

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н. Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**УЛЬЯНОВА РОКСАНА ХАЧИКОВНА**

**КОНТРАСТНАЯ СПЕКТРАЛЬНАЯ  
ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ МАММОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

**Чёрная Антонина Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор

**Криворотько Пётр Владимирович**

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы.....	4
Степень разработанности темы.....	5
Цель исследования .....	6
Задачи исследования .....	7
Научная новизна .....	7
Теоретическая и практическая значимость работы .....	8
Методология и методы диссертационного исследования .....	8
Положения, выносимые на защиту.....	8
Соответствие диссертации паспорту научной специальности .....	9
Личный вклад автора.....	9
Степень достоверности результатов исследования .....	10
Связь работы с научными программами, планами, темами.....	10
Апробация работы.....	10
Внедрение результатов исследования .....	10
Обсуждение основных положений диссертации.....	11
Публикации .....	11
Структура и объем диссертации .....	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Эпидемиология рака молочной железы .....	13
1.2 Эволюция рентгенологического исследования молочной железы.....	19
1.3. Рентгеновская плотность молочной железы и ее влияние на визуализацию .....	32
1.4 Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография.....	36
1.4.1 Сравнительная характеристика КСДМ с цифровой маммографией .....	38
1.4.2 Техника выполнения исследования КСДМ .....	43
1.4.3. Недостатки и ограничения КСДМ.....	45
1.4.4 Показания и преимущества КСДМ.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	54
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика материала.....	54
2.2 Методы обследования .....	56
2.3 Статистическая обработка .....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61

3.1 Способ дифференциальной диагностики образований, выявленных на КСДМ с помощью типов накопления контрастного препарата .....	66
3.2. Оценка эффективности КСДМ в сравнении с ЦММГ на фоне различной рентгеновской плотности и у пациенток различного возраста.....	81
3.3 Сравнительный анализ возможностей КСДМ и ЦММГ в выявлении минимальных форм, мультифокального/мультицентричного процесса рака молочной железы.....	97
3.4 Определение зависимости объема хирургического вмешательства от данных КСДМ ...	106
3.5 Сравнительный анализ эффективности выявления рецидивов РМЖ у пациенток с органосохраняющими операциями в анамнезе с помощью КСДМ и ЦММГ .....	119
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	127
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин во всем мире. Заболеваемость РМЖ с каждым годом неуклонно растет на 1-2 %, и в 2021 г. в мире было зарегистрировано более 2 млн. новых случаев [11].

В России ежегодно около 25 тысяч пациенток, страдающих РМЖ, погибают от этого заболевания. Это связано, прежде всего, с поздней диагностикой заболевания и недооценкой распространенности процесса. Около трети диагнозов по-прежнему устанавливаются на III-IV стадиях заболевания [11]. Поэтому любые аспекты усовершенствования диагностики РМЖ сохраняют свою актуальность.

Точная оценка размера первичной опухоли, выявление дополнительных очагов в железе, метастатических поражений является неотъемлемой частью планирования комплексного лечения больных РМЖ [10].

Известно, что пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастной интервал от 55 до 69 лет, а средний возраст составляет 61,3 года [11]. В то же время, за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости среди женщин 19-39 лет на 34 %, что ставит еще одну проблему перед диагностами – выявление образований на фоне высокой рентгеновской плотности тканей молочной железы (МЖ) [7].

При выборе наиболее оптимальных методов лечения РМЖ для каждой пациентки необходимо иметь объективную оценку местного распространения опухолевого процесса. Наиболее часто используемые методы диагностики такие, как маммография (ММГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время не всегда отвечают на все поставленные клиницистами задачи. Хотелось бы подчеркнуть, что широко популяризируемая в последнее время МРТ МЖ, обладающая, несомненно, высокой чувствительностью, характеризуется низкой специфичностью (менее 75 %), особенно из-за ложноположительных (ЛП) МРТ-заключений о мультицентричном процессе [110]. Это может приводить к неоправданно завышенным показаниям к выполнению радикальной мастэктомии вместо органосохраняющей операции.

В последнее десятилетие в качестве перспективного дополнения к стандартным методам диагностики рассматривается контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (КСДМ). К числу её основных достоинств относятся доступность, невысокая стоимость,

простота и быстрота выполнения. Тесная взаимосвязь между васкуляризацией опухолевых клеток и накоплением контрастного препарата (КП) позволяет успешно использовать КСДМ для диагностики РМЖ. Важное достоинство КСДМ, которое отличает её от цифровой маммографии (ЦММГ), заключается в том, что её информативность не зависит от рентгеновской плотности тканей МЖ [21].

Однако имеющиеся к настоящему времени литературные данные, в целом подтверждающие перспективность использования КСДМ в диагностике РМЖ, остаются разрозненными и противоречивыми, не позволяющими достаточно уверенно судить об эффективности метода в зависимости от возраста пациенток, типа плотности МЖ, морфологических характеристик образования. Явно недостаточно имеющихся литературных сведений для определения алгоритма наиболее эффективного использования рентгеновской диагностики РМЖ в конкретной клинической ситуации.

Таким образом, проблема разработки оптимального плана обследования больных с целью раннего выявления РМЖ, минимального и мультицентричного РМЖ с использованием КСДМ является актуальной и требует дальнейших исследований.

### **Степень разработанности темы**

Доказано, что ЦММГ обладает высокими показателями чувствительности и специфичности в диагностике РМЖ. При этом установлено, что эффективность данного метода у женщин молодого возраста и имеющих высокую рентгеновскую плотность тканей МЖ значительно снижается. В связи с этим продолжается процесс совершенствования возможностей цифровой маммографии и появления новых дополнительных методик.

КСДМ является новым перспективным методом визуализации патологических изменений МЖ, который сочетает в себе стандартное маммографическое исследование и функциональную оценку васкуляризации выявленных образований с помощью внутривенного контрастирования.

Лучевая оценка размеров опухоли является неотъемлемой частью предоперационного обследования пациенток больных РМЖ. С появлением улучшенной маммографической техники и другого высокотехнологичного радиологического оборудования тактика лечения РМЖ во многом стала зависеть не только от клинической, но и от радиологической оценки распространенности опухолевого процесса.

Для оценки распространения опухоли при первичной диагностике РМЖ широко используются такие методы инструментальной диагностики как маммография (ММГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), а также методы радионуклидной диагностики (ОФЭКТ-КТ,

маммосцинтиграфия) и магнитно-резонансная томография МЖ с динамическим контрастным усилением (МРТ с ДКУ).

Каждый из этих современных методов имеет свои ограничения и недостатки. Диагностика особенно сложна при малых размерах и нечетких лучевых характеристиках патологических образований, что не всегда позволяет определить злокачественный характер изменений. Это нередко приводит к ложным заключениям и, соответственно, к длительному наблюдению при злокачественной опухоли или необоснованной биопсии при доброкачественном процессе.

Наличие этих ограничений заставило искать пути совершенствования диагностики. Одной из таких улучшенных рентгеновских методик стала КСДМ, которая существенно изменила взгляд на визуализацию МЖ. Важным достоинством КСДМ, в сравнении с ЦММГ, является визуализация васкуляризированных образований даже на фоне выраженной рентгеновской плотности тканей МЖ.

Йодсодержащие контрастные препараты увеличивают контрастность между ЗНО и неизмененными тканями МЖ, что позволяет улучшить выявление РМЖ. При росте опухоли быстро формируются новые кровеносные сосуды (неоангиогенез). Вследствие этого они дезорганизованы и анатомически неполноценные, поэтому контрастное вещество легко проникает из них в опухоль.

Существует достаточно работ посвященных изучению возможностей КСДМ, большинство из которых утверждают о превосходстве данной методики в сравнении с ЦММГ. Однако разрозненная нестандартизированная интерпретации полученных снимков приводят к снижению преемственности.

Накопленный опыт свидетельствует, что КСДМ хорошо переносится пациентами, доступнее в сравнении с такими методами как МРТ с ДКУ, ОФЭКТ-КТ, маммосцинтиграфия и может быть выполнена ряду пациентов, которым МРТ противопоказана. Однако, опыт использования КСДМ по-прежнему ограничен, и требует дальнейшего исследования.

### **Цель исследования**

Целью исследования является улучшение эффективности диагностики рака молочной железы с помощью контрастной спектральной двухэнергетической маммографии.

### **Задачи исследования**

1. Разработать рентгеновскую семиотику злокачественных и доброкачественных образований молочной железы по данным контрастной спектральной двухэнергетической маммографии.
2. Определить эффективность контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике рака молочной железы и провести сравнительный анализ с показателями цифровой маммографии.
3. Оценить информативность контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в обнаружении минимального и мультифокального/мультицентричного рака молочной железы.
4. Определить зависимость объема хирургического вмешательства от данных контрастной спектральной двухэнергетической маммографии.
5. Изучить эффективность выявления рецидивов рака молочной железы у пациенток с органосохраняющими операциями в анамнезе с помощью контрастной спектральной двухэнергетической маммографии.

### **Научная новизна**

В исследовании определена эффективность диагностики злокачественных образований молочной железы с применением контрастной спектральной двухэнергетической маммографии, в том числе у пациенток с различной рентгеновской плотностью молочных желёз и различного возраста.

Впервые описана детальная семиотика злокачественных и доброкачественных образований молочной железы по данным контрастной спектральной двухэнергетической маммографии (Патент РФ на изобретение № 2721887 «Способ дифференциальной диагностики патологических изменений молочной железы»).

Проведен сравнительный анализ показателей диагностической точности цифровой маммографии и контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в выявлении минимальных форм, мультифокального/мультицентричного рака молочной железы, а также рецидивов у пролеченных пациенток.

Результаты данного исследования убедительно показали необходимость более широкого внедрения контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в практику с целью улучшения качества как ранней, так и уточняющей диагностики.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показаны возможности использования контрастной спектральной двухэнергетической маммографии, которые позволяют повысить эффективность диагностики РМЖ в сравнении с цифровой маммографией, в том числе при выявлении мультицентричных/мультифокальных, минимальных форм РМЖ и рецидивов.

Предложен способ дифференциальной диагностики образований МЖ с помощью типов накопления КП, получивший патент на изобретение.

Полученные сведения о диагностических возможностях контрастной спектральной двухэнергетической маммографии подтверждают высокую точность метода при оценке размеров первичной опухоли и оказывают существенное влияние на тактику хирургического вмешательства.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология исследования основана на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы в области лучевой диагностики и онкологии. В работе применялись методы научного познания, базирующиеся на принципах доказательной медицины.

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе была изучена доступная отечественная и иностранная литература, посвященная проблеме диагностики РМЖ. Был разработан дизайн сравнительного исследования диагностических возможностей КСДМ и ЦММГ. На втором этапе проводилось исследование пациентов. Третий этап включал в себя анализ полученных данных с применением статистических методов.

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе отделения лучевой диагностики и хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Для решения поставленных задач и достижения целей данной научной работы был проведен анализ результатов обследования 438 женщин в возрасте от 21 года до 86 лет ( $M + \sigma$ ,  $50 \pm 11$  лет).

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

1. Разработанный способ дифференциальной диагностики патологических изменений молочной железы с помощью контрастной спектральной двухэнергетической



маммографии с использованием дополнительного диагностического критерия (типа накопления контрастного препарата) повышает диагностическую эффективность метода.

2. Чувствительность, специфичность и точность контрастной спектральной двухэнергетической маммографии при выявлении рака молочной железы превышают показатели цифровой маммографии вне зависимости от типа плотности молочной железы и возраста пациенток.

3. Чувствительность контрастной спектральной двухэнергетической маммографии превосходит возможности цифровой маммографии при диагностике минимальной формы РМЖ ( $p = 0,038$ ) и выявлении мультицентричного/мультифокального характера опухолевого процесса ( $p < 0,001$ ).

4. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография является более точным методом предоперационного стадирования по сравнению с цифровой маммографией.

5. Выявление рецидивов рака молочной железы у пациенток с органосохраняющими операциями в анамнезе более информативно с помощью контрастной спектральной двухэнергетической маммографии, чем при использовании цифровой маммографии.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют паспортам специальности 3.1.25. – «лучевая диагностика» и специальности 3.1.6. – «онкология, лучевая терапия».

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса в получении исходного материала, апробации результатов исследования на международных и всероссийских научно-практических конференциях, обработке и интерпретации данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Автор самостоятельно выполнил анализ, систематизацию и обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлял интерпретацию исследований и контроль качества выполнения контрастной спектральной двухэнергетической маммографии, участвовал в клинических разборах сложных случаев совместно с онкологами, для определения дальнейшей тактики введения пациентов. Автором сформирована и обоснована актуальность исследования, а также цель и задачи, разработан дизайн научной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам, репрезентативным объемом изученного материала, включающего результаты обследования 438 пациентов, воспроизводимостью результатов и применением корректных современных методов статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическими данными, отражены в публикациях.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с темой Госзадания Минздрава России ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России 1.5 «Использование современных методов визуализации и ядерной медицины для планирования высокотехнологичного лучевого и хирургического лечения онкологических больных» (государственная регистрация № 121032300286-6).

Тема диссертационного исследования рекомендована к выполнению и утверждена на заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 11 от 26 ноября 2019 г.).

Клинические исследования в рамках диссертационной работы одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 14 комитета по этике от 28 октября 2019 г.).

### **Апробация работы**

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 08.09.2022 г. на расширенной научно-практической конференции научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской

клинический онкологический диспансер». Материалы исследования используются в учебном процессе на циклах тематического усовершенствования и повышения квалификации врачей, в обучении клинических ординаторов на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России.

### **Обсуждение основных положений диссертации**

Основные результаты и положения диссертационного исследования обсуждены и представлены в виде устных и постерных докладов на международных и всероссийских конференциях:

- IX Всероссийский Конкурс молодых ученых России, СПб, 18.06.2019;
- LXXX научно-практическая конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019 г.» СПб, 18.04.2019;
- Европейский конгресс радиологов, постерные доклады, Вена, 2020 и 2022;
- 1-ый национальный междисциплинарный конгресс «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста», Москва, 22.10.2020;
- IV межрегиональная научно практическая онлайн конференция с международным участием «Лучевая диагностика - Смоленск 2020: конкурс молодых ученых», 25.09.2020;
- заседания Санкт-Петербургского радиологического общества, СПб, 13.10.2020 и 16.11.2021;
- международный конгресс Невский радиологический форум, СПб, 07.04.2021 и конкурс молодых ученых 21.04.2022 (призовое III место.);
- конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 08.11.2021.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 3 статьи в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования.

Получен патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики патологических изменений молочной железы» № 2721887, опубликовано 25.05.2020 г. бюллетень №15.

По теме диссертационного исследования подготовлено 1 учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования «Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (CESM)».

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (1 глава – обзор литературы, 2 глава – материалы и методы, 3 глава – результаты исследования, 4 глава – обсуждение полученных результатов и заключение, 5 глава – выводы) и практических рекомендаций. Работа содержит 19 таблиц, иллюстрирована 89 рисунками. Библиографический указатель включает 166 источника: из них отечественных – 21 и зарубежных – 145.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Эпидемиология рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) по данным общемировой статистики онкологических заболеваний, по-прежнему является одной из ведущих проблем в онкологии и, вследствие этого, одной из самых изученных и изучаемых форм рака. На сегодняшний день РМЖ объединил в себе огромный объем знаний в области различных научных сфер и практических навыков.

На сегодняшний день сохраняются высокие показатели заболеваемости РМЖ и смертности женского населения практически во всем мире. Ожидается, что существующее бремя РМЖ будет неуклонно расти из-за увеличения продолжительности жизни и проблем с образом жизни, которые способствуют увеличению факторов риска [27].

По данным глобальной онкологической статистики GLOBOCAN в 2020 г. было зарегистрировано 2 261 419 вновь диагностированных случаев РМЖ, что составляет почти одну четверть (24,5 %) всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин (Рисунок 1). В структуре общей заболеваемости обоих полов рак данной локализации занимает первое место (11,7 %), второе место занимают злокачественные опухоли лёгких – 11,4 % [79].

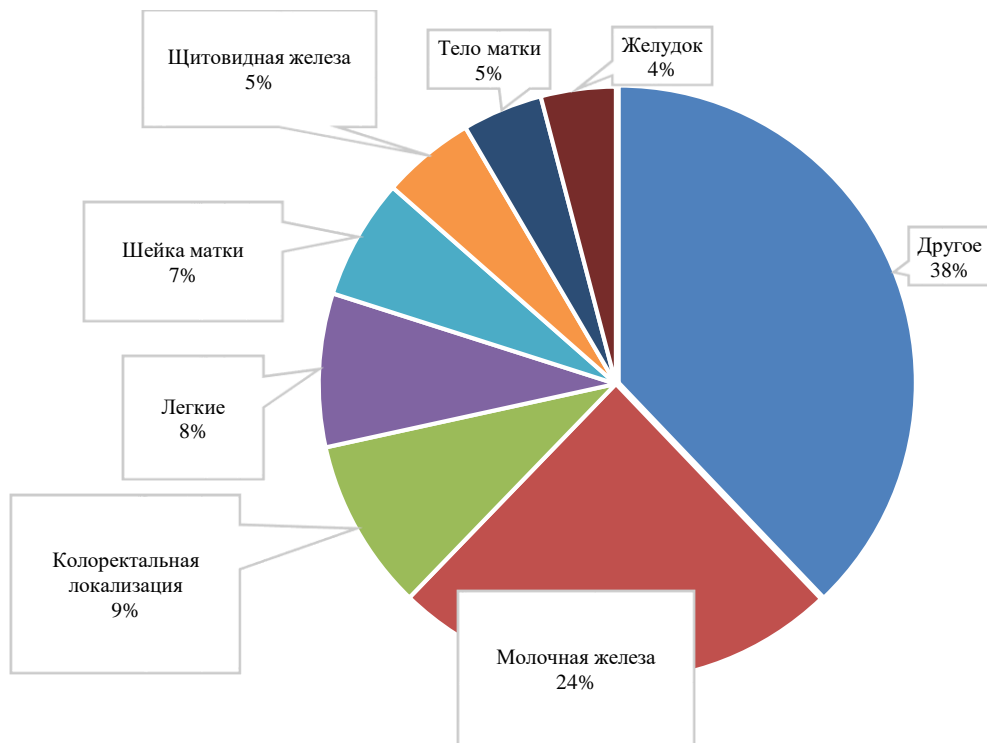


Рисунок 1 – Заболеваемость для 7 наиболее распространённых ЗНО в мире в 2020 г. у женщин (9,2 млн. новых случаев)

По данным В. М. Мерабишвили и соавт. среди всех ЗНО первое место по заболеваемости в Санкт-Петербурге и Ленинградской области также принадлежит РМЖ. Так, в 2018 г. было зарегистрировано более 3 000 новых случаев, что составило 12,2 % от всех ЗНО; на втором месте – рак кожи (кроме меланомы) – 8,9 %, на третьем – рак ободочной кишки – 8,7 %. [4]. В структуре женской заболеваемости этот показатель составляет 20 % (Рисунок 2). Кроме того, за прошедшие 48 лет абсолютное число новых случаев ЗНО населения Ленинграда – Санкт-Петербурга с 1970 по 2018 гг. возросло в 2,5 раза (с 10,5 до 25,9 тыс.). Рост абсолютных чисел можно связать со значительным ростом численности населения города, составляющим на 01.01.2018 г. 5 млн 352 тыс. граждан. Рост «грубых» показателей обусловлен продолжающимся процессом демографического старения населения, но истинный рост заболеваемости за 48 лет составил менее 30 %.

На территории всей России абсолютное число впервые выявленных ЗНО составляет 66 990, где РМЖ в структуре общей онкологической заболеваемости занимает второе место (12,1 %) после злокачественных образований кожи (кроме меланомы) – 73150 (13,3 %) и первое место у женского населения (21,0 %) [11]. Стоит отметить, что в динамике отмечается увеличение показателей заболеваемости РМЖ со среднегодовым темпом прироста 1,97 % и общим приростом с 2006 по 2019 гг. на 22,15 % [11], что сопоставимо с глобальными тенденциями по миру. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4 % при продолжительности жизни 74 года.

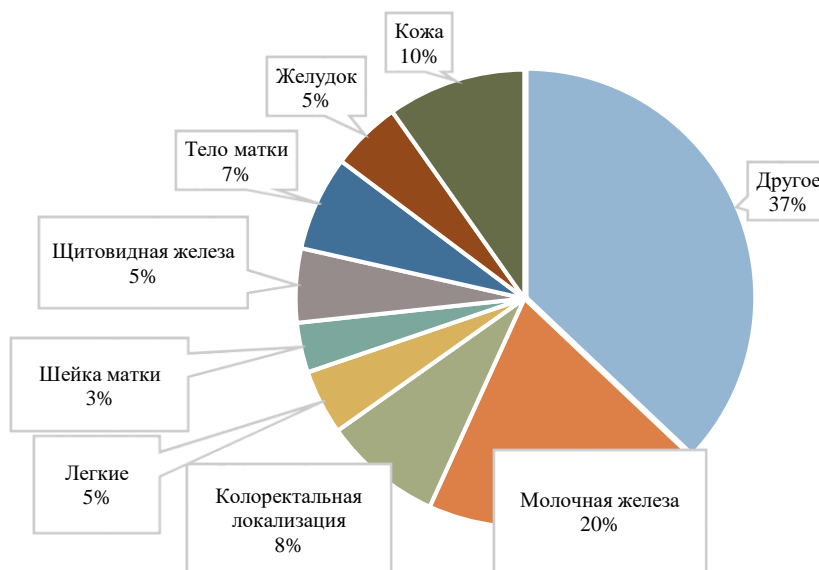


Рисунок 2 – Структура онкологической заболеваемости женского населения Санкт-Петербурга в 2018 году

Ежегодно в России регистрируется около 300 больных с впервые выявленным РМЖ на 100 000 населения и примерно в одной трети случаев РМЖ диагностируется на III-IV стадии заболевания, что свидетельствует о необходимости дальнейшего улучшения методов диагностики. При динамическом анализе удельного веса ЗНО, выявленных в I-II стадии, из числа впервые выявленных ЗНО в России с 2009 г. по 2019 г. отмечается постепенное увеличение показателей с 63,0 % до 71,8 %, соответственно. На 2019 г. выявляемость РМЖ в зависимости от стадии составляет: I – 27,8 %, II – 43,9 %, III – 20,2 %, IV – 7,5 %. [11].

В 2014 г. китайскими учеными впервые были сообщены устрашающие статистические данные, о том, что во всем мире у каждой 8 женщины в течение жизни потенциально может развиться РМЖ, а к 2050 г. заболеваемость РМЖ достигнет 3,2 млн. новых случаев в год. В 2017 г. схожие данные предоставили американские врачи. [147, 161].

Возможности первичной профилактики РМЖ пока весьма ограничены. Наиболее осуществимым и многообещающим направлением является разработка и внедрение массовых профилактических обследований населения, такого как скрининг – целевое профилактическое обследование с использованием конкретного диагностического метода.

Ранняя диагностика улучшает показатели выживаемости больных РМЖ. Обнаружение непальпируемого РМЖ путем скрининга, позволяет снизить смертность от РМЖ. Подтверждением этого являются результаты одной из первых скрининговых программ, реализованных в Швеции, в которой опухоли III степени злокачественности, но минимального размера (менее 10 мм) имели благоприятный прогноз и были излечены [146].

Скрининг РМЖ за последние десятилетия получил значительное развитие в плане совершенствования медицинской техники и распространения. В настоящий момент основным и ведущим методом скрининга РМЖ является маммография (ММГ). На маммограмме (МГ) можно обнаружить образование размером до 2-4 мм, до пальпаторного определения которых, может пройти 2-4 года. [147, 161].

Помимо того, что РМЖ является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин, он также является основной причиной смерти от рака у женщин во всем мире (Рисунок 3). РМЖ занимает первое место в структуре онкологической смертности у женщин и составляет приблизительно 15 % [79].

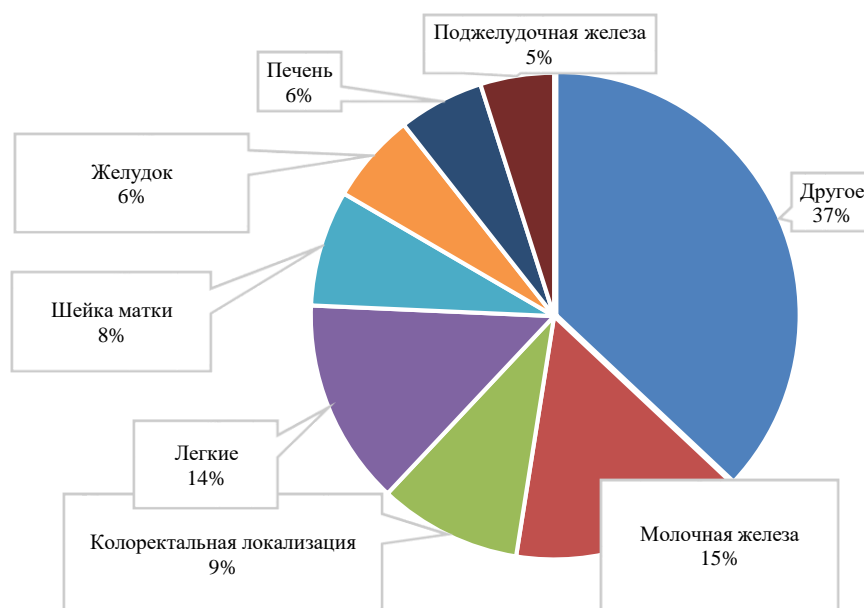


Рисунок 3 – Смертность для 7 наиболее распространенных ЗНО в мире в 2020 г. у женщин (4,2 млн. смертей)

Такие показатели, прежде всего, связаны с низкой выявляемостью опухоли на ранних стадиях заболевания и свидетельствуют об актуальности поиска новых эффективных методов диагностики РМЖ на ранних стадиях. Значимого улучшения ранней диагностики РМЖ в нашей стране за последнее десятилетие, к сожалению, не отмечено; доля запущенных форм (III и IV стадии) составляет около 27,7 %. Общая 5-летняя выживаемость при данной форме опухоли в России – менее 50 %. Снижение этих показателей возможно лишь при условии выявления и лечения рака на ранней стадии, так как уже на этой стадии наблюдается прогностически неблагоприятный рост опухолевой ткани [97]. Согласно последним исследованиям выживаемость женщин с местными и распространёнными формами составляет 90 % и 75 % соответственно для стран с высокоразвитыми службами здравоохранения, тогда как в странах с менее развитым здравоохранением составляет 76 % и 47 %, соответственно. В Санкт-Петербурге показатель 5-ти летней наблюдаемой выживаемости составляет 67 %, скорректированной – 72,6 %, относительной – 74,2 % [13].

В то же время, при динамическом анализе данных мировой и отечественной статистики показатель смертности следует противоположной заболеваемости тенденции: среднее снижение уровня составляет приблизительно 1,3 % в год. Благоприятная тенденция в снижении смертности от РМЖ за последние несколько десятилетий обусловлена, в основном, прогрессом и



усовершенствованием диагностических методов и появления новых подходов лечения, в частности развитие химиотерапии.

Отдельно следует осветить эпидемиологические тенденции у молодых женщин. РМЖ у молодых женщин, который по общему согласию принято считать рак, развившийся у женщин до 40 лет, составляет всего 5 % в России и 7 % во всем мире [131]. Однако за последние десятилетия отмечается рост заболеваемости РМЖ у женщин группы 19-39 лет на 34 % (Рисунок 4), что является неблагоприятным фактором прогноза в отношении молодого населения.

Кроме того, по данным мировой статистики GLOBOCAN в 2020 г. пятилетняя выживаемость у молодых женщин во всем мире составляет 90 %, что несколько ниже, чем у женщин в возрастной группе от 45 до 74 лет – 92-93 %, что, вероятно, обусловлено поздней диагностикой заболевания и более агрессивным течением. Тенденция омоложения РМЖ ставит перед рентгенологами задачу использования новых технологий для улучшения эффективности диагностики патологии МЖ на фоне выраженной рентгеновской плотности тканей МЖ.

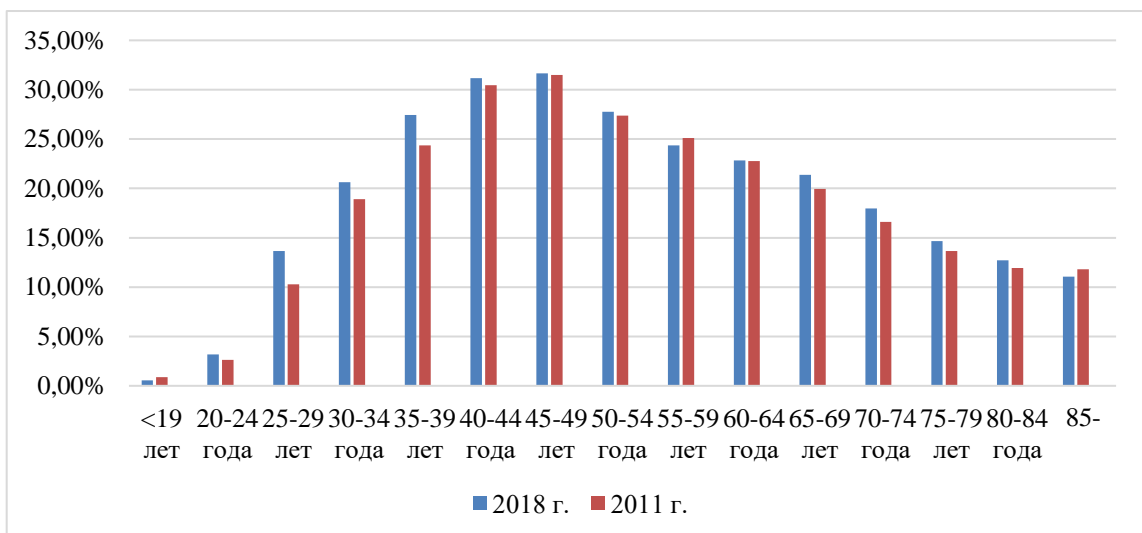


Рисунок 4 – Заболеваемость РМЖ у женщин различных возрастов в 2011 г. и 2020 г (уд. вес, %)

Согласно прогнозам, тенденция роста заболеваемости РМЖ сохранится последующие 20 лет, что обусловлено увеличением числа женщин с наличием основных факторов риска развития РМЖ, таких как ранний возраст менархе и поздний возраст менопаузы, небольшое количество родов, поздний возраст первой беременности и родов, короткие периоды лактации или ее отсутствие, использование заместительной гормональной терапии в постменопаузе, ожирение, употребление алкоголя, табакокурение а также наследственная предрасположенность [2]. Так

риск развития РМЖ у девочек с началом менструации в возрасте до 11 лет выше примерно на 20 % по сравнению с теми, у кого менструация начинается в 13 лет [160]. Также у женщин при наступлении менопаузы в 55 лет и старше риск РМЖ приблизительно на 12 % выше по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в 50-54 года, кроме того существует высокая распространенность эстроген-положительных и дольчатых карцином в этой популяции, что позволяет подтвердить, что и синтез эндогенных гормонов, и большее общее число репродуктивных лет играют важную роль в развитии РМЖ.

Спорным в настоящий момент фактором является табакокурение. Большинство работ утверждают об увеличении частоты развития РМЖ у женщин, начавших длительно и много курить до первой беременности на 21 % [130, 132]. Алкоголь также негативно влияет на развитие РМЖ, за счет повышения уровня эстрогенов в крови. Кроме того, общепринятыми факторами, влияющими на развитие онкологического процесса, является образ жизни и питание. Доказано, что физическая активность, достаточное потребление овощей и фруктов снижает риск развития РМЖ [53].

Что касается генетических факторов риска, по последним данным они присутствуют у 5-10 % женщин с впервые выявленным РМЖ [41]. Большая часть наследственных форм обусловлена мутацией генов BRCA1 и BRCA2 (данные мутации также увеличивают риск развития рака яичников). Кроме того, существуют более редкие мутации генов, приводящие к предрасположенности развития РМЖ, такие как CHEK, NBS1, CDH1 и др.

РМЖ чаще всего ассоциируется с факторами окружающей среды, репродуктивной функции и образа жизни, некоторые из которых потенциально поддаются коррекции. Обследование мигрантов показало, что ненаследственные факторы являются основными факторами наблюдаемых международных и межэтнических различий в заболеваемости. Сравнение групп населения с низким риском, мигрирующих в группы с высоким риском, показало, что заболеваемость РМЖ растет в следующих поколениях [117].

Многие исследователи указывают на такие эпидемиологические факторы риска, как экономическое положение страны, социальный статус женщины. Кроме того, при исследовании международных различий заболеваемости анализируется индекс человеческого развития (ИЧР) [130]. Этот интегральный показатель, рассчитывается ежегодно для сравнения и измерения уровня жизни, грамотности, образованности и долголетия, как основных характеристик человеческого потенциала исследуемой территории. Показатели заболеваемости РМЖ в странах с высоким ИЧР значительно выше, чем в странах со средним и низким уровнем ИЧР – 54,4 % и 31,3 % соответственно; однако, смертность превалирует в менее развитых странах 14,9 % по сравнению с 11,6 % в развитых странах [41], что указывает на недостаточное развитие

современных методов комплексного лечения РМЖ, таких, как химиотерапия (неoadъювантная и адъювантная), лучевая терапия, хирургические операции (различные варианты органосохраняющих вмешательств, мастэктомия, операции с одномоментной пластикой, использование методики биопсии сигнальных лимфатических узлов), гормонотерапия. По некоторым источникам заболеваемость женщин, проживающих в странах с более высоким уровнем доходов, может в четыре раза превосходить уровень заболеваемости женщин из стран с более низким уровнем дохода [130].

