам представлено в таблице 15.

Таблица №15
(n=153)

Взаимосвязь между количеством пациенток и диагнозом

	ДФКМ с преобладанием кистозного компонента	Киста молочной железы (единичная)	Рак в кисте
Число случаев, %	17,6%	38,6%	43,8%
Число случаев, абс.	27	59	67

У 67 пациенток были обнаружены пристеночные внутрикистозные разрастания как по данным маммографии, так и при УЗИ.

Диаметр кист с пристеночными разрастаниями, определяемый при рентгеновской маммографии был примерно равен диаметру, определяемому и при УЗИ (коэффициент корреляции $r=0,981$, $p=0.000$). Диаметр простых кист, определяемый при маммографии, также в большинстве случаев был одинаков с УЗ-размером (коэффициент корреляции $r=0,834$, $p=0.000$). Для анализа корреляционных связей нами использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (так как данные не имеют нормального распределения). В ходе анализа проверена нулевая гипотеза об отсутствии линейной связи признаков, (т.е. $r=0$), и вычислено значение статистической значимости показателя корреляции p .

Диаметр кист у пациенток проспективной группы варьировал от 1,5 см до 5,3 см (рисунок 44, 45).

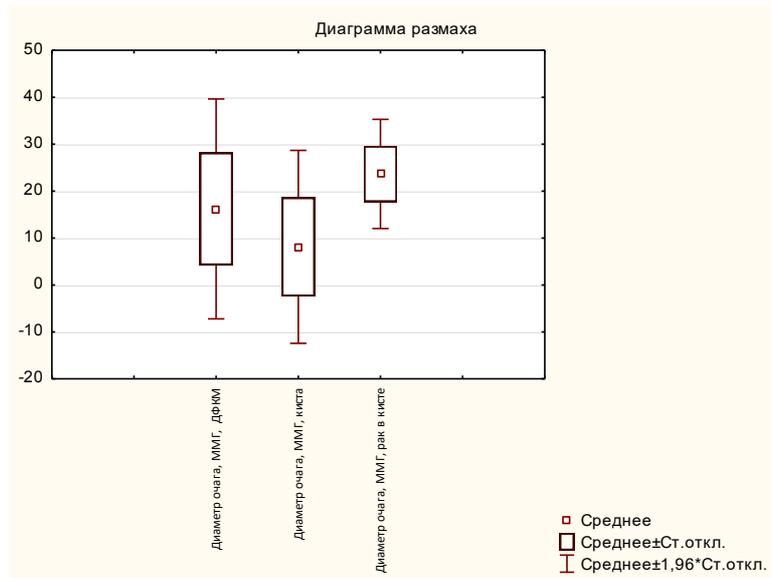


Рисунок 44. Размеры кист в зависимости от диагноза по данным рентгеновской маммографии

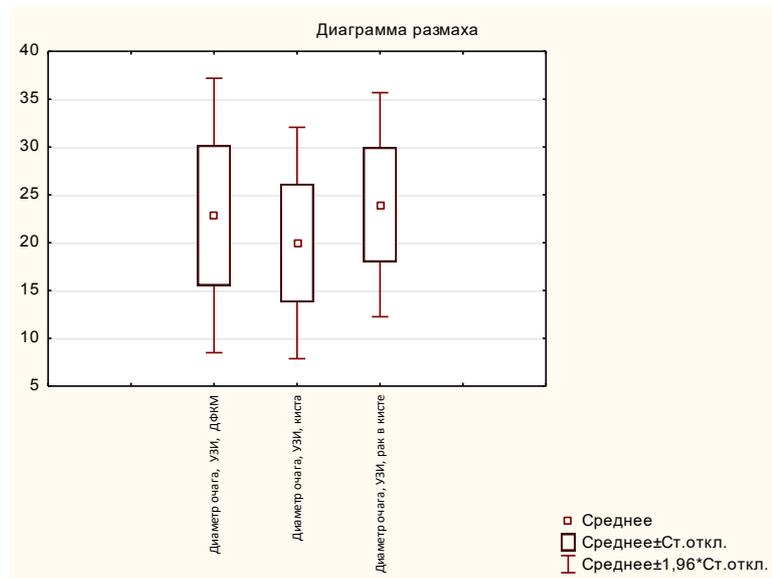


Рисунок 45. Размеры кист в зависимости от диагноза по данным УЗИ в В-режиме

Для оценки диагностической и прогностической ценности данных УЗИ и рентгеновской маммографии в выявлении внутрикистозного рака молочной железы нами был проведен ROC - анализ. Первоначально выдвинуто предположение о

наличии взаимосвязи между диаметром кист и вероятностью обнаружения рака. Прогностическая ценность характеризовалась следующим: положительный результат теста – это вероятность обнаружения события во множестве всех положительных результатов теста. Прогностичность положительного результата определялась как доля выявленных истинно положительных результатов от всех положительных результатов теста.

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики осуществлялась на основе определения чувствительности и специфичности, построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой – AUROC, что дало характеристику тестируемого показателя в терминах чувствительности и специфичности, его диагностическую и прогностическую значимость.

Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точным является прогнозирование результатов теста. Индикатором этого свойства служит площадь под кривой ROC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования до 1.

На основе данных ROC - анализа подтвердилось наличие связи между диаметром кисты и вероятностью обнаружения в ней злокачественного пристеночного компонента (рисунок 46).

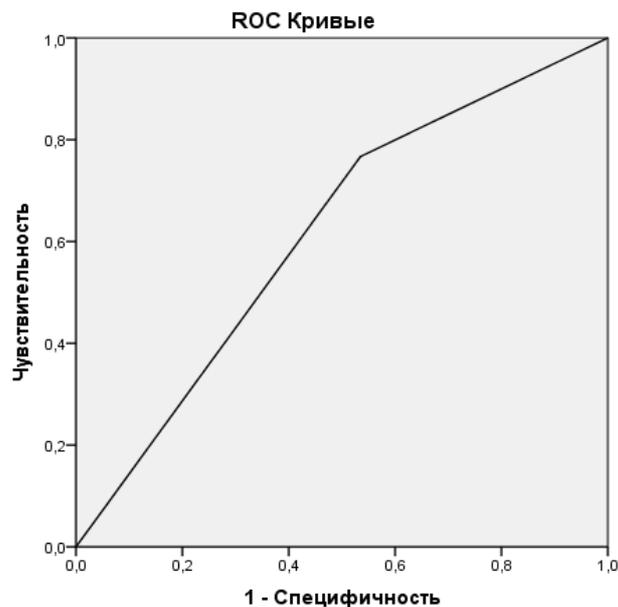


Рисунок 46. Взаимосвязь между диаметром кисты и обнаружением в ней рака по данным УЗИ в В-режиме

Площадь под кривой составляет 0,616 (стандартная ошибка (m) - 0,040, 95% ДИ - 0,538 - 0,694), , что соответствует хорошему качеству классифицирующей способности. При выборе оптимального порога отсечения, который составил 2,0, чувствительность составила 76,7%, специфичность - 53,5%. Таким образом, при размере кисты более 20 мм с точностью 76,7% можно говорить о большей вероятности обнаружения в ней пристеночного злокачественного компонента по сравнению с кистами меньшего диаметра.

Также оценена связь между диаметром внутрикистозного солидного компонента и стадией рака. Диаметр внутрикистозного солидного компонента по данным УЗИ и рентгеновской маммографии варьировал от 8,1 мм до 31,0 мм. Для анализа корреляционных связей между указанными признаками нами использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена. С увеличением диаметра внутрикистозного пристеночного компонента увеличивается стадия заболевания (коэффициент корреляции $r=0,814$, $p=0.000$).

Клинический пример №3

Больная К., 53 года, консультирована в поликлинике при Смоленского

областного онкологического клинического диспансера 15.11.2017 года, амбулаторная карта № 13327.

Предъявляла жалобы на наличие опухоли в правой молочной железе. Направлена на консультацию после рентгеновской маммографии, выполненной в поликлинике по месту жительства в рамках диспансеризации. Со слов пациентки, наблюдалась у гинеколога с диагнозом «Киста правой молочной железы» и регулярно проходила УЗИ и рентгеновскую маммографию, роста кисты не отмечалось, в связи с чем лечение не проводилось.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены. В ВНК правой молочной железы пальпаторно определяется опухоль 20 мм в диаметре, плотно-эластической консистенции, малоподвижная, кожа над ней не изменена. Соски и ареолы в норме. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнен пересмотр маммографических снимков, мультипараметрическое УЗИ, МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием, ТАПБ и трепан-биопсия опухоли правой молочной железы, определен уровень онкомаркера СА 15-3.

Рентгеновская маммография: ВНК правой молочной железы определяется опухоль диаметром до 2,0 см (рисунок 47).

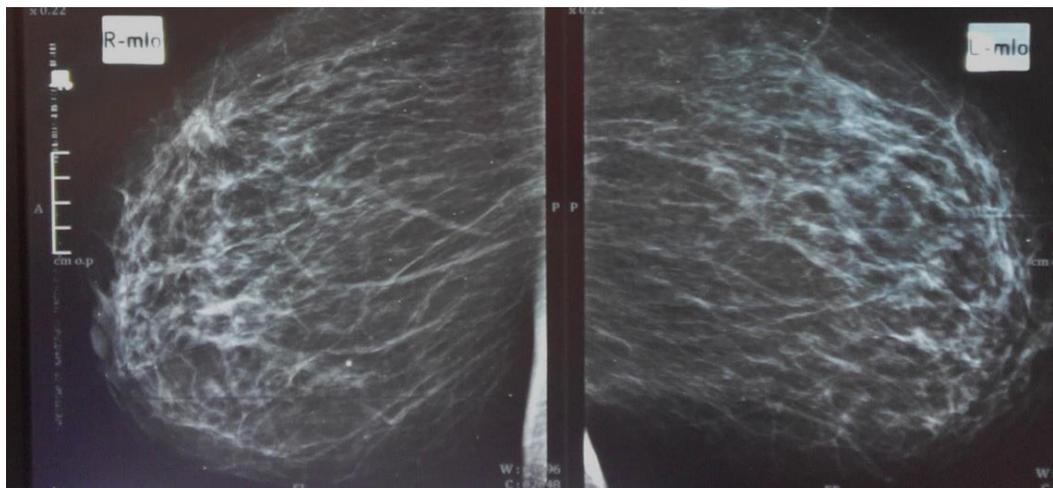


Рисунок 47. Вид маммографии - участок патологической перестройки ткани

правой молочной железы

При ультразвуковом исследовании в ВНК правой молочной железы определялось овальное гипоэхогенное образование диаметром 23 мм с неоднородным содержимым, аваскулярное при доплерографии. Данное очаговое образование было отнесено к 5 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент, определяемый при компрессионной эластографии, составлял 54,25 (рисунок 48). Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 163,2 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые признаки рака правой молочной железы, категория BI-RADS - 5.

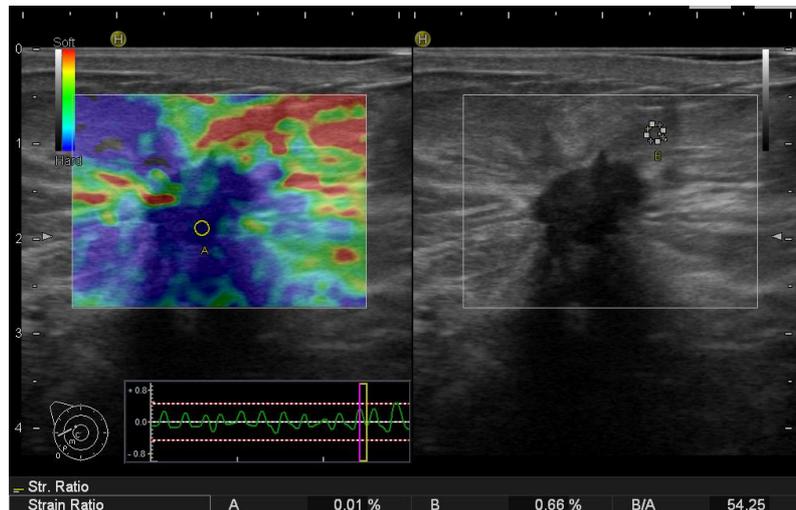


Рисунок 48. Режим компрессионной эластографии (SE) – рак молочной железы, 5 эластотип по Ueno E.

МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием: в ВНК правой молочной железы определяется образование неправильной (полигональной) формы с четкими неровными контурами, с гипоинтенсивным сигналом на T2 и гипоинтенсивным на T1, диаметром 21 мм. При введении контрастного вещества (гадолиний 15 мл) - пик накопления на 100 с., плато - 100 - 280 с., резкое выведение на 280 с. (кривая «интенсивность сигнала - время» ближе к III типу). Заключение: МР-признаки объемного образования правой молочной железы, категория BI-RADS

5. МР-признаков патологии лимфатических узлов не выявлено.

Была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение: цитограмма - больше данных за рак молочной железы.

Далее была выполнена трепан-биопсия опухоли правой молочной железы под ультразвуковым контролем. Гистологическое заключение: папиллярный рак молочной железы (рисунок 49).

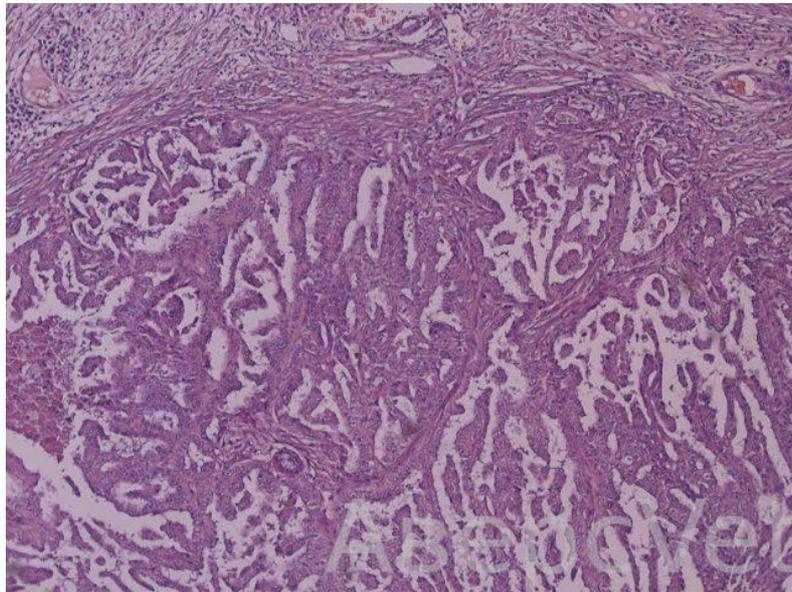


Рисунок 49. Гистологический микропрепарат (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100). Заключение: папиллярный рак молочной железы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: пациентке был поставлен диагноз – «Рак правой молочной железы T2N0M0 st 2A, клиническая группа 2» и назначено специализированное лечение.

Учитывая данные анамнеза заболевания, а именно длительное наличие у пациентки кисты правой молочной железы и результат гистологического исследования – папиллярный рак, можно говорить о большой вероятности малигнизации данной кисты, а именно внутрикистозного солидного компонента, который не был выявлен при предыдущих обследованиях.

3.3. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью ультразвуковой доплерографии, компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны

Всем пациенткам проспективной группы была выполнена ультразвуковая доплерография. Кисты подразделялись на аваскулярные, гиповаскулярные и гиперваскулярные.

Характеристика гемодинамики у группы пациенток с единичными кистами распределилась следующим образом: у всех женщин кисты были аваскулярны. У 98,3 % (n=22) пациенток с ДФКМ также кисты были аваскулярны, лишь у 1 пациентки (1,7%) кистозная полость была гиповаскулярна. У 10,4% (n=7) пациенток с внутрикистозным раком молочной железы кисты при доплерографии были также аваскулярны, у 89,6% (n=60) женщин - гиперваскулярны (рисунок 50).



Рисунок 50. Взаимосвязь между характером васкуляризации и диагнозом.

Для анализа корреляционных связей между такими признаками как характер гемодинамики и диагноз нами использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Проанализировав полученные данные, можно говорить о наличии статистически значимой связи между этими признаками, а именно - у пациенток с

раком в кисте в большинстве случаев очаговые образования гипervasкулярны, а у женщин с ДФКМ и единичными кистами - аваскулярны ($r = 0,987$, $p=0.000$).

С помощью компрессионной эластографии оценивался ряд параметров первичного очага: размер в мм, коэффициент компрессии в абсолютных единицах и кПА, тип эластограммы.

Значения коэффициентов жесткости, определяемые при компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны представлены в таблицах 16, 17 для пациенток с разными диагнозами.

Таблица №16
(n=67)

Значения коэффициентов жесткости для пациенток проспективной группы с
внутрикистозным раком молочной железы

	Коэффициент жесткости (SR)	Коэффициент жесткости в кПА
Count	67	67
Среднее	15.366	169.276
Median	12.32	172.30
Mode	7.65	(165.3 ; 154.2 ; 98.2)
Minimum	5.07	56.10
Maximum	43.20	292.20
Standard Deviation СКО	8.17	49.23

Таблица №17
(n=86)

Значения коэффициентов жесткости для пациенток проспективной группы с
ДФКМ, единичными кистами молочных желез

	Коэффициент жесткости (SR)	Коэффициент жесткости в кПа
Среднее	3,93 ± 2,00	45,44 ± 22,97
Стандартная ошибка	0,22	2,48
Медиана	3,59	44,71
Мода	2,13	14,70
Счет	86	86

Среднее значение коэффициента жесткости у пациенток с раком молочной железы в абсолютных единицах составило $15,37 \pm 8,17$, в кПа - $169,28 \pm 49,23$. Среднее значение коэффициента жесткости у пациенток с ДФКМ, единичными кистами в абсолютных единицах составило $3,93 \pm 2,00$, в кПа - $45,44 \pm 22,97$.

Значения коэффициентов жесткости, определяемые при компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны представлены на рисунках 50, 51.

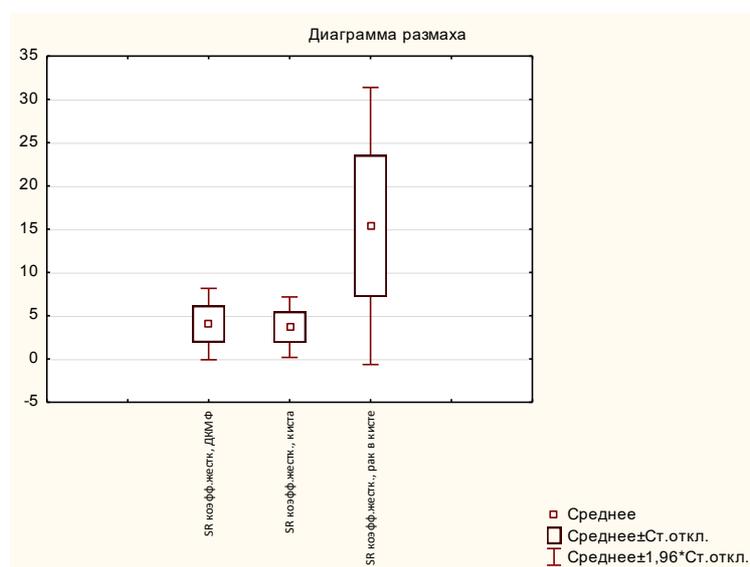


Рисунок 50. Значения коэффициента жесткости в абсолютных единицах у пациенток проспективной группы

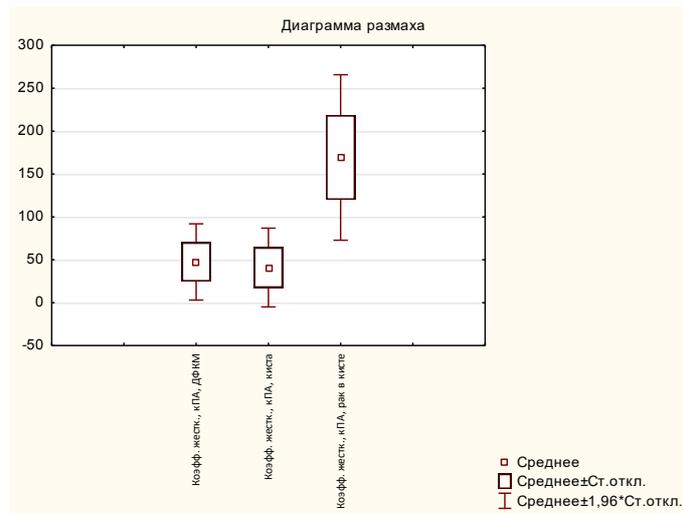


Рисунок 51. Значения коэффициента жесткости в кПа у пациенток проспективной группы.

Проанализировав полученные данные, можно говорить и наличии статистически значимой связи между этими признаками, а именно - у пациенток с внутрикистозным раком молочной железы в большинстве случаев коэффициент жесткости в абсолютных единицах больше 5,07, в кПа - больше 56,01 к Па, в то время как у пациенток с ДФКМ и единичными кистами коэффициенты жесткости в 100% случаев меньше указанных значений ($p < 0,05$) (рисунок 52, 53, 54, 55).