Все вышесказанные статистические и эпидемиологические данные подтверждают значимость и актуальность исследований, направленных на все виды профилактики, диагностики и лечения РМЖ.

### **1.2 Эволюция рентгенологического исследования молочной железы**

История развития визуализации заболеваний МЖ началась в 1913 г. с работ Альберта Саломона, немецкого физика, исследовавшего влияние рентгеновского излучения на ткань МЖ. Для своих опытов он использовал образцы органов после мастэктомий. Саломон первый описал рентгеновскую семиотику опухолевых узлов, их отличие от доброкачественных изменений МЖ, мультицентричный вариант роста опухоли, а также отметил наличие микрокальцинатов при злокачественном процессе.

Однако, метод рентгеновской маммографии (ММГ) не использовался вплоть до 30-х гг. XX века, главным образом, ввиду недоказанной клинической пользы, а также несовершенной аппаратуры, крайне низкого качества получаемого изображения и высокой дозовой нагрузки [156]. Первоначально ММГ проводилась с использованием промышленной плёнки, на неспециализированных рентгеновских аппаратах, обычно без компрессии, а время экспозиции на одну проекции достигало 6 сек.

Первым методику ММГ в России в клинической практике начал использовать выдающийся киевский врач-рентгенолог и учёный – Алексей Яковлевич Богаевский в 1929 г. Методику контрастного рентгеновского исследования протоков МЖ – дуктография – изобрел Н. Н. Кунин.

В проспективном исследовании Роберт Л. Иган в периоде с 1956 по 1959 гг. изучил диагностические маммограммы (МГ) более тысячи пациенток, выполненных в краниокаудальной (СС), медиолатеральной (МЛО) и аксиллярной проекции, и интерпретировал их без знаний клинических данных [64]. Он описал основные (первичные) признаки РМЖ: наличие образования с кальцинатами в структуре, высокая рентгеновская плотность узла,

лучистые контуры и признаки инфильтрации окружающих тканей. Ко вторичным признакам были отнесены утолщение кожи, втяжение соска, расширенные вены желёз и поражение подмышечных лимфатических узлов, и эти изменения являлись признаком большого распространения процесса. Автор пришел к выводу, что предоперационная МГ приведет к снижению диагностических ошибок и уменьшению ненужных мастэктомий.

Попытки изобретения новых методов, таких как инсуффляция углекислого газа в ткани МЖ и различные инъекции контрастного вещества в протоки, были предприняты в 40-е гг., но интерес к ним снизился из-за относительно низкого качества изображения и ограниченного успеха метода в визуализации РМЖ [49, 85].

Во второй половине XX века происходит стремительное развитие и накопление знаний о применении ММГ. Уругвайский радиолог Рауль Леборн в 1953 г. опубликовал работу, в которой более точно описывал рентгенологическую семиотику доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ, связь злокачественного процесса с микрокальцинатами, а также обосновал необходимость компрессии тканей МЖ при ММГ. Исследование с компрессией позволяло снизить поглощённую дозу путем уменьшения толщины ткани МЖ, повысить резкость изображения путём сокращения расстояния «объект-пленка», уменьшить рассеяние рентгеновских лучей, а также минимизировать движения пациента во время исследования. Кроме того, компрессия позволяла обеспечить однородность плотности снимка (максимальную визуализацию латеральных отделов МЖ без потери качества средних отделов) и более чётко дифференцировать различия между нормальной тканью железы и опухолью [151].

Джон Н. Вольф изменил фокус использования ММГ с диагностического на профилактический [162]. Учёный исследовал данные 3891 пациентки старше 46 лет без жалоб и с отрицательными данными физикального осмотра. В этой группе с помощью ММГ ему удалось обнаружить 34 злокачественных образования, в том числе, 1 лимфому, кроме того, были выполнены контрольные исследования (через год), которые позволили снизить частоту биопсий до 1,2 % в случаях с неоднозначными первичными результатами. После этого исследования способность ММГ диагностировать РМЖ на доклинической стадии больше не вызывала сомнений.

Впервые концепция массового рентгенологического исследования была предложена Гершон-Коэн Д. и его коллегами в 1956 г. После этого аналоговая ММГ совместно с плановым физикальным обследованием стали распространяться шире и использование их с годами становилось все систематичнее. Состоятельность применения данного подхода в 1960 г. подтвердилась результатами трехлетнего рандомизированного исследования, опубликованного доктором Робертом Эрганом. Кроме того, проф. Ласло Табаром было проведено 5-ти летнее

исследование с целью оценки эффективности совместного использования периодического физикального и маммографического исследования, которое показало снижение смертности на треть в сравнении с контрольной группой [144].

Рентгеноскопические методики и техники с использованием неспециализированных рентгеновских аппаратов сменились ксеромаммографией, при которой получались инвертированные (жировая ткань была светлой, плотные структуры – тёмными) изображения на специальной бумаге с применением компрессии. Однако проблемы с обработкой изображения, относительно высокая доза облучения привели к замене ксеромаммографии на экранно-плёночную ММГ [93].

В середине 70-х гг. стали появляться мобильные передвижные маммографические станции, позволяющие охватить рентгенологическим скринингом большее количество женщин, в том числе в сельских областях и регионах.

Многолетнее рандомизированное контрольное наблюдение за десятками тысяч женщин, подвергшихся скрининговой ММГ в США, Швеции, Голандии с 1963 по 1980 гг., в очередной раз подтвердило высокую эффективность и чувствительность этого метода, обеспечивающего выявление РМЖ, в частности, его раннюю и минимальную (размер опухолевого узла менее 1 см) формы. Кроме того, была доказана практически полная безопасность маммографического исследования и, самое главное, достигнуто снижение смертности от РМЖ на 30-50 % в сравнении с группой, не подвергавшейся регулярному обследованию [74].

Большим достижением в улучшении выявляемости РМЖ стало включение двухпроекционного исследования в скрининговую программу (Рисунок 5). В 1995 году МЛО проекцию стали совмещать с СС проекцией и по данным Николаса Дж. Вальда это увеличило чувствительность выявления РМЖ на 24 % [157].

В 1976 г. Говард А. Франк разработал методику предоперационной разметки непальпируемого РМЖ рентгеноконтрастным гарпуном [73]. После этого начались разработки стереоассистированных предоперационных разметок и core-биопсий, которые в настоящее время являются неотъемлемой частью диагностического и лечебного процесса при заболеваниях МЖ.

Несмотря на достигнутые успехи, аналоговая МГ имела ряд недостатков: сложность хранения и ведения плёночного архива, всё ещё невысокая контрастность получаемых изображений, отсутствие возможности увеличивать изображение и регулировать яркость, относительно высокая лучевая нагрузка. Также работа с плёнкой требовала специального помещения для ее проявки и сушки, для ведения архива необходимы были огромные пространства для хранения. В свое время неправильное хранение и уход за плёнкой приводили к

порче снимков, засвечиванию и появлению на ней дефектов и артефактов. В связи с этим, внимание учёных сконцентрировалось на изобретении нового способа получения и хранения МГ.



Рисунок 5 – Исследование МЖ в СС и МЛО проекциях

Для лучшей визуализации структуры подозрительного участка была разработана прицельная МГ с помощью специальных тубусов различной площади. Этот приём позволяет лучше отграничить патологический участок, а использование дозированной компрессии повышает чёткость изображения. С помощью прицельных МГ удаётся вывести опухоль в край железы, при этом она визуализируется более отчётливо, лучше определяется лимфангоическая дорожка и состояние прилегающей кожи, кроме того, частично снижается суммационный эффект.

Знаковым событием в совершенствовании рентгенологической диагностики патологии МЖ стал переход к цифровой ММГ (ЦММГ) в конце 1990 г., изображения при которой, получаются с помощью сбора передаваемого излучения на электронный детектор-матрицу, а не на пленку, что способствует значительному улучшению контрастности исследуемого объекта. Несмотря на то, что переход на ЦММГ был сопряжён с существенными начальными затратами на приобретение нового оборудования и рабочих станций, а также обучения рентгенологов и рентгенлаборантов, последующие успехи не заставили себя долго ждать.

Первые исследования продемонстрировали небольшую разницу между аналоговой и ЦММГ, однако у женщин моложе 50 лет, находящихся в пре- и перименопаузальном возрасте, а также у женщин с С и D типом рентгеновской плотности МЖ ЦММГ была более точной, чем пленочная ММГ [128].

ЦММГ была одобрена FDA в США в 2000 г., быстро получила широкое распространение во всем мире, в том числе, и в России и в настоящее время практически полностью заместила аналоговую ММГ.

В России в 2007 г., благодаря национальному проекту «Здоровье», маммологическая служба страны за 2006–2008 гг. получила около 1300 рентгеновских маммографических аппаратов, и на 2008 г. число современных маммографов составляло 2150 единиц, из них 148 со стереотаксической приставкой. К концу 2008 г. в стране имелось 40 передвижных маммографических кабинетов. В последнее десятилетие происходит активное внедрение ЦММГ в практику лечебно-профилактических учреждений страны, которая значительно повысила информативность обследования и качество оказания медицинской помощи [8].

Помимо лучшей визуализации плотной ткани МЖ, ЦММГ обладает такими преимуществами, как более высокое контрастное разрешение и лучший динамический диапазон, возможность постпроцессинговой обработки, быстрота передачи данных и изображений по сравнению с плёночной ММГ, имеет возможность передачи снимков на рабочую станцию врача, длительного их хранения, а также позволяет проводить дистанционные консультации маммографических изображений и телемедицину. Помимо этого, возможность интеграции электронной медицинской истории, радиологической информационной системы и системы маммографической отчетности по визуализации МЖ превращает рабочую станцию рентгенолога в нечто большее, чем просто цифровое окно просмотра [165, 166]. Очевидным преимуществом стало снижение лучевой нагрузки на пациента по разным источникам на 17-40 %, сокращение времени компрессии, увеличение пропускной способности маммографического кабинета за счет значительного снижения времени исследования, исключение повторных снимков в связи с отсутствием технических погрешностей в выборе экспозиции и артефактов на снимке, а также исключение дублирования снимков при обследовании в других учреждениях, поскольку информация может передаваться пациентке на электронном носителе, отсутствие фотолаборатории, снижение расходов на плёнку и проявку снимков, возможность дооснастить аппарат системой цифровой стереотаксической биопсии, а также другими опциями, такими, как томосинтез, контрастная спектральная двухэнергетическая маммография, соответствующими высоким современным требованиям [9].

Маммографическое исследование с этих пор стало первым и на сегодняшний день единственным безальтернативным инструментальным методом выявления РМЖ, отвечающим требованиям внедрения скрининговой программы: снижение смертности, возможные неблагоприятные последствия, стоимость и эффективность.

Однако в процессе освоения методики был выявлен и ряд ее существенных недостатков [124]:

1. стандартные проекции не полностью охватывают подключичную, ретромаммарную зоны, область субмаммарной складки;
2. при периферической локализации опухоли или диагностике рецидива не всегда удаётся установить связь образования с мягкими тканями;
3. плохая визуализация инфильтративной формы РМЖ, так как опухолевый узел у большинства больных дифференцируется с трудом и обычно распознается только тогда, когда имеется распространенное поражение, сопровождающееся отёком МЖ;
4. наложение на изображение соседних тканей, вследствие двумерного характера получаемых проекционных изображений, сильно затрудняет визуализацию патологических образований и значительно усложняет обнаружение микрокальцинатов [66, 145].

Несмотря на то, что современная ЦММГ была хорошо оценена зарубежными и отечественными учеными, как для диагностики РМЖ, так и при скрининге [21, 71], научные данные показали, что изолированное использование ММГ при плотной МЖ не всегда эффективно. Ограничения обусловлены низкой контрастностью образования по сравнению с окружающей паренхимой и наслаивающимися структурами, которые могут скрыть опухоль, что нередко приводит к ложным заключениям и соответственно к задержке в выявлении ЗНО или необоснованной биопсии при доброкачественном процессе.

С перехода от аналоговой к ЦММГ появилась возможность для разработки более продвинутых технологий визуализации МЖ, позволяющих улучшить точность диагностики, таких как цифровой томосинтез (ТС) и контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (КСДМ) [128].

Первая работа с упоминанием ТС была опубликована Лореном Т. Никласоном и соавторами уже в 1997г., еще до того, как цифровая ММГ получила широкое распространение [119]. Однако потребовались многие годы для осмысления и внедрения этой методики в клиническую практику. К 2006 г. появились первые оригинальные статьи, касающиеся ТС МЖ, а к 2010 г. интерес к данной методике возрос и количество клинических статей многократно превысило базовые физико-технические работы.



ТС МЖ (3D маммография) – это дополнительная и высоко информативная технология, позволяющая получить серии снимков (от 11 до 25) компримированной МЖ в стандартных проекциях под различным углом наклона рентгеновской трубки с последующим их преобразованием в объёмное изображение, используя при этом небольшую дозу облучения. ТС позволяет виртуально удалить вышележащие слои ткани, улучшая визуализацию анатомических характеристик образования (Рисунок 6). Кроме того, он позволяет оценить глубину залегания патологического очага, информация о которой, является крайне ценной при проведении стереотаксической биопсии под контролем маммографа.

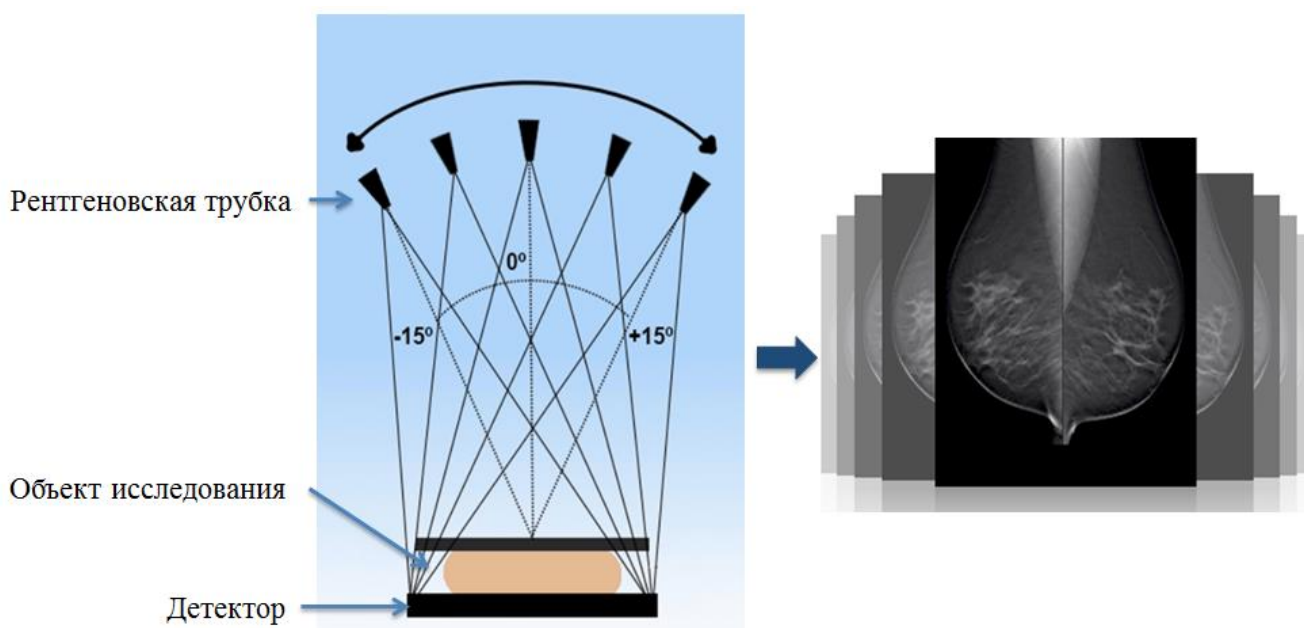


Рисунок 6 – Схема получения изображений при томосинтезе МЖ

Возможность проведения ТС после приобретения и установки данной функции доступно на многих современных маммографах. В странах Европы и в США широко используется совместное применение ММГ и ТС (Рисунок 7), что повышает выявляемость ЗНО МЖ на 38 % и снижает количество ложноположительных результатов на 23 % [48]. Проспективное рандомизированное американское исследование на 20000 пациенток показало, что ТС в сочетании с ММГ повышает выявляемость РМЖ до 90 %, при плотной структуре желез до 70% и малоинвазивных раков до 94 %. Кроме того, было показано, что при выполнении ТС по сравнению с ММГ, улучшается переносимость процедуры пациентками, поскольку компрессия при ТС может быть снижена на 50 % по сравнению с ММГ без ущерба для качества изображения [74].

В мировой литературе существует большое количество работ, посвящённых ТС. В целом, эти исследования можно разделить на две условные группы: первая группа изучает показания и эффективность ТС как дополнение к ММГ и вторая группа – работы, посвящённые использованию метода в качестве альтернативы ММГ. Все они предполагают потенциальную пользу от проводимого исследования. Однако в настоящее время не доказано, что полученные при ТС данные можно считать диагностическим прорывом [56, 149].

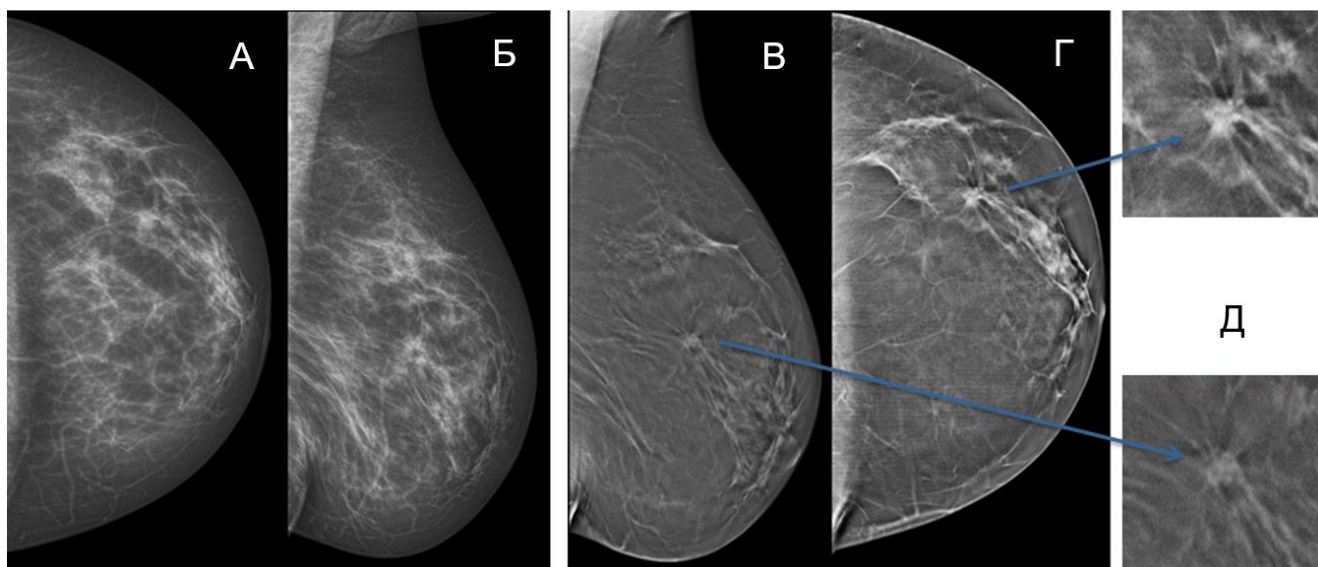


Рисунок 7 – Использование томосинтеза МЖ как дополнение к ММГ:

- А – ЦММГ, СС – узловых образование не выявлено;
- Б – ЦММГ, MLO – узловых образований не выявлено;
- В – ТС МЖ, MLO – образование с лучистыми контурами;
- Г – ТС МЖ, СС – образование с лучистыми контурами;
- Д – увеличенные изображения В и Г

ТС сопровождается относительно большей лучевой нагрузкой за счёт выполнения серии снимков. Исследование имеет высокую чувствительность к выявлению плотных образований, однако, визуальное удаление вышележащих структур в ряде случаев может быть недостаточно для гарантированного обнаружения злокачественного процесса, поскольку разница в коэффициентах затухания между фиброгландулярной и опухолевой тканью колеблется от 4 % при 15 кэВ до 1 % при 25 кэВ [128]. Кроме того, томосинтез уступает традиционной рентгеновской ММГ в выявлении микрокальцинатов. Доказанным преимуществом является

только повышение эффективности обнаружения РМЖ, которые представлены в виде фокусов нарушения архитектоники [122].

На сегодняшний день исследования ТС МЖ и его физических основ продолжают с целью разработки лучшей методики, нахождения новых алгоритмов получения изображений. Так, недавним изобретением является синтетическая 2D-МГ, созданная из набора данных 3D и объёмная 3D реконструированная МГ, которые позволяют снизить общую лучевую нагрузку.

КСДМ является второй передовой технологией, вытекающей из цифровой платформы рентгеновской визуализации МЖ. Теория контрастной маммографии основана на успехе магнитно-резонансной томографии МЖ с динамическим контрастным усилением (МРТ с ДКУ), которая в настоящее время является наиболее чувствительной среди всех методов визуализации МЖ, с чувствительностью до 98 % [101, 123].

Физиологическая составляющая магнитно-резонансных изображений – прежде всего способность выявлять контрастное усиление сосудистой системы опухоли после введения контрастного препарата (КП). В настоящее время многие учёные активно сравнивают положительные и отрицательные стороны КСДМ и МРТ с ДКУ т.к. обе методики отображают функциональную составляющую опухоли. На данный момент значимыми ограничениями МР-исследования является его высокая стоимость, большая длительность и сложность проведения манипуляции, в также наличие противопоказаний, связанных с весом и объемом пациента, наличием ферромагнитного металла в организме, клаустрофобии и др.

Рентгеновские методики с использованием КП изучались в течение нескольких десятилетий. Первой из них была цифровая субтракционная ангиография с системой усиления рентгеновского изображения (Рисунок 8). Исследования с использованием этой методики проводились в 90 гг. [22, 158], они позволили улучшить дифференциальную диагностику образования МЖ, но процедура была высокоинвазивной (катетер устанавливался через кубитальную вену в верхнюю полую вену) и в связи с этим не получила широкого практического применения [128].

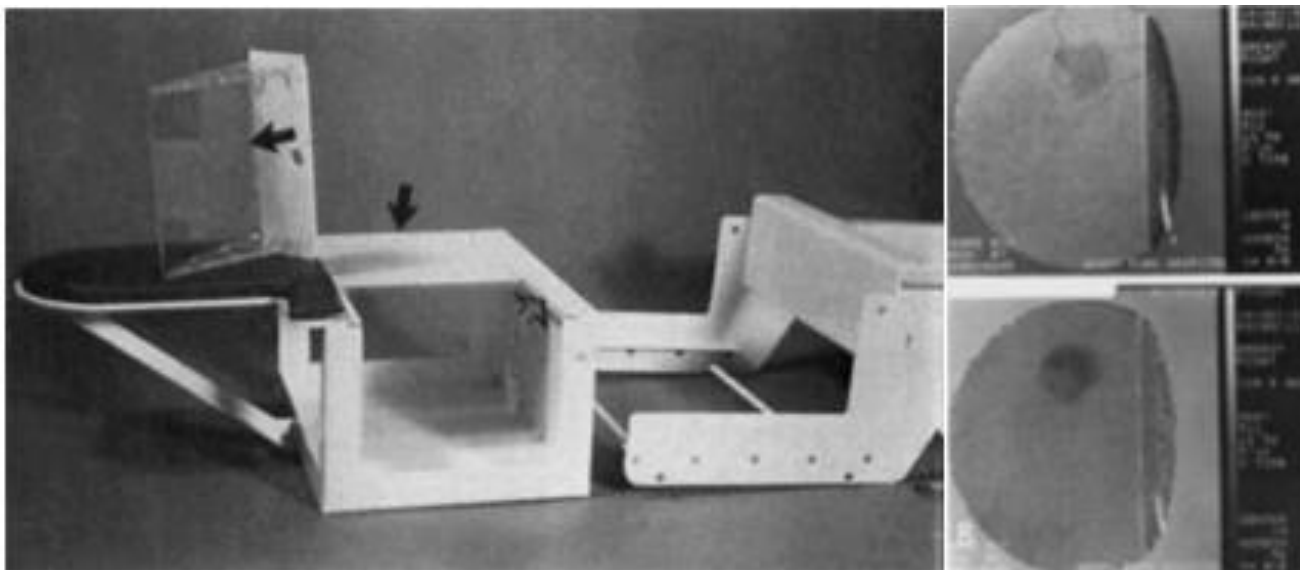


Рисунок 8 – Маммографическая приставка для проведения субтракционной ангиографии и пример исследования [148]

Следующая техника – динамическая контрастная субтракционная маммография (ДКСМ) – позволяла получать высокоэнергетические изображения (~33 КэВ) до и после внутривенного введения КП [29, 60]. Для лучшей визуализации гиперваскулярных очагов использовалось вычитание серии постконтрастных изображений (в среднем 6 изображений) из первичного преконтрастного снимка (Рисунок 9). Для выполнения исследования пациент должен быть комфортно позиционирован, для снижения двигательных артефактов во время получения последовательных изображений. При этом используется лёгкая компрессия железы, достаточная для ограничения движения, но не настолько сильная, чтобы уменьшить кровоток в МЖ. Вся серия изображений получалась в результате одной компрессии, продолжительность исследования составляла приблизительно 15 мин.

В работе Роберты А. Джонг и коллег было обследовано 22 женщины перед выполнением биопсии по поводу подозрительных на злокачественный процесс образований с помощью ДКСМ [94]. Из них 10 случаев оказались карциномами, 8 из которых, были хорошо визуализированы на ДКСМ, 2 ложно отрицательных результата соответствовали протоковой карциноме *in situ* (DCIS) и одной инвазивной протоковой карциноме. Кроме того, из 12 доброкачественных изменений 5 случаев также демонстрировали выраженное накопление КП. Эти ложноположительные результаты соответствовали 3 фиброаденомам и 2 фокусам простой внутрипротоковой гиперплазии.

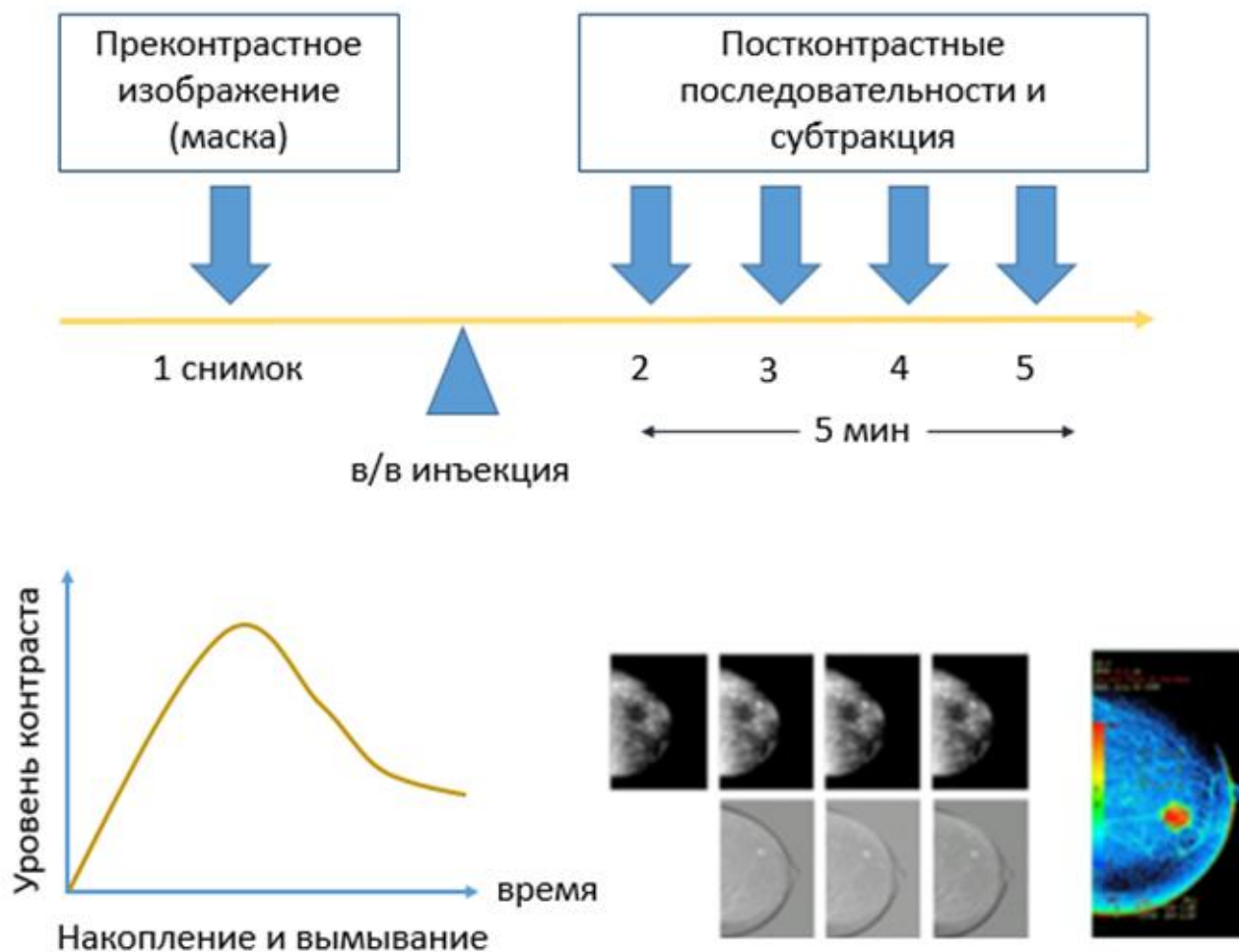


Рисунок 9 – Динамическая субтракционная маммография [60]

В швейцарском исследовании была проведена оценка эффективности метода ДКСМ на группе из 20 человек, по результатам которой, чувствительность метода составила 80 %, а корреляция размеров опухоли с данным гистологии оказалась превосходной – 97 %. [62]. Динамические кривые накопления КП большинства злокачественных образований демонстрировали постепенное накопление. Типичная для МРТ с ДКУ кривая «интенсивность-время» с быстрым подъемом и снижением в отсроченную фазу (III тип кривой) наблюдалась только у 4 из 20 злокачественных образований [80, 96]. Авторы связывают это с наличием компрессии МЖ во время исследования. Также, при сравнительном анализе степени контрастирования и плотности микрососудов опухоли при патоморфологическом исследовании не было выявлено выраженной корреляции, вероятно из-за сложности количественной оценки интенсивности накопления КП на суммационных маммографических изображениях, которая

также сильно зависит от размеров опухоли, и различной способности сосудов опухоли к проницаемости [60].

Однако, несмотря на повышение чувствительности и специфичности исследования по сравнению с ЦММГ, значимыми недостатками ДКСМ являлись выраженные динамические артефакты, связанные с длительным пребыванием пациентки в вынужденном положении, кроме того, только одна проекция одной МЖ могла быть исследована при однократной инъекции КП, что делало затруднительным определение локализации патологии и оценку контралатеральной МЖ, используя при этом относительно большое радиационное облучение [3, 112].

С учётом всех положительных и отрицательных сторон ДКСМ, следующим логическим шагом в развитии маммографической техники стала двухэнергетическая билатеральная методика, современный вариант которой, был завершён в 2008 г.

Первые экспериментальные аппараты, позволяющие выполнить двухэнергетическое исследование на маммографе, были разработаны компанией GE Healthcare. Они использовали коммерчески доступный цифровой маммографический детектор и систему сжатия МЖ (Senographe DS, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK), модифицированные дополнительным молибденовым фильтром, формирующим новый спектр рентгеновского излучения, необходимый для контрастной маммографии [137].

Метод КСДМ заключается в получении двух снимков с разными режимами экспонирования: первый снимок – низкоэнергетический, второй – высокоэнергетический. После получения второго изображения система самостоятельно создает субтракционное (рекомбинированное, оно же функциональное) изображение, на котором визуализируются только те участки, которые накопили КП (Рисунок 10). Это позволяет дополнить анатомические данные функциональными характеристиками интересующей области. КСДМ за одно введение КП позволяет исследовать обе МЖ в нескольких проекциях, более того она менее чувствительна к движению пациента, чем ДКСМ, так как время между низко- и высокоэнергетическими снимками крайне мало и это позволяет использовать большую компрессию. Еще одним достоинством КСДМ является лучшая переносимость пациентов по сравнению с ДКСМ.