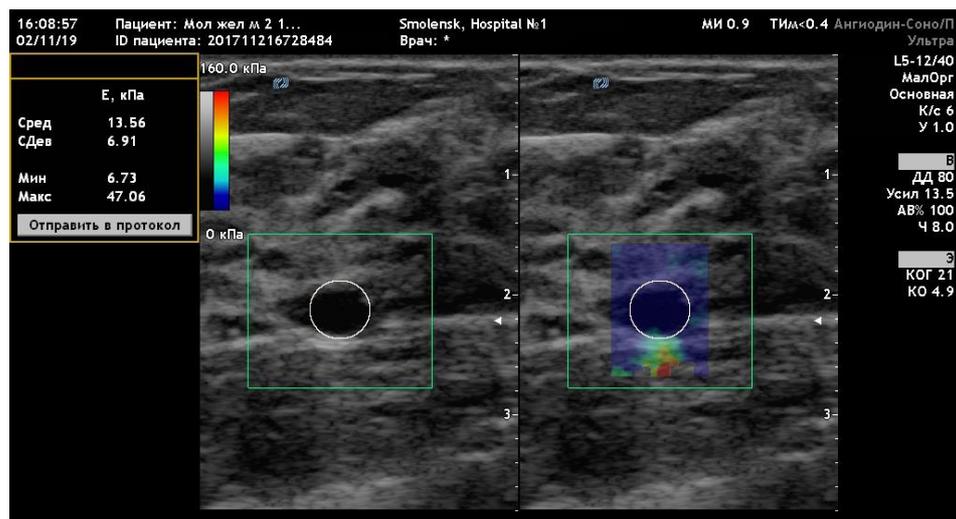


Рисунок 52. Режим эластографии сдвиговых волн (2DSWE) – киста молочной

ЖЕЛЕЗЫ

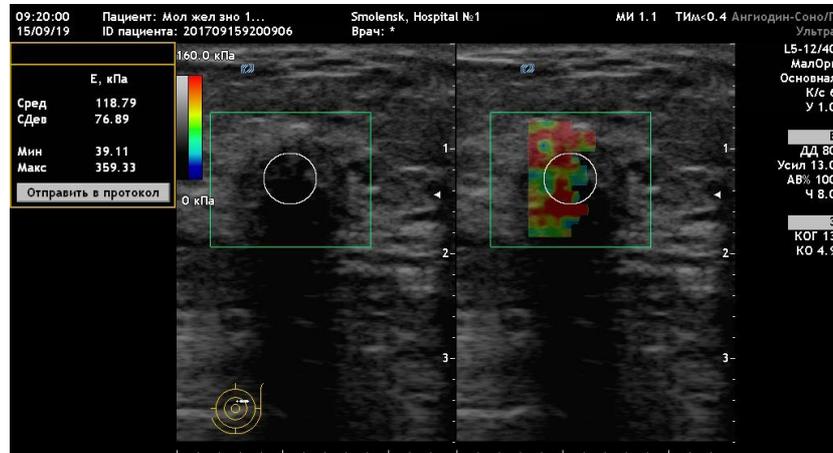


Рисунок 53. Режим эластографии сдвиговых волн (2DSWE) - рак в кисте молочной железы

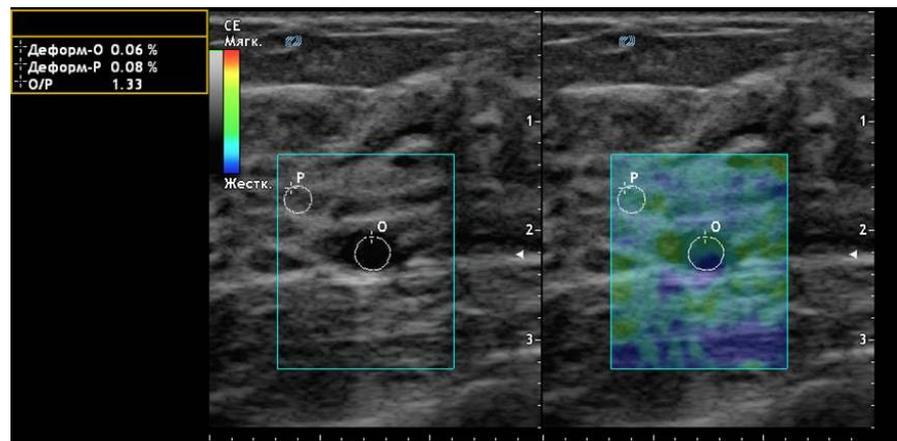


Рисунок 54. Режим компрессионной эластографии (SE) – киста молочной железы

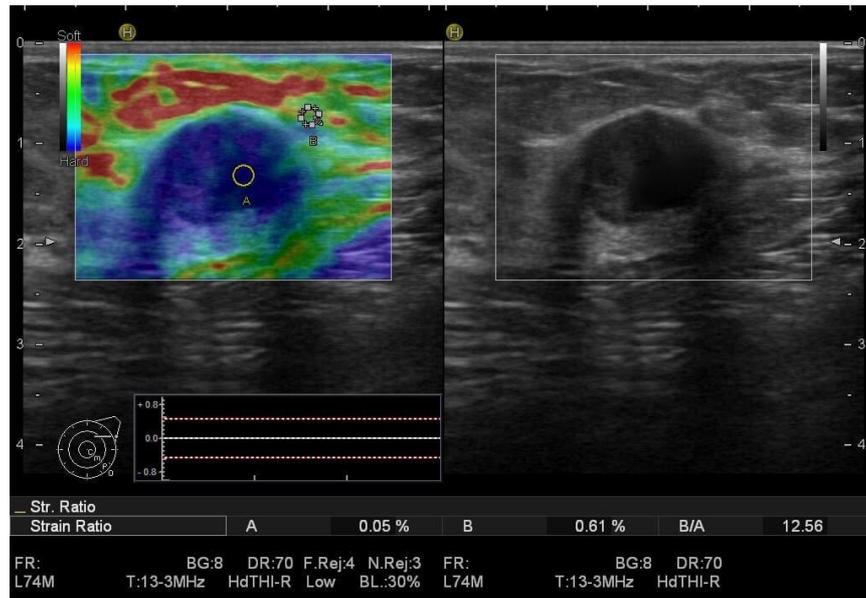


Рисунок 55. Режим компрессионной эластографии (SE) – рак в кисте молочной железы

Для изучения диагностической и прогностической ценности эластографии в диагностике рака в кисте молочной железы нами был проведен ROC - анализ и выявлена статистически значимая связь между диаметром внутрикистозного компонента и значениями коэффициента жесткости в абсолютных единицах и к Па (рисунок 56).

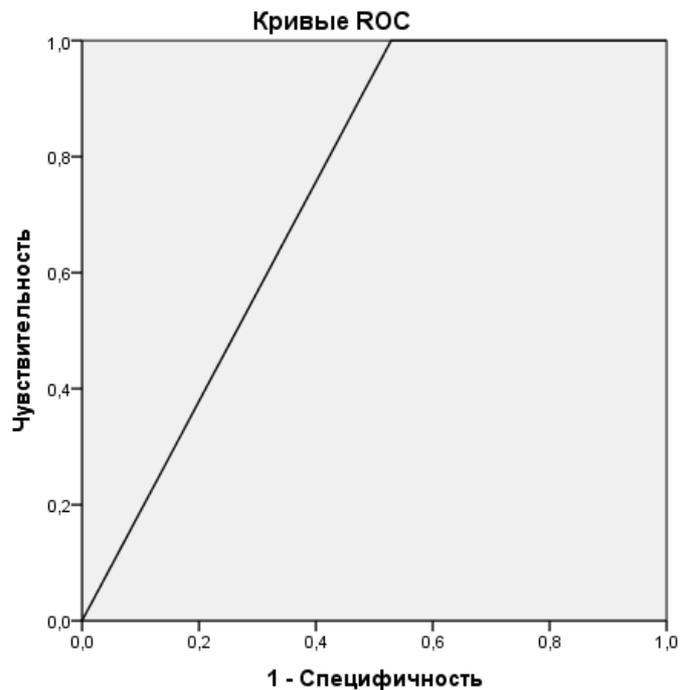


Рисунок 56. Взаимосвязь между диаметром внутрикистозного компонента и коэффициентом жесткости в абсолютных единицах

Площадь под кривой составляет 0,736 (стандартная ошибка (m) - 0,037, 95% ДИ - 0,662 - 0,809), что соответствует хорошему качеству классифицирующей способности. При выборе оптимального порога отсечения, который составил 3,5, чувствительность составила 100%, специфичность - 52,9%. Таким образом, при диаметре внутрикистозного солидного компонента кисты более 20 мм с вероятностью 100% можно говорить о его более высокой жесткости в сравнении с окружающими тканями, что можно использовать в дальнейшем для выполнения прицельной тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, которая по данным литературы наиболее информативна при взятии биоптата из наиболее плотного участка опухоли.

Аналогичная статистически значимая связь подтверждается и при изучении взаимосвязи между диаметром внутрикистозного пристеночного компонента и коэффициента жесткости в кПА (рисунок 57).

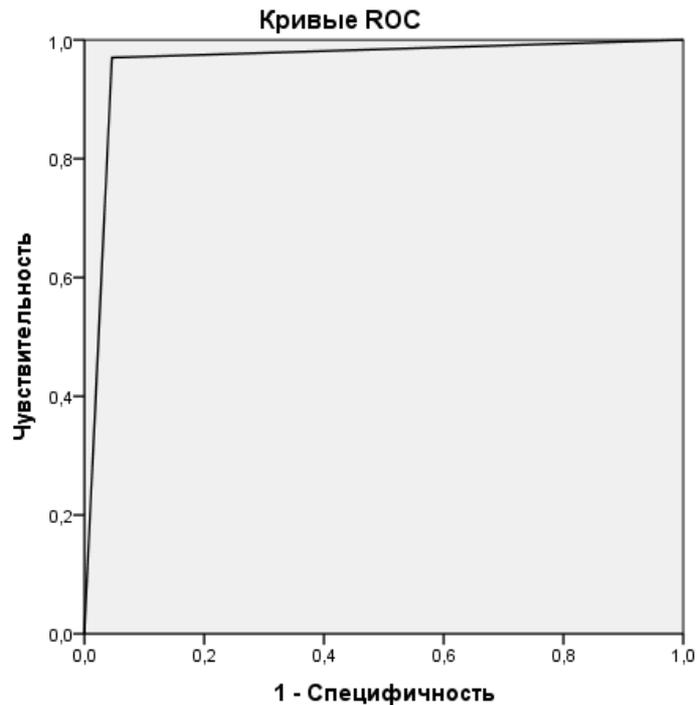


Рисунок 57. Взаимосвязь между диаметром внутрикистозного компонента и коэффициентом жесткости в кПа

Площадь под кривой составляет 0,962 (стандартная ошибка (m) - 0,016, 95% ДИ - 0,932 - 0,993), что соответствует хорошему качеству классифицирующей способности. При выборе оптимального порога отсечения, чувствительность составила 97%, специфичность - 46%. Таким образом, при диаметре внутрикистозного солидного компонента кисты более 20 мм с вероятностью 97% можно говорить о его более высокой жесткости по данным эластографии сдвиговой волны в сравнении с окружающими тканями. В результате обследования пациенток проспективной группы мы подразделяли полученные эластограммы по эластотипам. Распределение пациенток проспективной группы по эластотипам представлено в таблице 18.

Таблица 18

(n=153)

Распределение пациенток проспективной группы по эластотипам

Основное заболевание	1-2 эластотип	3 эластотип	4 эластотип	5 эластотип	6 эластотип	Общий итог
ДФКМ	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	100,00 %
Киста (единичная)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	100,00 %
Рак в кисте	0,00%	4,4%	67,2%	28,4%	0,00%	100,00 %

Таким образом, чувствительность компрессионной эластографии в диагностике кист составила 100%, в диагностике внутрикистозного рака молочной железы - 95,5% ($p < 0,05$).

Данные комплексного УЗИ (УЗИ в В-режиме, в режиме ультразвуковой доплерографии, компрессионной эластографии, эластографии сдвиговой волны) интерпретировались при помощи шкалы оценки BI-RADS.

Распределение пациенток проспективной группы по категориям BI-RADS представлено в таблице 19.

Таблица №19

(n=153)

Распределение пациенток проспективной группы по категориям BI-RADS

согласно данными ультразвукового исследования

Основное заболевание	BI-RADS -2	BI-RADS -3	BI-RADS -4	BI-RADS -5	Общий итог
ДФКМ	86,44%	13,56%	0,00%	0,00%	100,00%
Киста (единичная)	96,30%	3,70%	0,00%	0,00%	100,00%
Рак в кисте	0,00%	4,48%	26,86%	68,66%	100,00%

По классификации BI-RADS очаговые образования у пациенток с ДФКМ и единичными кистами соответствовали категориям BI-RADS 2-3 в 100 % (n=86) случаев. У пациенток с верифицированным раком в кисте в 4,48% (n=3) случаев было соответствие категории BI-RADS 3, в 26,86% (n=18) BI-RADS 4, в 68,66% - BI-RADS 5 (n=46).

При проверке гипотезы о неравномерном распределении пациенток с разными диагнозами по классификации BI-RADS были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Таким образом, исходя из приведенных данных, у большинства пациенток с верифицированным раком в кисте в результате комплексного ультразвукового исследования было подозрение на малигнизацию - соответствие категориям BI-RADS 4 и BI-RADS 5, чувствительность комплексного УЗИ составила 95,5% ($p < 0,05$).

3.4. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью определения уровня онкомаркера СА15-3

Всем пациенткам проспективной группы в рамках данного исследования был определен уровень онкомаркера СА 15-3. Среднее значение онкомаркера при ДФКМ с преобладанием кистозного компонента составляло $9,91 \pm 6,516$, при единичных кистах - $11,05 \pm 7,090$, при внутрикистозном раке молочной железы - $29,59 \pm 9,005$

(таблица 20).

Таблица 20

(n=153)

Распределение значения онкомаркера СА 15-3 при различных заболеваниях

	Кол-во	Среднее значение \pm СКО	Медиана	Минимум	Максимум
ДФКМФ	59	9,91 \pm 6,516	7,40	2,02	23,10
Единичная киста	27	11,05 \pm 7,090	12,40	2,10	23,20
Рак в кисте	67	29,59 \pm 9,005	28,00	5,00	61,00

Взаимосвязь между уровнем онкомаркера и диагнозом проспективной группы представлена на рисунке 58.

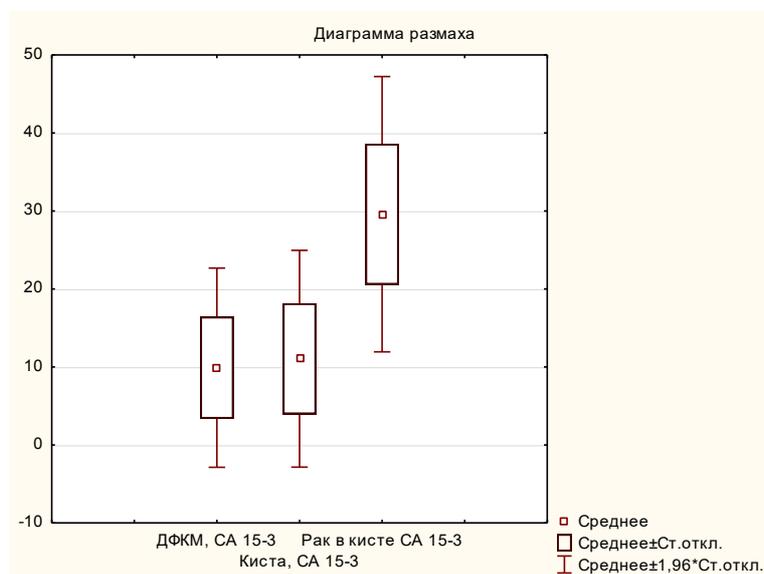


Рисунок 58. Взаимосвязь между диагнозом и уровнем онкомаркера СА 15-3

У пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы значения онкомаркера СА 15-3 были выше нормы в 42% (n=28) случаев, у остальных 58% (n=39) женщин его значения были в пределах нормы. Среди пациенток с ДФКМ и единичными кистами уровень онкомаркера был выше референсных значений лишь

у 1 женщины, в остальных случаях он был в пределах нормы. Таким образом, чувствительность данного метода диагностики внутрикистозного рака молочной железы составила 41,8%, специфичность - 98,8% ($p < 0,05$).

Для оценки взаимосвязи между диаметром кист и уровнем онкомаркера СА 15-3 нами был проведен ROC-анализ (рисунок 59).

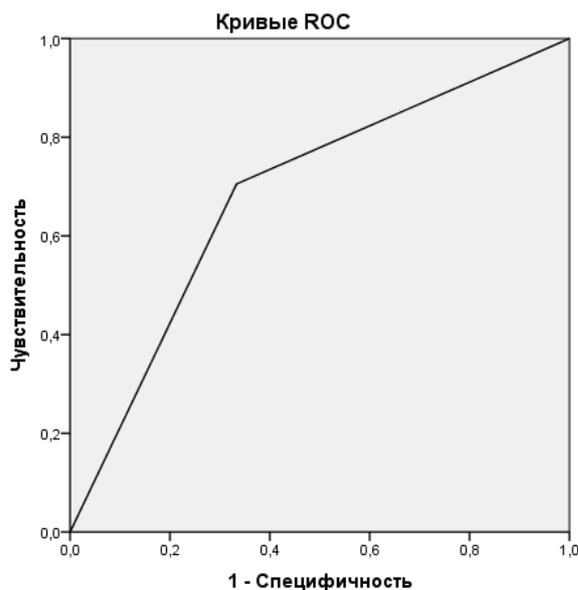


Рисунок 59. Взаимосвязь между диаметром кисты и значением онкомаркера СА 15-3 у пациенток проспективной группы

Площадь под кривой составляет 0,686 (стандартная ошибка (m) - 0,040, 95% ДИ - 0,607 - 0,765), что соответствует хорошему качеству классифицирующей способности. При выборе оптимального порога отсечения чувствительность составила 70,5%, специфичность - 33,3%. Таким образом, можно говорить о возможном возрастании уровня онкомаркера СА 15-3 с увеличением диаметра кист с вероятностью 70,5%.

Нами оценивалась взаимосвязь между уровнем онкомаркера СА 15-3 и наличием или отсутствием воспаления в содержимом кистозной полости, определяемого по данными цитологического исследования. С этой целью проводился ROC-анализ (рисунок 60).

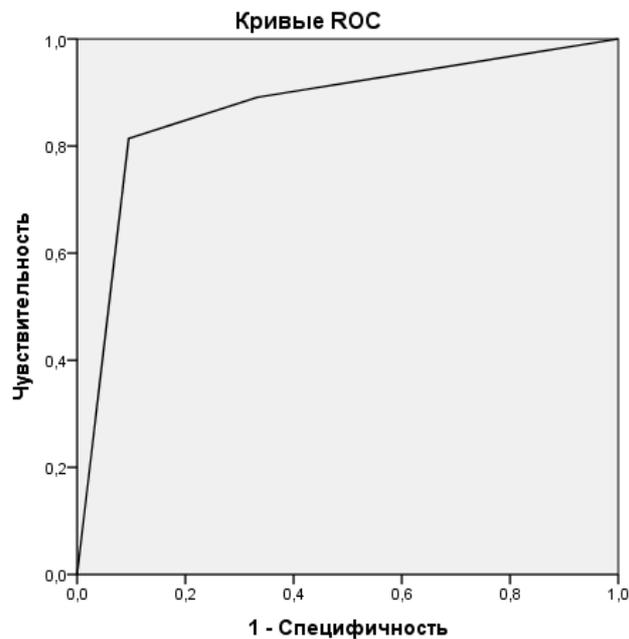


Рисунок 60. Взаимосвязь между значением уровня онкомаркера СА 15-3 и наличием или отсутствием воспаления в кисте

Площадь под кривой составляет 0,872 (стандартная ошибка (m) - 0,028, 95% ДИ - 0,818 - 0,926), что соответствует хорошему качеству классифицирующей способности. При выборе оптимального порога отсечения чувствительность составила 89,1%, специфичность - 33,3%. Таким образом, можно говорить о возможном возрастании уровня онкомаркера СА 15-3 более 15 Ед/мл при наличии признаков воспаления в содержимом кисты с вероятностью 89,1 %, что позволит планировать в дальнейшем лечение и выбрать наиболее эффективный способ малоинвазивного лечения с учетом наличия в содержимом кистозной полости признаков воспаления.

Клинический пример №1

Больная В., 46 лет, консультирована в поликлинике Смоленского областного онкологического клинического диспансера 18.09.2015 года, амбулаторная карта № 75041.

Предъявляла жалобу на дискомфорт в молочных железах. Направлена на консультацию после УЗИ молочных желез, где была обнаружена киста левой молочной железы.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены, преимущественно в верхне-наружных квадрантах обеих желез. Соски и ареолы в норме. Пальпаторно узловые образования не определяются. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнена рентгеновская маммография (рисунок 61). Заключение: изменения типа ДФКМ, очаговые образования не определяются.

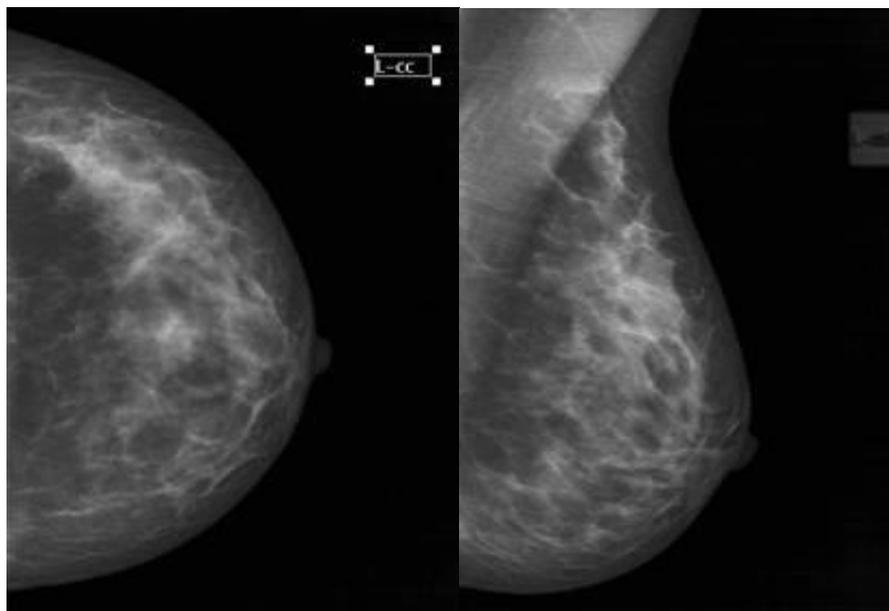


Рисунок 61. Рентгеновская маммография. ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента.

При комплексном ультразвуковом исследовании в ВНК левой молочной железы определялось овальное анэхогенное образование с дистальным акустическим усилением эхосигнала диаметром 16 мм, с однородным содержимым, аваскулярное в режиме ультразвуковой доплерографии (рисунок 62). Данное очаговое образование было отнесено к 6 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент составлял 2,41 (рисунок 63). Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 34,2 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые признаки кисты левой молочной железы, категория BI-RADS - 2.

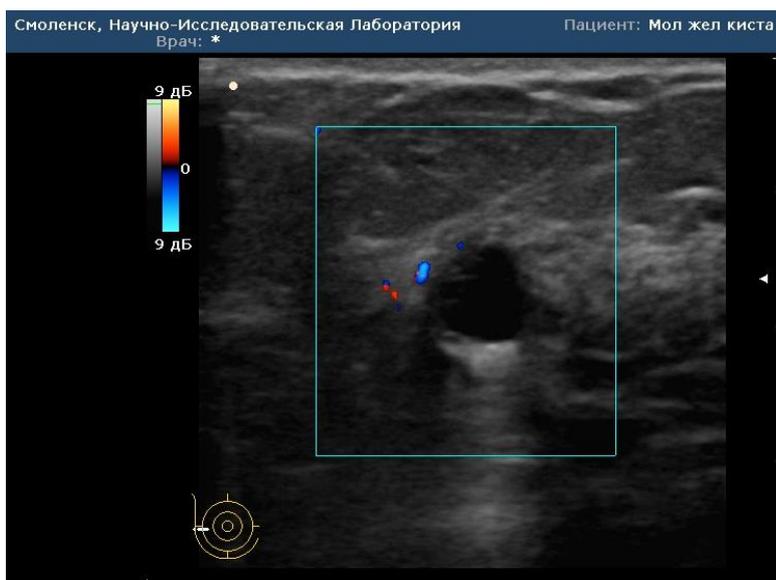


Рисунок 62. Ультразвуковая доплерография. Асвакулярное очаговое образование – киста молочной железы

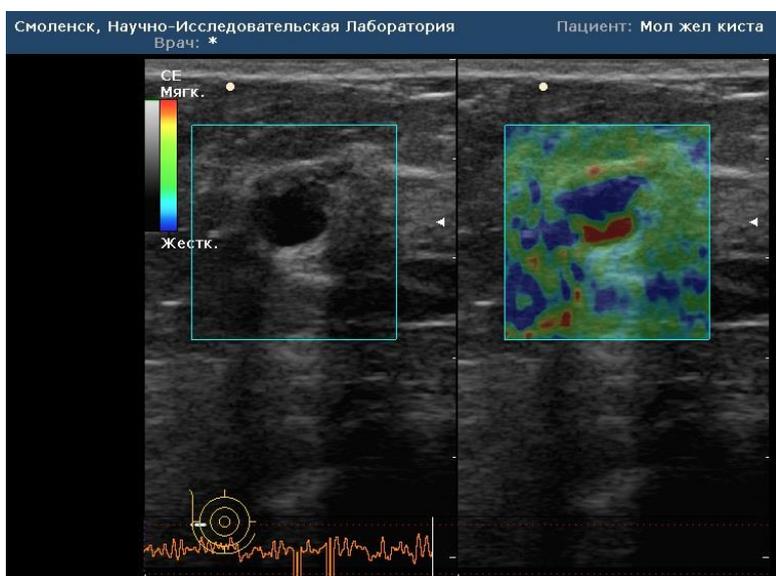


Рисунок 63. Режим компрессионной эластографии (SE) – 6 эластотип по Ueno E – киста молочной железы

Была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение: цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки не

обнаружен (рисунок 64). Уровень онкомаркера Ca 15 – 3 составлял 4,6 Ед/мл. Таким образом, уровень онкомаркера был в пределах нормы.

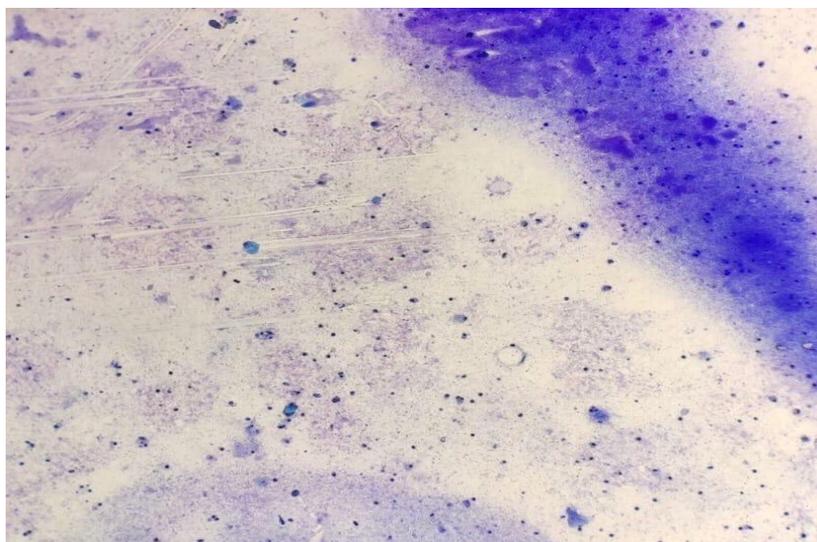


Рисунок 64. Цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки не обнаружен (окраска по Романовскому, увеличение x100)

Пациентке был поставлен диагноз – «Двухсторонняя ДФКМ, киста левой молочной железы, клиническая группа 1б», назначено консервативное лечение под наблюдением врача-гинеколога, контрольное УЗИ после терапии и рентгеновская маммография 1 раз в год.

Клинический пример №2

Больная П., 34 года, консультирована в поликлинике Смоленского областного онкологического клинического диспансера 22.11.2017 года, амбулаторная карта № 13002.

Предъявляла жалобу на наличие опухоли в правой молочной железе. Направлена на консультацию после УЗИ молочных желез, где была обнаружена опухоль левой молочной железы.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены. В ВНК правой молочной железы пальпаторно определяется опухоль овальной формы около

30 мм в диаметре, мягко-эластической консистенции, подвижная, легкосмещаемая, кожа над ней не изменена. Соски и ареолы в норме. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнено комплексное УЗИ, ТАПБ опухоли правой молочной железы, определен уровень онкомаркера Ca 15-3. Пациентка также настаивала на выполнении МРТ молочных желез, которое было проведено.

При ультразвуковом исследовании в ВНК левой молочной железы определялось овальное анэхогенное образование с дистальным акустическим усилением эхосигнала диаметром 27,2 мм с неоднородным содержимым, аваскулярное при доплерографии (рисунок 65). Данное очаговое образование было отнесено к 6 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент составлял 3,01 (рисунок 66). Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 54,2 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые признаки левой молочной железы, категория BI-RADS - 2.

При МРТ в ВНК левой молочной железы определялся участок округлой формы с ровными четкими контурами, гиперинтенсивного сигнала на T2, и нерезко гипоинтенсивного на T1 размерами диаметром 26,5 мм. Анализ изображения после внутривенного контрастирования (15 мл гадолиния): патологического накопления контрастного препарата не выявлено. Заключение: МР-признаки кисты левой молочной железы, категория BI-RADS - 2 (рисунок 67). Таким образом, в данном случае в выполнении МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием не было необходимости, учитывая высокую информативность мультипараметрического УЗИ и дороговизну МРТ.

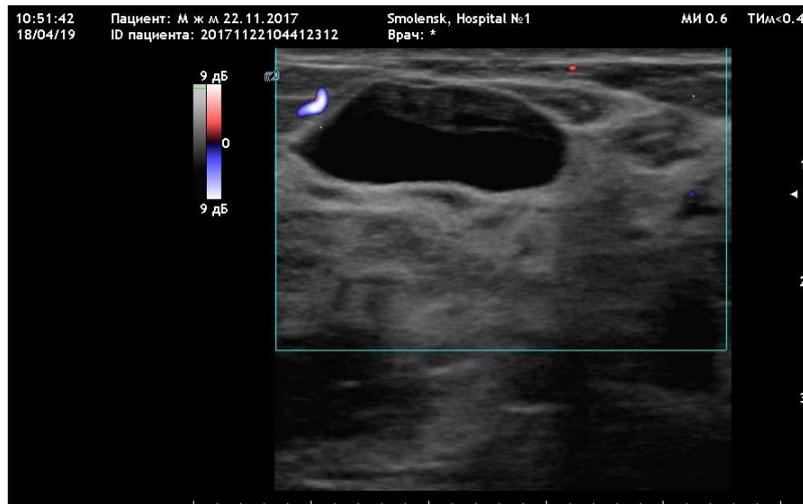


Рисунок 65. Ультразвуковая доплерография. Аvascularное очаговое образование – киста молочной железы

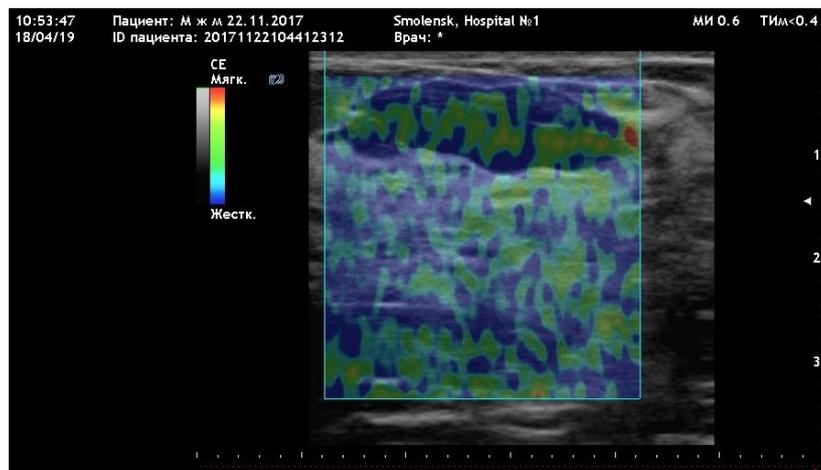


Рисунок 66. Режим компрессионной эластографии (SE) – 6 эластотип по Ueno E – киста молочной железы

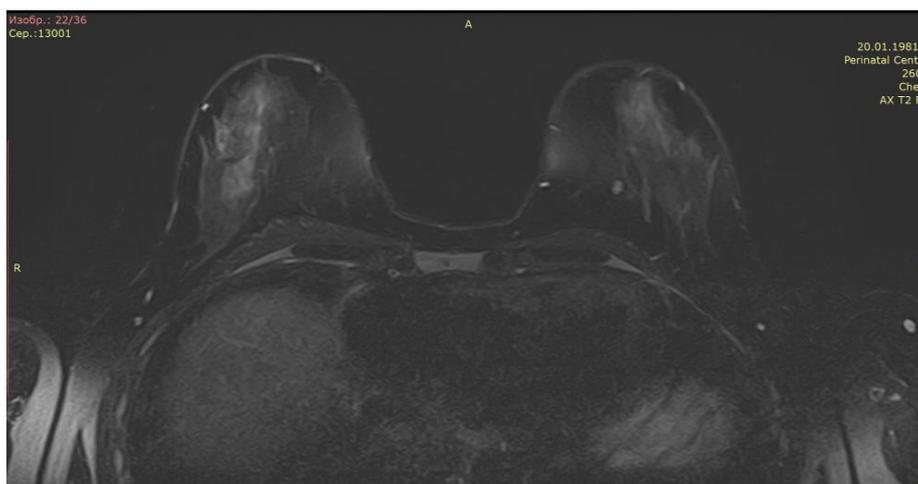


Рисунок 67. Магнитно-резонансная томография, T1 – режим – очаговое образование левой молочной железы, больше данных за кисту

Была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение: цитограмма содержимого кистозной полости с признаками воспаления, эпителий выстилки с умеренной пролиферацией (рисунок 68). Уровень окомаркера СА 15 – 3 составлял 21,3 Ед/мл, что характерно для кист с признаками воспаления по данным ROC-анализа.

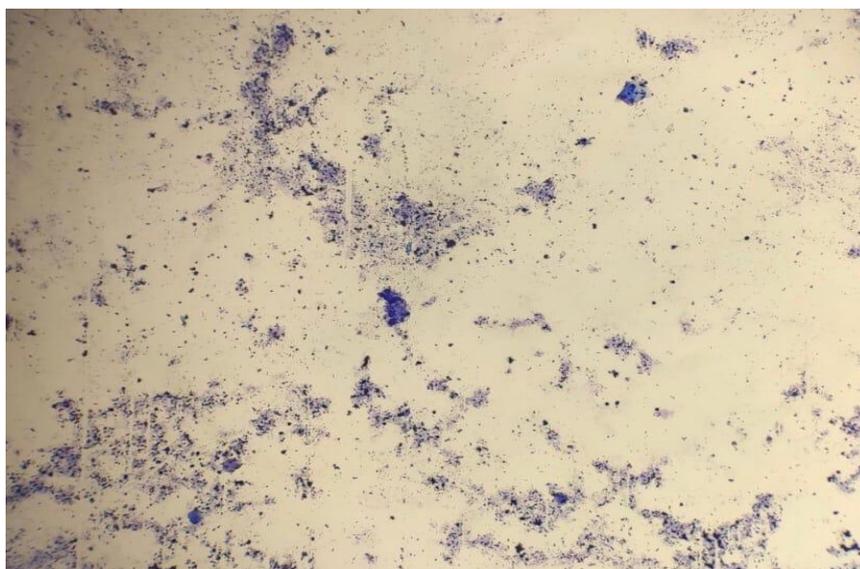


Рисунок 68. Цитограмма содержимого кистозной полости с признаками воспаления, эпителий выстилки с умеренной пролиферацией (окраска по Романовскому, увеличение x100)

Пациентке был поставлен диагноз – «Двухсторонняя ДФКМ, киста правой молочной железы, клиническая группа 1б». После полной эвакуации содержимого кистозной полости при ТАПБ, выполненной под ультразвуковым контролем, было назначено консервативное лечение под наблюдением врача-гинеколога, контрольное УЗИ после терапии.

3.5. Результаты исследования пациенток проспективной группы с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии и нового метода цитологической диагностики внутрикистозного рака молочной железы

У всех 153 пациенток проспективной группы была выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем с целью морфологической верификации диагноза. Распределение результатов цитологического исследования в зависимости от диагноза представлено в таблице 21.

Таблица 21

(n=153)

Результаты цитологического исследования пациенток проспективной группы

	Цитологическое заключение				Общий итог
	эпителий выстилки не обнаружен	клетки с умеренной пролиферацией	клетки с выраженной пролиферацией	определяются атипичные клетки	
ДФКМ	52,54%	45,76%	1,7%	0,00%	100,00%
Киста (единичная)	44,45%	55,55%	0,00%	0,00%	100,00%
Рак в кисте	0,00%	0,00%	9,00%	91,00%	100,00%

У пациенток с ДФКМ и единичными кистами в содержимом кистозной полости во всех случаях отсутствовали атипичные клетки. Лишь у 1 пациентки с

ДФКМ в пунтате обнаружены клетки с выраженной пролиферацией эпителия. Пациенткам без пристеночных внутрикистозных разрастаний ТАПБ выполнялась по традиционной методике без введения озono-кислородной смеси.

33 пациенткам с внутрикистозным раком молочной железы тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия выполнена по стандартной методике под ультразвуковым контролем с учетом данных мультипараметрического исследования. Биопсия отбиралась из наиболее плотного по данным эластографии участка пристеночного компонента. 34 пациенткам тонкоигольная аспирационная биопсия выполнялась по новой методике с использованием озono-кислородной смеси.

У 18,2% (n=6) пациенток с внутрикистозным раком молочной железы, которым ТАПБ выполнялась по традиционной методике при цитологическом исследовании атипичные клетки обнаружены не были, то есть исследование оказалось ложноотрицательным, у остальных 81,8% (n=27) выявлены атипичные клетки.

У 97,06% (n=33) пациенток в внутрикистозным раком молочной железы, которым ТАПБ выполнялась по новой методике, при цитологическом исследовании содержимого кистозной полости были обнаружены атипичные клетки.

Таким образом, чувствительность ТАПБ по традиционной методике в диагностике внутрикистозного рака молочной железы составила – 81,8%, а чувствительность ТАПБ по новой методике – 97,06% ($p < 0,05$), что доказывает целесообразность применения новой методики с целью улучшения диагностики внутрикистозного рака на дооперационном этапе.

Для изучения диагностической и прогностической ценности нового метода цитологической диагностики в выявлении рака в кисте молочной железы нами был проведен ROC - анализ и выявлена статистически значимая связь между обнаружением в содержимом кистозной полости атипичных клеток и диагнозом «рак в кисте».

Площадь под кривой составляет 0,984(95% ДИ – 0,961 – 0,995), что

соответствует отличному качеству классифицирующей способности.

Клинический пример №4

Больная М., 48 лет, была консультирована в поликлинике Смоленского областного онкологического клинического диспансера 23.01.2019 года, амбулаторная карта № 45209.

Предъявляла жалобу на наличие опухоли в левой молочной железе, дискомфорт в молочных железах. Направлена на консультацию после УЗИ молочных желез.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены. В ННК левой молочной железы пальпаторно определяется опухоль около 20 мм в диаметре, плотно-эластической консистенции, легкоподвижная, кожа над ней не изменена. Соски и ареолы в норме. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнена рентгеновская маммография, мультипараметрическое УЗИ, ТАПБ опухоли левой молочной железы, определен уровень онкомаркера СА 15-3.

Рентгеновская маммография: в левой молочной железе определяется очаговое образование диаметром до 2,0 см (рисунок 69).

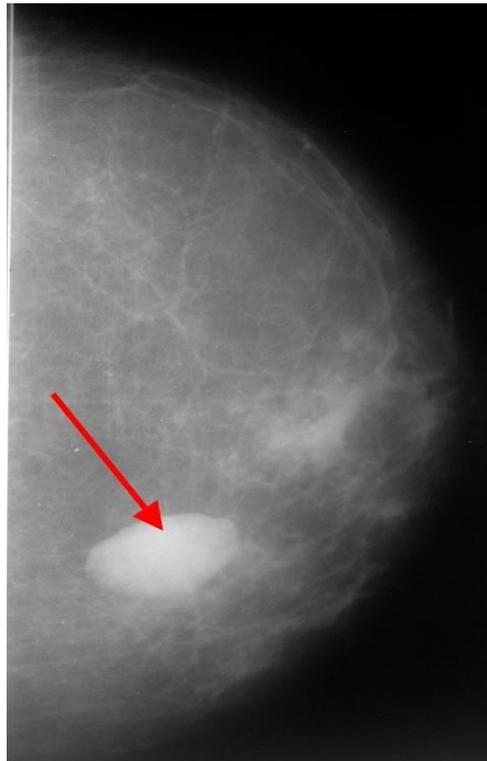


Рисунок 69. Рентгеновская маммография – очаговое образование левой молочной железы, указано стрелкой

При ультразвуковом исследовании в НК левой молочной железы определялось овальное анэхогенное образование диаметром 24 мм с неоднородным содержимым, с солидным пристеночным компонентом диаметром 8,1 мм, гиповаскулярное при доплерографии (рисунок 70). Данное очаговое образование было отнесено к 4 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент, определяемый при компрессионной эластографии, составлял 13,01. Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 173,3 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые признаки внутрикистозного рака правой молочной железы, категория BI-RADS - 5.

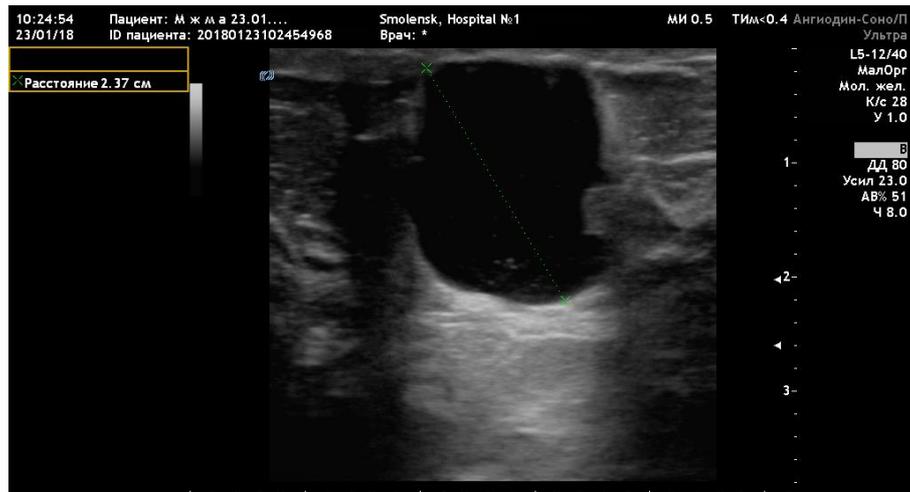


Рисунок 70. Ультразвуковое исследование в В-режиме – киста молочной железы с пристеночным солидным компонентом

Была выполнена ТАПБ по традиционной методике опухоли левой молочной железы под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение: цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки с пролиферацией от умеренной до выраженной (рисунок 71).



Рисунок 71. Цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки с пролиферацией от умеренной до выраженной (окраска по Романовскому, увеличение x100)

Также был определен уровень онкомаркера СА 15-3, который составил 28,3 Ед/мл, что выше референсных значений.

Гистологическое заключение: папиллярный рак молочной железы (рисунок 72).

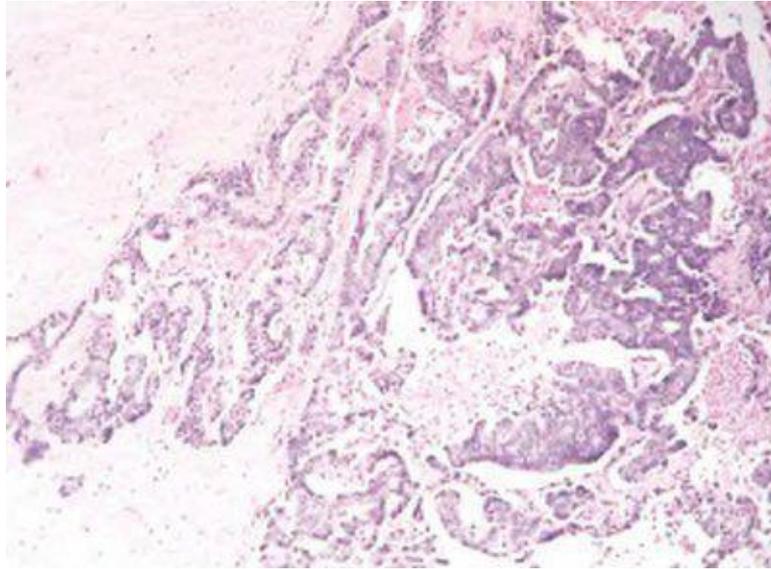


Рисунок 72. Гистологический микропрепарат (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100). Заключение: папиллярный рак молочной железы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: с учетом данных УЗИ и диаметра внутрикистозного компонента менее 1,0 см, что усложняло процедуру трепан-биопсии, пациентке было рекомендовано хирургическое лечение. Таким образом, при ТАПБ, выполненной на дооперационном этапе по классической методике, был получен ложноотрицательный результат.

Клинический пример №5

Больная М., 62 года, обратилась в поликлиническое отделение Смоленского областного онкологического клинического диспансера 08.12.2017 года, амбулаторная карта № 43001.

Жалобы: на наличие опухоли в правой молочной железе по данным УЗИ. Направлена на консультацию в онкологический диспансер после УЗИ молочных желез.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены, узловые образования пальпаторно не определяются. Соски и ареолы в норме. Выделений из

сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнена рентгеновская маммография, мультипараметрическое УЗИ, ТАПБ опухоли правой молочной железы, определен уровень онкомаркера СА 15-3.

Рентгеновская маммография: на мамограммах изменения типа ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента.

При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании в ВНК правой молочной железы определялось овальное анэхогенное образование диаметром 14 мм с неоднородным содержимым, с солидным пристеночным компонентом диаметром 5 см, аваскулярное при доплерографии (рисунок 73).



Рисунок 73. Режим ультразвуковой доплерографии – киста молочной железы с пристеночным аваскулярным компонентом

Данное очаговое образование было отнесено к 4 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент, определяемый при компрессионной эластографии, составлял 9,42. Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 155,3 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые признаки внутрикистозного рака правой молочной железы, категория BI-RADS - 5.

Был определен уровень онкомаркера Са 15-3, который составил 42,2 Ед/мл, что выше референсных значений. Далее нами была выполнена ТАПБ под

ультразвуковым контролем по новой методике с использованием озono-кислородной смеси. Цитологическое заключение: цитограмма содержимого кистозной полости, единичные атипичные клетки (рисунок 74).

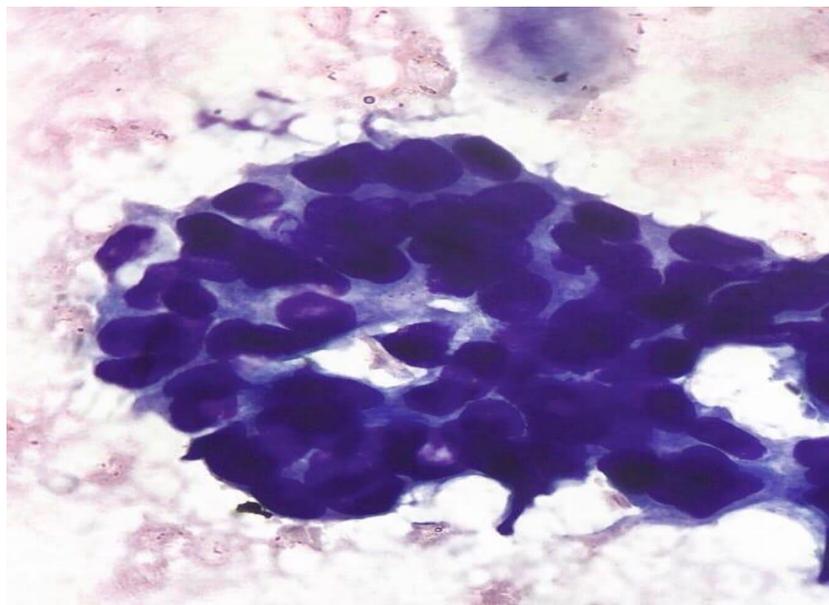


Рисунок 74. Цитограмма содержимого кистозной полости, единичные атипичные клетки (окраска по Романовскому, увеличение х600)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: с учетом данных мультипараметрического УЗИ, ТАПБ и высокого значения онкомаркера СА 15-3, пациентке было назначено хирургическое лечение. Послеоперационный диагноз: TisN0N0 st 0, хирургическое лечение – радикальная резекция правой молочной железы, клиническая группа 3. Гистологическое заключение: папиллярная карцинома молочной железы (рисунок 75).

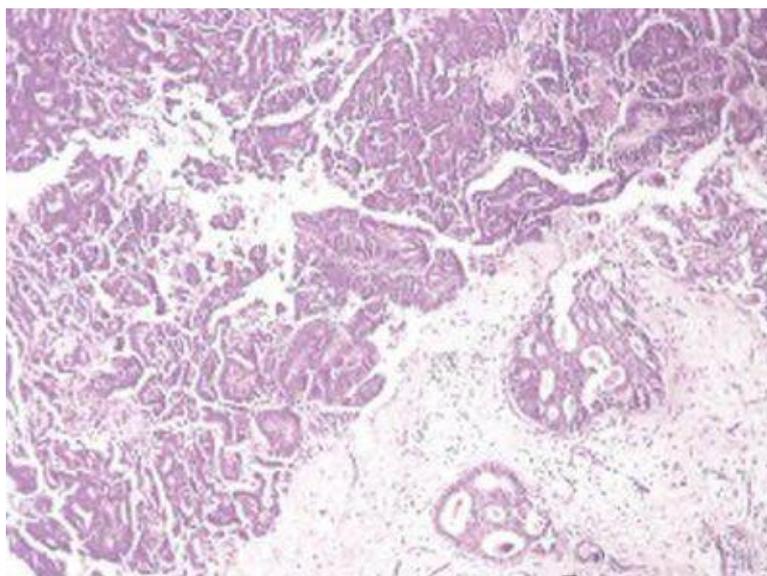


Рисунок 75. Гистологический микропрепарат (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100). Заключение: папиллярный рак молочной железы

Таким образом, несмотря на маленький диаметр внутрикистозного пристеночного компонента при ТАПБ, выполненной по новой методике, на дооперационном этапе нам удалось получить атипичные клетки, благодаря предварительному введению в полость кисты озono-кислородной смеси, что позволило не пропустить ранний рак молочной железы.