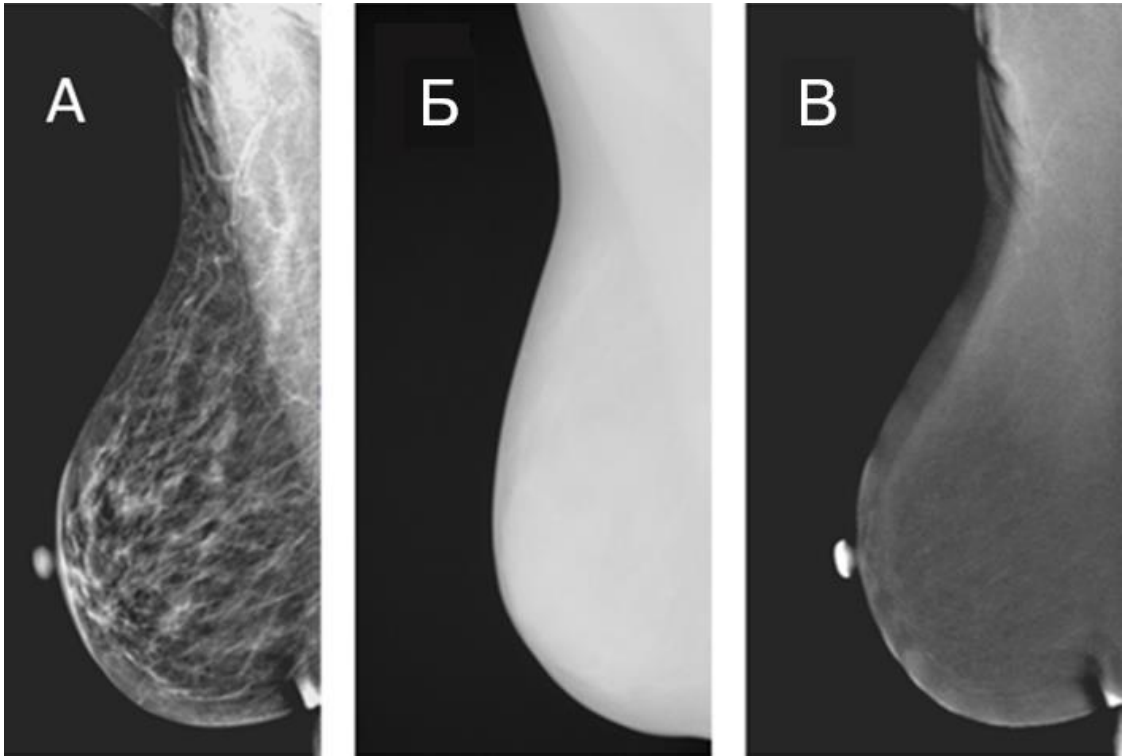


Рисунок 10 – Принцип получения контрастного изображения:

А – MLO низкодозовый снимок;

Б – MLO высокодозовый снимок;

В – MLO субтракционный снимок

Одно из первых клинических исследований, посвященных данной методике, было проведено Джоном М. Левином и соавт. [107]. Они провели обследование 26 женщин и оценили степень контрастирования различных образований. При анализе полученных данных 11 случаев инвазивного РМЖ показали сильное контрастирование, 1 – умеренное, и 2 – слабое накопление КП. Среди 12 пациентов с доброкачественными опухолями, в двух случаях также было отмечено слабое накопление КП.

Неоангиогенез является неотъемлемой частью развития злокачественного образования. Он играет главную роль в росте опухолей и возможности появления метастазов [47, 160]. Контрастирование опухоли при КСДМ отражает наличие патологических сосудов и степень их проницаемости. Йодсодержащие КП увеличивают контрастность между злокачественными новообразованиями и нормальной тканью МЖ, что позволяет улучшить выявление РМЖ. При этом КСДМ совмещает в себе данные полноформатной цифровой ММГ и субтракционные функциональные изображения.

Последние исследования, которые будут подробнее обсуждены далее, подтверждают, что КСДМ является простым способом улучшения диагностики РМЖ и характеристик поражения МЖ в целом. Некоторые учёные высказывают предположения об обеспечении некоторых прогностических факторах, таких как фоновое паренхиматозное накопление [114, 134, 139]. Все это говорит о том, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения места КСДМ в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований МЖ. Результаты проведенных клинических исследований остаются неоднозначными. В частности, в нашей стране оригинальные работы, посвященные теме КСДМ крайне малы и ограничиваются 1 кандидатской диссертацией, в которой были оценены возможности КСДМ как уточняющей методики выявления непальпируемого РМЖ на группе из 75 пациенток [5] и статья по промежуточным данным [6]. Также существует обзорная статья, основанная на материалах Европейской школы по контрастной маммографии [7].

Положительные и отрицательные стороны метода должны и дальше исследоваться в больших проспективных группах и определенных популяциях пациентов. Более того, стремительно развивающаяся медицинская техника уже предлагает нам модернизированные маммографы, позволяющие одновременно выполнять стереотаксические биопсии выявленных гиперваскулярных образований, а также гибридные аппараты, способные совмещать КСДМ с функцией ТС МЖ [63, 76, 84, 86, 92].

### **1.3. Рентгеновская плотность молочной железы и ее влияние на визуализацию**

Рентгеновская плотность МЖ – это термин, используемый для обозначения пропорции низкоплотных и высокоплотных компонентов структуры МЖ. К низкоплотным тканям относится жировая, к высокоплотным – фиброзная и эпителиальная ткани, к последней из которых, относится и железистая. Плотность, т. е. тканевой состав, МЖ динамический показатель, который зависит от различных факторов, таких как возраст, генетика, количество жировой клетчатки всего организма (индекса массы тела), эндокринная регуляция и заместительная гормональная терапия [38, 42, 154]. Ряд учёных доказали, что определенное влияние на плотность ткани МЖ оказывает число родов, раса и потребления алкоголя [54, 78, 109].

Норман Ф. Бойд сообщает, что риск развития РМЖ, связанный с высокой маммографической плотностью, выше, чем практически все изученные неблагоприятные факторы, и это влияние сохраняется как минимум 10 лет после даты последней маммографии, указавшей на высокую плотность [73]. Для изучения факторов вариабельности и генетической



зависимости маммографической плотности МЖ им было проведено крупное исследование классическим близнецовым методом, изучая одно- и двухзиготных близнецов. В программу была включена 571 пара монозиготных близнецов и 380 пар дизиготных близнецов. Все пары выполняли маммографическое исследование и заполняли опросники. Корреляция между монозиготными близнецами была примерно в два раза сильнее, чем между дизиготными близнецами, что согласуется с аддитивной генетической причиной. Согласно классической близнецовой модели, генетические факторы объясняют большую часть различий в плотности МЖ с оценками наследуемости от 60 до 75 %. Когда были приняты во внимание другие основные детерминанты маммографической плотности, оценки наследуемости были снижены всего на 10 %. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о сильной генетической зависимости плотности МЖ.

Доказано, что более 50 % женщин в возрасте до 50 лет имеют высокую рентгеновскую плотность МЖ, что приводит к двум основным проблемам: снижению чувствительности обнаружения образований и повышению независимого фактора риска развития РМЖ [140].

Томас М. Колб и соавт. провели исследование с 11130 женщинами с бессимптомным течением РМЖ и обнаружили, что чувствительность ММГ в группе с чрезвычайно плотной МЖ (D тип) из-за низкой контрастности между опухолью и фиброгландулярной тканью составила всего 48%, при C типе плотности МЖ – была около 50-60 %, однако общая чувствительность всей выборки соответствовала 78 % [100].

Многие авторы указывают на то, что минимальный и изоденсный (рентгеновски не плотный) рак может быть скрыт за счёт наложения фиброгландулярной ткани и пропущен. Доля ложноотрицательных заключений при диагностике таких видов РМЖ по данным литературы составляет от 20 % до 30 % [128].

Кроме того, ряд авторов выявили положительную связь высокой плотности МЖ с развитием тройного негативного РМЖ [35, 133], который характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов гормонов и белка HER2 и рассматривается, как агрессивная опухоль с плохим исходом по сравнению с гормоночувствительными опухолями. Данные литературы также подтверждают повышенный риск возникновения второго первичного РМЖ, с высоким риском развития билатерального процесса [135].

Среди женщин с плотной тканью МЖ отмечен существенно более высокий риск интервального РМЖ, по сравнению с РМЖ, обнаруженным при скрининге [142]. Более того учёными был оценен показатель Ki-67 в различных по плотности МЖ, и оказалось, что его уровень был значительно выше в рентгеновски плотной МЖ. [34, 90, 163]. Современные данные также свидетельствуют о том, что высокая рентгеновская плотность тканей МЖ предрасполагает

к выявлению уже более крупных опухолей, которые, как известно, связаны с более высоким риском развития вторичного поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

Впервые оценка повышенного риска развития рака в плотной ткани МЖ была выполнена Раулем Леборном в 1953 г. С тех пор многие исследователи подтвердили положительную корреляцию плотности МЖ и риском развития РМЖ [37, 116].

Первая классификация рентгеновской плотности МЖ, основанная на количественной оценке, была предложена Джоном Н. Вольфом в 1976 году, согласно которой МЖ на МГ делятся на четыре типа строения (N1, P1, P2 и DY):

1. N1: МЖ состоит преимущественно из жировой ткани (N = норма);
2. P1: данный тип включает наличие жировой ткани и линейных уплотнений (расширенные протоки) занимающих не более 25% МЖ (P = видимые протоки);
3. P2: линейные уплотнения (расширенные протоки) занимающие более 25% МЖ. Они преимущественно локализируются в верхнем наружном квадранте, но могут быть распределены по всему объему МЖ;
4. Dy: плотная МЖ (Dy = дисплазия),

Эти типы можно подразделить на подтипы с низким уровнем риска (N1 и P1) и высоким риском (P2 и DY)

Позднее Вольф модифицировал классификацию, добавив пятую категорию:

5. Qdy (квази-дисплазия): к этой группе относятся молодые женщины, у которых плотная структура МЖ имеет губчатую структуру за счет жировой инфильтрации.

В 1977 году Ласло Табар разработал альтернативную систему качественного измерения плотности с определением пяти категорий с различными рисками развития РМЖ (Паттерны I, II, III, IV, V) [75]. Паттерн I характеризуется такими основными признаками, как волнистые контуры МЖ, визуализация связок Купера, равномерно распределенные терминальные протоковые единицы, очаговые уплотнения 1-2 мм (терминальные секреторные единицы) и овальные участки просветления, соответствующие жировой ткани. Паттерн I обычно переходит в паттерн II или III.

Паттерн II характеризуется полной жировой инволюцией. Паттерн III представляет собой расширенные протоки позади ареолы, атрофию терминальных отделов, преобладание жирового компонента.

Паттерн IV характеризуется обширными узловыми и линейными уплотнениями по всему объему МЖ. Узловые уплотнения представляют собой пролиферирующие железистые структуры, которых значительно больше, чем нормальных долек.

Паттерн V состоит из однородного, матового стекла, без структурного фиброза с выпуклым контуром.

Норман Ф. Бойд предложил количественный метод оценки, основанный на проценте маммографической плотности ткани по площади, где пропорции плотности соответствуют классам: класс 1 составляет 0 % плотной ткани; класс 2 – 0-10 %, класс 3 – 10-25 %, класс 4 – 25-50 %, класс 5 – 50-75 % и класс 6 – 75-100 % [39].

В настоящий момент общепризнанной и широко используемой классификацией является классификация, предложенная Американским колледжем радиологии (American College of Radiology – ACR), которая претерпела изменения в различных изданиях (ACR. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 3rd ed. Reston: American College of Radiology; 1998. ACR. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003, ACR. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) Atlas. 5th ed. Reston: American College of Radiology; 2014.) и в настоящее время выглядит следующим образом (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация BI-RADS, 5 издание, 2014 г.

Тип плотности	Описание
А	МЖ с преимущественным жировым компонентом, наличие фиброгландулярной ткани менее 25 %, (низкий риск развития РМЖ)
В	есть разбросанные островки фиброгландулярной ткани, занимающие от 25 до 50 % площади МЖ, (низкий риск РМЖ)
С	МЖ гетерогенной плотности, которая может затенить маленькие образования, фиброгландулярная ткань занимает от 51 до 75 % площади МЖ, (высокий риск РМЖ)
Д	очень плотная МЖ, которая снижает чувствительность ММГ, процент фиброгландулярной ткани более 75 % площади МЖ (наибольший риск РМЖ)

Классификация АCR очередной раз подчеркивает важность корректной оценки плотности МЖ для адекватного определения диагностической стратегии, а также предельно внимательной оценке МГ пациенток с С и D типами плотности, в которой могут оказаться незаменимыми функциональные исследования, такие как КСДМ.

Недостатком вышеописанных классификаций является субъективный характер оценки, что приводит в значительной вариабельности заключений. Как результат это привело к разработке современного полуавтоматического и автоматизированного объемного изменения плотности МЖ [65].

#### 1.4 Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография

С появлением такой новой технологии, как КСДМ интерес к ней непреклонно возрастает. За последние 5 лет, как видно на рисунке 11, отмечается увеличение научного и клинического интереса к визуализации МЖ с помощью КСДМ.

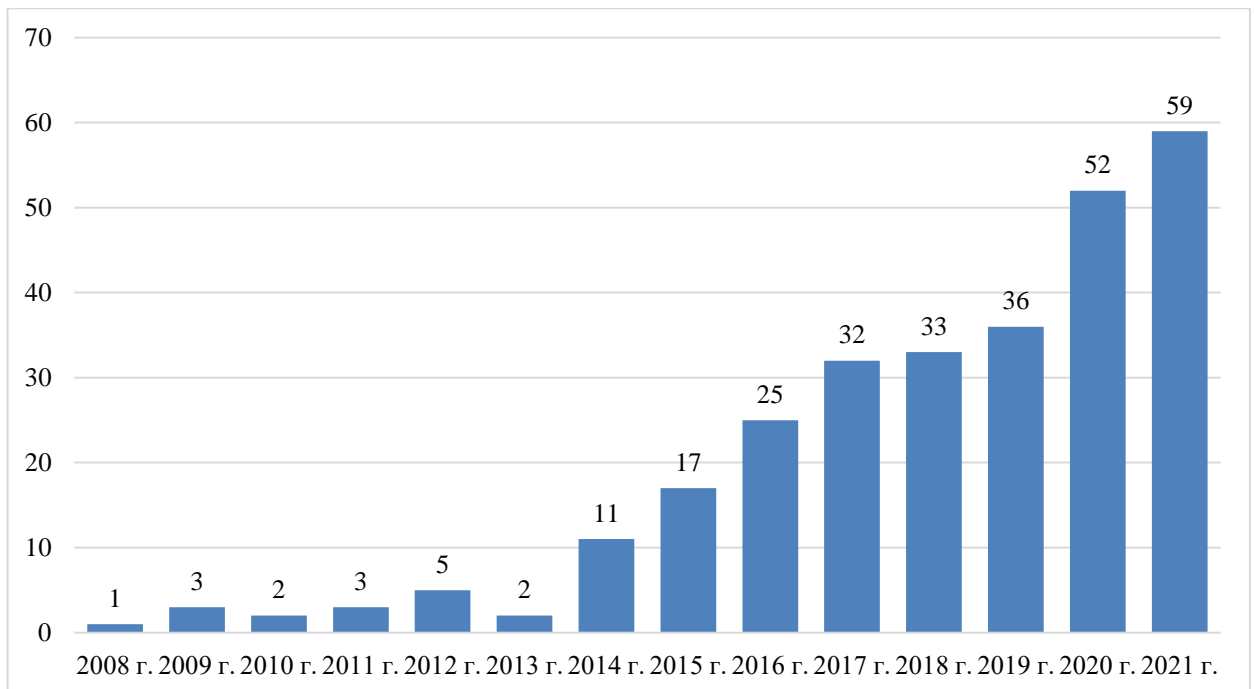


Рисунок 11 – Количество статей, опубликованных за год посвященных КСДМ

Как известно, оценка и анализ ММГ выполняется в соответствии с системой BI-RADS (ACR. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) Atlas. 5th ed. Reston: American College of Radiology; 2014). Так как низкоэнергетические снимки приравниваются к ЦММГ, для их описания также используют лексикон BI-RADS. Однако, специфичной системы по оценке и анализу субтракционных изображений КСДМ еще не существует. В настоящее время интерпретация субтракционных изображений базируется, главным образом, на оценке степени накопления КП образованием [25], которая, как правило, делится на 4-5 градаций от отсутствия

накопления КП до выраженного накопления КП [61, 113]. При этом для анализа данных не разработаны критерии единой интегральной оценки образований по системе BI-RADS [67].

Греческими учёными был предложен индекс потенциала злокачественности (malignancy potential score — MPS), по которому все образования по степени контрастирования делятся на четыре типа (-1, 0, 1, 2) — отсутствие накопления, слабое накопление, умеренное и выраженное накопление КП, соответственно, с последующей интеграцией (суммацией) типа с категорией BI-RADS, которая выставлялась по низкодозовому снимку [153]. Например, образование на низкодозовом изображении соответствует категории BI-RADS 4 и демонстрирует слабое накопление КП, интегративная оценка =  $4+0=4$ . Гиперваскулярные структуры с умеренной и выраженной степенью накопления КП по мнению греческих ученых относятся к подозрительными на злокачественность, а отсутствие и слабое контрастирование свидетельствует о доброкачественной природе процессе.

Кроме того, проводились попытки количественной оценки интенсивности накопления КП гиперваскулярными структурами с помощью полуавтоматической программы сегментации в MATLAB R2014a (MathWorks, Natick, MA) с учетом размеров образования и динамики накопления КП, используя временной интервал между изображениями СС и MLO [55]. Отечественными исследователями также было проведено исследование с количественной оценкой интенсивности накопления КП с использованием радиологической информационной станции с программным обеспечением фирмы Vidar [5]. Оба исследования выявили пороговые значения накопления, для MATLAB R2014a – 220,94, а для Vidar – avg 2111,66 и avg 2076,83, что позволяет с большей уверенностью высказываться о злокачественном процессе. Однако КСДМ, также, как и ЦММГ является плоскостным суммационным исследованием, поэтому форма и плотность образования, толщина МЖ, фоновое накопления КП могут влиять на результат количественного определения интенсивности накопления КП и приводить к технической ошибке. Разработка механизма количественной оценки определения степени контрастирования при КСДМ остается нерешённой задачей для биофизиков и слабым местом данного метода.

В 2020 г. китайской группой ученых была предпринята попытка объединить систему BI-RADS и интенсивностью накопления КП образованием, выявленным при КСДМ, которая была обозначена как ВаС (BI-RADS+CESM) [46]. В соответствии с их утверждением злокачественные образования чаще определяются с высокой интенсивностью контрастирования, а доброкачественные со слабым накоплением КП. По результатам китайских учёных, образования с гетерогенным контрастированием имели тенденцию быть злокачественными чаще, чем поражения с однородным накоплением КП, которые чаще оказывались доброкачественными.

Накопление КП по кольцу в равной степени наблюдалось как при злокачественных, так и при доброкачественных образованиях.

Эти аспекты неоднородной трактовки КСДМ требуют дальнейшего детального изучения, для формирования единого глоссария терминов, язык которого будет понятен всем рентгенологам и врачам-клиницистам, поскольку КСДМ всё чаще применяется для диагностики заболеваний МЖ.

#### **1.4.1 Сравнительная характеристика КСДМ с цифровой маммографией**

В мировой литературе описано уже немало работ, посвященных сравнению преимуществ и недостатков КСДМ и ЦММГ [14, 15]. Все ранние исследования предполагают, что для плотной ткани МЖ КСДМ является более предпочтительным методом для обнаружения ЗНО, чем ЦММГ и способствует сокращению ложноотрицательных результатов [43, 70, 118]. Сообщается о более высокой общей чувствительности и большей диагностической точности по сравнению с ЦММГ. По ранним данным Эльзбеты Лучинской и коллег, исследовавших группу 152 женщин, чувствительность КСДМ составила 100 %, а ЦММГ 91 % [115]. Сводка исследований, оценивающих эффективность КСДМ в сравнении с ЦММГ представлена в таблице 2.

Анализируя корреляцию размеров опухолей, описанных при ЦММГ и КСДМ с патогистологическими, оба лучевых метода, в основном, имели тенденцию к переоценке [67].

Результаты исследований Евы М. Фолленберг и коллег показали, что средняя ошибка измерения размера опухоли по сравнению с послеоперационной патологией составила -0,6 мм для ЦММГ, +0,6 мм для КСДМ и +4,5 мм для комбинации методов КСДМ+ЦММГ [68].

В результате исследования различных групп населения оказалось, что диагностическая эффективность КСДМ превосходит ЦММГ у пациенток с симптоматичным течением РМЖ [150], у женщин группы высокого риска [91] а также при подозрении на злокачественный процесс на этапе скрининга [15, 103]. Однако последующее исследование немецкой группы ученых подчеркнуло, что различия в чувствительности между КСДМ и ЦММГ при А и В типе плотности незначительны [69].

В исследовании Асберг Кристины, в которое были включены 47 пациенток, была оценена дополнительная ценность КСДМ в предоперационном стадировании РМЖ [23]. В результате в 21 % случаев КСДМ повлияло на тактику лечения за счет лучшей визуализации размеров опухоли, обнаружения контралатерального рака, мультифокальности и мультицентричности. При разделении пациентов на подгруппы по возрасту, плотности МЖ, подтипу рака или наличию микрокальцинатов, различий в пропорции изменения лечения не наблюдалось. Это говорит о

том, что КСДМ может иметь дополнительную ценность для широкого спектра пациентов со злокачественными образованиями МЖ. Однако это исследование включает небольшое количество людей, и для подтверждения этой гипотезы необходимо более крупное исследование.

Таблица 2 – Оценка эффективности КСДМ и ЦММГ

Исследователь, год	N	Модальность	Чувствительность, %	Специфичность, %
Лоббс, 2014	113	КСДМ	100	88
		ЦММГ	97	42
Лалджи, 2016	199	КСДМ	97	70
		ЦММГ	93	36
Тэнант, 2016	100	КСДМ	95	81
		ЦММГ	84	63
Лучинская, 2016	116	КСДМ	100	27
		ЦММГ	90	22
Сорин, 2018	611	КСДМ	91	76
		ЦММГ	52	91
Хелал, 2019	76	КСДМ	91	75
		ЦММГ	50	22
Сунг, 2019	904	КСДМ	88	94
		ЦММГ	50	97
Сорин, 2020	138	КСДМ	100	73
		ЦММГ	95	84

ММГ является единственным методом лучевой диагностики, способным визуализировать кальцинаты. Как известно, низкодозовые изображения КСДМ получают после внутривенного введения КП при пиковых значениях напряжения аналогичных ММГ – в диапазоне от 26 до 31 кВ. Этот факт предполагает, что КСДМ должна содержать в себе полный объем информации получаемый при ММГ и дополнять его функциональными контрастными данными.

В результате исследовательских работ ученые пытались выяснить взаимозаменяемость низкодозовых снимков КСДМ и снимков при ЦММГ [70, 72, 104]. В общей сложности были изучены данные 353 пациенток с целью установления возможности использования низкоэнергетических изображений, полученных после внутривенной инъекции КП при КСДМ,

вместо стандартной ЦММГ. Авторами был проведен всесторонний анализ с использованием 20 критериев качества изображения EUREF (European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services), в частности визуализация линии кожи, связок Купера, микрокальцинатов, дифференцировка сосудистых структур на фоне железистой паренхимы, оценка фонового шума и др. [104]. Оказалось, что низкоэнергетические снимки КСДМ не уступают по характеристикам изображениям ЦММГ, что позволяет говорить об отсутствии необходимости в дополнительном проведении ЦММГ после выполнения КСДМ, что, в свою очередь, позволяет снизить дозу облучения на пациента. Кроме того, на низкодозовых изображениях КСДМ по сравнению со стандартной ЦММГ была отмечена даже лучшая контрастность при визуализации микрокальцинатов (Рисунок 12), однако физического объяснения этого явления не обнаружено.

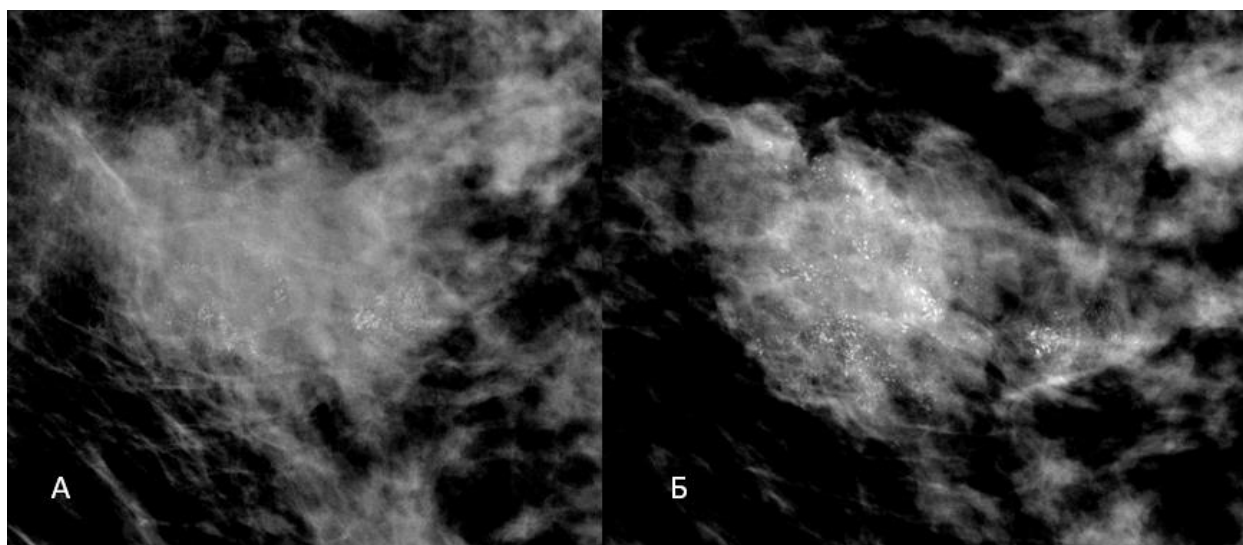


Рисунок 12 – На низкодозовых изображениях КСДМ (Б) отмечается лучшая визуализация кальцинатов по сравнению с ЦММГ (А)

Несмотря на то, что большинство выявляемых в МЖ кальцинатов доброкачественной природы, они могут быть основным признаком DCIS и более того быть ассоциированы с непальпируемым инвазивным РМЖ. ММГ играет ключевую роль в выявлении и оценке подозрительных кальцинатов МЖ, что продемонстрировано увеличением выявляемости DCIS с введением ММГ в скрининг РМЖ [159]. Тем не менее, маммографическая оценка подозрительных кальцинатов МЖ остается сложной и отражается в низком значении положительного прогностического значения выявления РМЖ в данных клинических случаях (18–38 %) [32, 99]. Несмотря на то, что скрининговая ММГ снижает смертность от РМЖ, приводит ли она к



гипердиагностике и ненужным биопсиям, все еще остается предметом дискуссий [95]. Кроме того, при доказанном РМЖ сложной задачей остается оценка распространенности процесса, особенно у пациентов с DCIS и инвазивных форм с большим внутритротоковым компонентом. После хирургического лечения у этой группы пациенток отмечается значительно больший процент выявления положительного края резекции (около 34 %) [155] по сравнению с 3–7 % у пациентов с инвазивным РМЖ без внутритротокового компонента [110].

В соответствии с рекомендациями BI-RADS все кальцинаты по своей морфологии делятся на три группы:

1. доброкачественные, к которым относятся кожные кальцинаты, обызвествления в сосудах, глыбчатые, по типу «попкорн», по типу «яичной скорлупы», крупные палочковидные кальцинаты, рассеянные точечные и круглые кальцинаты, кальцинаты «Milk of Calcium», обызвествленный шовный материал, дистрофические кальцинаты;
2. подозрительные на злокачественный процесс, к которым относятся аморфные, грубые гетерогенные кальцинаты по типу «битого камня»;
3. злокачественные, к которым относятся плеоморфные, тонкие палочковидные и ветвящиеся кальцинаты по типу «жемчужного ожерелья».

Кроме этого, о характере изменений может говорить распределение кальцинов. В пользу доброкачественного процесса свидетельствует: диффузное и региональное распределение. Злокачественным изменениями чаще характерно сегментарное, линейное (внутритротоковое) и сгруппированное (не менее 5 кальцификатов на небольшом объеме ткани) распределение. Однако наличие многочисленных, разбросанных участков, сгруппированных кальцинов говорит о доброкачественной природе изменений.

Помимо морфологической классификации и характера распространения, все кальцинаты по химическому составу делят на два типа: состоящие из оксалата кальция (обычно обнаруживается только в доброкачественных изменениях), состоящий из фосфата кальция в форме гидроксиапатита, связан в основном со злокачественным процессом [120]. Однако на сегодняшний день не существует метода визуализации, способного надежно отличить эти типы, и эти данные являются предметом активных исследований.

По последним данным наиболее чувствительным методом диагностики РМЖ при выявлении подозрительных кальцинов является МРТ с ДКУ [31]. Однако сопоставить участок сгруппированных микрокальцинов выявленных на ММГ с областью на МР-скане не всегда удается, особенно при выраженном фоновом накоплении, который значительно затрудняет визуализацию, кроме того метод обладает невысокой специфичностью.

Выходом из этого положения может стать использование КСДМ. Преимуществом КСДМ является получение функциональных данных в сочетании с данными рутинного маммографического исследования.

Первая работа, посвященная оценке эффективности методики КСДМ при выявлении злокачественных кальцинатов, была проведена на Тайване у 87 пациенток, которым при маммографии была выставлена категория BI-RADS4 [44]. Было доказано, что КСДМ повышает положительное прогностическое значение до 46,15 % для аморфных и до 90 % для плеоморфных кальцинатов, отрицательное прогностическое значение при этом составило примерно 95 %, что свидетельствует об обеспечении дополнительной информации.

Однако в более масштабном исследовании Иво П.Л. Хубена сообщается, что КСДМ лишь незначительно улучшает диагностическую точность ММГ при оценке микрокальцинатов и в большинстве случаев не меняет тактику лечения, хотя и позволяет в отдельных случаях с большей уверенностью указать на злокачественный процесс, переводя категорию BI-RADS 4 в 5 [82]. По данным КСДМ контрастирование наблюдалось в 84,4 % (27/32) при инвазивных формах РМ и в 81,1 % при выявлении DCIS (27/33). При прицельном анализе только DCIS накопление КП определялось в 88,9 % (16/18) случаях высоко дифференцированной формы, 71,4 % (10/14) при умеренно дифференцированной и 100 % (1/1) при низкодифференцированной.

По результатам изученной литературы вопрос эффективности и целесообразности использования КСДМ вместо ЦММГ для дифференциальной диагностики подозрительных кальцинатов остается открытым.

Одной из основных целей любого диагностического метода является точное стадирование злокачественного процесса. Для выбора тактики лечения, будь это органосохраняющая операция, мастэктомия с сохранением и без сохранения сосково-ареолярного комплекса или планирование последующей лучевой терапии, крайне важно выявить все опухолевые узлы. Поэтому, при подозрении на МЦ или МФ РМЖ всегда используется комплексный подход, с применением различных модальностей, таких как УЗИ, ЦММГ, МРТ с ДКУ, ОФЭКТ-КТ, маммосцинтиграфия (МСГ) и КСДМ [16, 19]. В мировой литературе единичные работы освещают вопрос сравнительной оценки предоперационного стадирования при КСДМ и ММГ, а именно выявление МФ и МЦ РМЖ.

Целый ряд исследователей указывает на то, что дополнительные опухолевые очаги, выявляемые при КСДМ, могут оказать существенное влияние на выбор хирургической тактики лечения приблизительно в 19 % случаев [14, 55, 141, 148].

Важность использования КСДМ для обнаружения Мц формы РМЖ была показана в работе Юн Ченга и коллег [45]. У 46 женщин с диагностированным РМЖ Ченг и соавторы

сравнили диагностические возможности ЦММГ, КСДМ и МРТ при выявлении очагов и их размеры и сопоставили полученные результаты с гистологическими данными [45]. В результате МФ РМЖ был верно диагностирован в 71 % случаях при ЦММГ и в 100 % случаях при МРТ и КСДМ. МЦ РМЖ был выявлен в 14 % случаях при ЦММГ и в 100 % случаях при МРТ и КСДМ. Оценка средних размеров опухолей показала, что МРТ и КСДМ обладают лучшей корреляцией с патоморфологическими данными, по сравнению с ЦММГ. Однако в исследовании не была учтена плотность МЖ, а размеры выборки не велики, что требует дальнейших более масштабных исследований.

Послеоперационное динамическое наблюдение еще одно немаловажное направление в диагностике патологии МЖ. Исследование послеоперационной МЖ представляет собой сложную задачу для рентгенологов и требует от них большого опыта и развитого клинического мышления. Женщины со злокачественной опухолью МЖ в анамнезе находятся в группе риска развития рецидива и билатерального РМЖ. В тоже время многие послеоперационные изменения, такие как лимфоциты, олеогранулемы, локальный фиброз, отек МЖ могут симулировать рецидив и приводить к большому количеству ненужных биопсий. В этой ситуации дополнительные данные может дать наличие и характер контрастирования в подозрительной области. Египетские ученые одни из первых оценили возможности КСДМ в диагностике раннего рецидива в периоде с 6 мес. до 1 года [77]. По результатам исследования при анализе данных 76 женщин с оперативным вмешательством на МЖ по поводу злокачественного образования, при ЦММГ рецидив был верно диагностирован в 50 % случаев (17/34), а при КСДМ в 91 % случаях (31/34).

Однако, остается спорным вопрос дифференциальной диагностики послеоперационных изменений и РМЖ, поскольку послеоперационные изменения также могут выражено неоднородно накапливать КП, а лучевая терапия зачастую может продлевает период послеоперационного воспаления на годы.

#### **1.4.2 Техника выполнения исследования КСДМ**

По данным литературы различные медицинские учреждения во всех странах выполняют КСДМ по-разному, и на сегодняшний день не существует единого протокола исследования.

При анализе используемого медицинского оборудования выяснилось, что не все используют инжектор контрастных сред, около 15 % проводят ручное введение КП [164].