Клинический пример №6

Больная А., 48 лет, обратилась в поликлиническое отделение Смоленского областного онкологического клинического диспансера 03.10.2015 года, амбулаторная карта № 6503.

Жалобы: на периодические боли в молочных железах, наличие опухоли в правой молочной железе по данным УЗИ.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены, преимущественно в ВНК обеих желез, узловое образование пальпаторно не определяется. Соски и ареолы в норме. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнена рентгеновская маммография, УЗИ, ТАПБ опухоли правой молочной

железы по традиционной методике, определен уровень онкомаркера СА 15-3.

Рентгеновская маммография: на маммограммах изменения типа ДФКМ (рисунок 76).

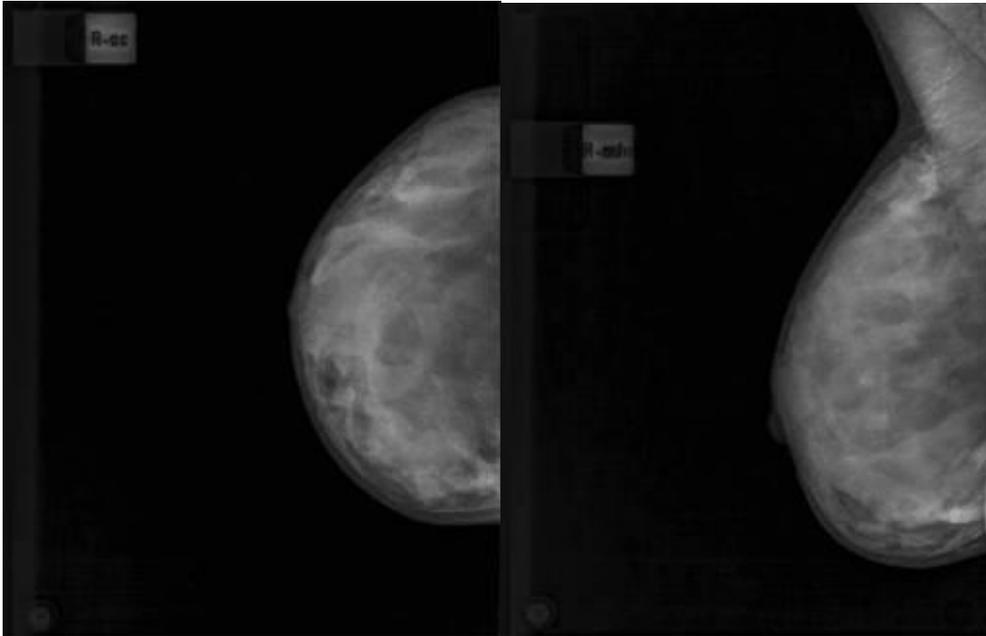


Рисунок 76. Рентгеновская маммография - ДФКМ с преобладанием железистого компонента

При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании в ВНК правой молочной железы определялось овальное анэхогенное образование диаметром 12,3 мм с неоднородным содержимым, дистальным акустическим усилением эхосигнала, аваскулярное при доплерографии (рисунок 77).

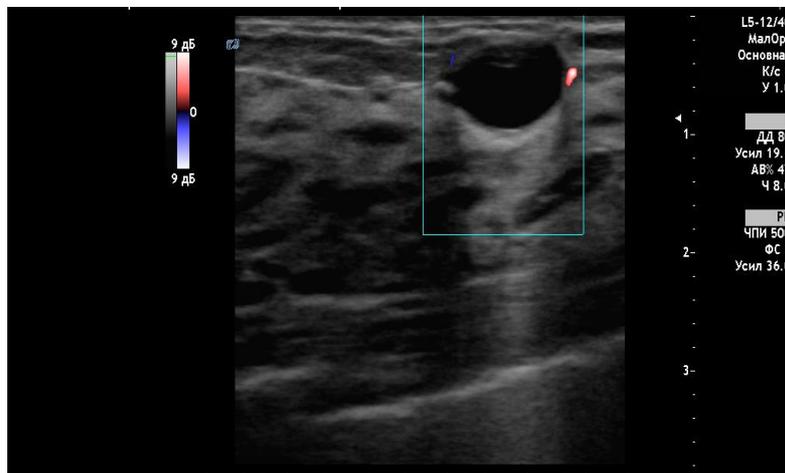


Рисунок 77. Режим ультразвуковой доплерографии - аваскулярное очаговое образование молочной железы - киста

Данное очаговое образование было отнесено к 6 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент, определяемый при компрессионной эластографии, составлял 4,8. Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 83,4 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые атипичной кисты правой молочной железы, категория BI-RADS - 3.

Был определен уровень онкомаркера СА 15-3, который составил 28,4 Ед/мл, что выше референсных значений. Далее нами была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем по традиционной методике. Цитологическое заключение: цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки с умеренной пролиферацией (рисунок 78).

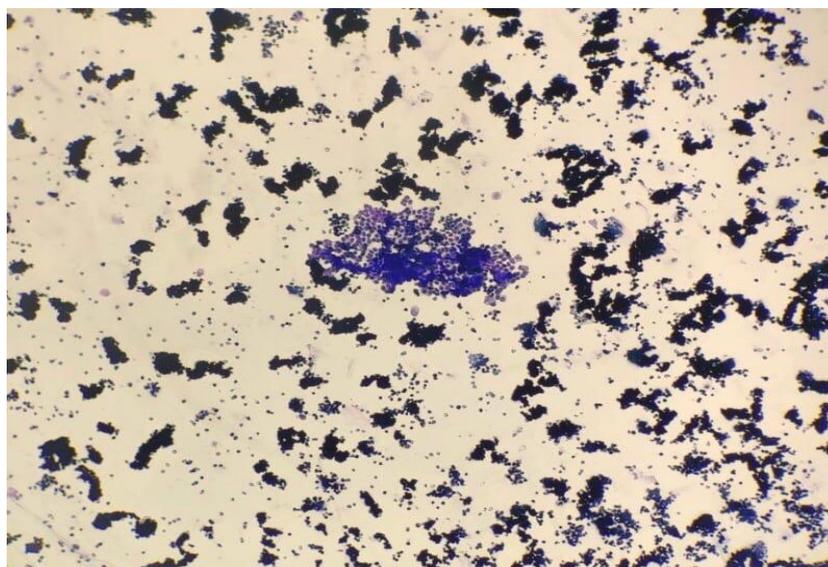


Рисунок 78. Цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки с умеренной пролиферацией (окраска по Романовскому, увеличение x100)

После дообследования пациентке был поставлен диагноз - «Двухсторонняя ДФКМ, киста правой молочной железы, клиническая группа 1б» и рекомендовано наблюдение и консервативное лечение под контролем врача-гинеколога.

12.09.2019 года данная пациентка была вновь направлена на консультацию в Смоленский областной онкологический диспансер после проведения рентгеновской маммографии и УЗИ молочных желез в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства.

Жалобы: на наличие опухоли в правой молочной железе.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены, в ВНК правой молочной железы пальпируется опухоль до 20 мм в диаметре, плотной консистенции, малоподвижная, кожа над ней не изменена. Соски и ареолы в норме. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнен пересмотр маммографических снимков, мультипараметрическое УЗИ, ТАПБ и трепан-биопсия опухоли правой молочной железы, определен уровень онкомаркера Ca 15-3.

Рентгеновская маммография: в ВНК правой молочной железы определяется опухоль диаметром до 2,5 см с лучистыми контурами.

При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании в ВНК правой молочной железы определялось гипоэхогенное образование диаметром 27,2 мм с неровными, нечеткими контурами, гиперваскулярное при доплерографии.

Данное очаговое образование было отнесено к 5 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент, определяемый при компрессионной эластографии, составлял 57,8 (рисунок 79).

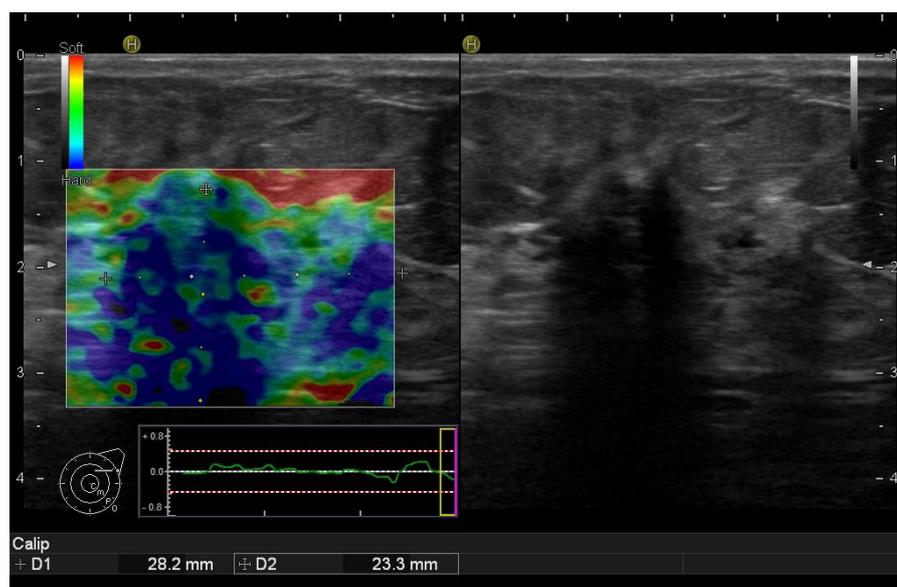


Рисунок 79. Режим компрессионной эластографии (SE) - рак молочной железы - 5 эластотип по Уено Е.

Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 183,1 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые рака правой молочной железы, категория BI-RADS - 5.

Был определен уровень онкомаркера СА 15-3, который составил 32,4 Ед/мл, что выше референсных значений. Далее нами была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение: цитограмма рака молочной железы (рисунок 80).

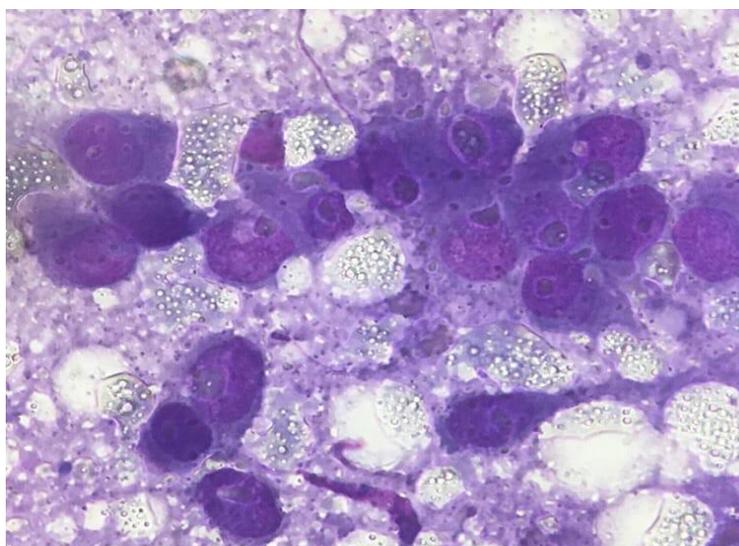


Рисунок 80. Цитограмма рака молочной железы (окраска по Романовскому, увеличение x 400)

Далее была выполнена трепан-биопсия опухоли. Гистологическое заключение: рак молочной железы (рисунок 81).

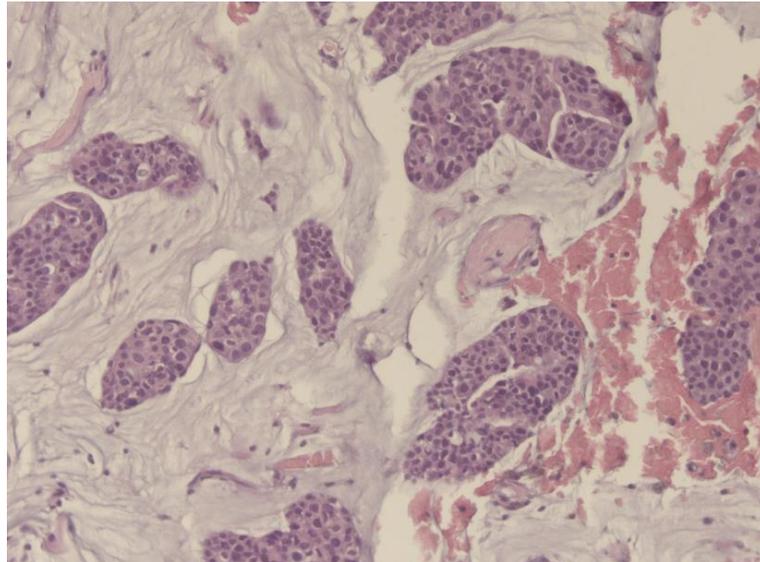


Рисунок 81. Гистологический Микропрепарат (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100). Заключение: рак молочной железы

Далее пациентка была представлена на консультативном совете, после чего назначено лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: в данном случае злокачественная опухоль правой молочной железы локализовалась на месте ранее находившейся единичной кисты, очевидно, при ТАПБ, осуществленной 2 года назад нами не были получены атипичные клетки, которые возможно уже имелись в пристеночном компоненте кисты, учитывая высокий уровень онкомаркера СА 15-3, так как для цитологического исследования мы использовали исключительно внутрикистозную жидкость. Данный случай рака молочной железы можно считать интервальным раком.

3.6. Оценка эффективности различных методов малоинвазивного лечения кист молочной железы

В рамках данного исследования 86 пациенткам проспективной группы с единичными и множественными кистами 15 мм и более в диаметре было проведено малоинвазивное лечение с использованием трех основных методов: склеротерапия 96% - раствором этилового спирта, склеротерапия озоно-кислородной смесью и интерстициальная лазерная фотокоагуляции.

Критериями отбора в группу для проведения миниинвазивного лечения служили данные, полученные в результате комплексной диагностики, включающей общеклиническое обследование, сбор анамнеза, рентгеновскую маммографию, мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ в В-режиме, ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны) и тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию. К этим критериям относились: диаметр 15 мм и более, отсутствие внутрикистозных пристеночных разрастаний и гиперваскуляризации кист, отсутствие в их содержимом атипичных клеток и выраженной пролиферации эпителиальной выстилки, системных заболеваний, обострения хронических заболеваний.

Выбор метода малоинвазивного лечения, применяемый в каждом конкретном случае, осуществлялся по созданной нами балльной системе, что позволило сделать лечение каждой пациентки персонализированным (рисунок 82). Однако данная система была нами внедрена после проведения малоинвазивного лечения 32 пациенткам. Использование данной системы снизить частоту рецидивов после терапии в группе пациенток, которым была проведена склеротерапия 96%-раствором этанола. Из 6 пациенток, которым было рекомендовано и проведено данное лечение, ни у одной не был обнаружен рецидив кистозной полости.

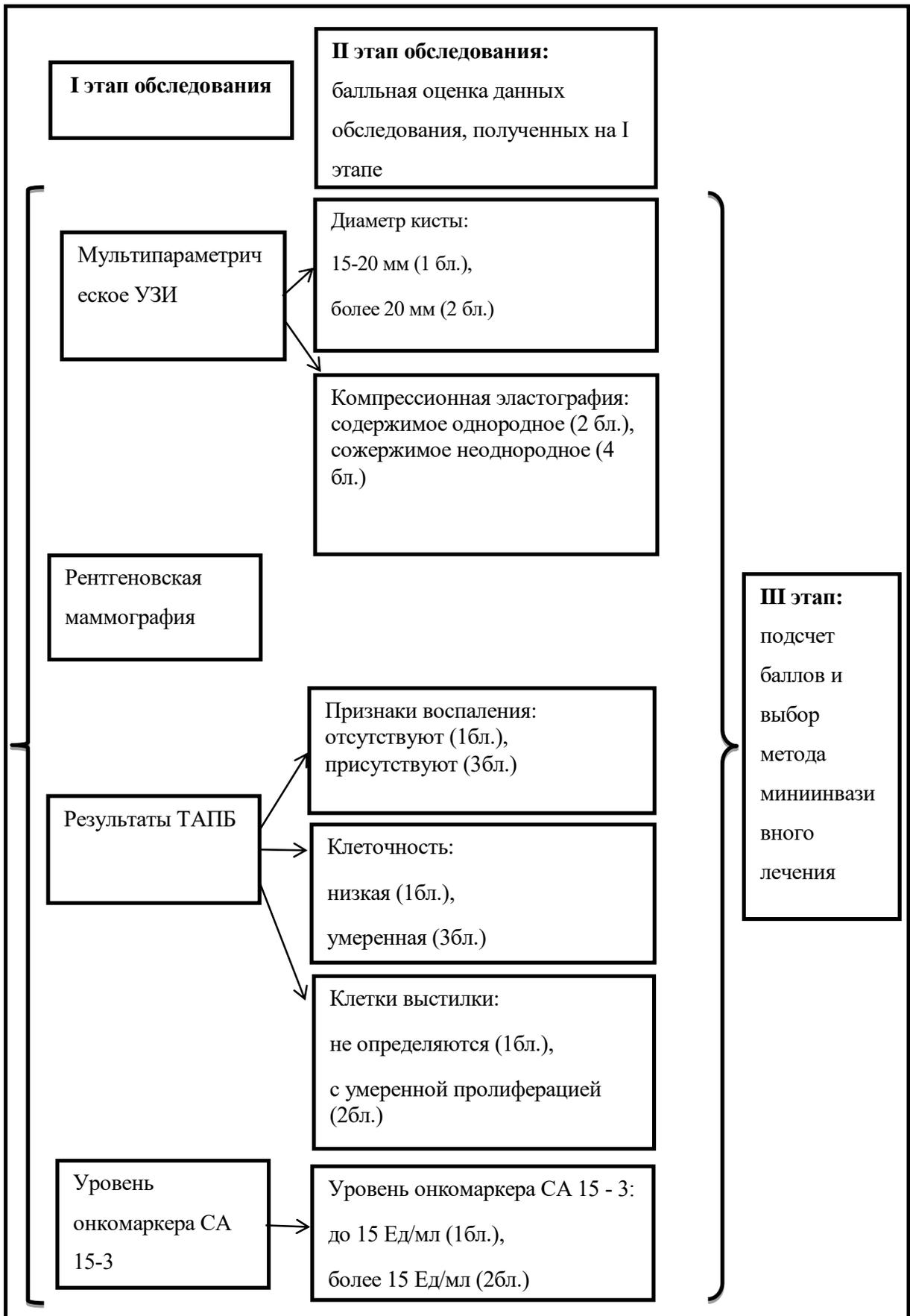


Рисунок 82. Персонифицированная балльная система выбора способа миниинвазивного лечения кист молочной железы по данным инструментальных и лабораторных методов диагностики

При выборе метода миниинвазивного лечения нами учитывался диаметр кист, их однородность в режиме компрессионной эластографии, наличие или отсутствие признаков воспаления, клеточность и степень дисплазии эпителиальной выстилки кистозной полости, а также уровень онкомаркера СА 15-3.

Максимальное количество баллов – 16, минимальное – 7 б. При количестве баллов до 8 предпочтение отдавалось склеротерапии 96%-раствором этилового спирта, от 8 до 12 б – интерстициальной лазерной фотокоагуляции, более 12 б – склеротерапии озono-кислородной смесью.

Такое распределение по баллам продиктовано сильными противовоспалительными свойствами озона и недостаточной эффективностью склеротерапии раствором этанола по данным литературы.

Частота рецидива после разных видов малоинвазивного лечения представлена в таблице 22.

Таблица 22

(n=86)

Частота рецидивов кистозных полостей после разных видов малоинвазивного лечения

Малоинвазивное лечение	Рецидив после малоинвазивного лечения есть	Рецидив после малоинвазивного лечения: нет	Общий итог
1 - интерстициальная лазерная фотокоагуляция	3,49%	34,88%	38,37%
2 – озонотерапия	0,00%	43,02%	43,02%
3 - склеротерапия этанолом	9,30%	9,30%	18,60%
Общий итог	12,79%	87,21%	100,00%

Самым эффективным методом малоинвазивного лечения оказалась

озонотерапия, ни у одной из пациенток на контрольных обследованиях через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев не выявлена остаточная полость. У 3,49% (n=3) женщин после ИЛФ была обнаружена остаточная полость через 10 дней после лечения. У всех трех пациенток диаметр кист до лечения был более 4 см, после повторного сеанса ИЛФ остаточная полость была ликвидирована. Наименее эффективным методом миниинвазивного лечения кист молочной железы оказалась склеротерапия 96%-раствором этилового спирта. На этапе до использования персонафицированной балльной системы выбора метода миниинвазивного лечения у 8 пациенток из 10 был обнаружен рецидив кистозной полости через 10 дней после вмешательства. Далее данное лечение было рекомендовано и проведено 6 пациенткам, которые набрали менее 8 бл. по результатам обследований согласно созданной нами персонафицированной системе выбора метода лечения. Ни у одной из женщин рецидива кистозной полости не выявлено.

Послеоперационные осложнения в рамках данного исследования отсутствовали во всех случаях применения малоинвазивных методов лечения кист молочной железы.

Нами также исследовался остаточный очаг после малоинвазивного лечения по данным мультипараметрического ультразвукового исследования (рисунок 83, 84 А, 84 Б). У 34,8% (n=30) пациенток остаточный очаг после лечения при контрольном УЗИ уже через 10 дней после лечения не определялся. У остальных 65,2% (n=56) женщин оценивались такие характеристики, как размер остаточного очага, наличие или отсутствие кровотока в нем, коэффициенты жесткости в абсолютных единицах и кПа.

Зависимость между диаметром кисты до малоинвазивного лечения и размером остаточного очага представлена в таблице 23.

Таблица 23

(n=86)

Распределение пациенток в зависимости от диаметра кист до малоинвазивного лечения и размера остаточного очага

	Диаметр очагового образования по УЗИ в В-режиме (мм)		
Размер остаточного очага после малоинвазивного лечения, определяемый через 10 дней	Диаметр кисты до лечения до 20 мм	Диаметр кисты до лечения более 20 мм	Общий итог
Очаг после лечения до 10 мм	26,7%	36,1%	62,8%
Очаг после лечения более 10 мм	1,2%	1,2%	2,4%
Очаг после лечения четко не определяется	19,7%	15,1%	34,8%
Общий итог	47,6%	52,4%	100,00%



Рисунок 83. Режим ультразвуковой доплерографии – остаточный очаг через 1 месяц после малоинвазивного лечения – в проекции кисты выявлена зона без признаков кровотока, перифокально гемодинамика усилена, сосуды деформированы – признаки воспалительных изменений

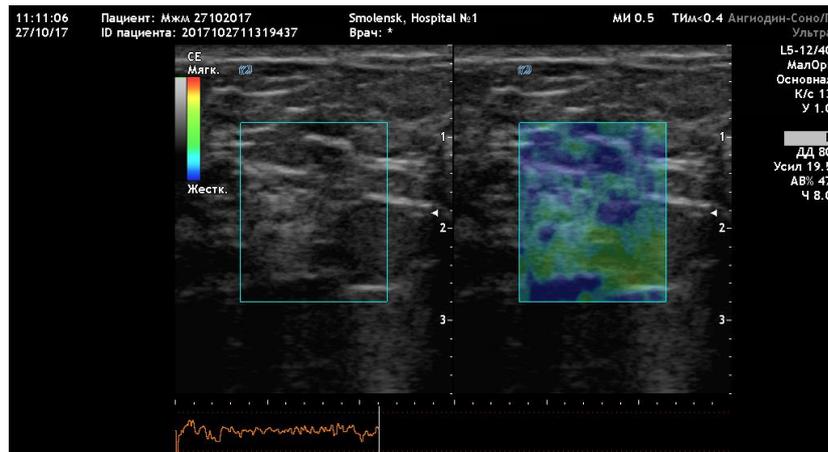


Рисунок 84 А. Режим компрессионной эластографии (SE) – остаточный очаг через 3 месяца после малоинвазивного лечения. Определяется участок фиброза, практически не выделяющийся на фоне остальной ткани молочной железы



Рисунок 84 Б. Ультразвуковое исследование в В-режиме – остаточный очаг через 2,5 года после малоинвазивного лечения не определяется

У 1 пациентки из 89 остаточный очаг определялся при каждом контрольном обследовании в течение 12 месяцев. У остальных женщин уже через 3 месяца после малоинвазивного лечения остаточный очаг при ультразвуковом исследовании не определялся.

Таким образом, целесообразно проведение УЗИ с целью оценки эффективности малоинвазивного лечения через 10 дней после него для исключения

рецидива кистозной полости и в случае его обнаружения - назначения повторной терапии, и через 3 месяца для оценки остаточного очага.

Также мы вычисляли коэффициенты жесткости остаточных очагов через 10 дней и 1 месяц после лечения. Отмечено их возрастание по сравнению с коэффициентами жесткости в абсолютных единицах и кПа до лечения, что может говорить о постепенном формировании фиброзной ткани на фоне вызванного лечением асептического воспаления (рисунок 85).

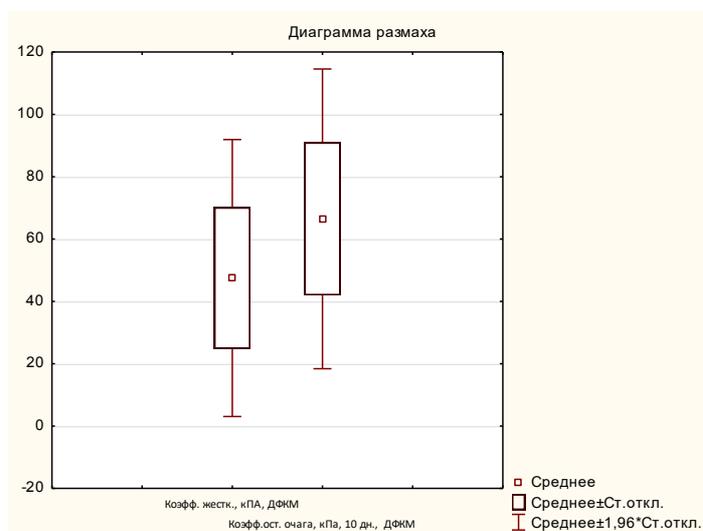


Рисунок 85. Значения коэффициента жесткости в кПа у пациенток с кистами до лечения и через 10 дней после него

Клинический пример №7

Больная М., 33 года, обратилась в поликлиническое отделение Смоленского областного онкологического клинического диспансера 01.12.2017 года, амбулаторная карта № 8602.

Жалобы: на периодические боли в молочных железах. Направлена на консультацию в онкологический диспансер после УЗИ молочных желез, где были обнаружены кисты левой молочной железы, пациентка отмечает отсутствие эффекта от назначенного врачом - маммологом консервативного лечения.

Status localis: молочные железы симметричны, диффузно уплотнены, на границе наружных квадрантов левой молочной железы пальпируется опухоль округлой

формы до 20 мм в диаметре, подвижная, мягко-эластической консистенции, кожа над ней не изменена. Соски и ареолы в норме. Выделений из сосков нет.

В условиях онкологического диспансера пациентка была дообследована. Выполнено мультипараметрическое УЗИ, определен уровень онкомаркера СА 15-3.

При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании на границе наружных квадрантов левой молочной железы определялось шаровидной формы анэхогенное образование диаметром 22 мм с однородным содержимым, дистальным акустическим усилением эхосигнала, аваскулярное при доплерографии, в ВНК левой молочной железы определялось аналогичное образование диаметром 5 мм (рисунок 86). В обеих молочных железах определялись участки линейного фиброза.

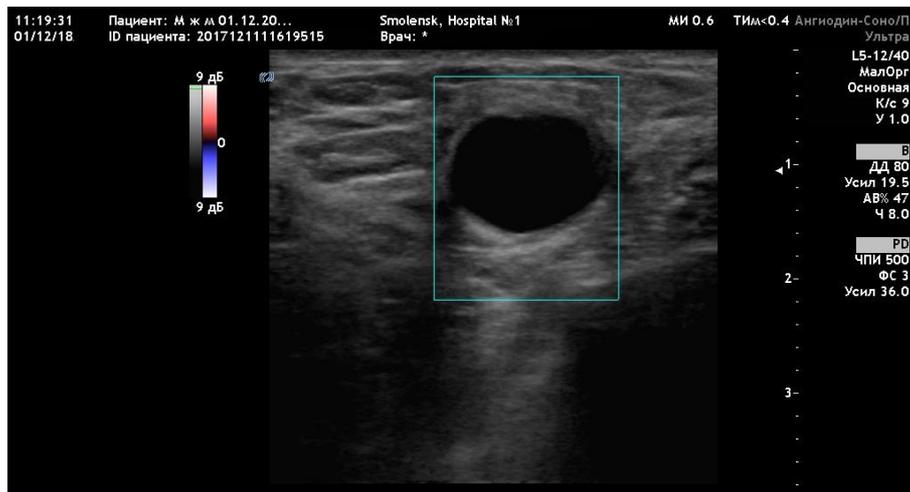


Рисунок 86. Режим ультразвуковой доплерографии – аваскулярное очаговое образование – киста молочной железы

Данное очаговое образование было отнесено к 6 эластотипу по Ueno E., SR – коэффициент, определяемый при компрессионной эластографии, составлял 2,42 (рисунок 87).

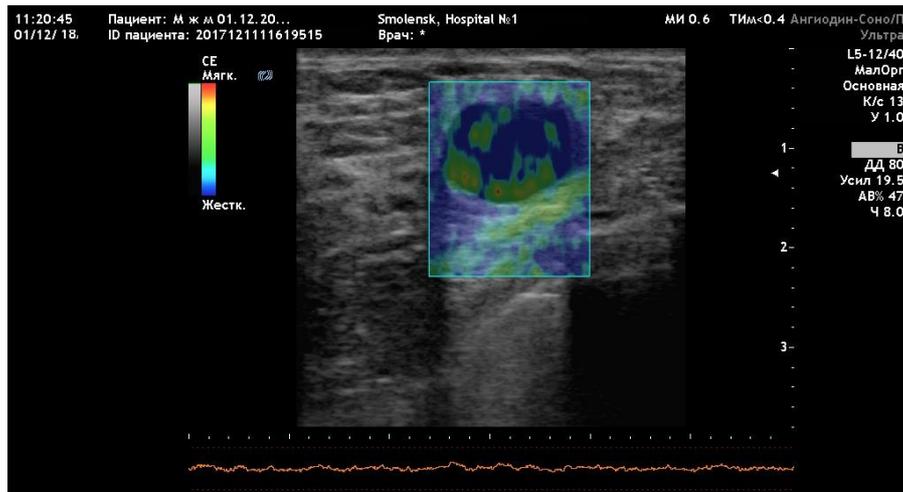


Рисунок 87. Режим компрессионной эластографии (SE) – 6 эластотип по Ueno Е. – киста молочной железы

Коэффициент жесткости, определяемый при эластографии сдвиговой волны составил 57,3 кПа. Заключение по данным мультипараметрического УЗИ: ультразвуковые признаки кист левой молочной железы, категория BI-RADS - 2.

Был определен уровень онкомаркера СА 15-3, который составил 6,32 Ед/мл, что находится в пределах референсных значений. Далее пациентке был поставлен диагноз – «Двухсторонняя ДФКМ с преобладанием кистозного компонента, клиническая группа 1б» и предложено малоинвазивное лечение в связи с наличием болевого синдрома и отсутствием эффекта от проведенного ранее консервативного лечения, на которое было получено информированное согласие.

Далее была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение: цитограмма содержимого кистозной полости, эпителий выстилки отсутствует.

Согласно созданной нами персонифицированной балльной системе выбора метода малоинвазивного лечения, пациентке была рекомендована склеротерапия 96%-раствором этилового спирта, так как количество баллов с учетом данных обследования составило 8.

Через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев после малоинвазивного лечения было

проведено контрольное мультипараметрическое УЗИ (рисунок 88 А, 88 Б).
Остаточный очаг не определялся.



Рисунок 88 А. Ультразвуковое исследование в В-режиме – остаточный очаг через 10 дней после склеротерапии 96%-раствором этилового спирта – на фоне ткани молочной железы очаг четко не определяется э



Рисунок 88 Б. Ультразвуковое исследование в В-режиме - остаточный очаг через 24 месяца после склеротерапии 96%-раствором этилового спирта – на фоне ткани молочной железы очаг не определяется

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: таким образом, созданная персонифицированная программа малоинвазивного лечения кист молочной железы после анализа балльной оценки лабораторно-инструментальных данных позволила провести манипуляцию с

минимальным риском побочных эффектов, что было подтверждено при динамическом ультразвуковом наблюдении, а именно отсутствии остаточного очага после проведенного лечения.

ГЛАВА 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочной железы на сегодняшний день чрезвычайно актуальна. Рак молочной железы по показателям заболеваемости и смертности продолжает занимать ведущие позиции среди злокачественных новообразований у женщин (Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., 2019). Из выявляемых ежегодно 10 миллионов злокачественных опухолей среди женского населения, на долю РМЖ приходится более 10%. По данным Всемирной организации здравоохранения и онкологической базы данных GLOBOCAN в 2018 году было зарегистрировано более 2,1 млн. впервые выявленных случаев РМЖ. Среди общих причин смерти данное заболевание занимает пятое место. Вышеописанная ситуация требует разработки и внедрения новых подходов раннего выявления и дифференциальной диагностики опухолей молочных желез, которые по данным В.Ф. Семиглазова и соавторов (2017) встречаются у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет и у 60% женщин более старшей возрастной группы.

Мы согласны с мнением И.С. Стилиди, А.Д. Каприна и И.Е. Тюрина (2019) о значимой роли цифровизации и информатизации диагностического процесса в преодолении проблемы роста заболеваемости РМЖ.

Доказано, что выживаемость пациенток с раком молочной железы зависит не только от правильного лечения, но и в первую очередь от распространенности заболевания. По данным М.И. Давыдова и соавторов (2014) пятилетняя выживаемость пациентов с четвертой стадией РМЖ менее составляет менее чем 10%, а при первой стадии полного излечения удается добиться более чем у 90% больных. Доказано, что у женщин с раком *in situ* при своевременном и адекватном лечении показатели общей выживаемости приближаются к 100%.

На сегодняшний день по данным Н.И. Рожковой (2019) в отечественном

здравоохранении идут серьезные преобразования, которые нацелены на массовое внедрение в практическую деятельность врачей современных медицинских технологий с целью снижения показателей заболеваемости и смертности от РМЖ. К этим изменениям относятся: создание новых медицинских учреждений, внедрение новых систем организации, экспертной поддержки и контроля, усовершенствование системы подготовки медицинских кадров и др. Однако основная роль отводится усовершенствованию методов диагностики РМЖ.

Учитывая постоянный рост первичных случаев РМЖ, выявляемых в мире, одной из основных задач противораковой борьбы по данным В.Ф. Семиглазова, В.М. Мерабишвили, А.В. Комяхова и соавторов (2017) становится массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающих, ранних форм данного заболевания. С этим мнением согласны и И.С. Стилиди, А.Д. Каприн (2019), считая, что в глобальной перспективе скрининг является одним из основных средств систем здравоохранения в борьбе со злокачественными новообразованиями молочных желез. Причем особую значимость на сегодняшний день приобретает унификация методической базы, стандартизация процесса организации и проведения скрининга РМЖ.

Большое значение имеет совершенствование методов ранней диагностики не только злокачественных, но и доброкачественных заболеваний молочной железы, которые могут являться фоном для развития рака. По данным А.Д. Каприна и Н.И. Рожковой (2018) риск развития РМЖ на фоне мастопатии повышается в 1,5 – 5 и более раз. Подобные состояния также тесно связаны с наличием у женщин различных гинекологических заболеваний. Именно в связи с этим существует необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению заболеваний молочной железы с учетом всех особенностей женского организма.

Необходимо учитывать и наличие у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез других факторов риска, повышающих вероятность возникновения РМЖ: избыточный вес, повышение соотношения метаболитов эстрогена (2 - гидроксистерон, 6 альфа - гидроксистерон), нарушение менструальной

функции, ограничение естественных репродуктивных функций, стрессовые ситуации, травмы и оперативные вмешательства на молочных железах в анамнезе, случаи РМЖ в семье по материнской линии.

Диагностика патологии молочных желез всегда должна осуществляться с позиций онкологической настороженности.

Одной из редких и наименее изученных форм РМЖ является внутрикистозный рак, который по морфологическому признаку является папиллярным. На его долю приходится от 0,5 до 10% от общего числа РМЖ.

Для внутрикистозного рака характерен медленный темп роста опухоли, низкая частота рецидивирования, редкое и позднее отдаленное метастазирование и относительно благоприятное течение заболевания в сравнении с другими формами РМЖ. В данных отечественной и зарубежной литературы имеются данные, свидетельствующие о том, что папиллярный рак, развивающийся первично из эпителия протоков молочных желез более злокачественный в прогностическом отношении, чем рак, развивающихся из эпителиальной выстилки кист и цистаденопапиллом. К неблагоприятным морфологическим факторам прогноза при папиллярном РМЖ относятся: инфильтративная форма роста, наличие сосудистой инвазии, внутрипротоковая локализация опухоли, наличие регионарных метастазов. К благоприятным факторам прогноза относятся: неинфильтративная форма роста опухоли, наличие псевдокапсулы, лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация, происхождение опухоли из папилломы или кисты, склероз и гиалиноз стромы.

В связи с вышеописанными особенностями внутрикистозного рака на сегодняшний день чрезвычайно актуальны вопросы своевременной диагностики данной патологии с целью увеличения доли раннего РМЖ, что позволит в дальнейшем улучшить показатели общей выживаемости и снизить смертность женского населения от злокачественных новообразований молочных желез.

Несмотря на вышеуказанные особенности, характерные для папиллярного РМЖ, используемые методы лечения те же, что и при инфильтративном протоковом раке. В связи с недостаточной изученностью особенностей данной формы РМЖ,

обусловленной его редкой частотой, остаются актуальными вопросы выбора наиболее адекватного способа лечения в различных клинических ситуациях.

Учитывая редкость внутрикистозного рака молочной железы, мы не встретили работ, в которых был бы дан подробный сравнительный анализ эффективности различных методов диагностики данной патологии.

По данным Н.И. Рожковой (2015) существующая на сегодняшний день в структуре здравоохранения традиционная вертикальная система, при которой патологией молочных желез занимаются врачи различных специальностей, между которыми нет взаимодействия, приводит к тому, что отсутствует ответственный за конечный результат. Следствием существования данной системы является долгий и неэффективный диагностический маршрут с применением множества дублирующих методик обследования у разных врачей, запоздалое лечение, которое часто бывает неадекватным из-за неполной диагностической картины. Мы согласны с мнением Н.И. Рожковой, в связи с этим, нами был предложен новый алгоритм диагностического поиска, подразумевающий горизонтальную систему интеграции врачей разных специальностей. При этом мы получали одновременно три потока пациентов, направленных врачами ультразвуковой диагностики, гинекологами и рентгенологами, что обеспечивало междисциплинарное взаимодействие специалистов, которое являлось основным звеном успешного диагностического поиска.

Вопросы дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы постоянно совершенствуются и пересматриваются в связи с научно-техническим прогрессом, появлением новых методик и технологий ультразвуковой, лучевой визуализации, новой диагностической аппаратуры. Однако в данных отечественной и зарубежной литературы мы не нашли четко описанного диагностического алгоритма выявления данной патологии. Одни авторы считают основным методом диагностики внутрикистозного РМЖ рентгеновскую маммографию, другие – ультразвуковое исследование, третьи – их сочетание.

Золотым стандартом в диагностике рака молочной железы на сегодняшний

день приятно считать рентгеновскую маммографию, которая способна обнаружить все описанные в медицинской литературе формы непальпируемого РМЖ. Однако данный метод диагностики имеет несколько недостатков. В частности, его применение ограничено в группе пациенток моложе 40 лет. Это связано с наличием прямой зависимости между чувствительностью данного исследования и рентгенологической плотностью молочных желез. По данным Л.Е. Комарова (2008 год) при повышенной плотности желез чувствительность скрининговой маммографии понижается с 98 до 55%. Однако с учетом последних данных генетических исследований (Нюо С.W. et al., 2014), указывающих на наличие гиперактивации генов пролиферации и воспаления, сходной при раке молочной железы у женщин с плотной железистой тканью, подчеркивается необходимость тщательного обследования именно пациенток репродуктивного возраста. Наряду с лучевой нагрузкой, которую получают пациентки во время обследования, данный метод диагностики малоэффективен для выявления жидкостных образований, а именно кист молочных желез.

Также для диагностики патологии молочных желез могут применяться такие методы как: многочастотная электроимпедансная томомаммография, микроволновая радиотермометрия, рентгеновский томосинтез, однако наличие других более информативных методов диагностики ограничивает их применение в практической маммологии. Также с целью повышения качества изображения и улучшения визуализации всех структур органа может применяться тканевая гармоника и методика пространственного компаунда. Использование данных способов визуализации предпочтительнее у женщин с высокой плотностью молочных желез, для оценки состояния ретроареолярной области и при наличии в ткани желез участков сложной архитектурой.

По данным традиционных рентгенологических методов диагностики не всегда можно правильно предположить о морфологической природе выявленного новообразования молочной железы, особенно у женщин репродуктивного возраста, у которых в структуре желез преобладает железистая ткань. Именно в связи с этим

по мнению С.В. Серебряковой (2016) на сегодняшний день в клинической маммологии возрастает интерес к высокопольной МРТ. Данный метод применяется, как правило, для уточняющей диагностики при минимальных или местно-распространенных формах РМЖ. Однако в некоторых случаях МРТ приобретает первостепенное значение. Иногда при ультразвуковом исследовании, в том числе с использованием эластографии или рентгеновской маммографии, трудно визуализировать очаговые образования молочных желез или невозможно объективно интерпретировать полученные данные. В частности, такие ситуации возникают при обследовании женщин с наследственной предрасположенностью, у которых опухоли чаще развиваются в пременопаузальном периоде, то есть на фоне рентгенологически плотной ткани молочной железы, а также в случае с большими дольковой карциномой *in situ* (LCIS), также, как правило, молодого возраста. LCIS крайне трудно выявляется при проведении рентгеновской маммографии и, как правило, является случайной патоморфологической находкой при хирургическом лечении по поводу доброкачественных опухолей молочной железы.

В ряде случаев в практической деятельности врачи сталкиваются с маммографически оккультным раком молочной железы, единственным проявлением которого могут служить регионарные или отдаленные метастазы. Данные клинические ситуации являются абсолютным показанием для выполнения МРТ. По данным В.И. Апанасевича, В.В. Семиглазова, Е.А. Бусько и соавт. (2018) исследование позволяет подтверждать диагноз более чем в 90% случаев. МРТ также показана при мультицентричности и мультифокальности процесса, так, при проведении данного исследования у 30 – 43% пациенток выявляются дополнительные маммографически оккультные очаги, что имеет большое значение при планировании органосохраняющих операций.

Однако применение магнитно-резонансной томографии в диагностике заболеваний молочных желез также имеет ряд значимых ограничений: низкая специфичность (не всегда возможно дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли), частая недооценка истинных размеров опухолей из-за

задержки или отсутствия окрашивания при введении контрастных препаратов, переоценка размеров опухоли при наличии обширного внутрипротокового компонента, протоковой или дольковой карциномы *in situ*, а также сопутствующих воспалительных процессов, сложность в интерпретации микрокальцинации, длительное время исследования, необходимость долгого нахождения пациента в неподвижном состоянии, противопоказания у лиц с кардиостимуляторами, металлическими имплантатами, лишний вес, клаустрофобия и дороговизна исследования.

По данным Черной А.В., П.И. Крживицкого, Е.А. Бусько (2019), наряду с высокой чувствительностью МРТ в выявлении новообразований молочных желез, наличие низкой специфичности ограничивает его применение в рутинной практической деятельности, так как низкая специфичность МРТ в дальнейшем может приводить к увеличению числа мастэктомий в связи с наличием большого числа ложноположительных заключений (В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, В.В. Семиглазов и соавторы, 2015).

Одним из наиболее доступных и распространенных методов диагностики заболеваний молочных желез является ультразвуковое исследование. Высокая эффективность УЗИ в диагностике РМЖ характеризуется высокими показателями информативности: чувствительность – 56,2 – 100%, специфичность – 45 – 98% (Zhang Y. Et al., 2013, Митьков В.В. и др., 2014, Евсеева Е.В., 2015, Сенча А.Н., 2017). Мы согласны с данными авторами, однако УЗИ не может заменить рентгеновскую маммографию, так как она является общепризнанным во всем мире «золотым стандартом» диагностики рака молочной железы, что совпадает с мнением Г.П. Корженковой (2017).

По мнению Ю.В. Гарифулловой (2017) ультразвуковое исследование является основным методом, позволяющим диагностировать структурные особенности строения кистозного компонента. Это подтвердилось еще в исследовании ACRImagingNetwork 6666 (Bergetal, 2008), охватившем 2809 женщин в 21 медицинском центре, по результатам которого УЗИ является приоритетным

методом в диагностике кистозных изменений молочной железы.

Многолетний опыт доказал целесообразность использования наиболее рационального, эффективного и экономичного алгоритма диагностики в зависимости от конкретной клинической ситуации. Большинство отечественных и зарубежных специалистов придерживаются необходимости применения клинического и рентгенологического методов обследования, дополненных широким спектром методик ультразвуковой диагностики, но с преобладанием возможностей каждого из них в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Ведущие позиции в ранней диагностике патологии молочных желез на сегодняшний день заняло мультипараметрическое ультразвуковое исследование, которое наряду с УЗИ в режиме серой шкалы и доплерографии, подразумевает использование методики соноэластографии, отличается доступностью и высокой информативностью. Включение компрессионной эластографии и эластографии сдвиговых волн в алгоритм обследования пациенток с подозрением на рак молочной железы позволяет значительно повысить диагностическую точность ультразвукового метода.

Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика также эффективна в дифференциальной диагностике рака молочной железы. УЗИ позволяет повысить чувствительность рентгеновской маммографии при ранних формах рака молочной железы. Современная ультразвуковая аппаратура позволяет выявлять в том числе большинство рентгеннегативных опухолей молочной железы. Мы согласны с мнением Н.И. Рожковой (2019), что на сегодняшний день эффективная система обследования женщин с различной патологией молочных желез должна интегрировать современные методы лучевой диагностики, что позволяет увеличить выявляемость 1 стадии РМЖ с 13 до 80%, в том числе благодаря выявлению непальпируемого рака молочной железы. Существующие цифровые технологии значительно удешевляют процессы ранней диагностики и лечения РМЖ.

В рамках данного научного исследования интерес для нас представляла диагностика интракистозной патологии, которую чрезвычайно трудно выявить при

маммографическом исследовании. В связи с этим мы предпочли использовать в алгоритме дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы сочетание рентгеновской маммографии и мультипараметрического ультразвукового исследования. Для унификации результатов УЗИ мы использовали систему BI-RADS Американской коллегии радиологов, которая изначально была разработана для стандартизации оценки результатов рентгеновской маммографии по степени риска обнаружения злокачественных новообразований молочной железы и впоследствии была распространена на оценку результатов УЗИ и МРТ.

Классификация BI-RADS – постоянно развивающаяся система. Появление новых методик ультразвукового исследования и внедрение их в клиническую маммологию по мнению Е.П. Фисенко (2013), и Е.А. Бусько (2018, 2020) диктует необходимость оценки их с позиции шкалы BI-RADS.

Мы согласны с Е.П. Фисенко, Н.Н. Ветшевой (2017) о том, что шкала BI-RADS позволяет расставить правильные акценты при формировании заключения ультразвукового исследования, тем самым указывая на дальнейшую тактику ведения пациентов в каждом конкретном клиническом случае для постановки точного диагноза.