Кроме этого, в клиниках отмечается использование КП различной концентрации. Наиболее используемые КП в порядке убывания: Йогексол в концентрации 350 (в более половине

случаев), Йопромид 370, Йогексол 300, Йопромид 300. Дозировка КП рассчитывается в 93 % как 1,5 мл/кг.

Скорость введения КП в абсолютном большинстве случаев фиксируется на уровне 3 мл/с, за редким исключением с введением КП в диапазоне с 2 до 5 мл/с. Также, как и при компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием используется постконтрастное введение физиологического раствора от 10 до 30 мл. Однако эти параметры по большей части, приняты эмпирически и позаимствованы из протоколов КТ, как прямо заявляли первые исследователи [94], без каких-либо других конкретных объяснений и научных обоснований.

Интервал времени от введения КП до получения первого изображения в большинстве случаев составлял 120 с, были данные о более раннем введении КП – 30 с, 60 с, и более отсроченном – 150 с. [62, 152].

Порядок выполнения компрессии МЖ остается самым переменным, спорным показателем [24]. Наиболее распространенная методика выполнения рекомендует исследовать заинтересованную железу в середине исследования (СС незаинтересованной МЖ, СС заинтересованной МЖ, MLO заинтересованной МЖ, MLO незаинтересованной МЖ), для наилучшей визуализации контрастирования образования.

Однако, бразильские ученые предложили модифицировать стандартную последовательность компрессий для оценки ранней фазы контрастирования: через 2 минуты введения КП выполняется СС заинтересованной МЖ, на 3 минуте – СС нормальной МЖ, на 4 – MLO заинтересованной МЖ, на 5 минуте – MLO нормальной МЖ и на 6-7 минуте рекомендовано выполнять дополнительные проекции, если в них существует необходимость [30].

Интересное решение оптимизировать и сократить объем использования КП нашли японские врачи, проводя КСДМ после КТ с в\в контрастирование пациенткам с диагностированным РМЖ перед проведением хирургического лечения. Несмотря на достаточно длительный промежуток от начала введения КП до первой компрессии МЖ, который составил в среднем 5,41-10,4 мин, все узловые образования были визуализированы при КСДМ [121].

Обобщая полученные данные оптимальной дозой КП концентрацией 350 мг/мл является 1,5 мл/кг, который вводится со скоростью потока 3 мл/с. Однако, существующая методологическая неоднородность техники выполнения КСДМ представляет угрозу для воспроизводимости и сравнения результатов исследований, поэтому требует стандартизации.

### 1.4.3. Недостатки и ограничения КСДМ

Как и ЦММГ, КСДМ выполняется на цифровом рентгеновском маммографе в двух проекциях, краниокаудальной и медиолатеральной. Поэтому контрастная методика не лишена таких недостатков, как:

1. слепые зоны, которые даже при правильно выполненной МГ часто затрудняют оценку распространения на грудную стенку, аксиллярный отросток или даже полностью скрывают периферически расположенные опухолевые узлы, особенно во внутренней полусфере МЖ;

2. лучевое излучение.

Лучевая нагрузка от ММГ обычно преувеличивается. Поглощенная доза облучения при двухплоскостной ММГ составляет 1-2мГр, что создает крайне низкий риск развития РМЖ. При выполнении ММГ МЖ подвергается облучению, которое частично поглощается тканями. Поскольку железистая ткань является наиболее радиочувствительной в МЖ, рекомендуется использовать в качестве дозиметрической величины среднюю дозу на железистую ткань (MGD - Mean Glandular Dosim). MGD нельзя измерить напрямую; однако ее можно вычислить в зависимости от дозы на поверхности сжатой МЖ с использованием соответствующих коэффициентов пересчета. Коэффициенты пересчета основаны на статистическом методе Монте-Карло [44]. В настоящее время существуют табличные значения для разной толщины железы, количества железистого компонента и низкоэнергетических спектров при ЦММГ (Таблица 3).

Позже также были опубликованы коэффициенты преобразования для высокоэнергетических спектров при КДСМ (Таблица 4). При КДСМ создается высокоэнергетическое изображение в дополнение к низкоэнергетическому, диагностически равносильному ММГ. Следовательно, можно ожидать, что MGD для КДСМ выше по сравнению с ММГ.

Было проведено несколько исследований по MGD для аппаратов КДСМ. Средние значения MGD для одной проекции одной железы при КДСМ находятся в диапазоне 2,49–3,0 мГр при средней толщине, компримированной МЖ равной 56–63 мм [111, 127, 130, 143]. Бадр и Джейкенс обнаружили, что высокоэнергетические снимки вносят 24-25 % от общей MGD при КДСМ [28, 89]. Однако в начальных исследованиях многие авторы указывали, что дозы облучения КСДМ варьируют в зависимости от плотности МЖ и оцениваются на 20–80 % выше ЦММГ, но меньше чем при ТС [28, 61, 88, 89].

Таблица 3 – Коэффициент преобразования g, связывающий экспозиционную дозу облучения (без обратного рассеянного излучения) со средней железистой дозой для «стандартного» фантома МЖ [52]

HVL mm Al	g (мГр мГр <sup>-1</sup> ) для толщина молочной железы							
	2 см	3 см	4 см	4,5 см	5 см	6 см	7 см	8 см
0,25	0,339	0,234	0,174	0,155	0,137	0,112	0,094	0,081
0,30	0,390	0,274	0,207	0,183	0,164	0,135	0,114	0,098
0,35	0,433	0,309	0,235	0,208	0,187	0,154	0,130	0,112
0,40	0,473	0,342	0,261	0,232	0,209	0,172	0,145	0,126
0,45	0,509	0,374	0,289	0,258	0,232	0,192	0,163	0,140
0,50	0,543	0,406	0,318	0,285	0,258	0,214	0,177	0,154
0,55	0,573	0,437	0,346	0,311	0,287	0,236	0,202	0,175
0,60	0,587	0,466	0,374	0,339	0,310	0,261	0,224	0,195
0,65	0,622	0,491	0,399	0,363	0,332	0,282	0,244	0,212
0,70	0,644	0,514	0,421	0,384	0,352	0,300	0,259	0,227
0,80	0,682	0,555	0,460	0,422	0,389	0,333	0,289	0,254
0,90	0,721	0,592	0,500	0,473	0,430	0,378	0,327	0,293
1,00	0,733	0,623	0,534	0,497	0,464	0,407	0,360	0,321
1,20	0,777	0,675	0,588	0,550	0,516	0,456	0,406	0,364
1,40	0,813	0,717	0,632	0,594	0,559	0,497	0,444	0,399
1,60	0,842	0,753	0,670	0,632	0,596	0,533	0,479	0,432
1,80	0,865	0,783	0,704	0,666	0,631	0,567	0,511	0,463
2,00	0,886	0,810	0,734	0,696	0,660	0,596	0,540	0,490

Таблица 4 – Показатели радиационной нагрузки при измерении дозы на фантомах и при определении слоя половинного ослабления

Фантом и техника визуализации + толщина прокладки (мм)	Толщина (мм)	Тип фильтра	Вольтаж трубки (кВп)	Доза на входной поверхности (мГр)	Слой половинного ослабления (мм Al)
<b>Система 2D ЦММГ</b>					
20+1	21	Mo/Mo	26	2.33	0.349
30+2	32	Mo/Rh	26	2.92	0.4
40+50	45	Rh/Rh	29	3.7	0.445
45+8	52	Rh/Rh	29	5.37	0.445
50+10	60	Rh/Rh	29	6.34	0.445
60+15	75	Rh/Rh	30	7.64	0.462
70+20	90	Rh/Rh	30	10.67	0.461
<b>Система 1 низкоэнергетическая</b>					
20+1	21	Mo/Rh	27	3.1	0.414
30+2	32	Mo/Rh	27	3.21	0.414
40+50	45	Rh/Rh	29	5.87	0.446
45+8	52	Rh/Rh	29	6.02	0.446
50+10	60	Rh/Rh	31	8.47	0.478
60+15	75	Rh/Rh	30	14.19	0.463
70+20	90	Rh/Rh	30	14.91	0.463
<b>Система 1 высокоэнергетическая</b>					
20+1	21	Mo/Cu	46	0.24	3.05
30+2	32	Mo/Cu	46	0.24	3.06
40+50	45	Rh/Cu	45	0.54	2.97
45+8	52	Rh/Cu	45	0.56	2.97
50+10	60	Rh/Cu	47	0.84	3.14
60+15	75	Rh/Cu	49	1.13	3.4
70+20	90	Rh/Cu	49	1.19	3.4
<b>Система 2 2D ЦММГ</b>					
20+1	21	W/Rh	25	1.25	0.506
30+2	32	W/Rh	26	2.24	0.522
40+50	45	W/Rh	28	3.75	0.544
45+8	52	W/Rh	29	5.17	0.554
50+10	60	W/Rh	31	7.64	0.618
60+15	75	W/Rh	31	10.86	0.618
70+20	90	W/Rh	34	14	0.618
<b>Система 2 3D</b>					
20+1	21	W/Al	26	1.92	0.463
30+2	32	W/Al	28	2.77	0.51
40+50	45	W/Al	30	4	0.559
45+8	52	W/Al	31	5.6	0.581
50+10	60	W/Al	33	6.87	0.624
60+15	75	W/Al	36	10.76	0.681
70+20	90	W/Al	42	13.63	0.785

При изучении работ, сообщающих о величине лучевой нагрузки, большинство авторов, указывают диапазон поглощенной дозы облучения от 0,43 мГр до 2,65 мГр [28, 58, 70], а некоторые указали дозу 2,19 мГр–7,15 мГр, которая почти в три раза превышает дозу при ЦММГ [40, 57, 62, 83, 164] (Таблица 5).

Таблица 5 – Обзор показателей радиационной нагрузки

Автор	Год публикации	Количество пациентов	AGS мГр
Филлипс Джордана	2018	45	2,49
Хубен Иво	2017	839	6,0 (0,9–23,4)
Джеймс Д. Д.	2016	173	3,0
Брендан М.-Е.	2016	18	6
Фоллендерг Е. М.	2014	107	1,89
Джейкенс С. Р.	2014	715	2,80
Бадр С.	2013	104	1,07 - 4,76
Дикманн Ф.	2011	70	1,76
Дромейн К.	2011, 2012	120	0,7–3,6
Дромейн К.	2006	20	1,5-6,9
Дикманн Ф.	2005	21	1,5-6,9
Льюин Д. М.	2003	26	0,7

Только 1 исследование документировало снижение дозы на 2 % при КСДМ по сравнению к ЦММГ [68], в то время, как остальные исследования, некоторые из которых были посвящены исключительно оценке доз облучения при КСДМ, сообщили об увеличении дозы в среднем на 42 %-80 % по сравнению с ЦММГ [88, 89, 126].

В то же время, радиационная нагрузка при КСДМ остается ниже порога, установленного европейскими руководствами для скрининговой и диагностической ММГ [125]. Воздействие ионизирующего излучения КСДМ имеет риски неблагоприятного воздействия лишь теоретически, т.к. эти риски чрезвычайно малы или несущественны. При дозе <100 мГр канцерогенный риск отсутствует [136].

Однако любое исследование, даже незначительно увеличивающее радиационную нагрузку, требует определенных показаний [59].



Кроме того, одним из минусов КСДМ по сравнению с МРТ МЖ с ДКУ является то, что она не способна оценить кинетическую кривую контрастирования, которая может дать дополнительную информацию о характере образования [87, 105, 106].

Как и все методики, использующие КП, КСДМ может вызывать у пациентов побочные реакции. В процессе исследований в Нидерландах КСДМ было выполнено в качестве скринингового исследования у 839 женщин [83]. В результате было доказано, что риск развития побочных явлений мал (1 аллергическая реакция средней тяжести), в то же время, было обнаружено 70 дополнительных гиперваскулярных образований, не визуализируемых на низкоэнергетических изображениях, из них 38 оказались злокачественными. Однако риск возникновения фатального исхода побочной реакции является основной причиной невозможности широкого использования КСДМ на скрининговом этапе.

В большинстве литературных источников приводятся данные об использовании различных форм анкет перед проведением диагностического исследования для профилактики аллергических состояний и выявления противопоказаний, в частности, почечной недостаточности. Примечательно, что в существующих на данный момент источниках описывается только 30 побочных реакций, из которых 26 (87 %) были слабые, ограниченные зудом, крапивницей, жжением в горле или незначительным покраснением кожи, которые самостоятельно купировались без применения антигистаминных и стероидных препаратов. В 3 (10 %) случаях, побочные эффекты были средней степени тяжести с тошнотой и рвотой, распространенной крапивницей, которые разрешились только после лекарственной терапии *per os*. Зарегистрирован только 1 случай (3 %) тяжелой побочной реакции, потребовавшей интенсивной терапии, но и он разрешился через короткое время [58]. Если учитывать, что средняя дозировка и скорость введения КП при КТ и КСДМ схожи, то можно предположить, что риск тяжелой побочной реакции у этих методов составляет 0,2–0,4 % [26], что крайне незначительно по сравнению с получаемой информацией при КСДМ.

#### **1.4.4 Показания и преимущества КСДМ**

Современная маммографическая техника обладает высокой чувствительностью и позволяет выявить образования МЖ на доклинической стадии их развития. Однако дифференциальная диагностика некоторых патологических процессов затруднена, поскольку малые размеры и неясные лучевые характеристики зачастую не позволяют высказаться о характере патологии. Это нередко приводит к ложным заключениям и соответственно к

длительному наблюдению при злокачественной опухоли или необоснованной биопсии при доброкачественном процессе.

При выборе наиболее эффективных методов лечения больных РМЖ необходимо иметь объективную оценку местного распространения опухолевого процесса. Наиболее широко используемые методы диагностики такие, как ЦММГ, УЗИ, МРТ в настоящее время не всегда удовлетворяют клиницистов из-за нередких ошибок и низкой информативности в выявлении минимальных форм и МЦ РМЖ, хотя и остаются по-прежнему ведущими для выбора лечебной тактики [18, 19]. Хотелось бы подчеркнуть, что широко популяризируемая в последнее время МРТ, обладающая, несомненно, высокой чувствительностью, характеризуется низкой специфичностью (менее 75 %), особенно из-за ложноположительных МРТ-заключений о мультицентричности опухоли [110]. Это приводит к неоправданному завышению показаний к выполнению радикальной мастэктомии вместо органосохраняющей операции.

Последние годы в клиническую практику активно внедряются радионуклидные исследования с опухолетропными препаратами для стадирования РМЖ, но результаты их, по данным различных авторов, обладающих относительно небольшим клиническим материалом, весьма противоречивы.

Из выше изложенного видно, что все эти проблемы привели к формулированию возможных клинических показаний для КСДМ, а именно:

- как дополнительный метод диагностики при неоднозначных результатах скрининговой ММГ;
- как основной метод (вместо ММГ) при исследовании пациенток с симптомами РМЖ;
- как основной метод (вместо ММГ) на этапе предоперационного стадирования заболевания (размеры, количество очагов, билатеральность);
- при оценке ответа на неoadьювантную химиотерапию [36];
- при динамическом наблюдении пациенток после органосохраняющих операций;
- в перспективе, при персонифицированном скрининге пациенток среднего и высокого риска (носители мутации в генах BRCA1 и BRCA2, отягощенный семейный анамнез РМЖ и яичников), а также у пациенток с высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ [50, 51].

В 2021 г. КСДМ впервые была включена в перечень диагностических процедур при диагностике РМЖ [1]. КСДМ рекомендуется как метод дополнительный диагностики РМЖ при плотном железистом фоне, при оценке МЦ и МФ, дифференциальная диагностика

микрокальцинатов и фокусов нарушения архитектоники, при противопоказаниях к МР-маммографии.

Повсеместное использование КСДМ в настоящее время невысокое, но учитывая множество потенциальных областей применения, потребность в этой методике может быстро возрасти. Многие цифровые маммографические аппараты уже включают в себя эту функцию и требуют только обновления технического обеспечения. Кроме этого, требуется обучение интерпретации изображений врачей-рентгенологов и обучение рентгентехников выполнению данной процедуры, в отличие от дорогостоящего и трудозатратного внедрения МРТ. Поэтому КСДМ может служить альтернативным методом визуализации для пациентов, которые не могут пройти МРТ из-за противопоказаний (ферромагнитные инородные тела, клаустрофобия, ограничения, связанные с весом) или недоступности метода в связи с отсутствием оборудования или его дороговизной.

Другие причины, по которым стоит рассмотреть возможность изучения и внедрения КСДМ в клиническую практику, включают удобство для пациента, относительно невысокую стоимость и быстроту выполнения. Несколько исследований сравнили предпочтения и переносимость пациентов МРТ и КСДМ и выяснили, что пациенты в целом отдают предпочтение КСДМ как при диагностике, так и при скрининге (Рисунок 13) [81, 127].

Согласно недавним исследованиям, КСДМ по сравнению с МРТ и МСГ является более быстрым, дешевым и переносимым методом визуализации МЖ, и в тоже время сохраняет способность идентифицировать микрокальцинаты и демонстрирует меньшую частоту выявления артефактов и фонового накопления [33, 98, 108]. Как утверждают авторы, основными причинами лучшей переносимости КСДМ являются короткое время процедуры, больший комфорт и более низкий уровень шума по сравнению с МРТ.

Несмотря на то, что сокращенные протоколы МРТ МЖ становятся все более распространенными, КСДМ может предоставлять аналогичную информацию более эффективно, если выполняется во время первичного маммографического исследования. Но это требует дальнейшего изучения этой методики и поиска его места в алгоритме обследования пациенток.

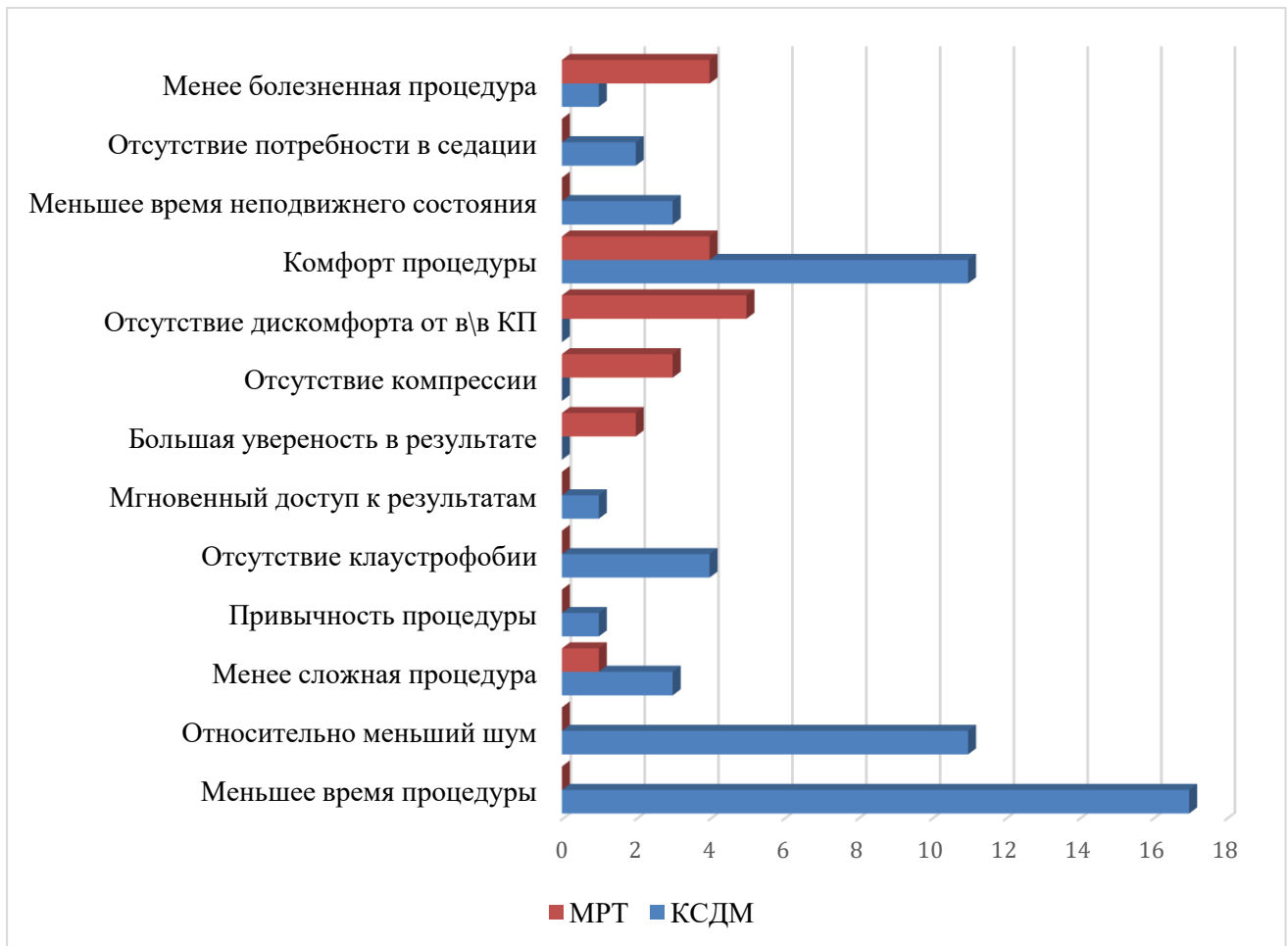


Рисунок 13 – Причины предпочтения КСДМ и МРТ

Перспективным направлением исследований является оценка фонового паренхиматозного накопления КП. Австралийские ученые сравнили корреляцию фонового накопления КП при КСДМ и МРТ, в зависимости от гормонального статуса и предложили гипотезу, согласно которой, повышенное фоновое накопление может быть предиктором развития РМЖ [134, 138]. Кроме того, другая группа ученых оценила динамику фонового накопления во время получения гормональной терапии [139]. За последние 10 лет существенно увеличилось количество женщин с выраженным фоновым накоплением КП МЖ, что в большинстве случаев значительно затрудняет диагностику РМЖ.

Перспективным в последнее время направлением науки является изучение и внедрение искусственного интеллекта. Учитывая то, что РМЖ может иметь различные формы и проявления на ММГ снимке, а нормальная ткань МЖ каждой женщины индивидуальна, для обучения искусственного интеллекта необходимо огромное количество данных. При использовании КСДМ, а именно субтракционных изображений, маскирующий фактор ткани МЖ удаляется, что

значительно упрощает машинное обучение. Первые из проведенных работ, применяющих искусственный интеллект в этой области, сообщают об уменьшении числа биопсий доброкачественных образований без снижения чувствительности метода [124].

Все это говорит о том, что дальнейшие исследования необходимы для уточнения места КСДМ в диагностике РМЖ. Результаты проведенных клинических исследований остаются все еще спорными. Указанные недостатки ограничивают возможности широкого клинического использования КСДМ [129]. В нашей стране информация о применении КСДМ для диагностики РМЖ, к сожалению, представлена только единичными публикациями.

Таким образом, результаты зарубежных и отечественных исследований подтвердили, что при ММГ имеются два серьезных ограничения: низкая чувствительность (низкий уровень выявления рака) у женщин с плотной тканью МЖ и относительно низкая специфичность (много ложноположительных интерпретаций). Эти методологические недостатки побудили к совершенствованию существующих методик маммографии и разработке более продвинутых технологий, позволяющих улучшить выявление и диагностику РМЖ. Именно КСДМ обладает многообещающим потенциалом в качестве инструмента для визуализации МЖ на фоне повышенной плотности тканей МЖ.

Текущие исследования позволяют высказать предположение о целесообразности и перспективности использования КСДМ для диагностики минимальных и мультицентричных форм РМЖ, что позволит существенно повысить эффективность диагностики. Но эта парадигма на данный этап времени требует подтверждения [102].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1 Дизайн исследования и общая характеристика материала**

Методология исследования основана на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы в области лучевой диагностики и онкологии. В работе применялись методы научного познания, базирующиеся на принципах доказательной медицины.

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе была изучена доступная отечественная и иностранная литература, посвященная проблеме диагностики РМЖ, в частности при помощи методов КСДМ и ЦММГ. Был разработан дизайн исследования. На втором этапе выполнялись исследования и проводилось исследование пациентов. Третий этап включал в себя анализ полученных данных с применением статистических методов.

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе отделения лучевой диагностики и хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол очередного заседания №14 Комитета по этике от 28 октября 2019 г).

В квалификационное исследование были включены сведения пациенток с подозрением на РМЖ, выполнивших исследования в период с августа 2018 г. по февраль 2021 г.

#### Критерии включения:

1. женщины любого возраста с подозрением на злокачественный процесс в МЖ;
2. выполненная КСДМ в период с августа 2018 г. по февраль 2021 г.
3. гистологическое подтверждение всех злокачественных образований МЖ.

#### Критерии исключения:

1. хирургическое вмешательство в анамнезе сроком менее 1 года;
2. беременность;
3. лактация;
4. аллергия на йод содержащие КП;
5. почечная недостаточность;
6. прием бигуанидов (не ранее чем через 12 часок после отмены);
7. пациентки с имплантами МЖ.

Для решения поставленных задач и достижения целей данной научной работы был проведен проспективный анализ результатов обследования 438 женщин в возрасте от 21 года до 86 лет ( $M + \sigma, 50 \pm 11$  лет) (Рисунок 14).

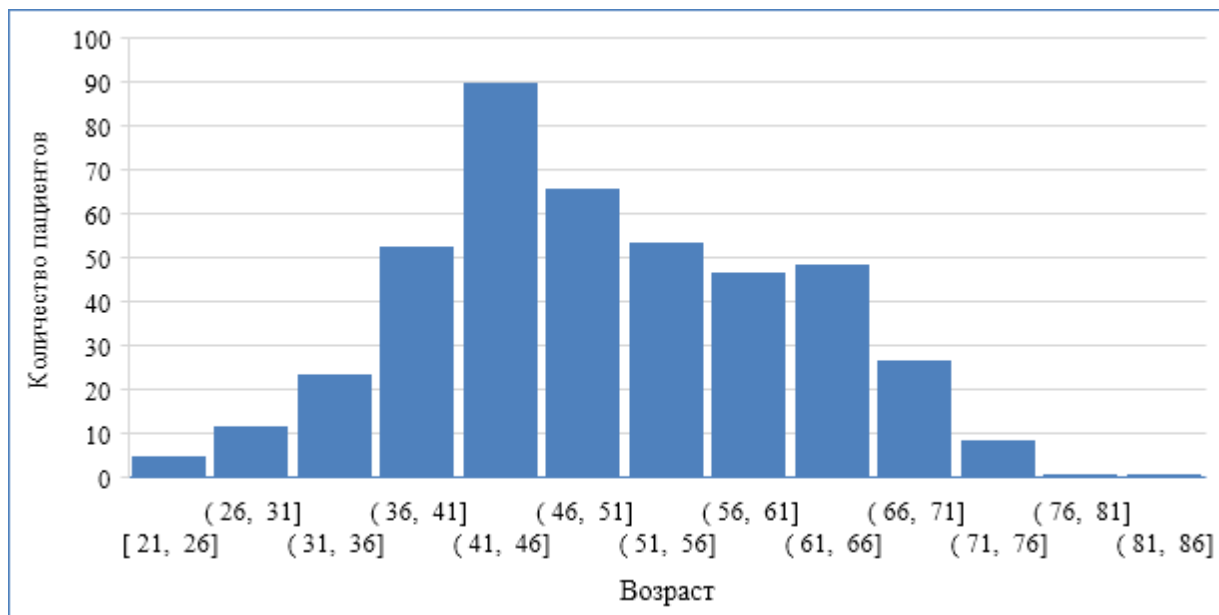


Рисунок 14 – Распределение пациентов по возрасту

С целью определения эффективности КСДМ в сравнении с ЦММГ все пациентки (438) были стратифицированы на группы:

1. в зависимости от рентгеновской плотности тканей МЖ на женщин с низкой рентгеновской плотностью ( $N=161$ ) и с высокой рентгеновской плотностью ( $N=277$ );
2. в зависимости от возраста: пациентки до 40 лет ( $N=75$ ) и 40 лет и старше ( $N=363$ );
3. в группе злокачественных образований МЖ ( $N=154$ ) были отдельно изучены возможности КСДМ в выявлении минимальной ( $N=21$ ), мультицентричной/мультифокальной ( $N=54$ ) форм РМЖ;
4. определение зависимости объема хирургического вмешательства от данных КСДМ было проведено у группы пациенток в количестве 99 человек, которым проводился хирургический этап лечения в ФГБУ НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова Минздрава России, из них 66 пациенткам без предварительного проведения НАХТ была оценена точность оценки размеров опухоли в сравнении с гистологическими данными;
5. для оценки эффективности диагностики рецидивов РМЖ из общей группы были отобраны пациентки с наличием инвазивного вмешательства в анамнезе ( $N = 52$ ).

## 2.2 Методы обследования

Женщинам репродуктивного возраста лучевые диагностические исследования (ЦММГ и КСДМ) выполнялись в первую фазу менструального цикла (с 5 по 12 день от начала цикла), женщинам постменопаузального возраста в любое время. Все инвазивные диагностические манипуляции выполнялись после маммографии во избежание ЛП заключений.

Данные ЦММГ для сравнительного анализа были получены из трех источников:

1. выполнялись в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России на цифровой маммографической системе Senographe Essential, (GE Healthcare), с полноформатным плоскопанельным детектором;
2. из сторонних внешних организаций, направленных на консультативное заключение на CD-носителе в DICOM формате удовлетворительного качества, выполненные сроком не более 1 мес. с даты обращения;
3. при первичном назначении пациенткам метода КСДМ низкодозовое изображение приравнялось к ЦММГ и интерпретировалось изолировано.

КСДМ осуществлялась на цифровом маммографе Senographe DS (General Electric, США) оснащенном функцией контрастной спектральной маммографии, снабженным рентгеновской трубкой с двойной молибдено-родиевой анодной дорожкой, а также медно-алюминиевым фильтром, позволяющим выполнять высокодозные снимки. Кроме этого была проведена модификация программного обеспечения для управления процессом получения серий снимков с разным режимом экспозиции при КСДМ и замена плавающей компрессионной лопатки на жесткую для минимизации двигательных артефактов.

Низкоэнергетические изображения были получены при пиковых значениях в диапазоне от 26 до 31 кВп, гарантируя, что весь рентгеновский спектр был ниже k-порога йода, который равен 33,2 кэВ. Высокоэнергетические изображения были получены при 45-49 кВп, гарантируя, что средняя энергия рентгеновского спектра была чуть выше k-порога йода (Рисунок 15), что приводит к резкому увеличению вероятности поглощения рентгеновских фотонов (для йода примерно в 5 раз).



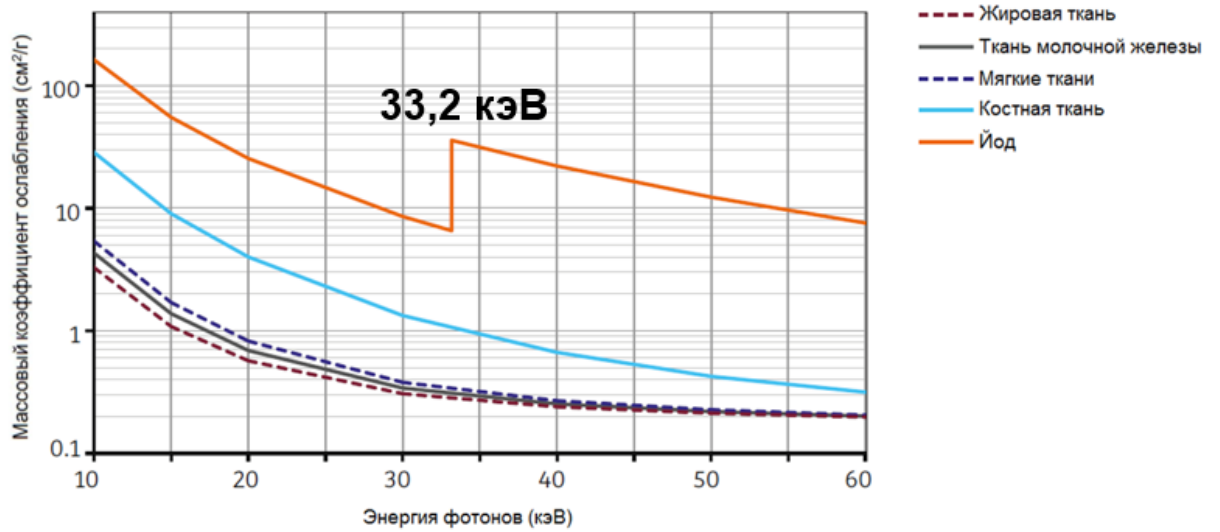


Рисунок 15 – Принцип двухэнергетичности (по Korporaal J. G., 2018)

Субтракционные изображения, которые отображают области с повышенным поглощением йодсодержащего КП, были автоматически получены в результате постпроцессинговой обработки изображений с низкой и высокой энергией (Рисунок 16).

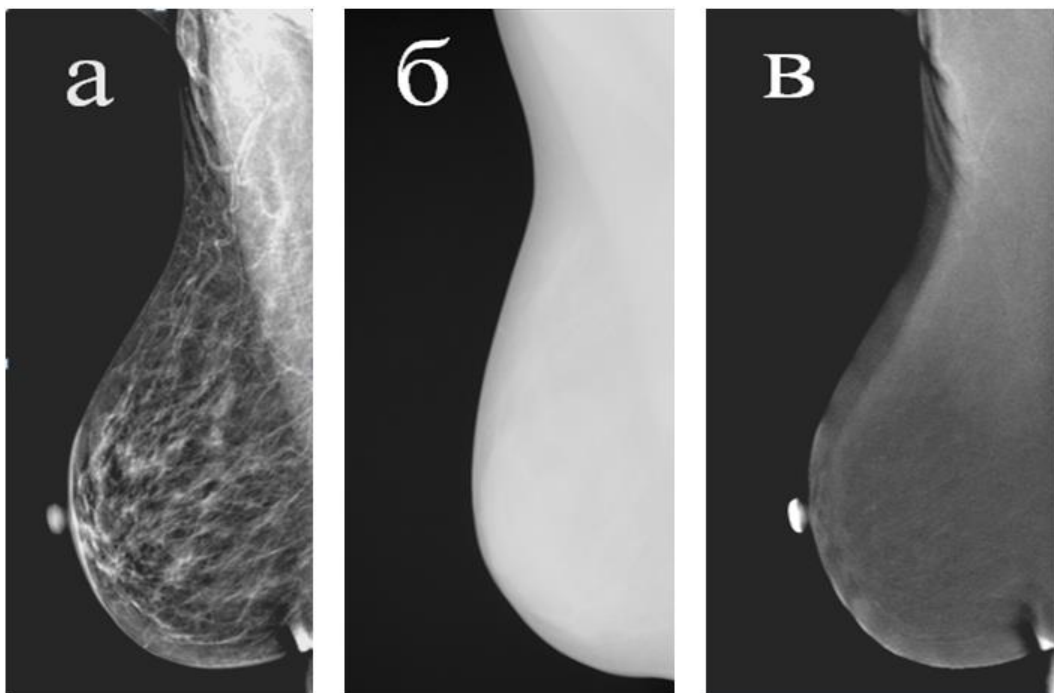


Рисунок 16 – Принцип получения изображений при КСДМ:

а – низкоэнергетический снимок;

б – высокоэнергетический снимок;

в – субтракционный снимок.

При выполнении КСДМ использовались неионные йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты. Объем КП предварительно рассчитывался на массу тела, при дозировке йода 370 мг/мл — 1,3 мл/кг, при дозировке 350 мг/мл — 1,5 мл/кг. Внутривенный доступ осуществлялся через кубитальные вены или вены тыла кисти без приверженности к какой-либо стороне. Исключением были пациентки с аксиллярной лимфодиссекцией в анамнезе, которым доступ осуществлялся через контралатеральную руку. КП вводился с помощью инжектора контрастной среды со скоростью 2.5-3 мл/сек в зависимости от размера установленного периферического венозного катетера и состояния вен пациента.

Через две минуты после начала введения КП выполнялась последовательная съёмка МЖ, начиная с краниокаудальной проекции заинтересованной железы, затем контралатеральной железы, следом медиолатеральная проекция заинтересованной железы и далее незаинтересованной железы (Рисунок 17). В конце в промежутке 7-10 мин при необходимости можно выполнить снимки в дополнительной проекции (в позиции Клеопатры, боковую, касательную к образованию и с увеличением) или повторные снимки, при выявлении артефактов, затрудняющих интерпретацию.

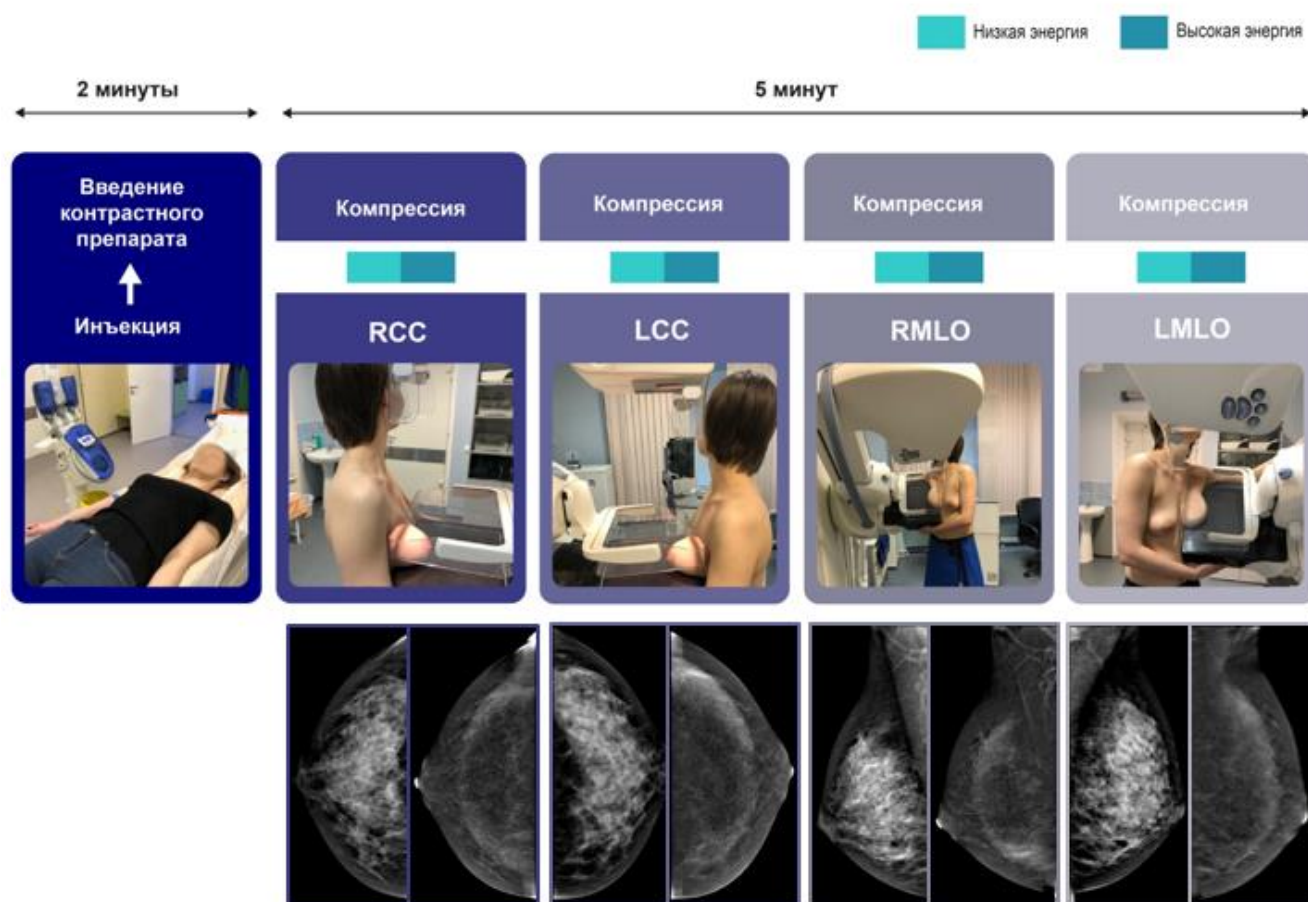


Рисунок 17 – Методика выполнения КСДМ

После выполнения исследования осуществлялось описание полученных МГ- снимков двумя рентгенологами отделения лучевой диагностики, с выставлением в заключение категории BI-RADS. При выявлении образований, соответствующих категориям BI-RADS 4 (a, b, c) и 5 выполнялась обязательная патоморфологическая верификация. При отсутствии патологии (BI-RADS 1) или наличии образований, соответствующих категории BI-RADS 2, 3 выполнялся динамический контроль через 6 или 12 мес. в соответствии с рекомендацией классификации ACR к каждой категории.

Гистопатологическое исследование проводилось опытными патологоанатомами в лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### 2.3 Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, проводилась в программной среде пакетов STATISTICA ver. 10 (©StatSoft. Inc., USA) и MS Excel (©Microsoft Corporation, USA). Анализ соответствия вида распределения количественных показателей нормальному закону, проведенный критерием Шапиро–Уилка, позволил отвергнуть нулевую гипотезу о близости экспериментальных распределений закону Гаусса. В связи с этим, для описания количественных переменных использовали непараметрические характеристики: медианы (Me) – в качестве меры средней тенденции, нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили – в качестве меры изменчивости; в тексте диссертации представлены в виде M [Q1; Q3].

Статистический анализ таких переменных проводили с применением непараметрических критериев: рангового ДА по Фридману и критерия Вилкоксона – для связанных групп; при этом попарные сравнения групп (при  $N > 3$ ) выполняли только при условии достижения уровня значимости  $p < 0,05$  по результатам ДА.

При статистическом анализе качественных показателей (номинальных и ранговых) строили распределение частот на основе таблиц сопряженности, включающих все градации изучаемых показателей, с вычислением критерия  $\chi^2$  Пирсона или (при доказанном отсутствии его устойчивости при вычислении таблиц ожидаемых частот) точного критерия Фишера. Для всех рассчитанных долей (частот) вычисляли 95 % доверительный интервал (ДИ), который с 95 % надежностью отражает интервалы их варьирования в генеральной совокупности. Для вычисления границ 95 % доверительного интервала в нашей работе применяли метод Уилсона в соответствии с выражениями:

$$\begin{aligned} \text{нижняя граница:} & \frac{P + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2N} - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{N} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4N^2}}}{1 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{N}} \\ \text{верхняя граница:} & \frac{P + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2N} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{N} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4N^2}}}{1 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{N}} \end{aligned}$$

где  $N$  – количество наблюдений в выборке;  $P$  – частота (доля) признака в выборке; при расчете 95 % ДИ параметр  $z_{1-\alpha/2}$  принимается равным 1,96.

Для визуализации полученных результатов использовались графические средства пакетов STATISTICA и Microsoft Office.

В качестве критического уровня значимости нулевой статистической гипотезы в нашей работе использовалось стандартное в медицинских исследованиях значение  $p=0,05$ .

Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ были определены по следующим показателям:

- чувствительность (%) =  $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})100$  %;
- специфичность (%) =  $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})100$  %;
- точность диагностического метода (%) =  $((\text{ИП}+\text{ИО})/\text{все случаи})100$  %;
- прогностическая точность положительных результатов (%) =  $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП})100$  %;
- прогностическая точность отрицательных результатов (%) =  $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})100$  %.

где *ИП* – истинно положительные результаты, *ИО* – истинно отрицательные результаты, *ЛП* – ложноположительные результаты, *ЛО* – ложноотрицательные результаты.

Для углубленного сравнительного анализа диагностической эффективности методов КСДМ и ЦММГ и графического представления полученных результатов построены характеристические кривые при выполнении ROC-анализа (процедура ROC кривые пакета IBM SPSS STATISTICA, ver. 23).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с август 2018 г. по февраль 2021 г. была сформирована база пациентов удовлетворяющих условиям критериев включения и исключения количеством 438 человек, разделенная нами на исследуемые группы (Рисунок 18).

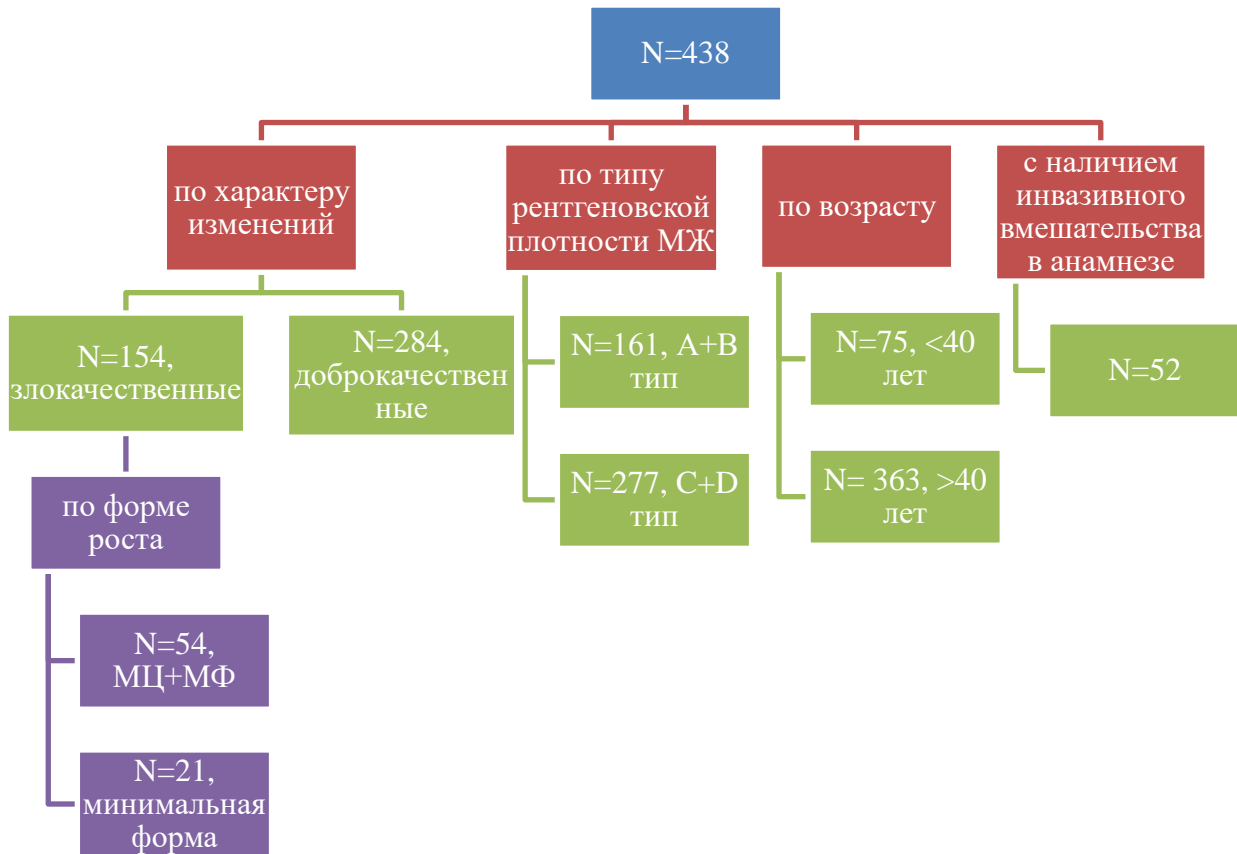


Рисунок 18 – Принцип формирования исследуемых групп, где МЦ – мультицентричная форма РМЖ; МФ – мультифокальная форма РМЖ; А, В, С, D – типы рентгеновской плотности МЖ в соответствии с классификацией BI-RADS

В анализируемой группе согласно патоморфологическим данным было выявлено 154 злокачественных образования, из которых в 119 (77,3 %) случаях была диагностирована инвазивная неспецифицированная карцинома, в 13 (8,4 %) – инвазивная дольковая карцинома, в 11 (7,1 %) – протоковая карцинома *in situ*, в 1 случае (0,6 %) – дольковая карцинома *in situ*, в 4 (2,6 %) – медулярный рак, в 3 (1,9 %) случаях – муцинозный рак, в 2 (1,3 %) случаях – болезнь Педжета соска, в 1 (0,6%) случае – неэпителиальная злокачественная опухоль (Рисунок 19). Полученные данные соответствуют мировым эпидемиологическим показателям, по которым

частота встречаемости инвазивной неспецифицированной карциномы составляет порядка 75 % (WHO 2021).



Рисунок 19 – Частота морфологических вариантов злокачественных образований (N=154)

Распределение злокачественных образований МЖ в зависимости от размера первичной опухоли (Т): occultный рак – 2 (1,3 %), 1 стадия – 72 (46,8%), 2 стадия – 57 (37,0 %), 3 стадия – 8 (5,2 %), 4 стадия – 7 (4,5 %), in situ – 8 (5,2 %) (Таблица 6). Полученные результаты говорят о том, что у более 80% женщин диагноз был поставлен на ранней стадии, что говорит об эффективности маммографической диагностики.

Из выявленных 284 доброкачественных случаев, наиболее часто встречались фиброаденомы – 67 случаев (24 %), фокусы локализованного аденоза – 56 (20 %) и кисты – 53 случая (19 %), кроме этого были выявлены такие редкие (< 1 % в структуре доброкачественных образований в популяции) патологии как фибролипوما (гистологический подтип липомы),

доброкачественная филоидная опухоль, гамартома, радиальный рубец и редкое воспалительное заболевание МЖ – идиопатический гранулематозный мастит (Рисунок 20).

Таблица 6 – Распределение злокачественных образований молочной железы в зависимости от размера первичной опухоли

Стадия Т	Злокачественные образования (N = 154)	
	абс.	%
окультный рак	2	1,3
1 стадия	72	46,8
2 стадия	57	37,0
3 стадия	8	5,2
4 стадия	7	4,5
in situ	8	5,2



Рисунок 20 – Частота вариантов доброкачественных образований (n=284)

Средний возраст пациенток на момент исследования составил ( $M + \sigma$ ):  $50 \pm 11$  лет (от 21 года до 86 лет). Возрастная структура:

- до 40 лет – 75 (17,1 %) пациентов; (95 % ДИ: 13,9–20,91 %);
- 40 лет и старше – 363 (82,9 %) пациентов; (95 % ДИ: 79,1–86,1 %).

Среди 438 серий маммограмм было выявлено: 24 (5,5 %) пациентки с А типом плотности МЖ по классификации АСР (преимущественно жировой компонент, 25% фиброгландулярной ткани), 137 (31,3 %) – с В типом плотности (содержание железистой ткани 25-50 %), 205 (46,8 %) – с С типом плотности (фиброгландулярный компонент составляет от 51 % до 75 %) и 72 (16,4 %) пациентки с D типом плотности МЖ (железистый компонент составляет более 75 %) (Рисунок 21). В соответствии с терминологией в группу пациенток с высокой рентгеновской плотностью были отнесены С и D типы плотности – 277 человек (63,2 %), в группу пациенток с низкой рентгеновской плотностью включались А и В типы плотности – 161 пациенток (36,8 %).

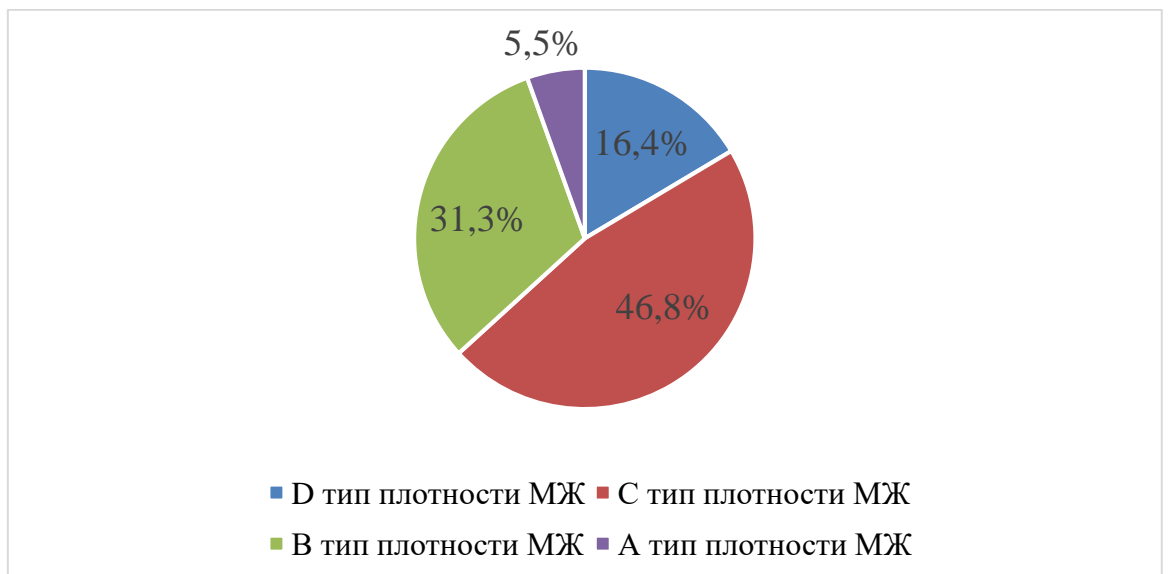


Рисунок 21 – Частота встречаемости различных типов рентгеновской плотности МЖ

При выполнении КСДМ фоновое накопление КП паренхимой железы стратифицировалось по интенсивности на степени: 1 – минимальное и отсутствие накопления КП, 2 – умеренное накопления КП, 3 – выраженное накопления КП, которое в основном наблюдалось у пациенток молодого возраста и у женщин, находящихся на гормонзаместительной терапии. Наиболее часто встречалось умеренное фоновое накопление КП – 44 % (Рисунок 22).





Рисунок 22 – Частота встречаемости интенсивности фонового паренхиматозного накопления КИ

Так как в ранее опубликованных работах зарубежных авторов указывалось на некую корреляцию развития злокачественных образований и интенсивности фонового накопления КИ, нами также были проведены расчеты. Однако статистически значимых различий степени фонового паренхиматозного накопления в группах злокачественных и доброкачественных образований МЖ выявлено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Фоновое паренхиматозное накопление КИ в группах злокачественных и доброкачественных образований МЖ

Фоновое накопление	Окончательный диагноз						Всего (N = 438)		
	Злокачественные (N = 154)			Доброкачественные (N = 284)					
	абс.	%	95 % ДИ	абс.	%	95 % ДИ	абс.	%	95 % ДИ
нет или минимальное	54	35,1	28,0-42,9	108	38,0	32,6-43,8	162	37,0	32,6-41,6
умеренное	66	42,9	35,3-50,8	126	44,4	38,7-50,2	192	43,8	39,3-48,5
выраженное	34	22,1	16,3-29,3	50	17,6	13,6-22,5	84	19,2	15,8-23,1
$\chi^2 = 1,33; p = 0,51$									

Для оценки критерия фонового накопления контрастного препарата в качестве прогностического фактора, требуется более длительный период наблюдения за пациентками, что является перспективой дальнейших научных изысканий.

### 3.1 Способ дифференциальной диагностики образований, выявленных на КСДМ с помощью типов накопления контрастного препарата

В результате анализа 438 серий субтракционных маммограмм, полученных при выполнении КСДМ были выделены следующие типы накопления КП доброкачественными и злокачественными образованиями (Рисунок 23):

- сетчатый – характеризующийся наличием в структуре гиперваскулярного образования округлых низкоконтрастируемых участков, как правило, с питающим сосудом в центре;
- зернистый – визуализируется как многочисленные овальные и округлые гиперваскулярные участки, разделенные гиповаскулярными перемычками;
- кольцевидный – определяется как равномерное накопление контрастного препарата по контуру образования;
- диффузно-сферический – характеризуется равномерным накоплением контрастного препарат в образовании с ровными контурами и с плавным радиальным градиентом от центра к периферии;
- лакунарный – характеризуется наличием в структуре гиперваскулярного образования низко- и умеренно контрастных участков неправильной формы, контуры образования нечеткие, волнообразные;
- облаковидный – определяется как гиперваскулярное образование с нечеткими неровными контурами, схожими с формой перистых или слоистых облаков с нечеткими контурами;
- неоднородно-кольцевидный – определяется как накопление контрастного препарата по контуру образования с наличием пристеночного гиперваскулярного участка различных типов накопления;
- точечный – визуализируется как гиперваскулярное образование со смещенным радиальным градиентом, состоит из множественных мелких округлых гиперваскулярных участков различного диаметра;
- хлопковидный – характеризуется наличием в центре гиперваскулярного образования низкоконтрастного участка с волнообразными нечеткими контурами.

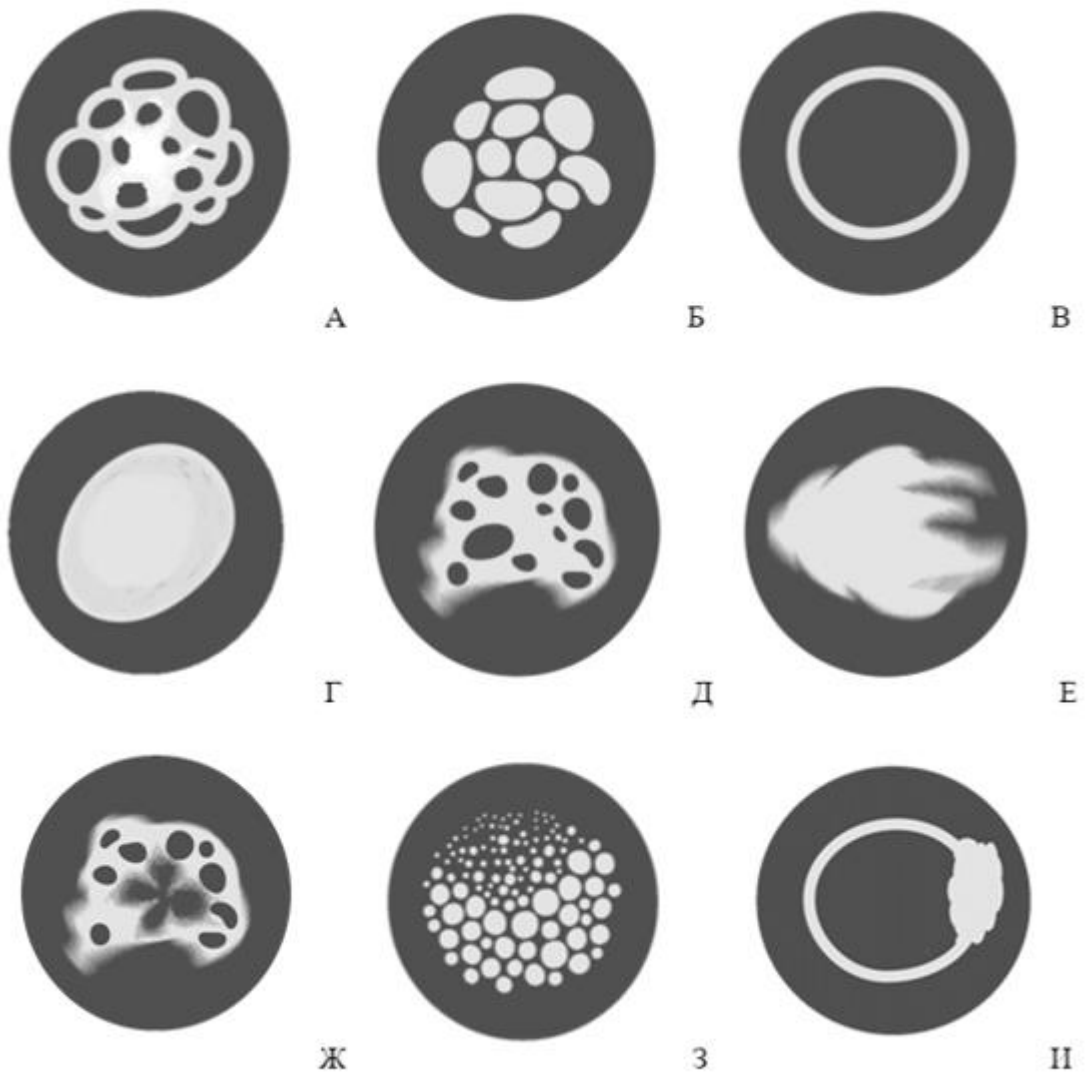


Рисунок 23 – Типы накопления контрастного препарата образованиями молочной железы при КСДМ: А – сетчатый, Б – зернистый, В – кольцевидный, Г – диффузно-сферический, Д – лакунарный, Е – облаковидный, Ж – хлопковидный, З – точечный, И – неоднородно-кольцевидный [20]

При анализе полученных данных (Таблица 8) большинство доброкачественных образований демонстрировали зернистый, сетчатый, точечный и кольцевидный типы накопления КП – 18,7 %, 1,1 %, 12,7 %, 10,6%, соответственно (Рисунок 24). Диффузно-сферический тип накопления КП определялся как при злокачественных (18,2 %), так и при доброкачественных процессах (7,7 %) (Рисунок 25). Лакунарный тип накопления в преобладающем большинстве случаев отмечался у злокачественных образований (32,5 %), однако данный тип накопления демонстрировали и крупные внутрипротоковые папилломы (2,1 %) (Рисунок 26). Неоднородно-

кольцевидный тип также чаще определялся при РМЖ (9,1 %) (Рисунок 27А). Облаковидный тип (23,4 %) накопления определялся только при злокачественных образованиях (Рисунок 27Б). Хлопковидный тип накопления выявлялся при послеоперационных изменениях (0,7 %) (Рисунок 28).

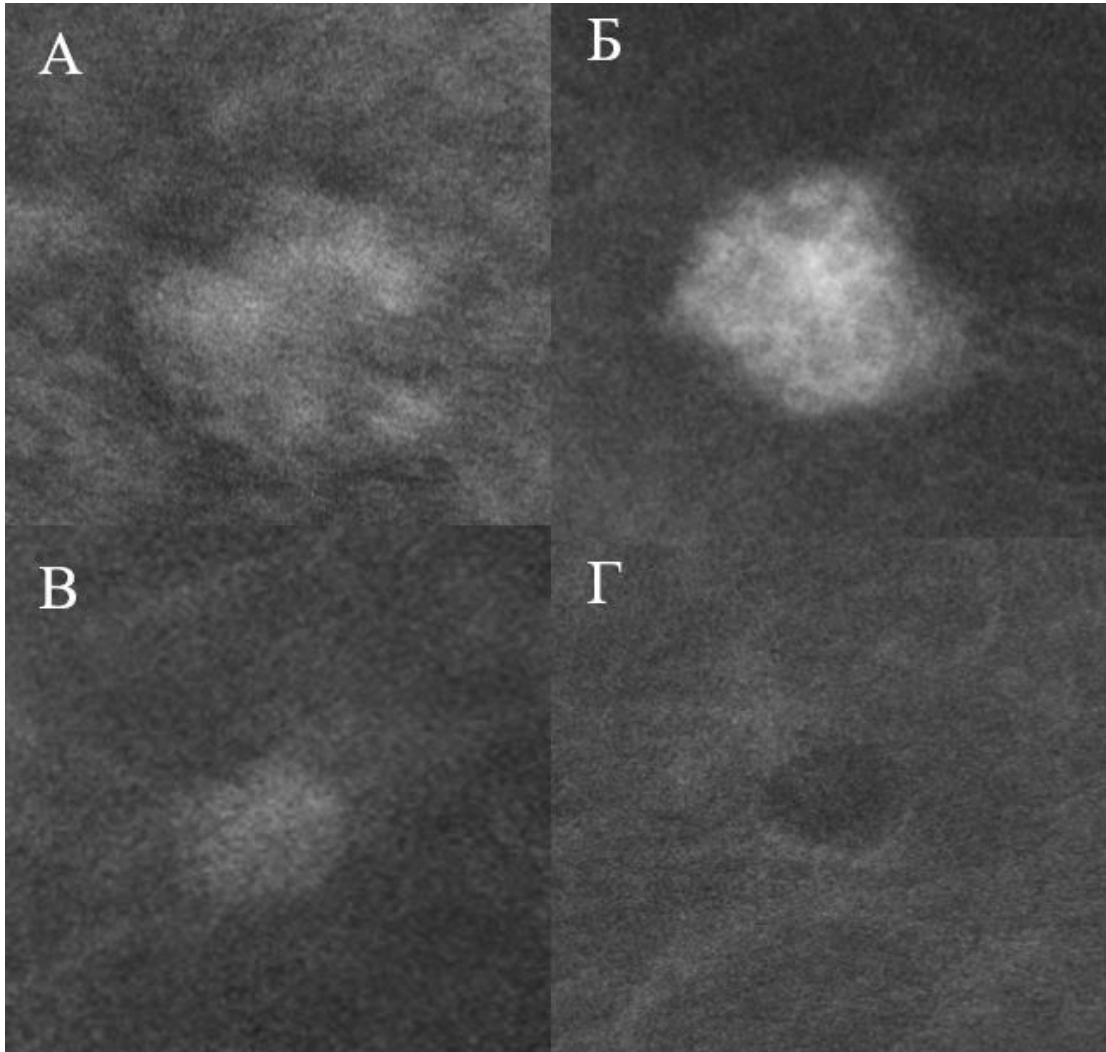


Рисунок 24 – Субтракционные изображения: А – фокус локализованного аденоза с зернистым типом накопления КП, Б – фиброаденома с сетчатым типом накопления КП, В – фиброаденома с точечным типом накопления КП, Г – киста с кольцевидным типом накопления КП

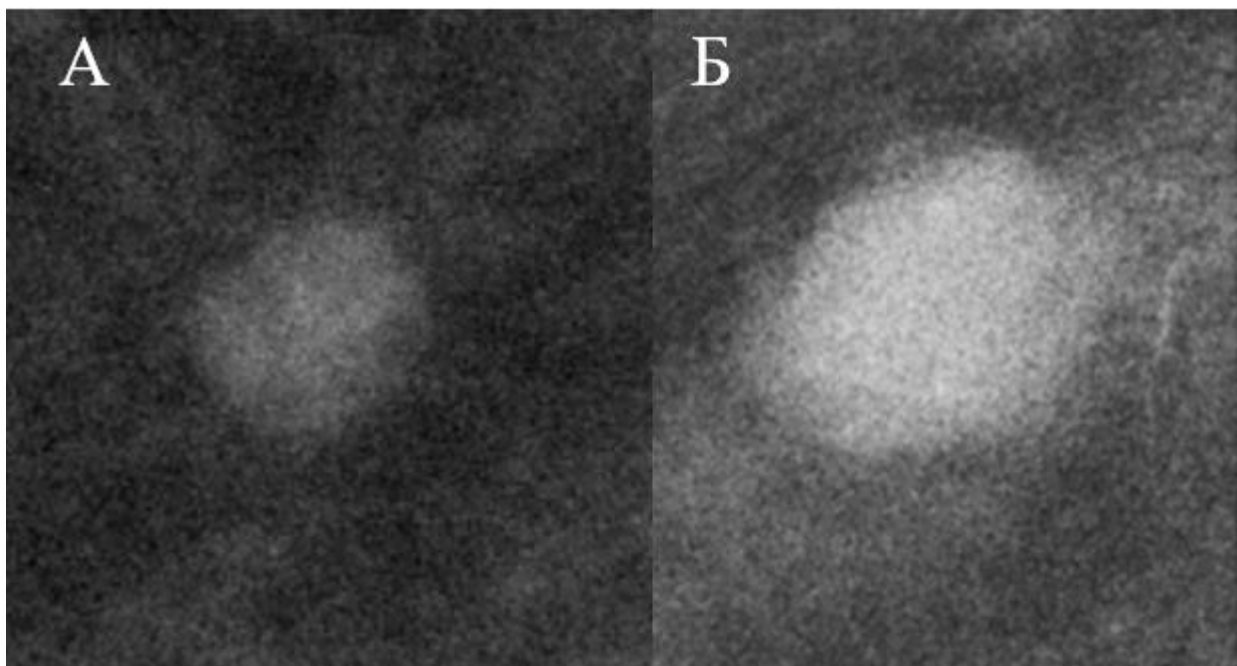


Рисунок 25 – Субтракционные изображения: А – рак молочной железы с диффузно-сферическим типом накопления КП, Б – фиброаденома с диффузно-сферическим типом накопления КП