Использование шкалы BI-RADS является обязательным этапом при формировании заключений в ведущих клиниках Соединенных Штатов Америки, Европы, Австралии. Ее применение позволяет улучшить интерпретацию выявляемой патологии в ткани молочных желез при применении разных методов лучевой визуализации. В России также активно внедряется применение данной шкалы как при оценке ультразвуковых изображений, так и маммограмм, данных МРТ. В связи с этим, при проведении мультипараметрического УЗИ в рамках данной научно-исследовательской работы в заключении протокола УЗИ мы указывали категорию BI-RADS с учетом данных УЗИ в В-режиме, ультразвуковой доплерографии, компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны.

Мы согласны с мнением А.Н. Сенчи, Е.П. Фисенко (2019), что включение мультипараметрического ультразвукового исследования в алгоритм диагностики

патологии молочных желез позволяет нивелировать недостатки рентгенологического метода и провести более полное исследование.

Спорной остается проблема первичной морфологической верификации внутрикистозного рака молочной железы. Основным методом взятия материала для верификации диагноза при данном заболевании является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия.

При анализе литературных данных мы не встретили единого мнения о возможностях цитологической верификации внутрикистозного РМЖ. В течение последних десятилетий с момента первого применения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии Мартином и Элисом в 1930 году наблюдается рост использования данного метода диагностики для оценки опухолей молочной железы. Однако, по данным М.В. Савостиковой, Е.Ю. Фурминской и А.Г. Кудайбергеновой (2018) внедрение в практическое здравоохранение скрининговой маммографии и развитие инновационных биопсийных устройств привело к тому, что в большинстве диагностических случаев на смену ТАПБ пришла трепанобиопсия. Тем не менее, для диагностики рака в кисте молочной железы основным методом морфологической верификации является ТАПБ в связи с малыми размерами пристеночного внутрикистозного компонента в большинстве случаев. При этом корректная интерпретация результатов ТАПБ по нашему мнению должна осуществляться в контексте клинических данных.

Для цитологического исследования кист с папиллярными разрастаниями обычно используется аспирированная из кистозной полости жидкость. В работах Н.В. Заболотской (2000) есть данные, что аспират более информативен, если он получен из пристеночного солидного компонента. Однако мы считаем, что получить информативный материал для цитологического исследования из пристеночного компонента крайне сложно, особенно при раннем раке, когда речь идет о небольших размерах опухоли и точность забора материала для верификации очень низка. По данным С.С. Афанасьевой (2008) на результативность ТАПБ также влияют квалификация врача, выполняющего манипуляцию, точность введения иглы,

количество полученного для исследования материала, соблюдение правильной техники изготовления мазков, грамотная интерпретация цитограмм. Примерно в четверти случаев количество материала, полученного при выполнении ТАПБ, не позволяет четко определить гистологическую структуру новообразования молочной железы (Заболотский В.С., Семиглазов В.Ф., 2001).

Эти данные подтверждаются в нашем исследовании, у 18,2% пациенток с раком в кисте молочной железы на дооперационном этапе при выполнении ТАПБ были получены ложноотрицательные результаты.

При использовании традиционного способа тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, подразумевающего аспирацию внутрикистозной жидкости, имеется высокая вероятность получения большого количества ложноотрицательных результатов. Это связано с тем, что в полученном аспирате может быть недостаточное количество опухолевых клеток для постановки диагноза.

Таким образом, при использовании ТАПБ по традиционной методике в диагностике внутрикистозного РМЖ, мы уменьшаем вероятность выявления раннего рака. В последующем это приводит к увеличению количества интервальных раков молочной железы – межскрининговых раков, выявленных в промежутке между очередными раундами обследования. Вышеуказанные данные полностью подтверждаются в материалах II Евразийского форума по раку молочной железы, состоявшегося 12-13 октября 2019 года.

Одним из основных способов снижения заболеваемости и смертности от РМЖ, в том числе внутрикистозного рака, является своевременная диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез. По мнению В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой (2019), распространенность диспластических заболеваний молочной железы незлокачественной природы на сегодняшний день беспрецедентно высока.

Фоном для развития внутрикистозного РМЖ являются. На их долю приходится 33% от всех доброкачественных заболеваний молочных желез. Риск малигнизации кист варьирует от 1,5 до 31,4% в зависимости от степени

пролиферации эпителиальной выстилки (Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М., 2011).

Существует множество способ лечения кист молочных желез и если раньше предпочтения отдавались хирургическим вмешательствам, то отличительной особенностью современных тенденций является широкое внедрение новых методик интервенционной радиологии, которые позволяют осуществлять различные миниинвазивные вмешательства под контролем лучевых методов визуализации. Предпочтение отдается более щадящим, малотравматичным методикам лечения. Это связано с их малоинвазивностью, отсутствием необходимости использования общей анестезии, отсутствием рубцовых деформаций после оперативного вмешательства на молочных железах и меньшей частоте послеоперационных осложнений (Борсуков А.В., 2013).

Следует отметить экономическую выгодность применения малоинвазивных вмешательств, что связано с сокращением времени пребывания больных в стационаре, снижением стоимости проводимого лечения и более эффективной трудовой, бытовой, социальной реабилитацией пациенток после него. Технологии интервенционной радиологии имеют также ряд других дополнительных преимуществ, а именно значительно меньшее число противопоказаний и возможность повторного применения.

В рамках данного исследования мы проводили малоинвазивное лечение кист молочной железы с применением современных методик и оценкой их эффективности по данным мультипараметрической лучевой визуализации.

В данной работе представлены материалы обследования 212 пациенток с подозрением на рак в кисте молочной железы. В соответствии с задачами исследования были сформированы основная и контрольная группы.

Основная группа (n=153) – пациентки с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы и кистами 15 мм и более в диаметре, которые были нами обследованы в период с 2015 по 2020 годы. Дополнительно к стандартному алгоритму обследования пациенток с подозрением на РМЖ было включено

проведение компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны. Критериями включения в основную группу пациенток с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы служили: наличие кисты с пристеночными разрастаниями. Критериями отбора больных для малоинвазивного лечения (интерстициальная лазерная фотокоагуляция, склеротерапия 96% - раствором этанола, склеротерапия озоно-кислородной смесью) служили: наличие кист 15 мм в диаметре и более, отсутствие пристеночных внутрикистозных разрастаний, атипичных клеток и выраженной пролиферации эпителиальной выстилки в содержимом кистозной полости, отсутствие заболеваний крови, системных и хронических заболеваний в стадии обострения.

При обсуждении критериев включения пациенток в группу для малоинвазивного лечения мы исходили из работ М.Л. Травиной, А.Г. Попова (2020), в которых отмечено, что кисты диаметром менее 15 мм рекомендуется лечить консервативно, а кисты большего диаметра необходимо дообследовать методом тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии для цитологической верификации и определения дальнейшей тактики ведения.

Контрольная группа (n=59) - пациентки, которым в период с 2010 по 2015 годы на базе Смоленского областного онкологического клинического диспансера было проведено обследование и лечение по поводу внутрикистозного рака молочной железы. Анализировались первичные документы — амбулаторные карты и истории болезни больных. Критериями включения в контрольную группу служили: наличие морфологически подтвержденного рака в кисте молочной железы. В данной популяции пациентов проводился анализ эффективности предоперационной диагностики в выявлении внутрикистозного рака.

При обсуждении объема контрольной группы нами выбрана статистически достоверная группа – более 50 человек. Применялся ретроспективный анализ, что наиболее соответствовало поставленным целям. В исследование включались только морфологически подтвержденные формы внутрикистозного рака молочной железы.

Всем пациентам в основной группе проводилось физикальное обследование

молочных желез и зон регионарного метастазирования, УЗИ молочной желез и аксиллярных областей в В-режиме, ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны, рентгеновская маммография, ТАПБ, трепан-биопсия (при диаметре внутрикистозного компонента более 15 мм), определение уровня онкомаркера СА 15-3.

Мы согласны с мнением В.Ф. Семиглазова, В.В. Семиглазова, Г.А. Дашяна и соавторов (2015, 2019), что существующие рекомендации и технологические оценки не всегда соответствуют индивидуальным особенностям пациенток, поэтому отсутствие в стандартах обследования тех или иных методов диагностики не исключает возможности их применения в конкретных клинических случаях.

К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день методы диагностики в Российской Федерации чаще применяются как компоненты диагностики заболеваний молочной железы и реже используются в качестве скрининговых методов. Большинство непальпируемых форм рака молочной железы обнаруживаются случайно при выполнении рентгеновской маммографии или ультразвукового исследования. Для установления точного диагноза в таких случаях зачастую требуется проведение целого комплекса диагностических мероприятий. Многообразие как доброкачественных, так и злокачественных новообразований молочных желез, возрастные изменения ткани желез и особенности роста различных опухолей требуют индивидуального подхода к диагностике. Именно этим мы руководствовались при включении в стандартный диагностический комплекс обследования пациенток с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы вышеуказанных методов.

Средний возраст пациенток ретроспективной группы составил $52,41 \pm 10,321$. Средний возраст у пациенток проспективной группы с ДФКМ с преобладанием кистозного компонента составил $45,25 \pm 9,961$, с единичными кистами молочной железы - $37,93 \pm 11,780$, с внутрикистозным раком - $54,86 \pm 6,802$. При проверке гипотезы о возрастных особенностях пациенток проспективной группы с раком в кисте и кистозной формой мастопатии были найдены статистически значимые

различия ($p < 0,05$). Рак в кисте чаще встречался у пациенток более старшего возраста, находящихся в менопаузе, что подтверждается в работах Н.И. Рожковой, М.Л. Мазо (2018). Однако мы считаем необходимым регулярное обследование женщин и репродуктивного возраста, диагностика РМЖ у которых затрудняется в связи с высокой плотностью желез, что приводит в дальнейшем к увеличению количества запущенных форм злокачественных новообразований молочной железы.

При анализе локализации опухолей в молочных железах у пациенток ретроспективной группы нами были получены следующие данные: в 47,45% случаев они локализовались в верхне-наружных квадрантах. Частота поражения нижне-внутреннего квадранта составила 8,47%, нижне-наружного - 10,17%, субареолярной области - 11,86%. Верхне-внутренний, границы нижних и наружных квадрантов поражались одинаково часто - в 6,78% случаев. Наиболее редко опухоли находились на границе верхних квадрантов - 1,71% больных, поражения границы внутренних квадрантов среди данной группы пациенток не выявлено.

У пациенток проспективной группы в большинстве случаев кисты локализовались в верхне-наружном и нижне-внутреннем квадрантах. Частота опухолей данной локализации составила 46,58% в общей группе. Частота поражения верхне-внутреннего и нижне-наружного квадрантов составила 9,59% и 4,11% соответственно. Субареолярная локализация встречалась у 6,39% пациенток. Распределение кист на границах квадрантов встречалось примерно с одинаковой частотой. Наиболее частая локализация опухолей молочных желез у пациенток обеих групп в верхне-наружных квадрантах обусловлена анатомическим строением молочных желез, что отражено в работах Н.В. Заболотской (2006).

Среди пациенток ретроспективной группы наиболее часто встречались ранние стадии заболевания. T1N0M0 st 1A была обнаружена у большинства пациенток, а именно - 64,41% (n=38), T2N0M0 st 2A - у 22,03% (n=13), TisN0M0 st 0 - у 3,39% (n=2), T1N1M0 st 2A - у 5,08% (n=3), T2N1M0 st 2B - у 3,39% (n=2). Реже встречалась распространенность опухоли, соответствующая T3N0M0 st 2B - 1,7% (n=1), новообразования больших размеров в данной группе больных не встречались.

Среди пациенток проспективной группы с внутрикистозным раком молочной железы распределение по стадиям было следующим: T1N0M0 st 1A – 53,38% (n=35), T2N0M0 st 2A – 25,56% (n=17), TisN0M0 st 0 – 3,76% (n=3), T1N1M0 st 2A – 12,03% (n=8), T2N1M0 st 2B – 5,26% (n=4), пациенток с 3 – 4 стадией не выявлено. Наши данные совпадают с исследованием, проведенным И.С. Кирсановым (2003), в котором также подтверждается благоприятное течение внутрикистозного рака молочной железы, для которого характерен медленный рост опухоли и редкое метастазирование. Эти данные подтверждаются и в работах А.Д. Каприна, В.В. Старинского (2019).

Также в рамках данного исследования нами интерпретировались заключения иммуногистохимического анализа после проведенного хирургического лечения.

Среди пациенток ретроспективной группы чаще встречался люминальный А тип опухоли – в 61,02% случаев (n=36), реже – базальноподобный – у 6,78% женщин (n=4). В проспективной группе распределение по биологическим подтипам опухолей было следующим: в большинстве случаев в данной группе пациенток встречался люминальный А тип - в 53,79% случаев, наиболее редко - базальноподобный рак - в 7,58% случаев. Таким образом, в обеих группах наиболее часто встречался люминальный А биологический подтип РМЖ, который по данным В.Ф. Семиглазова (2013) является одним из наиболее благоприятно протекающих форм РМЖ, что подтверждается во многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях, на основе которых в 2011 году был принят новый подход к терапии данного заболевания, основанный на распознавании биологических подтипов.

Всем пациенткам проспективной группы в рамках данного исследования был определен уровень онкомаркера СА 15-3. Среднее значение онкомаркера при ДФКМ с преобладанием кистозного компонента составило $9,91 \pm 6,516$, при единичных кистах - $11,05 \pm 7,090$, при внутрикистозном раке молочной железы - $29,59 \pm 9,005$. У пациенток с верифицированным раком значения онкомаркера СА 15-3 были выше нормы в 42% (n=28) случаев, у остальных 58% (n=39) женщин его значения были в пределах нормы. Таким образом, чувствительность данного метода диагностики

внутрикистозного рака молочной железы составила 41,8%, специфичность - 98,8% ($p < 0,05$), что не позволяет его использовать как метод скрининга РМЖ.

Corte M., Alvarez A. Et al. (2006г.) опубликовали ряд исследований, подтверждающих целесообразность применения СА 15-3 в диагностике раннего РМЖ. F.Ebeling и соавторы (2002) в своем исследовании указывают на наличие прямой связи между уровнем СА 15-3 и рядом показателей, таких, как размер опухоли, статус лимфатических узлов, биоплогический подтип опухоли, гистологический вариант. Мы согласны с данными авторами. Однако в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать данный онкомаркер для скрининга, диагностики и стадирования РМЖ.

Также нами оценивалась взаимосвязь между диаметром кист и уровнем онкомаркера СА 15-3, для этого был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,686 (стандартная ошибка (m) - 0,040, 95% ДИ - 0,607 - 0,765), что соответствовало хорошему качеству классифицирующей способности.

При выборе оптимального порога отсечения чувствительность составила 70,5%, специфичность - 33,3%. Таким образом, можно говорить о возможном возрастании уровня онкомаркера СА 15-3 с увеличением диаметра кист с вероятностью 70,5%. Эти данные подтверждаются в исследовании Д.А. Рябчикова, И.А. Дудина и соавторов (2018), в котором говорится о возрастании концентрации СА 15-3 при увеличении размера опухоли. Однако они также отмечают, что концентрация данного онкомаркера прямо пропорциональна количеству вовлеченных лимфатических узлов и возрасту пациенток. Нами оценивалась взаимосвязь между уровнем онкомаркера СА 15-3 и наличием или отсутствием воспаления в содержимом кистозной полости, определяемого по данными цитологического исследования. С этой целью проводился ROC-анализ, по результатам которого сделан вывод о возможном возрастании уровня онкомаркера СА 15-3 более 15 Ед/мл при наличии признаков воспаления в содержимом кисты с вероятностью 89,1 %, что позволило в дальнейшем применять определение уровня данного онкомаркера в рамках персонафицированной балльной системы выбора

метода миниинвазивного лечения кист молочной железы, созданной нами в процессе научно-исследовательской работы.

Мы проанализировали диагностические возможности традиционного алгоритма дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы по данным ретроспективного анализа, который включал в себя общеклиническое обследование, рентгеновскую маммографию, УЗИ в В-режиме и режиме ультразвуковой доплерографии, тонкоигольную аспирационную биопсию, были получены следующие данные: чувствительность комплекса рентгеновской маммографии с УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии в диагностике внутрикистозного рака молочной железы составила 62,7% и 54,2% соответственно. Низкая чувствительность традиционного диагностического алгоритма подчеркивает необходимость его усовершенствование для улучшения ранней диагностики внутрикистозного рака молочной железы, что и было целью данного научного исследования. По данным С.А. Фазыловой (2019), комплексное УЗИ (УЗИ в В-режиме и ультразвуковая доплерография) в диагностике РМЖ имеет чувствительность 97,5%, специфичность – 93,6%, однако Г.Т. Синюкова и соавторы (2007) считают, что доплерография является наиболее субъективной методикой ультразвукового исследования среди всех применяемых. Мы придерживаемся мнения С.А. Фазыловой, считая ультразвуковую доплерографию информативным методом диагностики РМЖ, однако считаем, что его следует применять только в комплексе с другими методиками УЗИ и рентгеновской маммографией.

К комплексу обследования пациенток проспективной группы помимо тех методов диагностики, которые входят в традиционный алгоритм, были включены эластография сдвиговой волны и компрессионная эластография.

При ультразвуковом исследовании в В-режиме оценивались: особенности строения молочных желез (состояние кожных покровов, подкожной жировой клетчатки, железистой ткани, особенности строения протоковой системы, выраженность фиброзного компонента, структура прилежащих мышц, соотношение жирового и железистого компонентов), размер кист, их количество, характер

содержимого (однородное, неоднородное), наличие или отсутствие пристеночных разрастаний, диаметр внутрикистозного мягкотканного компонента. У 67 пациенток были обнаружены пристеночные внутрикистозные разрастания как по данным маммографии, так и по результатам УЗИ.

Диаметр кист как с пристеночными разрастаниями, так и без них, определяемый при рентгеновской маммографии был примерно равен диаметру, определяемому и при УЗИ (коэффициент корреляции $r=0,981$, $p=0.000$ и $r=0,834$ $p=0.000$ соответственно). Для анализа корреляционных связей нами использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена. В ходе анализа проверена нулевая гипотеза об отсутствии линейной связи признаков и вычислено значение статистической значимости показателя корреляции r . Данная закономерность выявлена благодаря наличию у всех обследуемых кист диаметром 15 мм и более, что улучшало визуализацию на рентгеновских изображениях, позволяя их измерить, в то время как жидкостные образования меньшего размера по данным Е.В. Евсеевой, В.В. Семиглазова и соавт. (2018) в большинстве случаев плохо определяются при рентгеновской маммографии.

Для оценки диагностической и прогностической ценности данных УЗИ и рентгеновской маммографии в выявлении внутрикистозного рака молочной железы нами был проведен ROC - анализ. На основе данных ROC - анализа подтвердилось наличие связи между диаметром кисты и вероятностью обнаружения в ней злокачественного пристеночного компонента (площадь под кривой составляет 0,616, стандартная ошибка (m) – 0,040, 95% ДИ – 0,538 – 0,694). Таким образом, при размере кисты более 20 мм с точностью 76,7% можно говорить о большей вероятности обнаружения в ней пристеночного злокачественного компонента по сравнению с кистами меньшего диаметра. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о необходимости соблюдения более активной тактики наблюдения и лечения пациенток с кистами молочных желез более 20 мм в диаметре в связи с более высоким риском их малигнизации в сравнении с кистами меньшего размера.

Также нами была оценена связь между диаметром внутрикистозного

солидного компонента и стадией рака молочной железы. Диаметр внутрикистозного солидного компонента по данным УЗИ и рентгеновской маммографии варьировал от 8,1 мм до 31,0 мм. Получены следующие данные: с увеличением диаметра внутрикистозного пристеночного компонента увеличивается стадия заболевания (коэффициент корреляции $r=0,814$, $p=0.000$).

При анализе показателей гемодинамики пациенток проспективной группы, определяемых при ультразвуковой доплерографии, были получены следующие данные: у пациенток с единичными кистами все они были аваскулярны, 98,3 % ($n=22$) пациенток с ДФКМ также кисты были аваскулярны, лишь у 1 пациентки (1,7%) кистозная полость была гиповаскулярна, у 10,4% ($n=7$) пациенток с внутрикистозным раком молочной железы кисты были аваскулярны, у 89,6% ($n=60$) женщин – гипervasкулярны. Проанализировав полученные данные, можно говорить о наличии статистически значимой связи между такими признаками, как характер гемодинамики и диагноз, а именно - у пациенток с раком в кисте в большинстве случаев очаговые образования гипervasкулярны, а у женщин с ДФКМ и единичными кистами - аваскулярны ($r = 0,987$, $p=0.000$). Полученные результаты совпали с данными А.Н. Сенчи, С.А. Фазыловой (2015), согласно которым до 95 – 100% кист в цветокодирующих режимах не имеют сосудистого рисунка. По данным Г.Е. Труфанова и соавторов (2019), большинство злокачественных опухолей хорошо васкуляризованы – 86,4%, что практически совпадает с полученными нами данными. Мы согласны с мнением С.А. Фазыловой (2015) о необходимости включения ультразвуковой доплерографии в стандарт обследования пациенток с подозрением на РМЖ, что позволяет повысить чувствительность УЗИ с 82 – 97 до 93 – 99%, специфичность – с 59 до 83 – 97%.

С помощью эластографии оценивался ряд параметров первичного очага: размер в мм, коэффициент компрессии в абсолютных единицах и кПА, тип эластограммы. Среднее значение коэффициента жесткости у пациенток с внутрикистозным раком молочной железы в абсолютных единицах составило $15,37 \pm 8,17$, в кПа – $169,28 \pm 49,23$. Среднее значение коэффициента жесткости у

пациенток с ДФКМ, единичными кистами в абсолютных единицах составило $3,93 \pm 2,00$, в кПа – $45,44 \pm 22,97$.

Проанализировав полученные данные, можно говорить и наличии статистически значимой связи между такими признаками, как коэффициент жесткости и диагноз, а именно – у пациенток с внутрикистозным раком молочной железы в большинстве случаев коэффициент жесткости в абсолютных единицах больше 5,07, в кПа – больше 56,01 к Па, в то время как у пациенток с ДФКМ и единичными кистами коэффициенты жесткости в 100% случаев меньше указанных значений ($p < 0,05$).

В результате обследования пациенток проспективной группы мы подразделяли полученные эластографические изображения по эластотипам. У пациенток с кистами молочной железы в 100 % случаев было соответствие 6 эластотипу по Ueno E., у женщин с внутрикистозным раком молочной железы - соответствие 4 и 5 эластотипам, характерным для злокачественных новообразований, было в 95,6% случаев. Соответственно чувствительность эластографии в диагностике кист составила 100%, внутрикистозного рака молочной железы – 95,5% ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждаются в работах Е.А. Бусько (2018, 2020).

Данные мультипараметрического УЗИ (УЗИ в В-режиме, в режиме ультразвуковой доплерографии, компрессионной эластографии, эластографии сдвиговой волны) интерпретировались при помощи шкалы оценки BI-RADS. Получены следующие данные: очаговые образования у пациенток с ДФКМ и единичными кистами соответствовали категориям BI-RADS 2-3 в 100 % ($n=86$) случаев. У пациенток с верифицированным раком в кисте в 4,48% ($n=3$) случаев было соответствие категории BI-RADS 3, в 26,86% ($n=18$) – BI-RADS 4, в 68,66% – BI-RADS 5 ($n=46$). Исходя из приведенных данных, у большинства пациенток с верифицированным раком в кисте в результате комплексного ультразвукового исследования было подозрение на малигнизацию –соответствие категориям BI-RADS 4 и BI-RADS 5, то есть чувствительность комплексного УЗИ составила 95,5%

($p < 0,05$).

Таким образом, диагностические возможности традиционного алгоритма выявления внутрикистозного рака молочной железы значительно уступают усовершенствованному алгоритму с включением эластографии сдвиговой волны и компрессионной эластографии (Мазо М.Л., 2018).