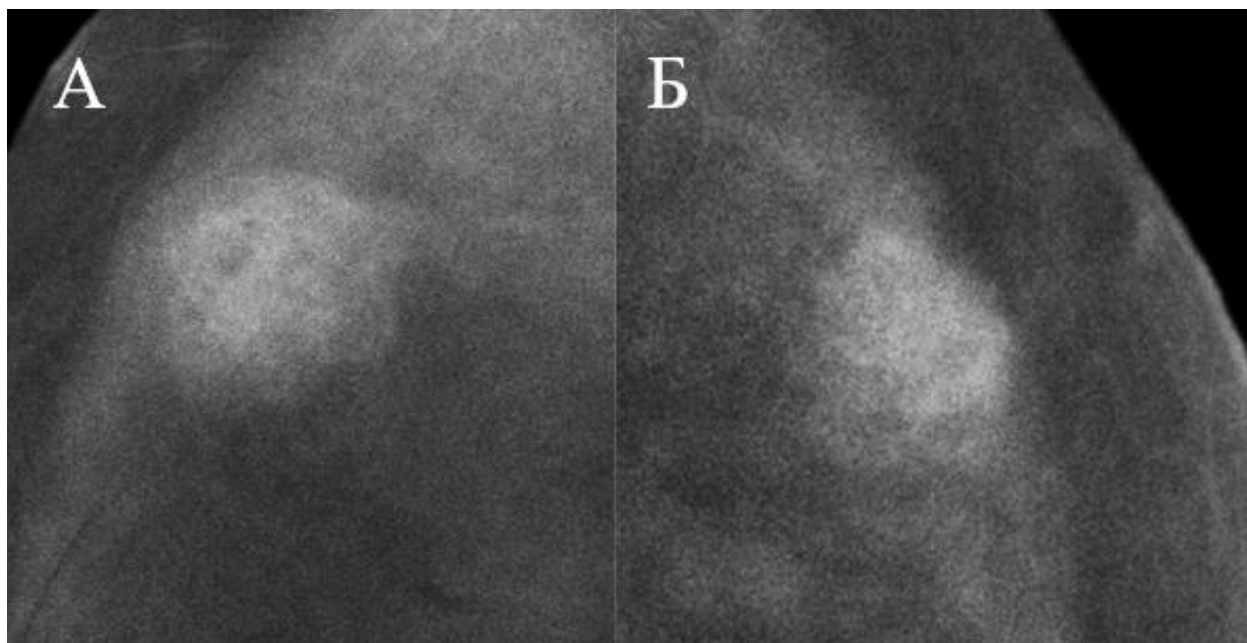


Рисунок 26 – Субтракционные изображения: А – рак молочной железы с лакунарным типом накопления КП, Б – внутрипротоковая папиллома с лакунарным типом накопления КП

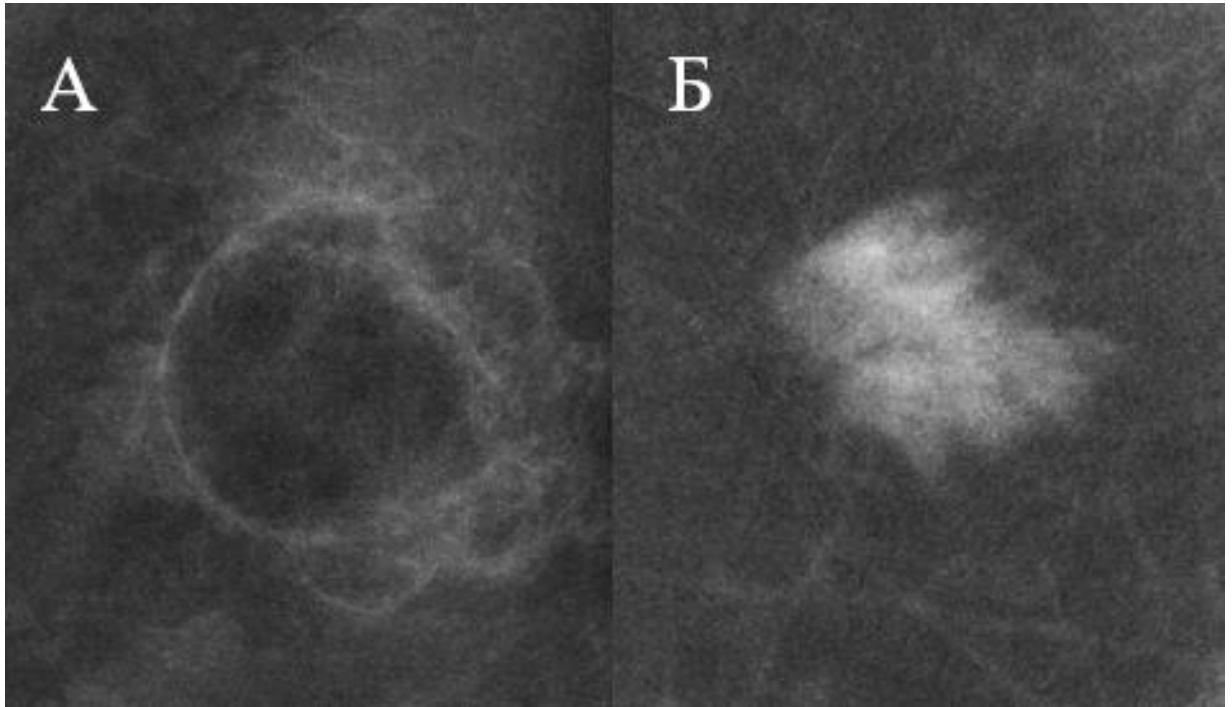


Рисунок 27 – Субтракционные изображения: А – рак молочной железы с неоднородно-кольцевидным типом накопления КП, Б – рак молочной железы с облаковидным типом накопления КП

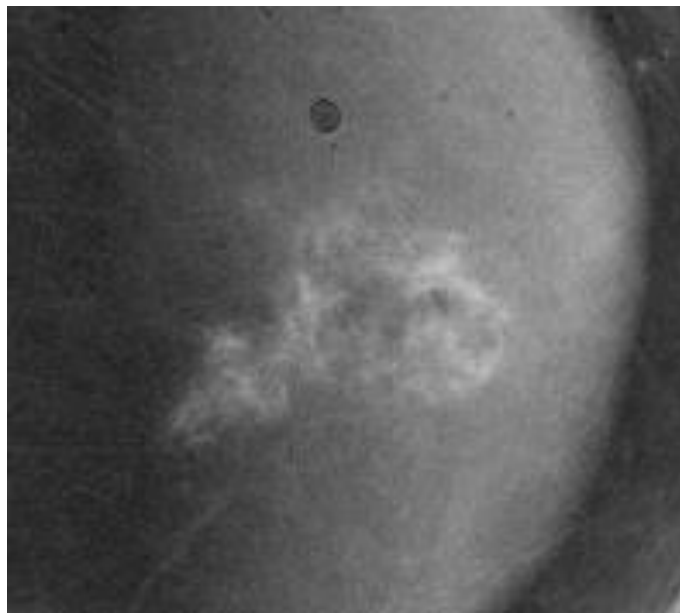


Рисунок 28 – Субтракционные изображения: Послеоперационные изменения (фиброзированная лимфокиста) с хлопковидным типом накопления КП

Таблица 8 – Частота выявления различных типов накопления КП доброкачественными и злокачественными образования МЖ

Тип контрастирования КП	Окончательный диагноз						Всего (N = 438)			p
	Злокачественные (N = 154)			Доброкачественные (N = 284)						
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
нет контрастирования	19	12,3	8,0-18,4	128	45,1	39,4-50,9	147	33,6	29,3-38,1	< 0,001
точечный	3	1,9	0,6-5,5	36	12,7	9,3-17,0	39	8,9	6,6-11,9	< 0,001
зернистый	0	0,0	0,0-2,4	53	18,7	14,6-23,6	53	11,1	8,5-14,4	< 0,001
кольцевидный	0	0,0	0,0-2,4	30	10,6	7,5-14,7	30	6,8	4,8-9,6	< 0,001
лакунарный	50	32,5	25,6-40,2	6	2,1	1,0-4,5	56	12,8	10,0-16,2	< 0,001
облаковидный	36	23,4	17,4-30,7	0	0,0	0,0-1,3	36	8,2	6,0-11,2	< 0,001
диффузно-сферический	28	18,2	12,9-25,0	22	7,7	5,2-11,4	50	11,4	8,8-14,7	0,0010
неоднородно-кольцевидный	14	9,1	5,5-14,7	3	1,1	0,4-3,1	17	3,9	2,4-6,1	< 0,001
сетчатый	1	0,6	0,1-3,5	3	1,1	0,4-3,1	4	0,9	0,4-2,3	0,62*
хлопковидный	0	0,0	0,0-2,4	2	0,7	0,2-2,5	2	0,4	0,1-1,6	0,54*
сложно дифференцировать	3	1,9	0,7-5,6	1	0,4	0,1-2,0	4	0,9	0,3-2,3	0,13*

Примечание. \* – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия  $\chi^2$ .

Сравнительный анализ КСДМ без учёта и с учётом типов накопления КП выполнен у всей группы пациенток 438 пациенток.

Критериями оценки КСДМ без учёта типа накопления КП образованиями были данные полученные на низкодозовых снимках совместно со степенью контрастирования на субтракционных изображениях. Отсутствие накопления и слабое накопление КП свидетельствовало больше в пользу доброкачественной природы изменений. Умеренное и интенсивное накопление – говорило больше о РМЖ.

Как представлено в таблице 9 злокачественные образования характеризовались высокой и средней интенсивностью накопления КП в 66,3 % случаев. Однако в 33,7 % случаев у злокачественных образований отмечалось слабое контрастирование (33 случая) или отсутствие накопления КП (19 случаев), из которых в 39 случае выявлялись злокачественные микрокальцинаты, не позволявшие исключить злокачественный процесс (Рисунок 32).

Итого сумма ЛО заключений при оценке КСДМ без учета типа накопления КП составила 13. Напротив, доброкачественные образования в 17,9 % случаев демонстрировали умеренное (37 случаев) и выраженное (14 случаев) накопление КП, из которых в 20 случаях на низкодозовых изображениях отмечались признаки доброкачественного процесса (ободок просветления, участки жировой плотности и др.). Итого сумма ЛП заключений составила 31.

Таблица 9 – Степень контрастирования образований

Степень контрастирования образований	Злокачественные образования (N = 154)			Доброкачественные образования (N = 284)			Всего (N = 438)			p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
неконтрастное	19	12,3	8,0-18,4	128	45,1	39,4-50,9	147	33,6	29,3-38,1	< 0,001
слабо контрастное	33	21,4	15,7-28,5	105	37,0	31,6-42,8	138	31,5	27,3-36,0	< 0,001
умеренно контрастное	36	23,4	17,4-30,7	37	13,0	9,6-17,4	73	16,7	13,5-20,5	0,0055
высококонтрастное	66	42,9	35,3-50,8	14	4,9	2,9-8,1	80	18,3	15,0-22,2	< 0,001
$\chi^2 = 96,22; p < 0,001$										

Для интерпретации полученных данных КСДМ с учётом типа накопления КП решение принималось на основании данных полученных на низкодозовых снимках и в соответствии с сформированным нами алгоритмом [12, 20]:

- при выявлении зернистого, сетчатого, точечного, кольцевидного, хлопковидного типов накопления изменения носят доброкачественный характер;
- при выявлении облаковидного и неоднородно-кольцевидного типов накопления образования являются злокачественными;
- при выявлении образования с диффузно-сферическим типом накопления следует определить его контуры на низкодозовом изображении и при выявлении чёткого контура с ободком просветления диагностируют доброкачественное образование, при отсутствии визуализации образования или нечётких контуров диагностируют злокачественное образование;



- при выявлении лакунарного типа накопления диагностируется злокачественное образование или крупная внутрипротоковая папиллома, которая маммографически неотличима от злокачественных вариантов внутрипротоковых папиллярных карцином и требует морфологической верификации.

Данное решение привело к увеличению чувствительности исследуемого метода с 91,6 % до 96,8 % ( $p = 0,05$ ), специфичности – с 89,1 % до 93,3 % ( $p = 0,07$ ), точности с 90,0 % до 94,5 % ( $p = 0,01$ ), прогностической точности положительных результатов с 82,0 % до 88,7 % ( $p = 0,08$ ), прогностической точности отрицательных результатов с 95,1 % до 98,1 % ( $p = 0,05$ ) (Рисунок 29).

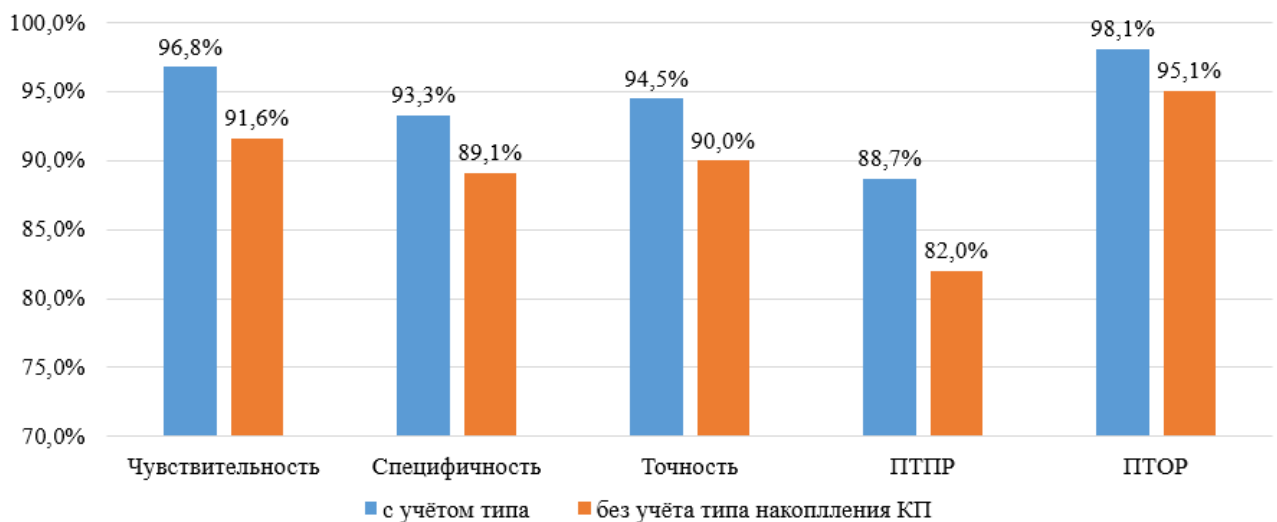


Рисунок 29 – Сравнительный анализ диагностической эффективности КСДМ с учётом и без учёта типов накопления КП (N=438)

При анализе диагностических ошибок ЛО заключения при КСДМ без учёта типа накопления КП в 13 случаях отмечались при выявлении злокачественных образований со слабым накоплением КП или его отсутствием (Рисунок 30). В то время как с учётом типа накопления КП выявленные узлы демонстрировали характерные для злокачественных образований облаковидный и лакунарный типы (Рисунок 31).

ЛП заключения при КСДМ без учёта типа накопления КП, как правило, отмечались у женщин с фиброаденомами (15 случаев), демонстрирующими выраженное накопление КП, которое чаще встречается при диагностике периканаликулярных фиброаденом (Рисунок 34).

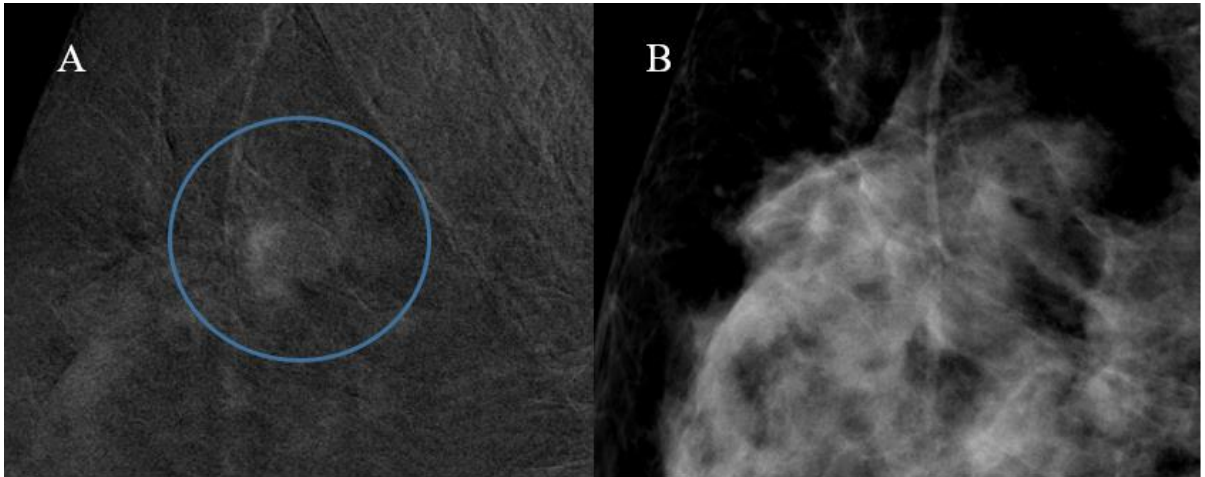


Рисунок 30 – фрагмент медиолатеральной проекции правой молочной железы: А – субтракционный снимок; визуализируется образование с нечеткими неровными контурами, со слабым накоплением контрастного препарата; Б – низкодозовое изображение; на фоне выраженного фиброаденоматоза узловых образований не выявлено. Гистологическое заключение трепан-биоптата – инвазивная неспецифицированная аденокарцинома

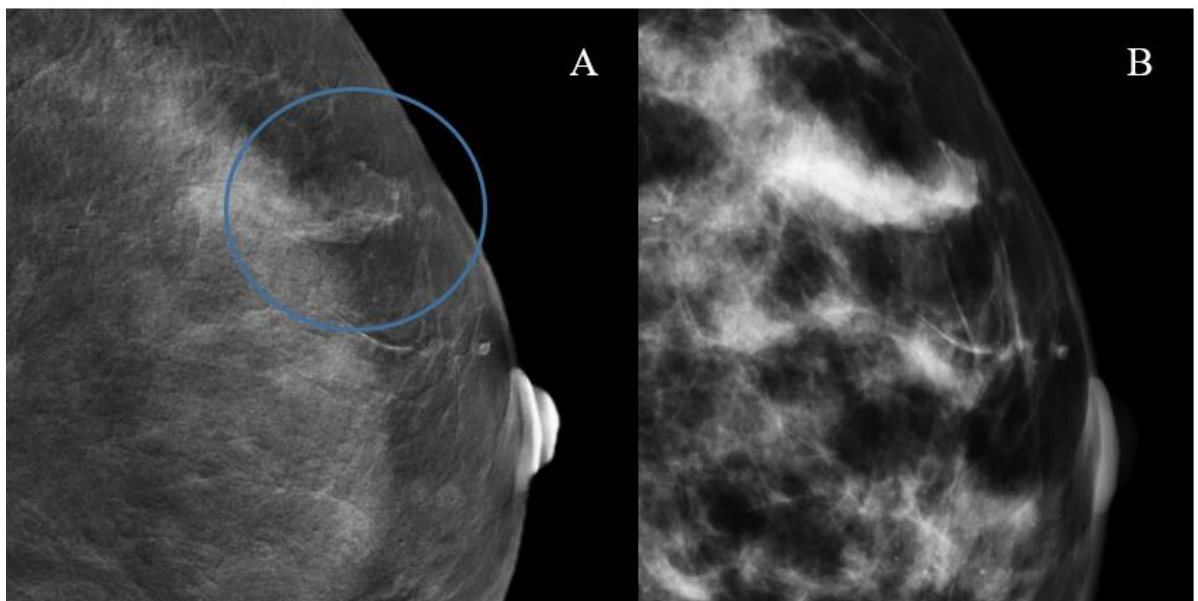


Рисунок 31 – КСДМ, фрагмент медиолатеральной проекции левой молочной железы: А – субтракционный снимок; образование с нечеткими неровными контурами, со слабым лакунарным типом накопления контрастного препарата; Б – низкодозовое изображение; на фоне неоднородной железистой ткани выявляется фокус уплотнения, который не имеет вид узла. Гистологическое заключение трепан-биоптата – инвазивная неспецифицированная аденокарцинома

### Клинический случай 1.

Пациентка N. 43 лет с подозрением на РМЖ в левой железе при скрининговой маммографии.

При ЦММГ левой молочной железы, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, на фоне жировой инволюции выявляются тяжевые уплотнения по ходу протоков ареолярной зоны и остаточная железистая ткань (В тип плотности молочной железы по АСР). На этом фоне в железе отмечаются два фокуса уплотнения неоднородной структуры за счет сгруппированных плеоморфных кальцинатов (Рисунок 32 А, Б).

При контрастном усилении (Омнипак 350, 80 мл) на маммограммах левой молочной железы с минимальным фоновым накоплением контрастного препарата в зоне с выявленными узловыми образованиями накопление КП отсутствует. В области кальцинатов на субтракционных изображениях выявляются артефакты в виде «чёрных дыр» (Рисунок 32 В, Г).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифированная карцинома, мультифокальная форма.

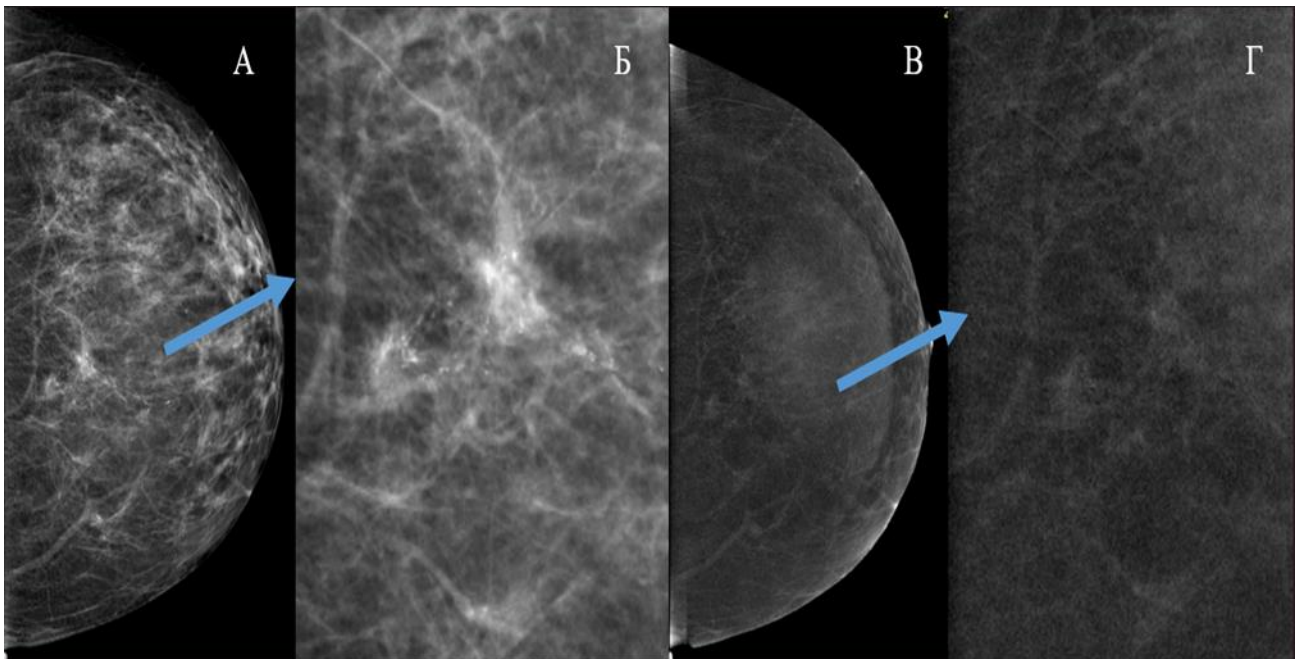


Рисунок 32 – Мультифокальный рак в левой молочной железе:

А – цифровая маммография,

Б – цифровая маммография с увеличением,

В – субтракционное изображение КСДМ,

Г – субтракционное изображение КСДМ с увеличением

## Клинический случай 2.

Пациентка N, 42 лет с жалобами на уплотнение в правой МЖ обратилась в НМИЦ им. Н.Н. Петрова для дообследования и решения дальнейшей тактики.

При выполнении ЦММГ ткань правой железы представлена хорошо развитым фиброгланулярным комплексом, расположенным по всему объёму. Структурный рисунок диффузно нарушен за счет наслаивающихся друг на друга уплотненных железистых долек и хаотичной фиброзной тяжистости (D тип плотности МЖ по ACR). На этом фоне в верхненаружном квадранте визуализируется овоидное гиперденсное образование с чёткими, ровными, местами перекрытыми железистой тканью контурами, с наличием ободка просветления (Рисунок 33).

При КДСМ отмечается выраженное накопление КП выявленным образованием по диффузно-сферическому типу (Рисунок 34).

Гистологическое заключение: периканаликулярная фиброаденома.

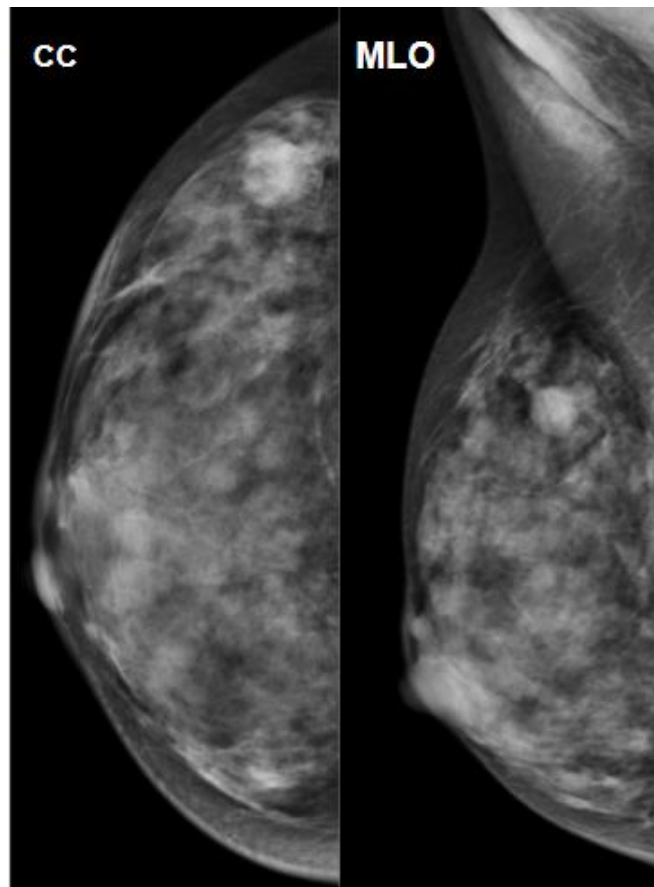


Рисунок 33 – Цифровая маммография правой молочной железы. В верхненаружном квадранте образование с четкими ровными контурами и ободком просветления

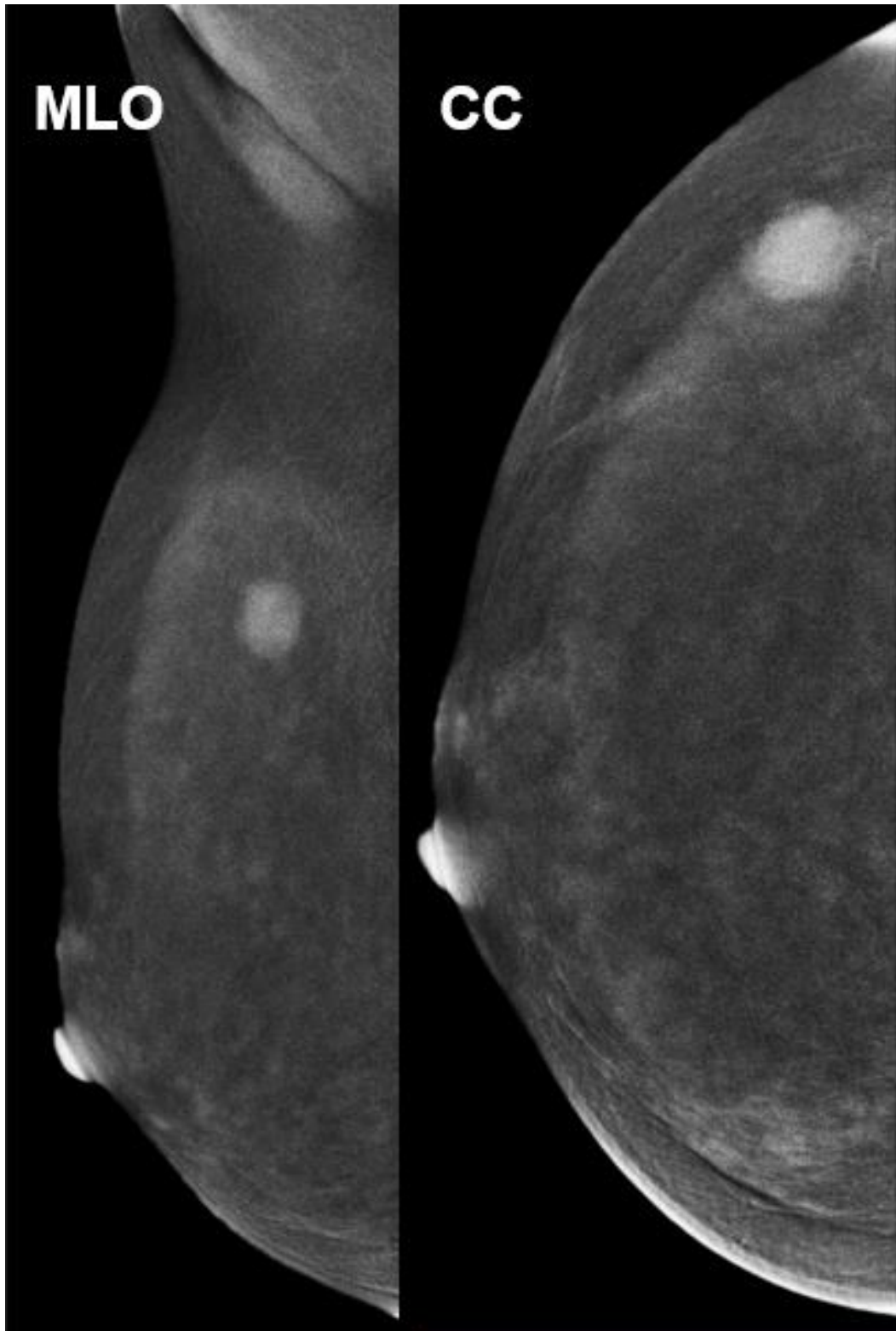


Рисунок 34 – Субтракционное изображение КСДМ. Образование в правой молочной железе демонстрирует выраженный диффузно-сферический тип накопления КП

### Клинический случай 3.

Пациентка N, 29 лет с подозрением на РМЖ, после безуспешных курсов антибактериальной и симптоматической терапии по поводу нелактационного мастита в левой железе.

При ЦММГ ткань левой железы представлена хорошо развитым фиброгландулярным комплексом, расположенным по всему объёму. Структурный рисунок диффузно нарушен за счет наслаивающихся друг на друга уплотненных железистых долек и хаотичной фиброзной тяжести (D тип плотности МЖ по АСР). На этом фоне в нижневнутреннем квадранте молочной железы выявляются сливающиеся узловые образования по ходу извитых расширенных протоков, без четкого ограничения от железистой ткани (Рисунок 35). Левая железа несколько деформирована за счет скошенности нижней полусферы. Кожа на этом уровне утолщена. Отмечается тракция соска. В железе определяются немногочисленные разнокалиберные разбросанные кальцинаты. Однако в интересующей зоне кальцинаты не визуализируются. В подмышечной клетчатке молочной железы, в крае снимка, определяются лимфатические узлы с различной рентгеновской плотностью.

При контрастном усилении (Омнипак 350, 95 мл) на маммограммах левой молочной железы, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, определяется выраженный диффузный фиброаденоматоз с умеренным фоновым накоплением контрастного препарата. На этом фоне в нижневнутреннем квадранте определяется фокус уплотнения с выраженным накоплением КП по лакунарному типу (Рисунок 36). В подмышечной клетчатке молочной железы в лимфатических узлах патологического накопления КП не отмечено.

Гистологическое заключение: фрагменты ткани МЖ с хроническим гранулематозным неспецифическим маститом, опухолевые клетки не обнаружены.