С учетом ранее перечисленных недостатков существующей методики ТАПБ для диагностики внутрикистозного рака молочной железы, перед нами стояла цель усовершенствовать ее. В рамках данного исследования был создан новый способ диагностики данной патологии с использованием озono-кислородной смеси. Сущность его заключается в том, что перед аспирацией содержимого в полость кисты вводится озono-кислородная смесь в концентрации 5 мкг/мл, дающей частичный некроз поверхностного слоя пристеночного компонента, тем самым, увеличивая его хрупкость и степень фрагментации, что повышает вероятность обнаружения в жидкости атипичных клеток. Некроз поверхностного слоя пристеночного компонента обусловлен сильнейшими окислительными свойствами озона, который при данной концентрации вызывает окисление цитоплазматических белков и нарушение функций органелл мембран клеток, что в дальнейшем приводит к локальным повреждениям плазматической мембраны клеток (Густов А.В., Котов С.А., 1999, Осипов Б.Б., Козлов А.Е. 2018).

Данная методика ТАПБ применялась нами с 2019 года. Чувствительность ТАПБ по традиционной методике составила 81,8%, по новой методике – 97,06% ($p < 0,05$), что доказывает целесообразность применения ТАПБ с использованием озono-кислородной смеси с целью улучшения диагностики внутрикистозного рака на дооперационном этапе (AUROC – 0,984, ДИ 0,961 – 0,995). Использование данного способа диагностики позволит нам в дальнейшем уменьшить количество интервальных раков молочной железы и увеличить число выявленных случаев раннего РМЖ, ведь чем выше частота интервальных раков, тем меньше оснований ожидать снижения смертности в данной популяции (Семиглазов В.Ф., 2011).

Мы согласны с мнением Н.И. Рожковой, В.Е. Гажионовой (2015), что одним из

основных способов профилактики внутрикистозного РМЖ является вторичная профилактика, то есть лечение фоновых заболеваний, а именно кист молочной железы. Большинство проведенных за рубежом эпидемиологических исследований доказали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и доброкачественных заболеваний молочных желез, а именно увеличение риска заболеваемости РМЖ от минимального при непролиферативных доброкачественных заболеваниях до умеренно повышенных при пролиферативных формах без атипии и значительно повышенных при пролиферативных формах с атипией (Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C., 2014). Сегодня можно уверенно говорить не только об общих факторах риска доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез, но и о схожих молекулярных механизмах патогенеза. Так, по данным D.D. Tran, J.S. Lawson (2002) похожая картина сходства экспрессии основных молекулярных маркеров опухолевой трансформации описана для микрокист молочной железы, инвазивного РМЖ и протокового РМЖ *in situ*. Доказано, что некоторые кисты, точнее выстилающие их полость эпителиальные клетки, являются промежуточным звеном злокачественной трансформации здоровых эпителиальных клеток в РМЖ, что доказывает их потенциальную канцерогенность (Заболотская Н.В., 2006). В связи с этим с целью профилактики раннего РМЖ в рамках данного исследования 86 пациенткам проспективной группы с единичными и множественными кистами 15 мм и более в диаметре было проведено малоинвазивное лечение с использованием трех основных методов: склеротерапия 96% - раствором этилового спирта, склеротерапия озono-кислородной смесью и интерстициальная лазерная фотокоагуляция. Через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения нами оценивался остаточный очаг по данным мультипараметрического УЗИ.

Выбор метода малоинвазивного лечения, применяемый в каждом конкретном случае, осуществлялся по созданной нами балльной системе, что позволило сделать лечение каждой пациентки персонализированным.

При выборе метода миниинвазивного лечения нами учитывались результаты

мультипараметрического УЗИ и лабораторные данные: диаметр кист, их однородность в режиме компрессионной эластографии, наличие или отсутствие признаков воспаления, клеточность и степень дисплазии эпителиальной выстилки кистозной полости, а также уровень онкомаркера Ca 15-3.

Максимальное количество баллов по данной системе – 16, минимальное – 7 б. При количестве баллов до 8 предпочтение отдавалось склеротерапии 96%-раствором этилового спирта, от 8 до 12 б – интерстициальной лазерной фотокоагуляции, более 12 б – склеротерапии озоно-кислородной смесью. Такое распределение продиктовано сильными противовоспалительными свойствами озона и недостаточной эффективностью склеротерапии раствором этанола по данным литературы.

Применение нами в рамках данного исследования балльной системы оценки полученных ультразвуковых данных обусловлено ее большей информативностью по сравнению с качественной системой оценки ультразвуковых изображений (Борсуков А.В., 2001).

Наиболее эффективным методом малоинвазивного лечения оказалась склеротерапия озоно-кислородной смесью, ни у одной из пациенток на контрольных обследованиях через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев не выявлена остаточная полость. У 3,49% (n=3) женщин после ИЛФ была обнаружена остаточная полость через 10 дней после лечения. У всех трех пациенток диаметр кист до лечения был более 4 см, после повторного сеанса ИЛФ остаточная полость была ликвидирована. Наименее эффективным методом миниинвазивного лечения кист молочной железы оказалась склеротерапия 96%-раствором этилового спирта. Несмотря на использование данного метода лечения у женщин с кистами до 2 см в диаметре и без признаков воспаления, рецидив кистозной полости был обнаружен у 50% пациенток.

Среди всех существующих методов малоинвазивного лечения на сегодняшний день во всем мире наиболее часто и эффективно применяется склеротерапия озоно-кислородной смесью (Запирова С.Б., 2015). Это обусловлено как основными свойствами озона, безвредностью метода, так и его экономической выгодностью.

Однако в данных отечественной и зарубежной литературы не описаны какие-либо системы или программы выбора конкретного метода малоинвазивного лечения, что часто отражается на неэффективности терапии и отказе от миниинвазивных манипуляций в пользу высокотравматичных оперативных вмешательств. Именно в связи с этим нами была создана персонифицированная балльная система выбора наиболее эффективного метода малоинвазивного лечения кист молочной железы, которая доказала эффективность применяемых методов терапии с учетом индивидуального подхода к выбору метода лечения.

Известно, что после всех малоинвазивных манипуляций в 100% случаев остается субстрат очагового поражения, который называется остаточным очагом. В 2001 году была впервые установлена ранее неизвестная закономерность развития остаточных очагов в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия, заключающаяся в том, что различные по типу и локализации очаги после миниинвазивных вмешательств имеют сходные последовательные стадии развития (открытие № А – 560 от 17.05.2012 – Борсуков А.В., Лемешко З.А., Мамошин А.В., Морозова Т.Г.). В связи с этим, для правильной интерпретации результатов и оценки эффективности проведенного малоинвазивного лечения кист молочной железы в рамках данной научной работы для нас представлял интерес остаточный очаг. Он оценивался по данным мультипараметрического ультразвукового исследования, при этом у 34,8% (n=30) пациенток остаточный очаг после лечения при контрольном УЗИ уже через 10 дней после лечения не определялся. У остальных 65,2% (n=56) женщин оценивались такие характеристики, как размер остаточного очага, наличие или отсутствие кровотока в нем, коэффициенты жесткости в абсолютных единицах и кПа.

Лишь у 1 пациентки из 89 остаточный очаг определялся при каждом контрольном обследовании в течение 12 месяцев. У остальных женщин уже через 3 месяца после малоинвазивного лечения остаточный очаг не определялся.

Таким образом, сделан вывод о целесообразности проведения УЗИ с целью оценки эффективности малоинвазивного лечения кист молочной железы через 10

дней после него для исключения рецидива кистозной полости и в случае его обнаружения - назначения повторной терапии, и через 3 месяца для оценки остаточного очага.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность комбинации рентгеновской маммографии, УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной в диагностике внутрикистозного рака молочной железы по данным ретроспективного анализа составила 62,7% и 54,2% соответственно ($p < 0,05$), что может приводить к увеличению частоты выявления запущенных форм РМЖ при использовании данного диагностического комплекса, в связи с чем требуется его усовершенствование.

2. Чувствительность комплексного мультипараметрического УЗИ молочных желез, включающего В-режим, ультразвуковую доплерографию, компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны составила 95,5% ($p < 0,05$), что говорит о его высокой эффективности в диагностике внутрикистозного рака молочной железы. Диаметр внутрикистозного солидного компонента более 20 мм говорит о его высокой жесткости по результатам эластографии, проведение прицельной ТАПБ необходимо осуществлять из наиболее жесткого участка пристеночного компонента (AUROC – 0,736, ДИ 0,662 – 0,809).

3. Новый метод диагностики рака в кисте молочной железы с использованием озono-кислородной смеси оказался более эффективным, чем традиционный способ. Чувствительность ТАПБ по классической методике составила 81,8%, по новой – 97,06% ($p < 0,05$), что доказывает целесообразность применения ТАПБ с использованием озono-кислородной смеси с целью улучшения диагностики внутрикистозного рака на дооперационном этапе (AUROC – 0,984, ДИ 0,961 – 0,995).

4. Использование комплексного мультипараметрического ультразвукового исследования для обследования пациенток с кистозной формой мастопатии позволило создать балльную персонифицированную систему выбора наиболее эффективного метода миниинвазивного лечения, согласно которой при количестве

баллов до 8 предпочтение отдавалось склеротерапии 96%-раствором этилового спирта, от 8 до 12 б – интерстициальной лазерной фотокоагуляции, более 12 б – склеротерапии озоно-кислородной смесью. Наиболее эффективным методом миниинвазивного лечения кист молочной железы является склеротерапия озоно-кислородной смесью, которая была эффективна у 100% пациенток. Наименее эффективным методом лечения оказалась склеротерапия 96%-раствором этилового спирта, рецидив кистозной полости был выявлен у 50% женщин.

5. Алгоритм наблюдения за больными после миниинвазивного лечения базировался на мониторинге зоны остаточного очага в месте локализации кисты до лечения и подразумевал обязательное включение в стандартный диагностический комплекс компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны. Проведение комплексного обследования с целью оценки эффективности проведенного лечения целесообразно проводить через 10 дней после его выполнения для исключения рецидива кистозной полости и в случае его обнаружения - назначения повторной терапии, и через 3 месяца для оценки остаточного очага.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо внедрение в алгоритм диагностики внутрикистозного рака молочной железы нового усовершенствованного метода ТАПБ, заключающегося в том, что вначале проводится пункция с аспирацией половины содержимого кисты, после чего вводится озono-кислородная смесь в концентрации 5 мкг/мл, затем через 1 минуту содержимое кисты аспирируется с последующим введением физиологического раствора в объеме 150% от исходного объема кисты, который затем сразу удаляется. Данная концентрация озона в смеси приводит к частичному некрозу поверхностного слоя пристеночного компонента, тем самым, увеличивая его хрупкость и степень фрагментации, что повышает вероятность обнаружения в аспирированном содержимом атипичных клеток (патент на изобретение – RU 2712055 – «Способ диагностики рака в кисте молочной железы»). Применение данного метода рекомендовано с целью улучшения диагностики внутрикистозного рака молочной железы на дооперационном этапе и увеличения доли раннего рака в структуре заболеваемости женского населения РМЖ.

2. Для усовершенствования диагностического алгоритма дифференциальной диагностики внутрикистозного рака молочной железы и кистозной формы мастопатии целесообразно включение к стандартному алгоритму обследования (рентгеновская маммография, УЗИ в В-режиме, ультразвуковая доплерография, ТАПБ) компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны, позволяющих уточнить диагноз и в случае исключения малигнизации кист выбрать наиболее подходящий метод их малоинвазивного лечения.

3. Выбор метода малоинвазивного лечения пациенток с кистами молочных желез рекомендуется проводить с использованием созданной нами балльной системы оценки результатов инструментальных и лабораторных методов диагностики, а именно диаметр кист, характер их содержимого по данным компрессионной эластографии, наличие или отсутствие признаков воспаления в содержимом кистозной полости, о чем может свидетельствовать уровень СА 15-3

(AUROC 0,872, ДИ 0,818 – 0,926) по данным нашего исследования и результаты цитологического исследования, в том числе определение клеточности кистозной жидкости, которая возрастает при наличии признаков воспаления. Все это позволяет сделать лечение каждой пациентки персонализированным, так при количестве баллов до 8 предпочтение отдавалось склеротерапии 96%-раствором этилового спирта, от 8 до 12 б – интерстициальной лазерной фотокоагуляции, более 12 б – склеротерапии озоно-кислородной смесью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВК – верхне-внутренний квадрант

ВНК – верхне-наружный квадрант

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДФКМ – диффузная фиброзно-кистозная мастопатия

ЗНО – злокачественное новообразование

ИЛФ – интерстициальная лазерная фотокоагуляция

кПа – килопаскаль

КУУЗИ – контрастно-усиленное ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно - резонансная томография

мЭИТ – многочастотная электроимпедансная томомаммография

НВК – ниже-внутренний квадрант

ННК – ниже-наружный квадрант

РМЖ – рак молочной железы

РТМ – микроволновая радиотермометрия

ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

AUROC – Area Under Receiver Operator Characteristic

BI-RADS – Breast Imaging - Reporting and Data System

LCIS – дольковая карцинома in situ

ROC – Receiver Operator Characteristic

SE – strain elastography

SR – strain ratio

Her-2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдураимов А.Б. Возможности современной комплексной лучевой диагностики рака молочной железы / А.Б. Абдураимов // Медицинская газета. – 2016. – №47. – С. 8 – 9.
2. Агаева З.А. Соноэластография в дифференциальной диагностике образований молочной / З.А. Агаева, М.И. Агаева // Тезисы конгресса Российской ассоциации радиологов. – 2014. – С. 12 – 13. – г. Москва.
3. Адамян, Л.В. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство / Л.В. Адамян, В.Н. Демидов, А.И. Гус. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 656 с.
4. Айвазян, С.А. Прикладная статистика в задачах и упражнениях / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. – Москва: Юнити, 2001. – 270 с.
5. Аллахвердян Г.С. Возможности ультразвукового исследования в диагностике патологии поверхностных лимфатических узлов / Г.С. Аллахвердян, М.А. Чекалова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №1. – С. 77 – 84.
6. Андреева Е.Н. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Результаты Российского исследования / Е.Н. Андреева, Н.И. Рожкова // Акушерство и гинекология. – 2016. – С. 12.
7. Антоненко Ф.Ф. Ретроареолярные кисты молочной железы у девочек-подростков: диагностика и лечение у маммолога / Ф.Ф. Антоненко, Е.В. Меских, В.И. Апоносевич, М.Ю. Лудикова, Е.Л. Слобина // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – Т. 5. – №S2. – С. 34.
8. Арабчян М.И. Роль мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке эффективности малоинвазивного лечения кист молочной железы / М.И. Арабчян, А.В. Борсуков // Тезисы VIII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с

международным участием. – 2019. – С. 5 – 6.

9. Арабачян М.И. Комплексная лучевая диагностика внутрикистозного рака молочной железы / М.И. Арабачян, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев // Сборник материалов Республиканской научно - практической конференции с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии» – 2020. – С. 22 – 25.

10. Арабачян М.И. Малоинвазивные технологии в лечении кистозной формы мастопатии под ультразвуковой навигацией / М.И. Арабачян, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6. – №5. – С. 46. (тезис).

11. Арабачян М.И. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование как способ оценки эффективности малоинвазивного лечения фиброзно-кистозной мастопатии / М.И. Арабачян, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев // Сборник тезисов II Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». – 2019. – С. 8.

12. Арабачян М.И. Оценка эффективности ультразвукового исследования и пневмокистографии в диагностике внутрикистозного рака молочной железы / М.И. Арабачян, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев // Сборник тезисов Научно - практической конференции «Современная диагностика в многопрофильном стационаре». – 2020. – С. 17.

13. Арабачян М.И. Анализ эффективности малоинвазивных методов лечения кист молочной железы по данным мультипараметрического ультразвукового исследования / М.И. Арабачян, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев, В.С. Зуй // Сборник тезисов Невского Радиологического форума. – 2019. – № 1. – С. 85.

14. Арабачян М.И. Оценка результатов малоинвазивного лечения фиброзно - кистозной мастопатии по данным мультипараметрической лучевой визуализации / М.И. Арабачян, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев, И.А. Тимашков // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.1. – №1. – С. 18 – 20.

15. Арабачян М.И. Оптимизация алгоритма обследования больных раком

молочной железы на догоспитальном этапе / М.И. Арабачян, М.А. Сафронова, А.В. Борсуков, В.И. Соловьев // Материалы XVII международной научно - практической конференции студентов и молодых ученых и II Форума молодежных научных обществ. – 2017. – С. 233 – 235. – г. Витебск.

16. Арабачян М.И. Анализ эффективности методов малоинвазивного лечения кист молочной железы под УЗ - навигацией / М.И. Арабачян, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // Онкологический журнал. - 2018. – Т. 1. – № 3. – С. 71 – 74.

17. Арабачян М.И. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция в лечении кист молочной железы / М.И. Арабачян, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // Сборник тезисов на II форуме молодежных и научных обществ «Студенческая медицинская наука 21 века». – 2018. – С. 229 – 231. – г. Витебск.

18. Арабачян М.И. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в алгоритме малоинвазивного лечения кист молочной железы / М.И. Арабачян, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2019. – № 2. – С. 44 – 46.

19. Арабачян М.И. Оценка эффективности малоинвазивного лечения кист молочной железы по данным мультипараметрической лучевой визуализации / М.И. Арабачян, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // “Евразийский онкологический журнал”. Материалы X Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2018. – Т. 6. – №1. С – 445.

20. Арабачян М.И. Оценка эффективности малоинвазивного лечения фиброзно - кистозной мастопатии по данным мультипараметрической лучевой визуализации / М.И. Арабачян, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // Сборник материалов межрегиональной научно - практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению в онкологии и гематологии». 2018. – С. 17 – 20.

21. Арабачян М.И. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии / М.И. Арабачян, В.И. Соловьев, А.В. Борсуков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17. – № 4. – С. 151 – 156.

22. Банержи, А. Медицинская статистика / А. Банержи. – Москва, 2014. – С.

112 – 146.

23. Баховадинова Ш.Б. Малоинвазивная хирургическая тактика в лечении сложных кист молочной железы / Ш.Б. Баховадинова, Н.А. Коваленко, В.И. Ионцев // Московский хирургический журнал. – 2018. – №3. – С. 65 – 66.

24. Беляев А.М. Криогенные технологии в онкологии / А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – №3. – С. 317 – 322.

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

26. Борсуков А.В. Опыт внедрения рекомендаций по стандартизированной методике компрессионной соноэластографии поверхностных органов и структур / А.В. Борсуков, Т.Г. Морозова, А.В. Ковалев, М.А. Сафронова, Ю.В. Иванов, О.П. Казакова, А.В. Мамошин // Медицинская визуализация. – 2014. – №4. – С. 122 – 131.

27. Борсуков А.В. Комментарии и обсуждение Всемирных рекомендаций 2015 года по эластографии щитовидной железы / А.В. Борсуков // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №2. – С. 61 – 69.

28. Борсуков, А.В. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров / А.В. Борсуков, В.Г. Андреев, Т.Д. Гельт. – Смоленск, 2017. – 376 с.

29. Борсуков А.В. Современные аспекты диагностики узлового зоба: взгляд со стороны лучевой диагностики / А.В. Борсуков // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9. – №2. – С. 36 – 38.

30. Борсуков, А.В. Рекомендации 2016 – 2017 по стандартизации методики компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфоузлов, внеорганных образований и при эндосонографии / А.В. Борсуков, В.И. Амосов, Е.А. Бусько [и др.]. – Смоленск: ПНИЛ, 2016. – 36 с.

31. Буланов Д.В. Актуальные аспекты молекулярно-биологической классификации рака молочной железы / Д.В. Буланов // Молекулярная медицина. – 2015. – №2. – С. 24 – 26.

32. Булынин В.И. Применение озона в комплексном лечении хирургических заболеваний / В.И. Булынин, А.И. Ермаков, А.А. Глухое, И.П. Машуров // Сборник научно-практических работ. –1998. – С. 15 – 19.

33. Бусько Е.А. Роль порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы / Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, В.В. Семиглазов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – №1. – С. 112 – 115.

34. Бусько Е.А. Эффективность УЗИ и соноэластографии в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований молочной железы / Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, В.В. Семиглазов, Т.Т. Табагуа // Вопросы онкологии. – 2013. – №3. – С. 375 – 381.

35. Бусько Е.А. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы / Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, А.В. Мищенко, К.В. Козубова, А.С. Шишова, М.И. Арабчян, Е.В. Костромина, П.П. Криворотько // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10. – № 4. - С.6 – 13.

36. Васильев А.Ю. Сложности дифференциальной диагностики непальпируемого образования молочной железы в амбулаторно-поликлинической практике / А.Ю. Васильев, Т.В. Павлова, О.О. Мануйлова [и др.] // Радиология – практика. – 2016. – №5. – С. 47 – 52.

37. Васильев А. Ю. Стереомаммография. Альтернативный метод для ранней диагностики рака молочной железы / А.Ю. Васильев, О.О. Мануйлова // Радиология – практика. – 2017. – №1. – С. 6 – 14.

38. Величко С.А. Оптимизация комплексной лучевой диагностики рака молочной железы / С.А. Величко, Ю.И. Тюкалов, И.Г. Фролова, Д.Г. Бухарин, Е.Е. Боберь // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14. – №4. – С. 12 – 16.

39. Веропотвелян П.Н. Влияние пролактина на состояние молочной железы / П.Н. Веропотвелян // Медицинские аспекты здоровья женщин. – 2015. – №3. С. 29 –

37.

40. Владимирова А.В. Эффективность цитологической диагностики метастазов рака молочной железы в регионарные лимфатические узлы / А.В. Владимирова, В.И. Новик // Вопросы онкологии. – 2016. – №3. – С. 465 – 469.

41. Волченко Н.Н. Цитоморфологическая характеристика дисплазий молочной железы / Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, З.Д. Гладунова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2006. – Т. 1. – С. 21 – 24.

42. Волченко Н.Н. Трудности цитологической диагностики заболеваний молочной железы на материале трепанобиопсий / Н.Н. Волченко, О.В. Борисова, А.Г. Ермолаева, В.Ю. Мельникова, А.Н. Петров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – №4. – С. 210 – 215.

43. Высоцкая И.В. Очаговая патология молочных желез у девочек подросткового возраста / И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, И.К. Воротникова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №4. – С. 304 – 308.

44. Гасанов М.И. Вакуумный криотермозонд для лечения злокачественных опухолей / М.И. Гасанов, М.П. Ларин, Г.Г. Прохоров // Вакуумная техника и технология. – 2014. – Т. 23. – № 1. – С. 21 – 24.

45. Гажонова В.Е. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы / В.Е. Гажонова, М.П. Ефремова, Е.А. Дорохова // РМЖ. – 2016. – №5. – С. 321 – 324.

46. Гажонова В. Е. Скрининг рака молочной железы: состояние проблемы и пути решения / В. Е. Гажонова, Н. Н. Виноградова, А. В. Зубарев // Кремлевская медицина. – 2017. - №3. – С. 6 – 11.

47. Дзидзава И.И. Гормональный статус у больных солитарными и множественными кистами молочной железы / И.И. Дзидзава, В.А. Одинцов, Ш.Б. Баховадинова и [др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 3 (63). – С. 12 – 16.

48. Евсеева, Е.В. Оптимизация системы комплексного клинико-радиологического скрининга заболеваний молочной железы: дис. ... канд. мед. наук:

14.01.13 / Евсеева Елена Викторовна. – М., 2015. – 166 с.

49. Заболотская Н.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний молочных желез. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Н.В. Заболотская, В.В. Митьков. – М.: Видар, 2006. – С. 563 – 609.

50. Запирова С.Б. Озонотерапия – современная методика консервативного лечения кист молочной железы / С.Б. Запирова // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2. – №S1. – С. 81.

51. Жук С.И. Прегравидарная подготовка у женщин с дисгормональными нарушениями репродуктивной системы / С.И. Жук // Здоровье женщины. – 2017. – №2. – С. 17 – 21.

52. Канаев С.В. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – №5. – С. 622 – 626.

53. Канаев С.В. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, П.В. Криворотько [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – №2. – С. 90 – 94.

54. Каприн, А.Д. Доброкачественные заболевания молочной железы. Этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика / А.Д. Каприн, Н.И. Рожкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 14 – 35, С. 35 – 47.

55. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250с.

56. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2017. – 236 с.

57. Каприн А.Д. Реализация в клинической онкологической практике результатов инновационных научных исследований / А.Д. Каприн, Л.М.

Александрова, В.В. Старинский // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2. – №2. – С. 53 – 62.