Идиопатический гранулематозный мастит – хронический воспалительный процесс неизвестной этиологии, сопровождающийся поражением тканей МЖ при отсутствии бактериальной, микобактериальной, грибковой, паразитарной инфекции или других часто встречающихся гранулематозных воспалений, таких как, саркоидоз и силиконовая гранулема. Дифференциальная диагностика идиопатического гранулематозного мастита очень сложна и проводится с воспалительной формой РМЖ, неспецифическим инфекционным маститом и другими воспалительными и гранулематозными процессами. До сих пор не существует неинвазивной методики, способной точно поставить данный диагноз, однако косвенным маммографическим признаком является отсутствие злокачественных микрокальцинатов.

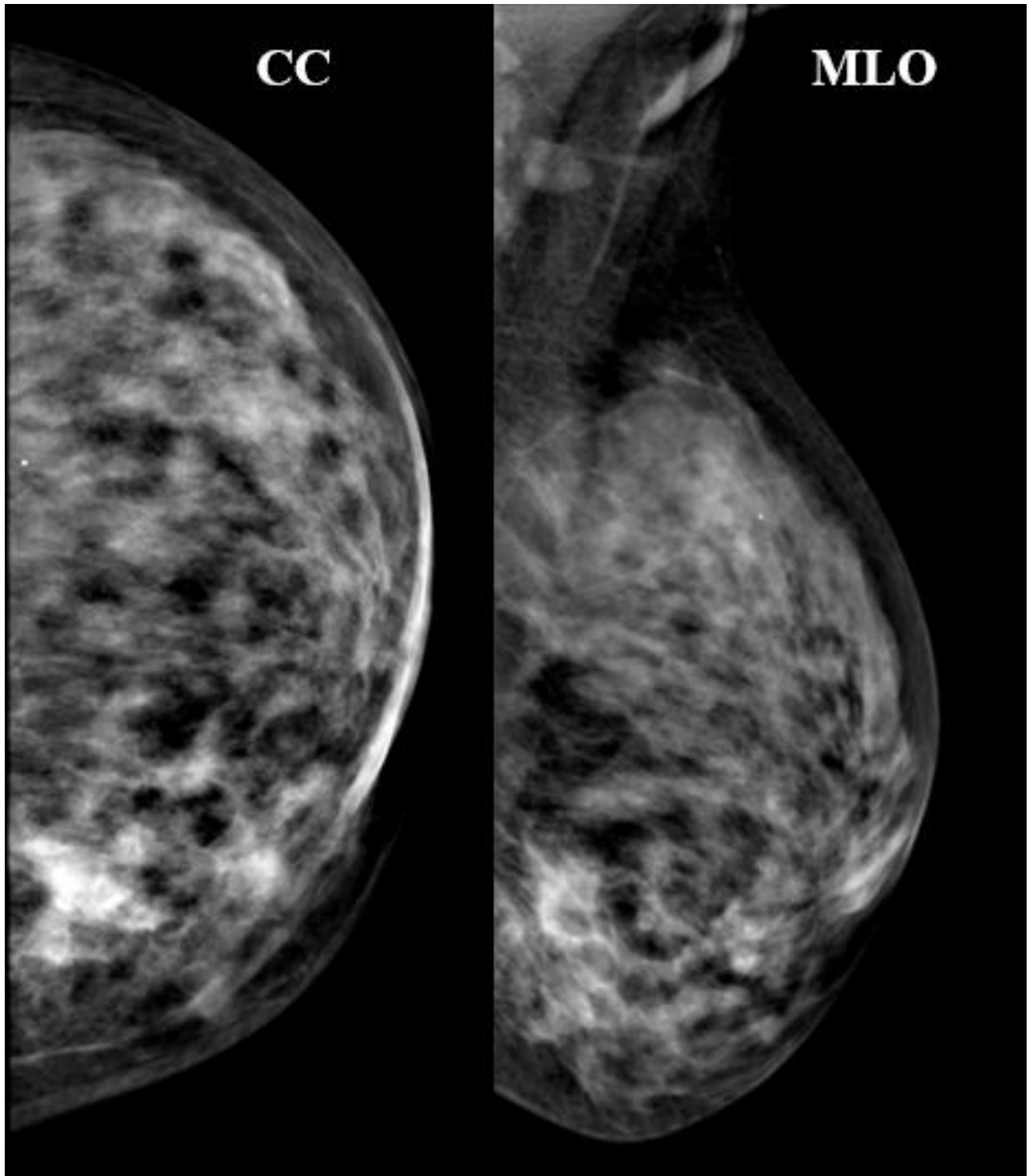


Рисунок 35 – Цифровая маммография левой молочной железы. В нижневнутреннем квадранте сливающиеся узловые образования по ходу извитых расширенных протоков

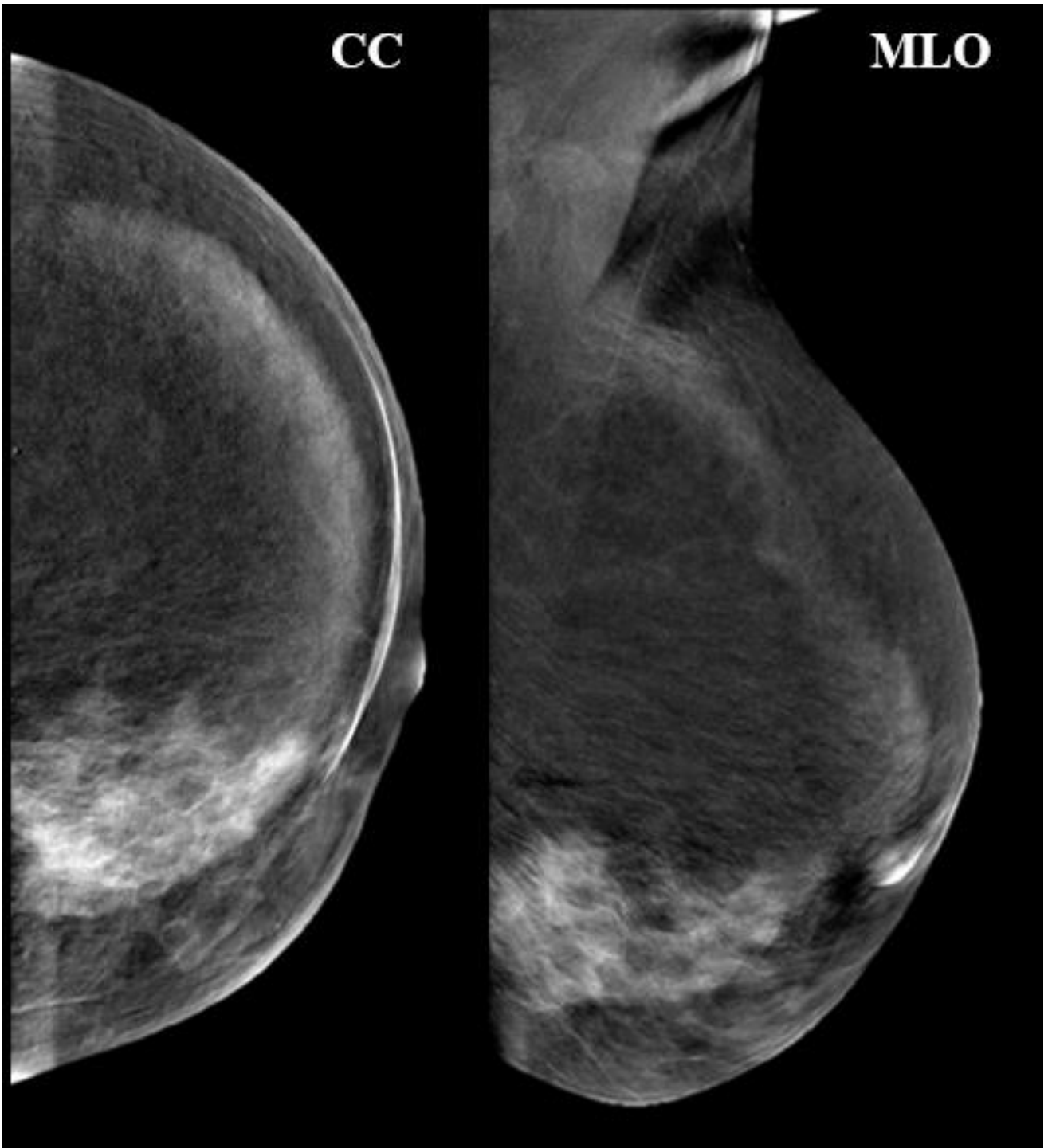


Рисунок 36 – Субтракционное изображение КСДМ левой молочной железы. Выявленные изменения демонстрируют выраженное лакунарное накопление КП



### 3.2. Оценка эффективности КСДМ в сравнении с ЦММГ на фоне различной рентгеновской плотности и у пациенток различного возраста

Одной из задач данного исследования была оценка эффективности КСДМ в диагностике РМЖ.

В общей группе пациенток (N=438) при КСДМ ИП заключения о наличии РМЖ были поставлены у 149 женщин, а ИО – у 265, ЛП заключения в 19 и ЛО – в 5 случаях. Показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ составили соответственно 96,8 %, 93,3 %, 94,5 %, прогностическая точность положительных результатов – 88,7 %, прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ – 98,1 % (Рисунок 37).

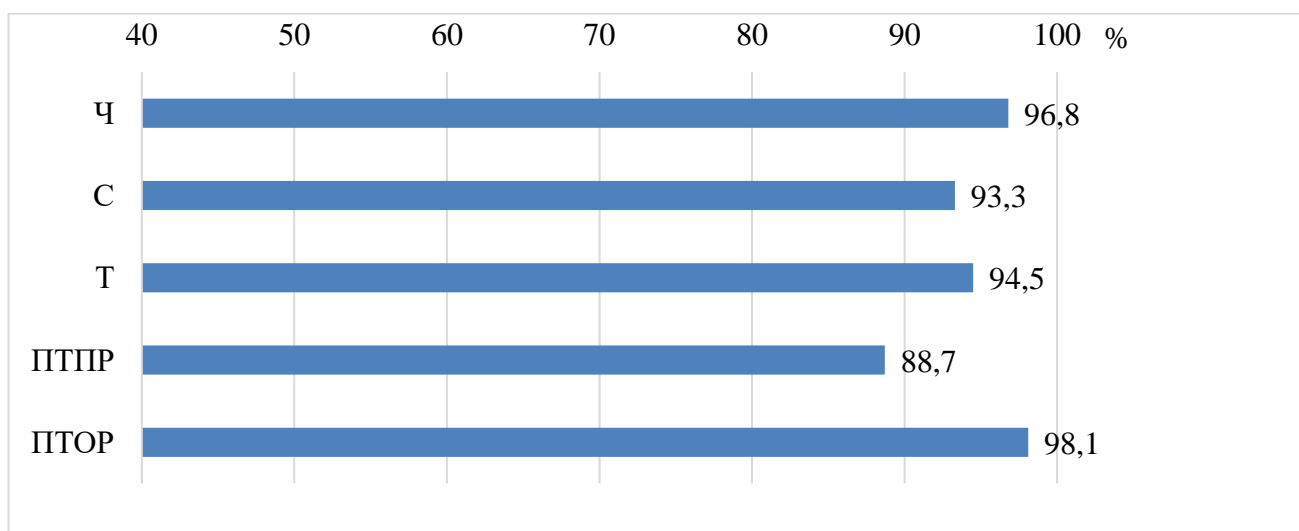


Рисунок 37 – Диагностическая значимость КСДМ в выявлении РМЖ

В общей группе пациенток (N=438) при ЦММГ ИП заключения о наличии РМЖ были поставлены у 132, а ИО – у 248 пациенток, ЛП заключения в 36 и ЛО – в 22 случаях.

Показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ составили соответственно 85,7 %, 87,3 %, 86,8 %, прогностическая точность положительных результатов – 78,6 %, прогностическая точность отрицательных результатов – 91,9 % (Рисунок 38).

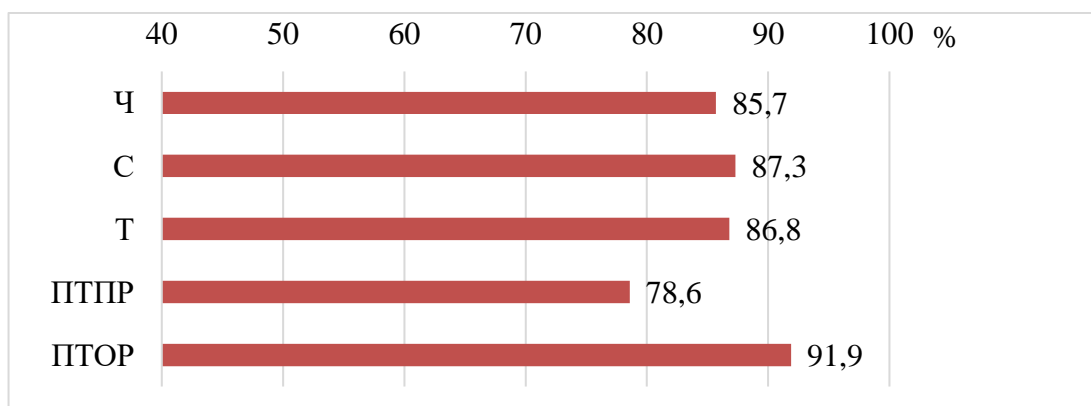


Рисунок 38 – Диагностическая значимость ЦММГ в диагностике РМЖ

При сравнении этих двух методик оказалось, что все показатели информативности диагностических методов при КСДМ статистически значимо превосходят таковые при ЦММГ (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ диагностической эффективности КСДМ и ЦММГ в диагностике РМЖ (N=438)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
КСДМ	149	19	5	265	96,8	93,3	94,5	88,7	98,1
ЦММГ	132	36	22	248	85,7	87,3	86,8	78,6	91,9
P					< 0,001	0,015	< 0,001	0,012	< 0,001

В 5 случаях при КСДМ отмечались ЛО заключения. В 2 случаях причиной ложного заключения были оккультные формы РМЖ, первичный очаг у которых также не был выявлен другими методами визуализации. В одном случае была диагностирована болезнь Педжета соска. РМЖ был пропущен в 1 случае в связи с выраженным фоновым паренхиматозным накоплением КП при DCIS низкой степени злокачественности. В одном случае причиной ЛО заключения было слабое накопление КП образованием с неотчетливым типом накопления КП при инвазивной дольковой карциноме небольших размеров.

Основными причинами ЛП заключений при КСДМ были: фокус локализованного аденоза, крупные внутрипротоковые папилломы и простая протоковая гиперплазия (Рисунок 39).



Рисунок 39 – Нозологические формы ЛП заключений при КСДМ (N=19)

Для углубленного сравнительного анализа диагностической эффективности методов КСДМ и ЦММГ и графического представления полученных результатов построены характеристические кривые при выполнении ROC-анализа (Рисунок 40).

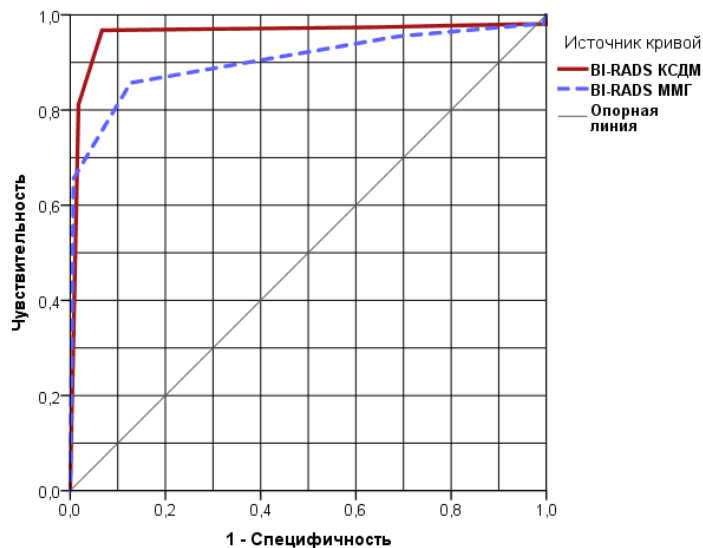


Рисунок 40 – Сравнительный анализ характеристических кривых (ROC-кривых) методов КСДМ и ЦММГ

Визуализация взаимосвязи доли ИП и ЛП результатов, представленная на характеристических кривых, подтвердила более высокие диагностические показатели КСДМ в сравнении с ЦММГ. Количественным подтверждением результатов визуального анализа характеристических кривых являются результаты статистического анализа AUC: для метода КСДМ оценка площади под кривой (AUC) выше (0,96 [0,94 – 0,98]), чем для метода ЦММГ (0,90 [0,87 – 0,94]). Различия показателей AUC статистически значимы, поскольку 95 % доверительные интервалы для AUC обоих методов не перекрываются.

#### Клинический случай 4.

Пациентка N, 57 лет, с жалобами на уплотнения в правой подмышечной области.

При ЦММГ правая молочная железа представлена хорошо развитым фиброгландулярным комплексом, распределенным по всему объему железы. Убедительных МГ-данных за узловые образования в ткани МЖ не получено (Рисунок 41). В подмышечной клетчатке отмечаются лимфатические узлы различной плотности.

При контрастном усилении (Омнипак 350, 90 мл) на маммограммах правой молочной железы, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, отмечается минимальное фоновое накопление КП. На этом фоне выявляется образование с выраженным лакунарным типом накопления КП (Рисунок 41).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная карцинома.

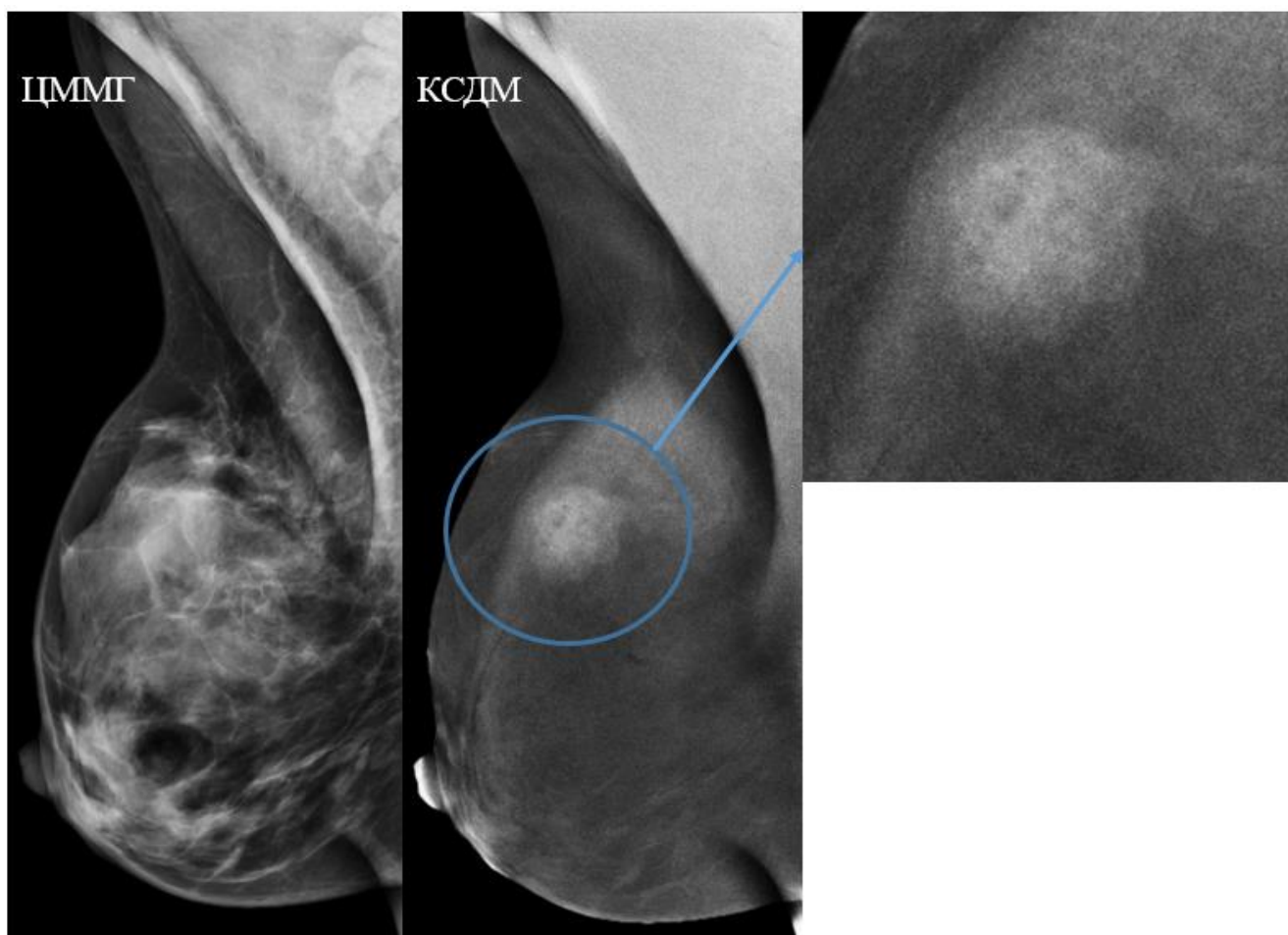


Рисунок 41 – Инвазивная неспецифицированная карцинома в правой молочной железе с выраженным лакунарным накоплением КП, не визуализируемая на ЦММГ

### Клинический пример 5.

Пациентка N, 38 лет, с жалобами на пальпируемое образование в левой МЖ.

При ЦММГ левой молочной железы, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, отмечается неравномерное уплотнение железистой ткани. Убедительных данных за узловые образования, сгруппированные кальцинаты в ткани МЖ не получено (Рисунок 42).

На субтракционных изображениях КСДМ левой МЖ на фоне умеренного фонового накопления КП, отмечается образование с выраженным лакунарным типом накопления КП (Рисунок 42).

Гистологическое заключение: внутрипротоковая папиллома.

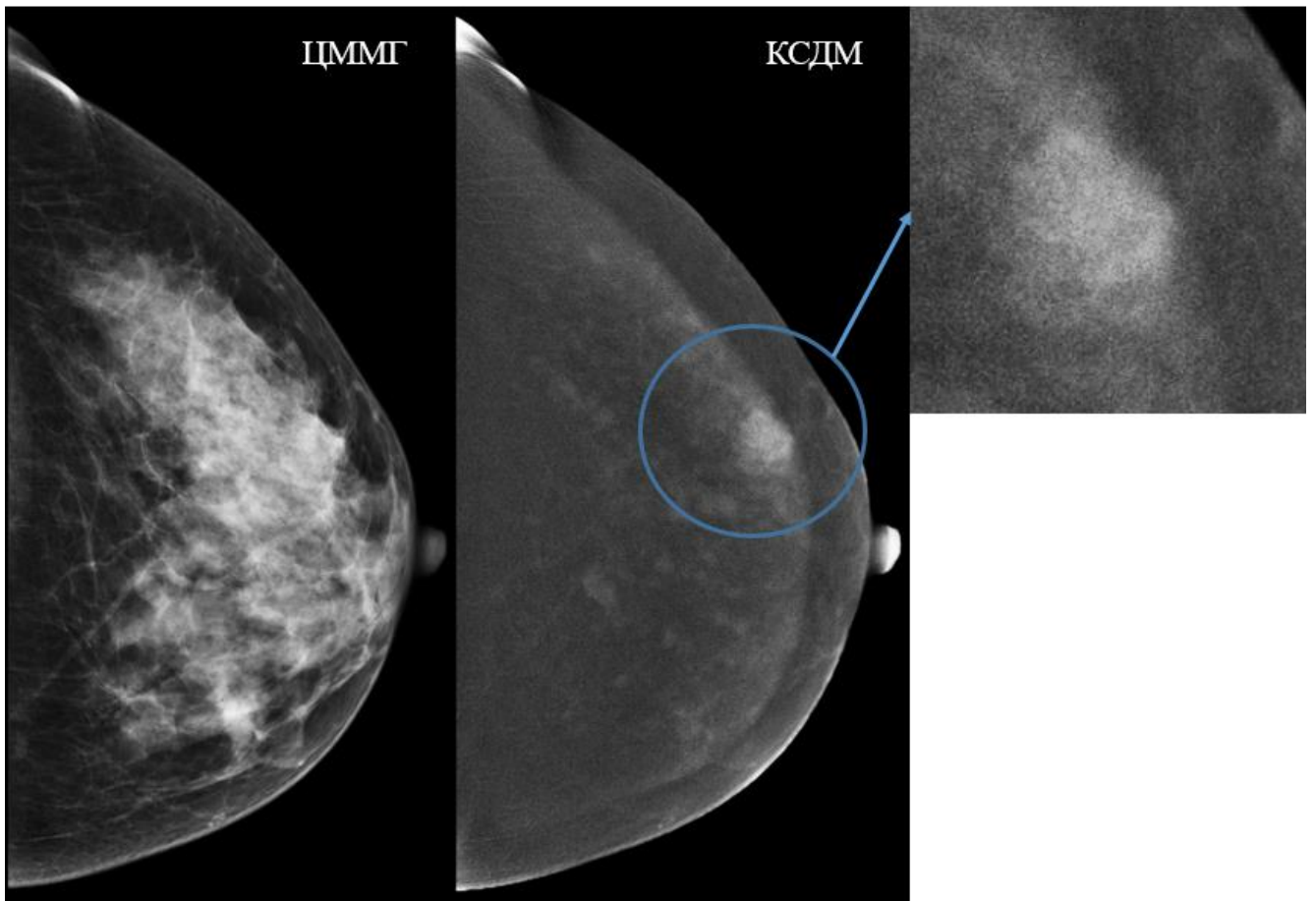


Рисунок 42 – Внутрипротоковая папиллома в левой молочной железе с выраженным лакунарным накоплением КП, не визуализируемая на ЦММГ

**Рентгеновская плотность МЖ** – это термин, используемый для обозначения пропорции низкоплотных и высокоплотных компонентов структуры МЖ. К низкоплотным тканям относится жировая, к высокоплотным – фиброзная и эпителиальная ткани, к последней, в частности, относится и железистая.

При сравнительном анализе эффективности методик **на фоне различной рентгеновской плотности** тканей МЖ в группе пациенток 438 человек было выявлено: 24 (5,5 %) пациентки с А типом плотности тканей МЖ по классификации АСР, 137 случаев (31,3 %) с В типом плотности, 205 пациентки (46,8 %) с С типом плотности и 72 (16,4 %) пациентки с D типом плотности МЖ (Рисунок 43).

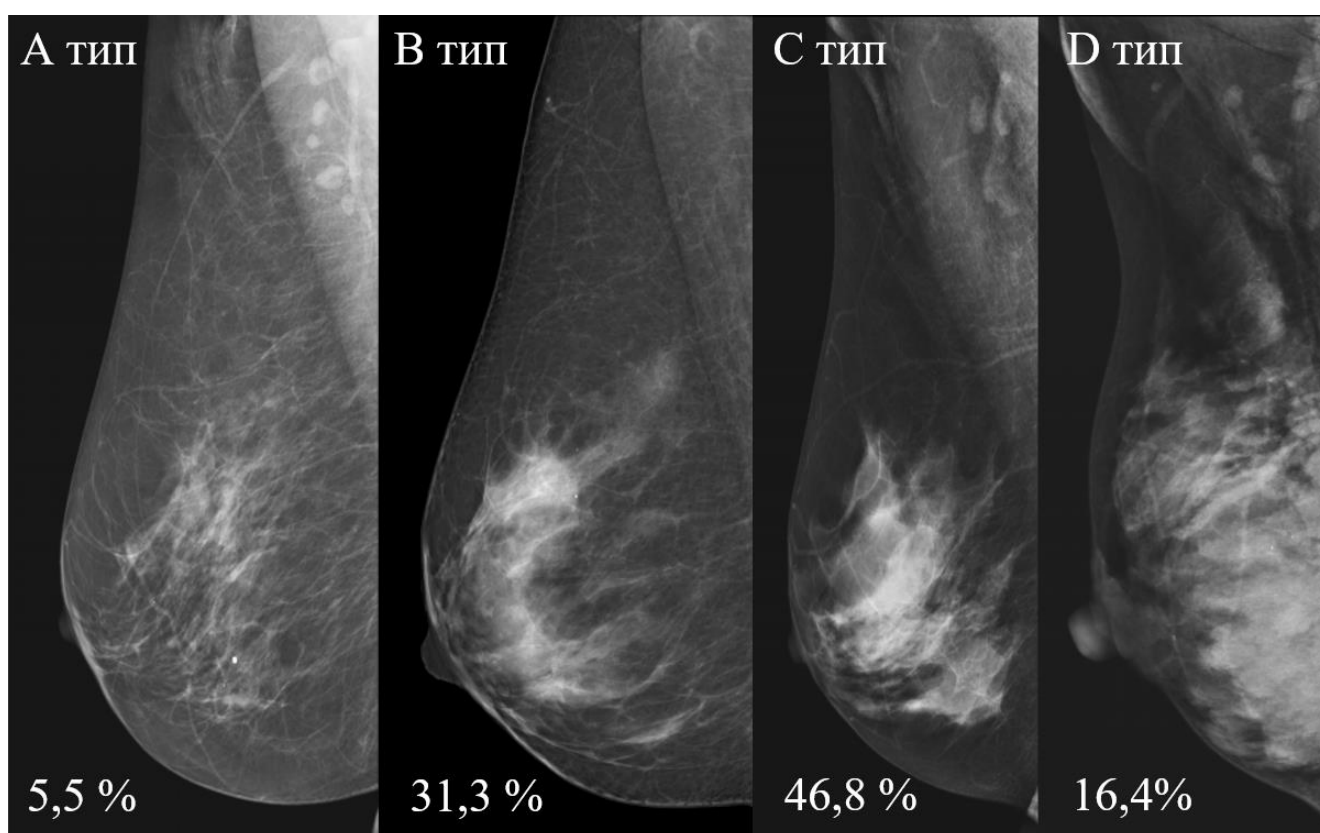


Рисунок 43 – Распределение типов МЖ по рентгеновской плотности в соответствии с классификацией АСР (N=438)

В группе **161 женщин с низкой рентгеновской плотность тканей МЖ** (А+В тип по классификации АСР), было выявлено 49 злокачественных образований и 112 доброкачественных изменений. При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ при КСДМ составили 95,9 %, 93,8 %, 94,4 %, соответственно, при ЦММГ – 89,8 %, 86,6 %, 87,6

%, соответственно (Таблица 11).

Прогностическая точность положительных результатов в данной группе при КСДМ составила 87,0 %, а при ЦММГ – 74,6 %. Прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ соответствует 98,1 % и превышает данные ЦММГ – 95,1 % (Рисунок 44).

Таблица 11 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин с низкой плотностью тканей МЖ (А+В тип МЖ по классификации АСР) (N = 161)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
КСДМ	47	7	2	105	95,9	93,8	94,4	87,0	98,1
ЦММГ	44	15	5	97	89,8	86,6	87,6	74,6	95,1
Р					0,24	0,072	<b>0,032</b>	0,095	0,22

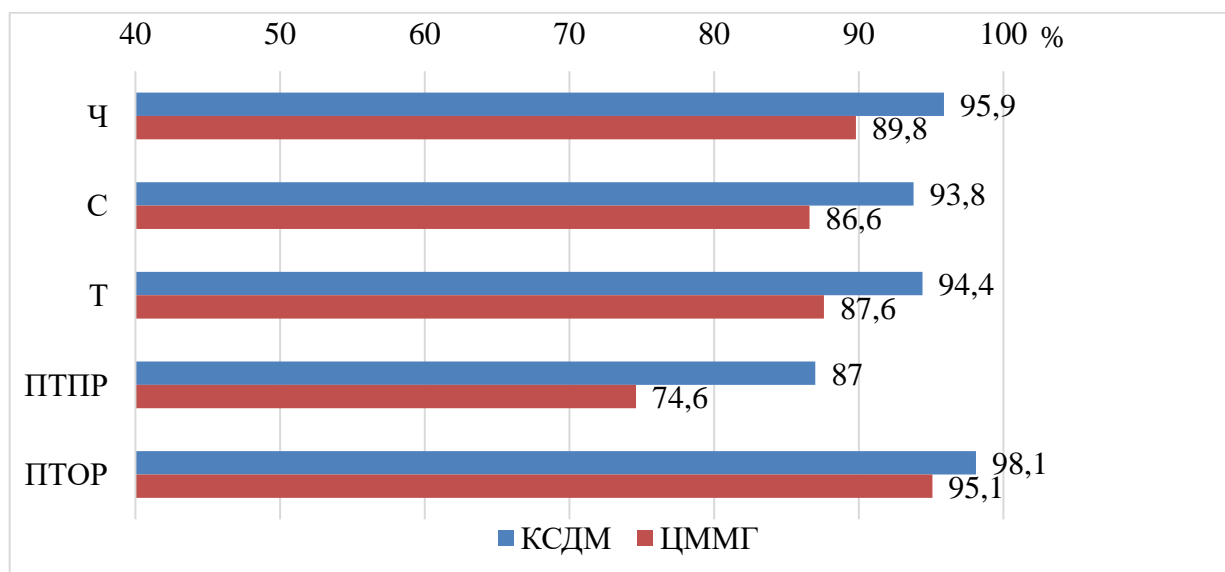


Рисунок 44 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин с плотностью МЖ по классификации АСР А+В (N = 161)

В группе **277 женщин с высокой рентгеновской плотность тканей МЖ (С+D тип по классификации АСР)**, было выявлено 105 злокачественных образований МЖ и 172 доброкачественных изменений в МЖ. При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при

выявлении РМЖ при КСДМ составили 97,1 %, 93,0 %, 94,6 %, соответственно, при ЦММГ – 83,8 %, 87,8 %, 86,3 %, соответственно (Таблица 12).