58. Карпова М.С. Возможности магнитно-резонансной маммографии в диагностике неинвазивного протокового рака молочной железы (обзор литературы и собственный опыт использования) / М.С. Карпова, Г.С. Алиева, А. Петровский, Г.П. Корженкова // Радиология – практика. – 2017. - №6. – С. 60 – 70.

59. Кедрова А.Г. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13. – №4. – С. 63 – 70.

60. Кит О.И. Роль ультразвукового исследования на этапах скрининга при проведении дней профилактики онкологических заболеваний молочных желез / О.И. Кит, Н.А. Максимова, М.Н. Дурицкий, М.А. Арзамасцева, М.Г. Ильченко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С. 59.

61. Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе/ Г.П. Корженкова // Радиология – практика. – 2013. – №2. – С. 16 – 24.

62. Криворотько П.В. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / Криворотько П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 6. – №3. – С. 418 – 423.

63. Леваков С. А. Боль в молочной железе: дифференцированный подход к ведению пациенток / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова // Consilium Medicum. – 2016. – №6. – С. 74 – 76.

64. Левченко К.Ф. Вакуумная аспирационная биопсия: малоинвазивный метод лечения доброкачественной патологии молочных желез (обзор литературы) / К.Ф. Левченко, А.И. Баранов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14. – №2. – С. 36 – 41.

65. Мануйлова О.О. Диагностические возможности стереомаммографии / О.О. Мануйлова, К.А. Елисеев // Материалы юбилейного конгресса общества

рентгенологов и радиологов. – 2016. – С. 125 – 126.

66. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном Округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) / В.М. Мерабишвили; под редакцией А.М. Беляева. – Санкт-Петербург, 2017. – 202с.

67. Мирошниченко И.В. Роль эластографии сдвиговой волны в диагностике образований молочных желез в амбулаторных условиях / И.В. Мирошниченко, Н.А. Ананьева, В.А. Шахворостов, Ю.В. Ефменко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. - №5. – С. 72 – 78.

68. Митьков В.В. Информативность ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике рака молочной железы / В.В. Митьков, К.А. Чубаров, Н.В. Заболотская [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. - №1. – С. 1 – 24.

69. Мумладзе Р.Б. Новые возможности лечения больных с кистами молочных желез / Р.Б. Мумладзе, Н.Т. Дзукаева // Анналы хирургии. – 2015. – Т. 4. – С. 31 – 34.

70. Новицкая Т.А. Гигантский папиллярный рак молочной железы / Т.А. Новицкая, Э.Э. Топузов [и др.] // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – №3. – С. 32 – 33.

71. Новик В.И. Морфо-денситометрические исследования ядер клеток при атипической гиперплазии и начальном раке молочной железы / В.И. Новик, А.В. Владимирова // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – №2. – С. 310 – 313.

72. Овсянникова, Т.Д. Алгоритмы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез – залог эффективного лечения / Т.Д. Овсянникова. – Москва: ММЖ, 2016. – 16 с.

73. Оксанчук Е.А. Редкие формы рака молочной железы / Е.А. Оксанчук, Е.В. Меских, И.В. Фролов // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4. – №1. – С. 30 – 36.

74. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы /

В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – №3. – С. 288 – 291.

75. Семиглазов, В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов. – Санкт - Петербург, 2013. – С. 149 – 150.

76. Семиглазов В.Ф. Перспективы иммунотерапии рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, А.И. Целуйко, Р.В. Донских, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов, А.В. Комяхов // Медицинский совет. – 2018. – №19. – С. 12 – 16.

77. Семиглазов В. Ф. В поисках чуда: новые направления планирования лечения рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов // Медицинский вестник. – 2016. – №17. – С. 12 – 13.

78. Семиглазов В.Ф. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.М. Мерабишвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – №3. – С. 375 – 383.

79. Семиглазов, В. Ф. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение) / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Веснин, В.М. Моисеенко. – Москва: Гиппократ, 2017. – 240 с.

80. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы. Руководство для врачей / В.Ф. Семиглазов. – Москва: МК (Медицинская книга), 2017. – 920 с.

81. Серебрякова С. В. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез / С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, Е.А. Юхно // Трансляционная медицина. – 2016. – №5. – С. 82 – 94.

82. Староконь П.М. Результаты хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии / П.М. Староконь, Р.М. Шабаев // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №4. – С. 11.

83. Сигал З.М. Ультразвуковая патотопографическая диагностика новообразований молочной и щитовидной желез / З.М. Сигал, О.В. Сурина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2018. – №4. – С. 173 – 180.

84. Сигал З.М. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы / З.М. Сигал, О.В. Сурина // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №4. – С. 44 – 52.

85. Подгорнова Ю.А. Распознавание типа опухолей молочных желез на основе анализа их формы по рентгеновским снимкам / Ю.А. Подгорнова // Вестник рязанского государственного радиотехнического университета. – 2018. – №63. – С. 103 – 108.

86. Подзолкова Н.М. Прولاктин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований / Н.М. Подзолкова, Л.В. Сумятина, Ю.А. Мохова // Акушерство и гинекология. – 2015. – №12. – С. 46 – 50.

87. Протасова А.Е. Диффузные заболевания молочной железы: новый вектор таргетной терапии / А.Е. Протасова, Е.Н. Вандеева // Гинекология. – 2017. – Т. 19 – №2. – С. 48 – 55.

88. Протасова А. Э. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы / А. Э. Протасова, С. В. Юренева, Е. Н. Вандеева // Гинекология. – 2017. - №3. – С. 23 – 29.

89. Рожкова Н. И. Современная система обследования молочной железы / Н.И. Рожкова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. –2016. – №1. – С. 89 – 90.

90. Рожкова Н. И. Диагностика и лечение рака молочной железы: что изменилось за 20 лет / Н. И. Рожкова, С. П. Прокопенко, М. Л. Мазо // Доктор. Ру. – 2018. – №2 – С. 35 – 40.

91. Рябчиков Д.А. Возможности применения генетических и сывороточных онкомаркеров при ранней диагностике рака молочной железы / Д.А. Рябчиков, И.А. Дудина [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 1. – №1. – С. 14 – 22.

92. Тайлокова М.Б. Клинико-морфологические аспекты прогнозирования метастазов в кости больных раком молочной железы / М.Б. Тайлокова, А.К. Аманов,

У.Ж. Субхонов и [др.] //RE-HEALTH JOURNAL. – 2020. – №4. – С. 25 – 28.

93. Травина М.Л. Кистозные включения в тканях молочной железы / М.Л. Травина, А.Г. Попов, С.А. Попов, Е.В. Куликова // RUSSIAN ELECTRONIC JOURNAL OF RADIOLOGY. – 2017. – №7. – С. 77 – 83.

94. Травина М.Л. Распространенность болезней молочной железы у девочек г. Москвы / М.Л. Травина, И.В. Винерская, А.Г. Попов // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19. – С. 298 – 302.

95. Травина М. Л. Заболевания молочной железы в практике врачей акушеров-гинекологов / М.Л. Травина, А.Г. Попов // Здоровье женщины. – 2016. – Т. 2. – С. 42 – 48.

96. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога. – 4-е издание. – М.: Практическая медицина, 2015. – 206 с.

97. Фазылова С.А. Ультразвуковая маммография: от скрининга к современным технологиям уточняющей диагностики / С.А. Фазылова // Материалы VII Съезда РАСУДМ. – 2015. – С. 178.

98. Федоров В.Э. Распространенность и факторы риска рака молочной железы / В.Э. Федоров, М.Ю. Чебуркаева // Фундаментальные исследования. – 2015. – №1. – С. 414 – 419.

99. Фисенко, Е.П. Применение классификации BI-RADS при ультразвуковом скрининге рака молочной железы / Методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2013. – 32 с.

100. Хияева В.А. Опыт применения ондолкарбинола при мастопатиях / В.А. Хияева // Медицинский совет. – 2019. – №13. – С. 154 – 158.

101. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.

102. Шедогуб О.И. Значение онкомаркеров в диагностике рака молочной железы на ранней стадии развития и при метастазировании / О.И. Шедогуб, Н.Н. Улитина, А.Е. Карих // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. –

2015. – №9. – С. 77 – 81.

103. Шершнева, М.А. Роль и место современных радиологических и ультразвуковых технологий в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Шершнева Мария Андреевна. – М., 2016. – С. 23 – 126.

104. Шу В. Проблемы диагностики и лечения фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей молочной железы / В. Шу, А.С. Артемьева, Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13. – №1. – С. 10 – 13.

105. Эльакад Е.В. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии / Е.В. Эльакад [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе: клинические и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщины. – 2011. – С. 342 – 346.

106. Alison K.H. Trends in breast tissue sampling and pathology diagnoses among women undergoing mammography in the U.S.: a report from the breast cancer surveillance consortium / K.H. Alison, L.A. Abraham, D.L. Weaver [et al.] // Cancer. – 2015. – V. 121. – N9. – P. 1369 – 1378.

107. Atasoy M.M. Vacuum-assisted stereotactic biopsy for isolated BI-RADS 4 microcalcifications: evaluation with histopathology and midterm follow-up results / M.M. Atasoy, N. Tasali, R. Cubuk, B. Narin [et al.] // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2015. – V. 21. – N1. – P. 22 – 27.

108. Balu-Maestro C. Can breast elastography change our strategies? Technology, Impact and limitations / C. Balu-Maestro, T. Caramella // Gynecologie, obstetrique and fertilité. – 2015. – V. 43 – N1. – P. 71 – 77.

109. Barr R.G. WFUMB Guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography. Part 2 / R.G. Barr, K. Nakashima, D. Amy // Breast Ultrasound Med. Biol. – 2015. – V. 1. – P.342 – 351.

110. Belmajdoub M. Cystic fibroadenoma detected incidentally in a patient with postpartum infectious mastitis / M. Belmajdoub, S. Jayi // The Pan African Medical

Journal. – 2017. – V. 28. – P. 148 – 152.

111. Bodai B.I. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations / B.I. Bodai, T. Tusso // *The Permanente Journal*. – 2015. – V. 19 – N2 – P. 48 – 79.

112. Blows F.M. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies / F.M. Blows, K.E. Driver, M.K. Schmidt // *PLoS Med*. – 2010. – V. 7. – P. 279.

113. Bradley M. The role of sonoelastography in planning percutaneous biopsy of soft tissue tumors / M. Bradley // *Ultrasound*. – 2015. – V. 23. – N4 – P. 212 – 215.

114. Braga de Paula I. Breast imaging in patients with nipple discharge / I. Braga de Paula, A.M. Moraes Campos // *Radiologia Brasileira*. – 2017. – V. 50. – N6. – P. 383 – 388.

115. Brusseau E. In vivo response to compression of 35 breast lesions observed with a two-dimensional locally regularized strain estimation method / E. Brusseau, V. Detti, A. Coulon [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology*. – 2014. – V. 40. – N2. – P. 300 – 312.

116. Busch D.R. Blood flow reduction in breast tissue due to mammographic compression / D.R. Busch, R. Choe, T. Durduran [et al.] // *Academic Radiology*. – 2014. – V. 21. – N2. – P. 151 – 160.

117. Busko E.A. Cutoff value of Sonoelastography Strain-Ratio for differentiation between benign and malignant breast lesions / E.A. Busko, A.V. Mishchenko, V.V. Semiglazov // *European Congress of Radiology, March 7-11th*. – Vienna, Austria, 2013.

118. Buchberger W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population – based screening program / W. Buchberger, S. Geiger-Gritsch, R. Knapp [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2018. – V. 101. – P. 24 – 29.

119. Coutant C., Canlorbe G., Bendifallah S., Beltjens F. Benign proliferative breast disease with and without atypia // *Journal Gynecology an Obstetrics*. – 2015. – V. 44(10). – P. 980-982.

120. Chang J.M., Koo H.R., Moon W.K. et al. Radiologist-performed hand-held ultrasound screening at average risk of breast cancer: results from a single health screening center // *Acta Radiologica* – 2015. – V. 56, N6. – P. 652-658.
121. Chen, G. Evaluation of Tc-99m-3PRGD2 Integrin Receptor Imaging in the Differential Diagnosis of Breast Lesions and Comparison With Mammography / G. Chen, Z. Ouyang, F. Wang [et al.] // *Cancer Invest.* – 2017. – Vol. 35 (2). – P. 108-115.
122. Chen T., Gao H., Guo W. et al. A novel application of the Automated Breast Volume Scanner (ABVS) in the diagnosis of soft tissue tumors // *Clinical Imaging.* – 2015. – V. 39, N3. – P. 401-407.
123. Chen S.Q., Liu J.E., Zhang Z.X., Li Z. Self-acceptance and associated factors among Chinese women with breast cancer. // *Journal of Clinical Nursing.* – 2017. – V. 10. – P. 1111-1119.
124. Choi E.R., Han B.K., Ko E.S. et al. Initial experience with a wireless ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy device // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, N12. – P. 13-18.
125. Cnoi W.J. Predicting prognostic factors of breast cancer using shear wave elastography / W.J. Cnoi, H.H. Kim, J.H. Cha [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology.* – 2014. – V. 40, N2. – P. 269-274.
126. Cipora E., Konieczny M., Sobieszczanski J. Acceptance of illness by women with breast cancer. // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* – 2018. – V. 25. – P. 167-171.
127. Cosgrove D. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography / D. Cosgrove, F. Piscaglia, C.F. Dietrich [et al.] // *Endo heute.* – 2013. – N26 – P. 56.
128. David J. Dabbs. Diagnostic Immuno-histochemistry: Therapeutic and Genomic Applications, Expert Consult: Online and Print, 4rd Edition. Saunders 2018.
129. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2015. – V. 149. – P. 569-575.

130. Dejode M., Sagan C., Campion L. et al. Pure tubular carcinoma of the breast and sentinel lymph node biopsy: A retrospective multi-institutional study of 234 cases. *European Journal of Surgical Oncology*. – 2013. V. 39. – P. 248-250.
131. Diviani S.N., Kardasis N.D. Analysis of the cytological features supporting the diagnosis of lobular breast cancer. Factors associated with equivocal diagnoses // *J Buon*. – 2015. – V. 20. – P. 40-44.
132. Kalhan S., Dubey S., Sharma S. et al. Significance of nuclear morphometry in cytological aspirates of breast masses // *J.Cytol*. – 2010. V. 27. – N1. – P. 16-21.
133. Kong Q., Mondschein S., Pereira A. Effectiveness of breast cancer screening policies in countries with medium-low incidence rates // *Europe PNC Revista de Saude Publica*. – 2018. V. 52. – P. 7-11.
134. Lai Y.C., Hsu C.Y., Hsu C.Y., Chou Y.H., Tiu C.M., Tseng L.M., Wang H.K., Chiou H.J. Sonographic presentations of metaplastic breast cancers // *Journal Chinese Medical*. – 2012. – V. 75. – P. 589-594.
135. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P., van de Vijver M.J., eds. *WHO Classification of Tumors of the Breast*. Lyon, France: WHO Press, 2012.
136. Lee E.J. Diagnostic performances of shear wave elastography: which parameter to use in differential diagnosis of solid breast masses? / E.J. Lee, H.K. Jung, K.H. Ko [et al.] // *Eur. Radiol*. – 2013. – V. 23. – N7. – P. 1801-1811.
137. Lee A.J., Cunningham A.P., Tischkowitz M. et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2 and ATM into the BOADICEA Breast Cancer Risk Model // *Genetics in Medicine*. – 2016. – V. 18. – P. 1190-1198.
138. Li Z. Quantification of acoustic radiation force impulse in differentiation between malignant and benign breast lesions / Z. Li, J. Sun, J. Zhang [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology*. – 2014. – V. 40, N2. – P. 287-292.
139. Mattias A. Molecular analyses of triple-negative breast cancer in young and elderly / A. Mattias, B. Ceren [et al.] // *Brast Cancer Research*. – 2020. – V. 20. – N2. – P. 141 – 157.
140. Mermer G. Social perceptions of breast cancer by women still undergoing or

having completed therapy: a qualitative study / G. Mermer, A. Nazli, E. Ceber // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2015. – V. 17. – P. 503 – 510.

141. Mesurolle B. Effects of antiperspirant aluminum percent composition and mode of application on mock microcalcification in mammography / B. Mesurolle, J. Ceccarelli, I. Karp [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2014. – V. 83. – P. 279 – 282.

142. Mghanga F.P. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computer tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy : a meta-analysis / F.P. Mghanga, X. Lan, K.H. Bakari [et al.] // *Clin. Breast Cancer*. – 2013. – V. 13. – N4. – P. 271 – 279.

143. Mitra S. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature / S. Mitra, P. Dey // *Cytojournal*. – 2016. – V. 13. – P. 18.

144. Mucha Dufloth R. Fine needle aspiration cytology of lobular breast carcinoma and its variants / R. Mucha Dufloth, J.C. Xavier-Júnior, F.A. Moraes, K. Janoti dos Santos, F. Schmitt // *Acta Cytologica*. – 2015. – V. 59. – P. 37 – 42.

145. Feig S.A. Overdiagnosis of breast cancer at screening is clinically insignificant / S.A. Feig // *Academic Radiology*. – 2015. – V. 22. – N8 – P. 961 – 966.

146. Felix A.S. Relationships between mammographic density, tissue microvessel density, and breast biopsy diagnosis / A.S. Felix, P. Lenz, R.M. Pfeiffer [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2016. – V. 18. – N1. – P. 88.

147. Giger M.L. Automated breast ultrasound in breast cancer screening of women with dense breasts: reader study of mammography-negative and mammography-positive cancers / M.L. Giger, M.F. Inciardi, A. Edwards [et al.] // *AJR American Journal of roentgenology*. – 2016. – V. 206. – P. 134 – 135.

148. Gomes D.S. Interobserver variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast / D.S. Gomes, S.S. Porto, D. Balabram, H. Gobbi // *Diagnostic Pathology*. – 2014. – V. 9. – P. 121.

149. Groheux D. Performance of FDG PET/CT in clinical management of breast cancer / D. Groheux, M. Espie, S. Giacchetti [et al.] // *Radiology*. – 2013. – V. 266. – N2. – P. 388 – 405.
150. Gronkiewicz J.J. Cervical lymph node fine needle aspiration in patients with no history of malignancy / J.J. Gronkiewicz, A. Vade // *Ultrasound Quarterly*. – 2013. – V. 29. – N4. – P. 323 – 326.
151. Gweon H.M. Visually assessed colour overlay features in shear-wave elastography for breast masses: quantification and diagnostic performance / H.M. Gweon, J.H. Youk, E.J. Son [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2013. – V. 23. – N3. – P. 658 – 663.
152. Hammond M.E. American Society of Clinical Oncology / M.E. Hammond, D.F. Hayes, M. Dowsett, College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 2784 – 2795.
153. Heijblom M. Appearance of breast cysts in planar geometry photoacoustic mammography using 1064-nm excitation / M. Heijblom, D. Piras [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2013. – V18. – P.1260091– 12600911.
154. Fisher, E. What is early breast cancer / E. Fisher // *Early breast cancer* / ed. by L. Zander and L. Baltzen. – Berlin ET: Springer-Verlag, 1985. – P. 7 – 73.
155. Hao S. Changing attitudes toward needle biopsies of breast cancer in Shanghai: Experience and current status over the past 8 years / S. Hao, Z.B. Liu, H. Ling, J.J. Chen [et al.] // *Onco Targets and Therapy*. – 2015. – V.8. – P. 2865 – 2871.
156. Kapetas P. Clinical application of acoustic radiation force impulse imaging with virtual touch IQ in breast ultrasound: diagnostic performance and reproducibility of a new technique / P. Kapetas, K. Pinker-Domenig [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2017. – V. 58. – P. 140 – 147.
157. O'Connor M.K. Molecular breast imaging: an emerging modality for breast cancer screening / M.K. O'Connor // *Breast Cancer Manag.* – 2015. – V. 4. – P. 33 – 40.
158. Phi X.A. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with densebreasts – a systematic review and meta-analysis / X.A. Phi,

A. Tagliafico // *BMC Cancer*. – 2018. – V.1. – P. 156 – 172.

159. Piccardo A. 18F-FDG PET/CT is a prognostic biomarker in patients affected by bone metastases from breast cancer in comparison with 18F-NaF PET/CT / A. Piccardo, M. Puntoni, S. Morbelli // *Nuklearmedizin*. – 2015. – N3. – V.4. – P. 63 – 72.

160. Rakha E.A. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis / E.A. Rakha, A.H. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – V. 28. – P. 99 – 104.

161. Rao A. A. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition / A.A. Rao [et al.] // *RadioGraphics*. – 2016. – V. 36. – P. 623 – 639.

162. Said S.M. Flat epithelial atypia and risk of breast Cancer: A Mayo cohort study / S.M. Said, D.W. Visscher, A. Nassar, R.D. Frank, R.A. Vierkant, M.H. Frost [et al.] // *Cancer*. – 2015. V. – 121. – P. 1548 – 1555.

163. Shabb N.S. Indeterminate and erroneous fine-needle aspirates of breast with focus on the ‘true gray zone’: a review / N.S. Shabb, F.I. Boulos, F.W. Abdul-Karim // *Acta Cytologica*. – 2013. – V. 57. – P. 316.

164. Shield P.W. The significance of extracellular mucin in breast fine needle aspiration specimens / P.W. Shield, D.L. Ribu, D. Cominos // *Cytopathology*. – 2016. – V. 27. – P. – 185 – 192.

165. Shiina T. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology / T. Shiina, K.R. Nightingale, M.L. Palmeri [et al.] // *Ultrasound Med Biological*. – 2015. – V. 41. – P. 1126 – 1147.

166. Schaefer F.K. Breast ultrasound elastography- results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation / F.K. Schaefer, I. Heer, P.J. Schaefer [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2011. – V. 77. – P. 450 – 456.

167. Spruill L. Benign mimickers of malignant breast lesions / L. Spruill // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2016. – V. 33. – P. 2 – 12.

168. Ströbele L. Prevalence of breast-related symptoms, health care seeking behaviour and diagnostic needs among women in Burkina Faso / L. Ströbele, E.J.

Kantelhardt // BMC Public Health. – 2018. V. 18. – P. 447 – 452.

169. Viebah R. The biochemical process underlying ozonotherapy / R. Viebah // Ozonarichten. – 1985. – N.4. – P. 1831.

170. Wan C.F. Enhancement patterns and parameter of breast cancer at contrast enhanced US: Correlation with prognostic factor / C.F. Wan, J. Du, H. Fang [et al.] // Radiology. – 2012. – V. 262. – P. 450 – 459.

171. Wang L. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast / L. Wang, W. Zhang [et al.] // Tumour Biology. – 2015. – V. 36. – P. 2241 – 2248.

172. Yoon J.H. Interobserver variability of ultrasound elastography: how it affects the diagnosis of breast lesions / J.H. Yoon, M.H. Kim, E.K. Kim [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2011. – V. 196. – N3. – P. 730 – 736.

173. Zhang Y. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer / Y. Zhang, H. Ren // J. Cancer Res. Ther. 2017. – V. 13(5). – P. 862 – 868.

174. Zhi H. Ultrasonic elastography in breast cancer diagnosis: Strain ratio vs 5-point scale / H. Zhi, X.Y. et al. // Acad Radiol. – 2010. – V. 17. – P. 1227 – 1233.

175. Jemal A. Atlas of cancer. Second edition [Электронный ресурс] / A. Jemal, P. Vineis, F. Bray, L. Torre, D. Furman (editor). – Atlanta, GA: American cancer society, 2014.

176. Timmers J.M.H. Experiences with a self-test for dutch breast screening radiologists: lessons learnt / J.M.H. Timmers et al. // European Journal of Radiology. – 2014. – V. 24. – P. 294 – 304.

177. Tozaki M. Pattern classification of shear wave elastography images for differential diagnosis between benign and malignant solid breast masses / M. Tozaki, E. Fukuma // Academic Radiology. – 2011. – V. 52. – P. 1069 – 1075.

178. Ueno E. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis/ E. Ueno, A. Itoh, E. Tohno [et al.] // Radiology. – 2006. V. 239(2). – P. 341 – 350.