Прогностическая точность положительных результатов в данной группе при КСДМ составила 89,5 %, а при ЦММГ – 80,7 %. Прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ соответствует 98,2 % и превышает данные ЦММГ – 89,9 % (Рисунок 45).

Таблица 12 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин с высокой плотностью тканей МЖ (C+D тип МЖ по классификации ACR) (N = 277)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
КСДМ	102	12	3	160	97,1	93,0	94,6	89,5	98,2
ЦММГ	88	21	17	151	83,8	87,8	86,3	80,7	89,9
P					< 0,001	0,099	< 0,001	0,066	0,0016

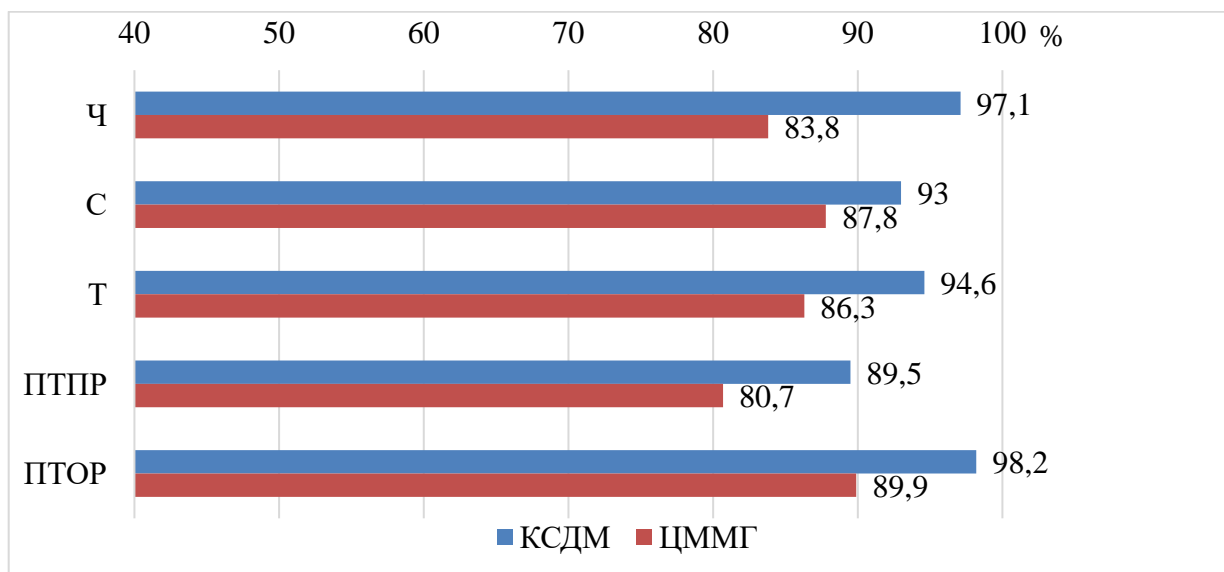


Рисунок 45 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин с плотностью МЖ по классификации ACR C+D (N = 277)

Таким образом КСДМ характеризуется высокой информативностью, в том числе, у женщин с плотной тканью МЖ. У этой группы больных КСДМ, по сравнению с ЦММГ, позволяет увеличить эффективность диагностики РМЖ.



Так как в последнее время увеличивается количество пациенток больных РМЖ молодого возраста (до 40 лет) и в этой группе женщин преобладает высокая плотность тканей МЖ, то использование контрастного усиления может помочь в выявлении и дифференциальной диагностике образований.

При анализе эффективности КСДМ и ЦММГ у пациенток различных возрастов в группе 438 человек, 75 женщин были в возрасте до 40 лет, 363 – 40 лет и старше. Частота высокой рентгеновской плотности тканей МЖ (C+D тип по классификации ACR) в группе женщин до 40 лет составила 92 %, однако и у женщин старше 40 лет также отмечается большая доля повышенной плотности тканей МЖ – 57 % (Рисунок 46). Как уже было сказано ранее высокая маммографическая плотность тканей МЖ является фактором риска развития РМЖ. Полученные показатели вероятно связаны в первую очередь с применением гормонзаместительной терапии, снижением количества беременностей и родов у пациенток, а также избыточным весом (высоким индексом массы тела).

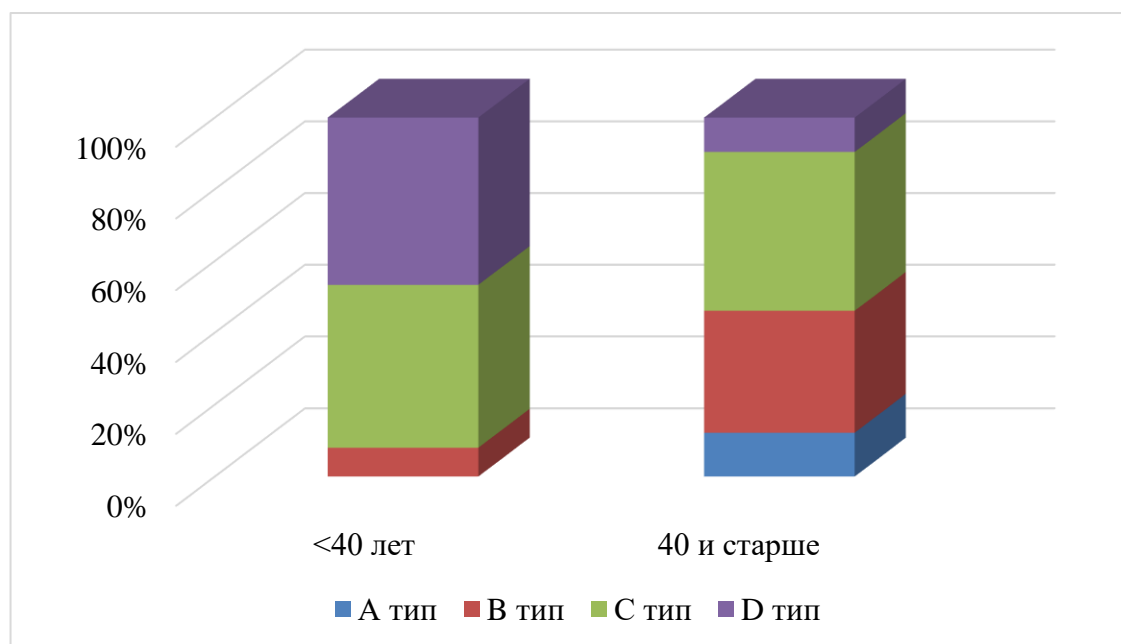


Рисунок 46 – Частота различной рентгеновской плотности тканей МЖ у женщин до 40 лет и старше 40 лет (N=438)

У 75 женщин возрастом до 40 лет было диагностировано 38 злокачественных образований МЖ и 37 доброкачественных изменений в МЖ. При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ при КСДМ составили 94,7 %, 83,8 %, 89,3 %,

соответственно, при ЦММГ – 78,9 %, 81,1 %, 80,0 %, соответственно (Таблица 13).

Прогностическая точность положительных результатов в данной группе при КСДМ составила 85,7 %, а при ЦММГ – 81,1 %. Прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ соответствует 93,9 % и превышает данные ЦММГ – 78,9 % (Рисунок 47).

Таблица 13 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин в возрасте до 40 лет (N = 75)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
					Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
КСДМ	36	6	2	31	94,7	83,8	89,3	85,7	93,9
ЦММГ	30	7	8	30	78,9	81,1	80,0	81,1	78,9
P					<b>0,042</b>	0,76	0,11	0,58	0,070

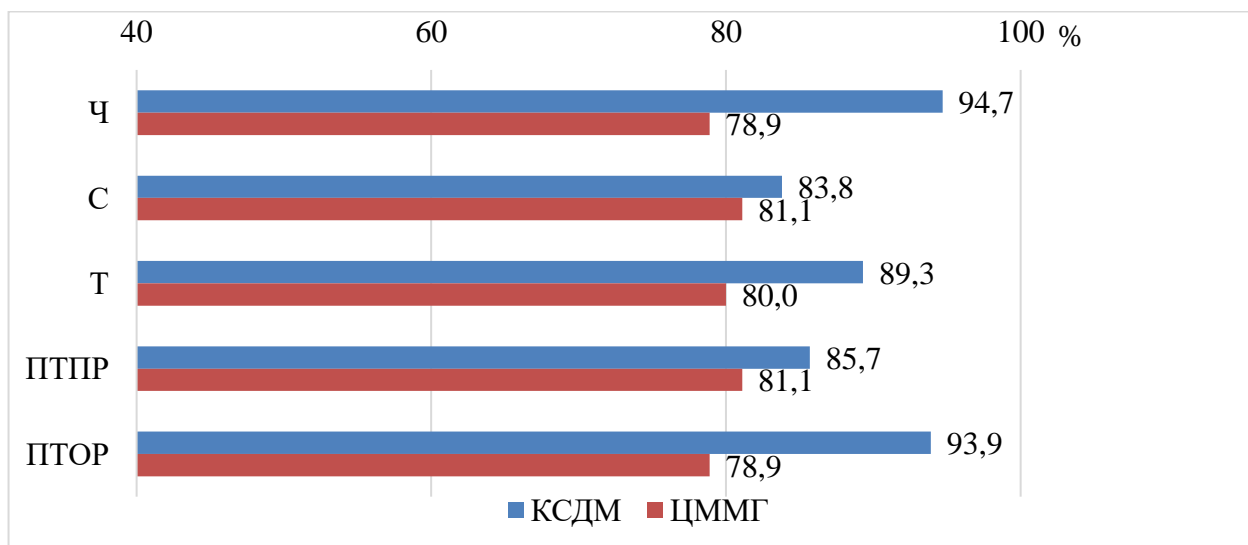


Рисунок 47 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин в возрасте до 40 лет (N = 75)

У **363** женщин **возрастом 40 лет и старше** было выявлено 116 злокачественных образований МЖ и 247 доброкачественных изменений в МЖ. При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ при КСДМ составили 97,4 %, 94,7 %, 95,6 %,

соответственно, при ЦММГ – 87,9 %, 88,3 %, 88,2 %, соответственно (Таблица 14).

Прогностическая точность положительных результатов в данной группе при КСДМ составила 89,7 %, а при ЦММГ – 77,9 %. Прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ соответствует 98,7 % и превышает данные ЦММГ – 94,0 % (Рисунок 48).

Таблица 14 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин в возрасте 40 лет и старше (N = 116)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
					Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
КСДМ	113	13	3	234	97,4	94,7	95,6	89,7	98,7
ЦММГ	102	29	14	218	87,9	88,3	88,2	77,9	94,0
P					<b>0,0056</b>	<b>0,0099</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,010</b>	<b>0,0057</b>

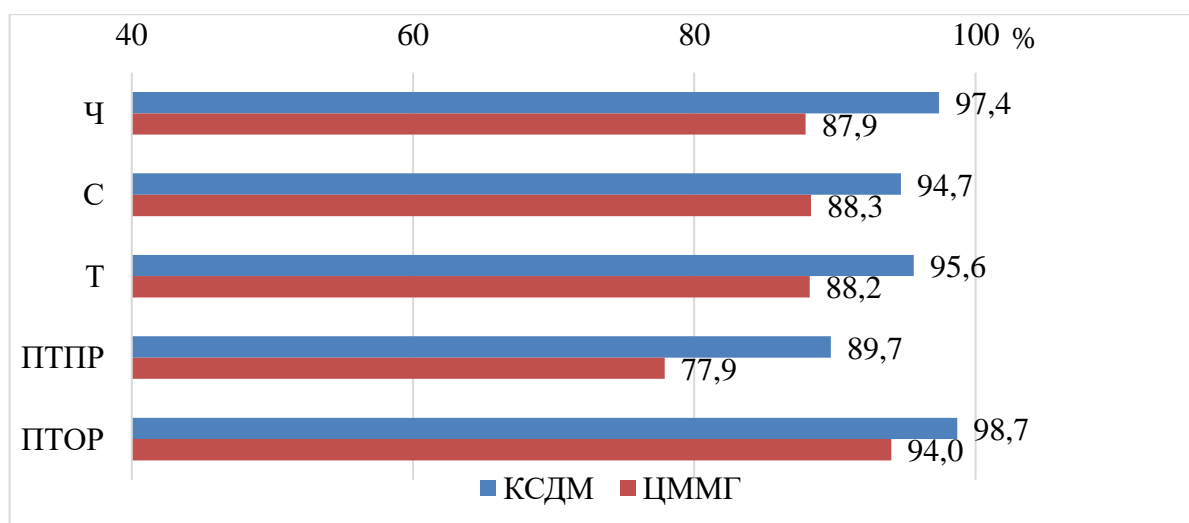


Рисунок 48 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин в возрасте 40 лет и старше (N = 116)

Анализируя полученные результаты можно сделать выводы, что применение КСДМ позволяет значительно повысить чувствительность, специфичность и точность выявления РМЖ у молодых пациенток. Это увеличит шансы пациенток на благоприятный прогноз вследствие более раннего выявления РМЖ.

### **Клинический пример 6.**

Пациентка N 35 лет, без жалоб. Наблюдается по поводу пролиферативных изменений, кистозного фиброаденоматоза. В анамнезе неоднократные пункции кист.

При ЦММГ правой молочной железы, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, ткань железы представлена хорошо развитым фиброгландулярным комплексом, расположенным по всему объёму. Структурный рисунок диффузно нарушен за счет наслаивающихся друг на друга уплотненных железистых долек и хаотичной фиброзной тяжистости (D тип плотности МЖ по АСР) с многочисленными полиморфными кальцинатами и кистозными образованиями (Рисунок 49).

Убедительных данных за узловые образования и скопления, сгруппированных микрокальцинатов в ткани молочной железы не получено.

На субтракционных изображениях КСДМ (Омнипак 350, 110 мл) в правой молочной железе отмечается умеренное фоновое накопление КП.

В железе выявляются немногочисленные кистозные образования со умеренным накоплением КП по кольцевидному типу.

На этом фоне на границе верхних квадрантов по переднему контуру крупной кисты отмечается образование с выраженным лакунарным типом накопления КП (Рисунок 50). На низкодозовых маммограммах в этой области имеются разнокалиберные кальцинаты.

Гистологическое заключение: фрагмент ткани молочной железы с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Опухолевые клетки не обнаружены.

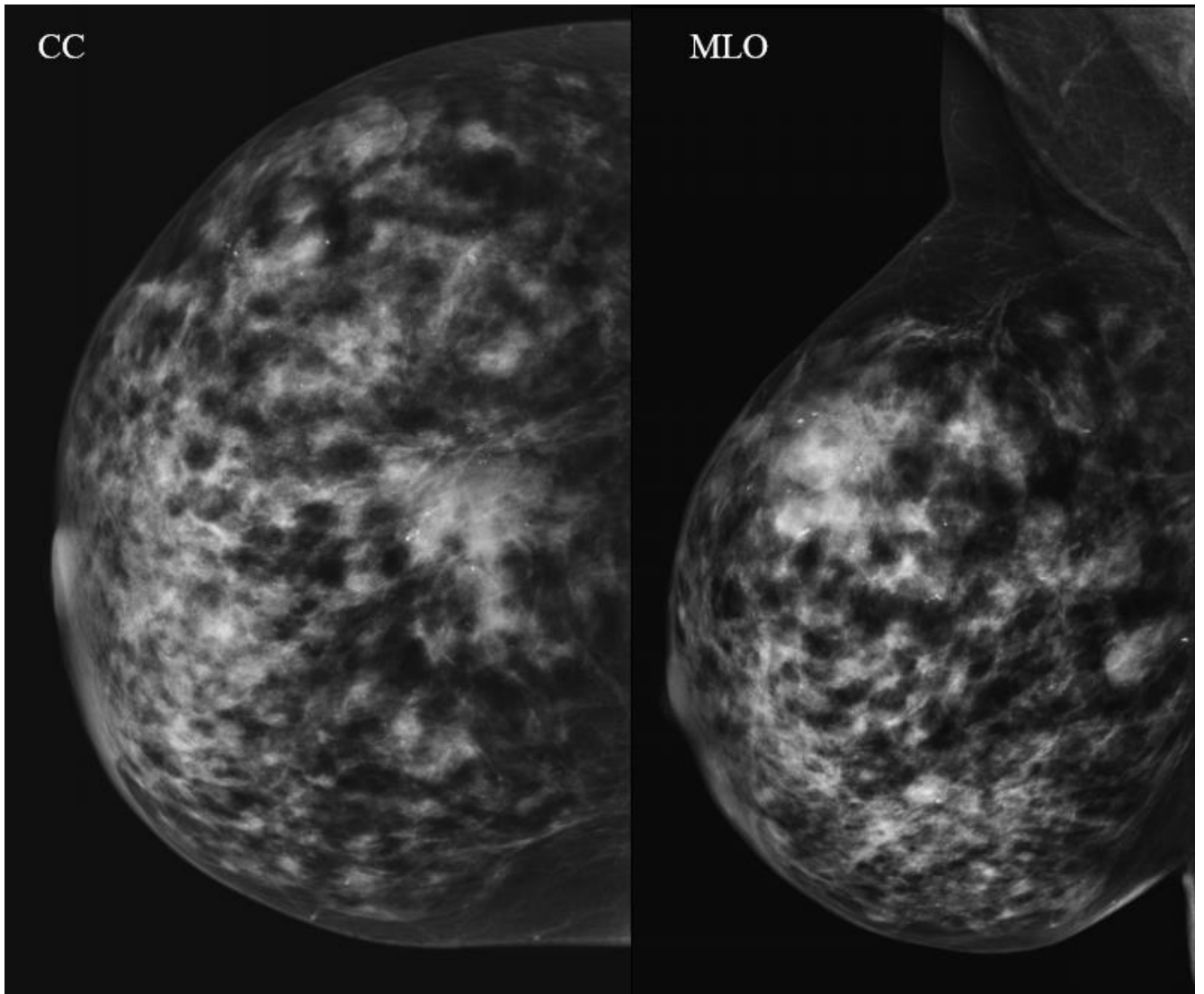


Рисунок 49 – Цифровая маммография правой молочной железы. Отмечаются многочисленные кальцинаты и кистозные образования

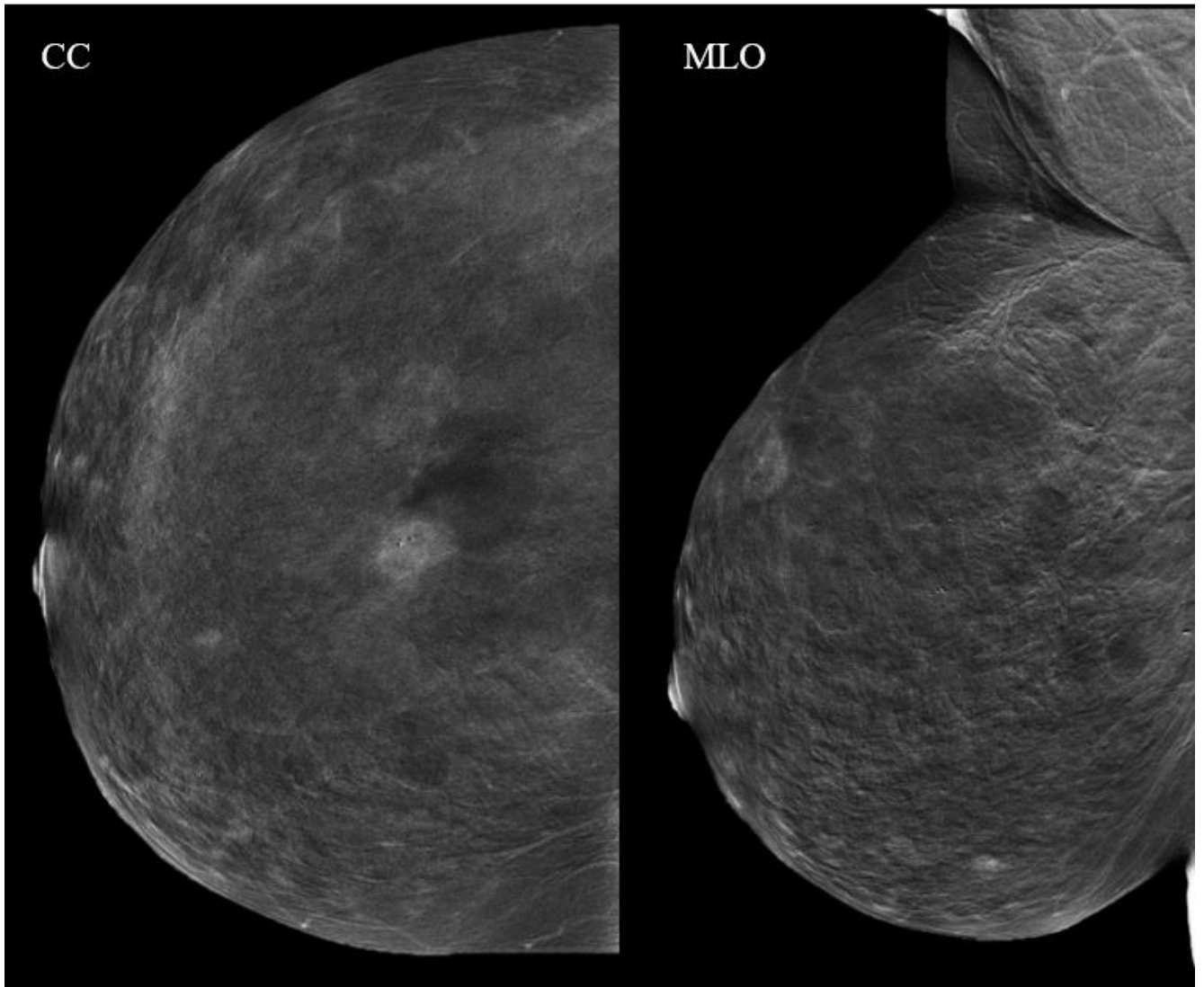


Рисунок 50 – Субтракционное изображение КСДМ правой молочной железы. По переднему контуру крупной кисты отмечается образование с выраженным лакунарным типом накопления КП

### Клинический пример 7.

Пациентка N, 52 лет. Пальпаторно образование в левой молочной железе.

При ЦММГ, выполненной в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, в левой молочной железе на фоне жировой инволюции выявляются тяжевые уплотнения по ходу протоков ареолярной зоны и остаточная железистая ткань в верхненаружном квадранте (В тип плотности МЖ по АСР). Узловых образований не выявлено (Рисунок 51).

При КСДМ в левой молочной железе на фоне минимального фонового накопления КП в верхненаружном квадранте отмечается узловое образование с выраженным облаковидным типом накопления КП с нечёткими неровными контурами неоднородной структуры (Рисунок 52).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная карцинома

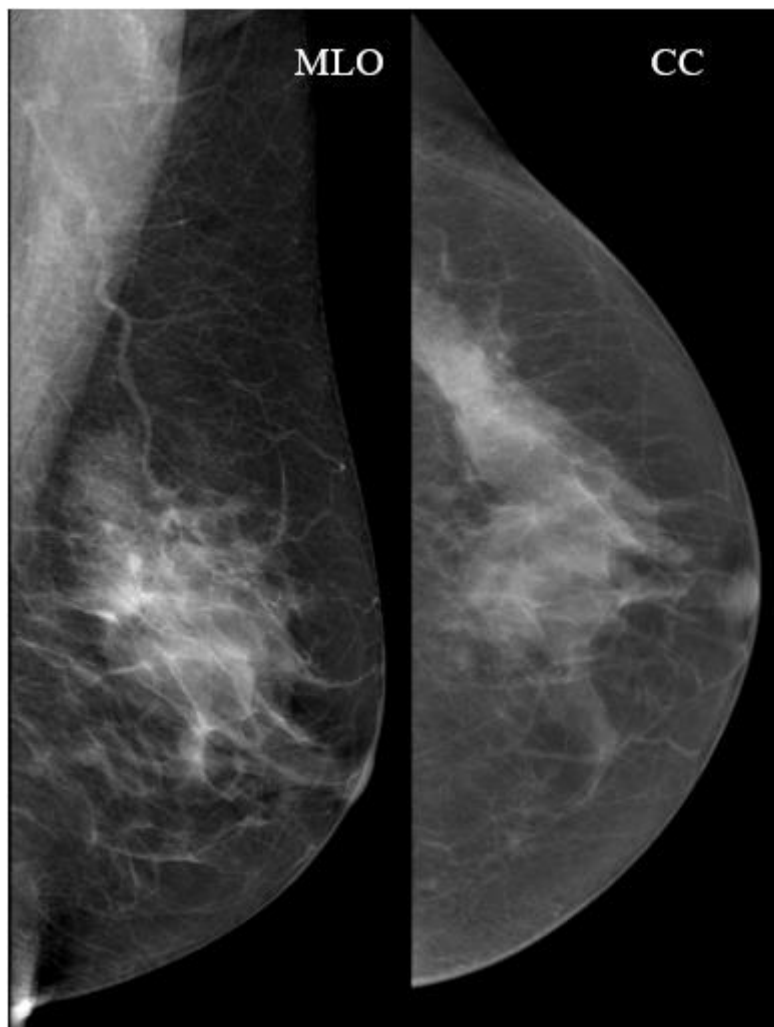


Рисунок 51 – Цифровая маммография левой молочной железы. Определяется умеренно выраженный фиброаденоматоз, локализованный преимущественно в верхненаружном квадранте

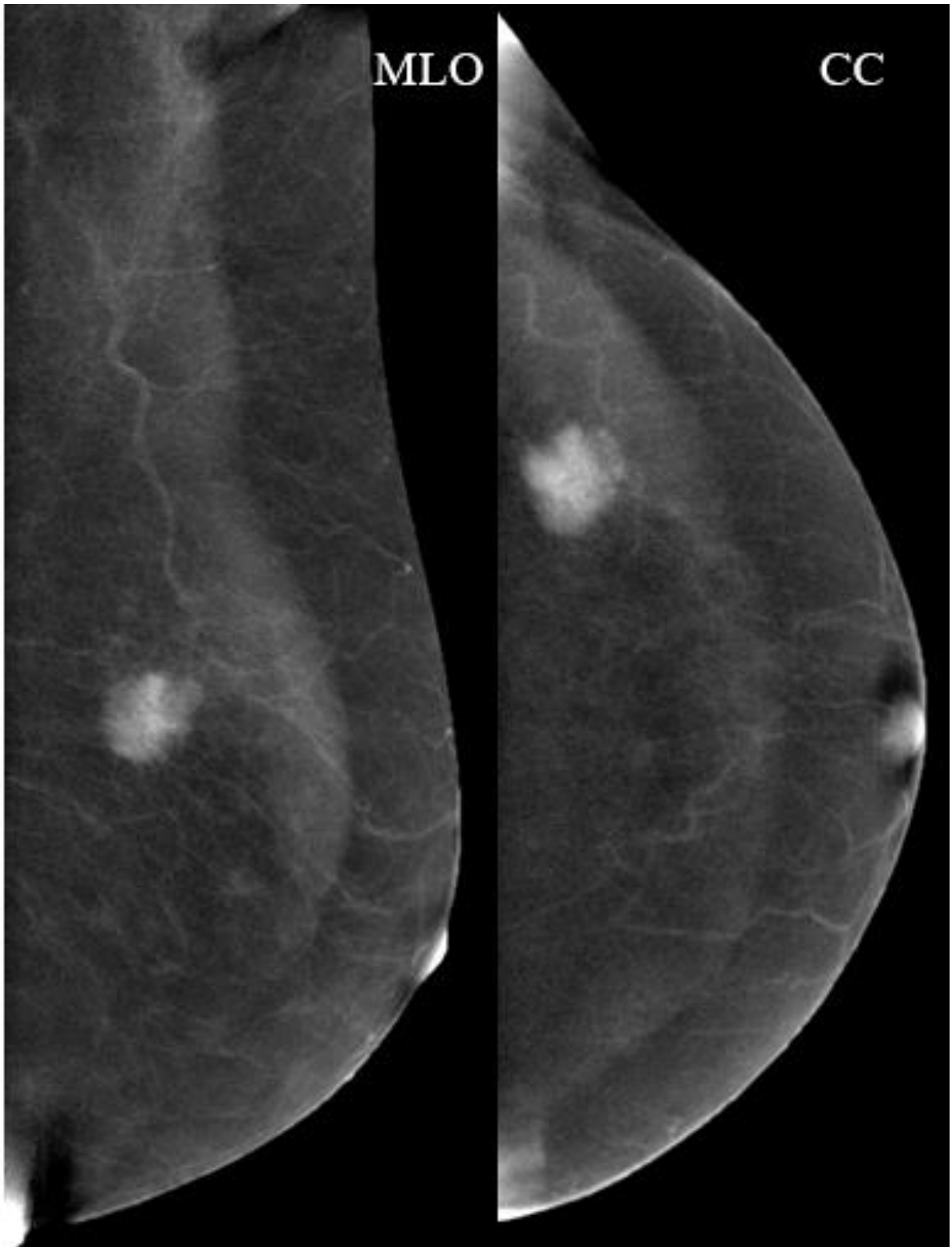


Рисунок 52 – Субтракционное изображение КСДМ левой молочной железы. В верхненаружном квадранте МЖ отмечается узловое образование с выраженным облаковидным типом накопления КП



### 3.3 Сравнительный анализ возможностей КСДМ и ЦММГ в выявлении минимальных форм, мультифокального/мультицентричного процесса рака молочной железы

При анализе **154 женщин** со злокачественным образованием МЖ было выявлено **21 минимальное образование**.

Термином «минимальный» РМЖ обозначают опухоли размером до 1 см при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов (Рисунок 53), а также визуализация сгруппированных скоплений микрокальцинатов злокачественного типа числом более 15 штук на 1 см<sup>2</sup> ткани МЖ.

Патоморфологически минимальный РМЖ может быть инвазивным и неинвазивным, любого гистологического подтипа, в том числе к этой форме относят болезнь Педжета ограниченная соском.

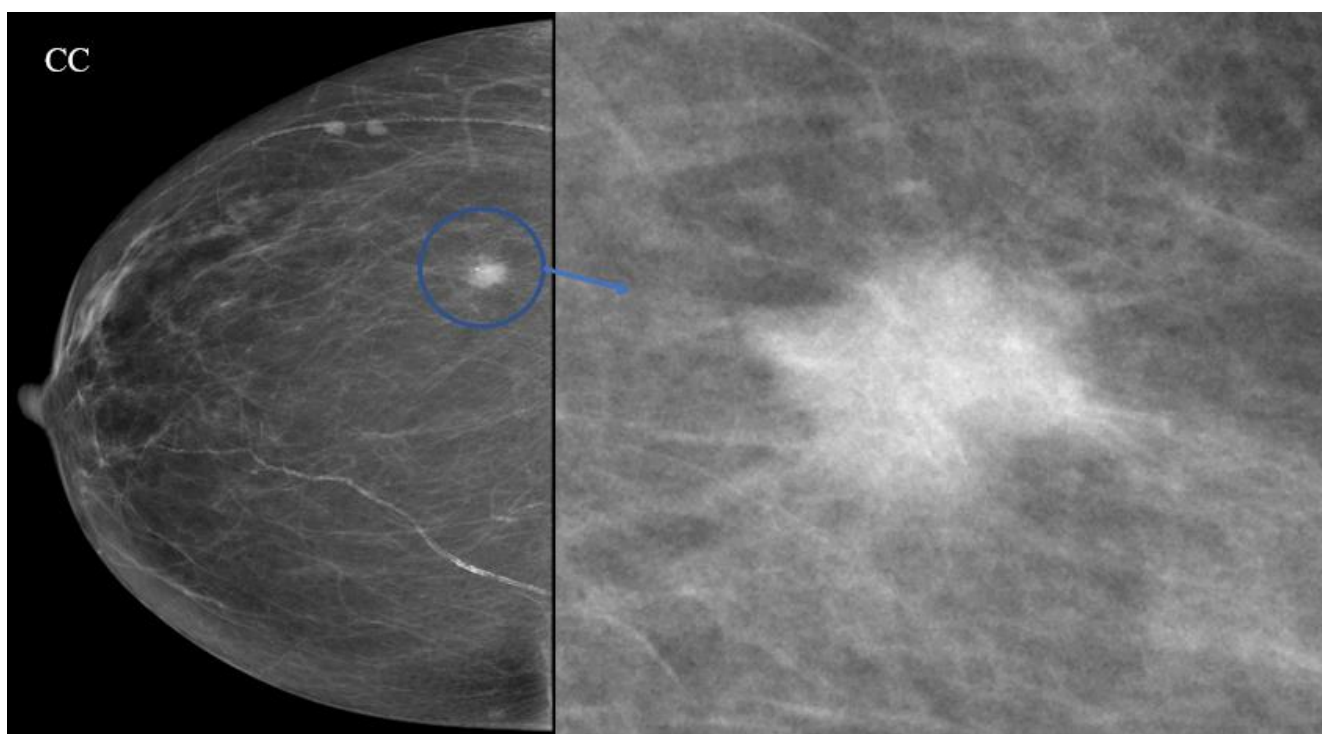


Рисунок 53 – ЦММГ краниокаудальная проекция, минимальная форма рака молочной железы

Под «ранним» РМЖ подразумевают неинвазивный рак *in situ*, выявляемый патоморфологом при микроскопическом исследовании. Отдельно выделяют микроинвазивный рак, который распределяется за пределы базальной мембраны на участке до 2 мм 2-3 фокусами, не превышающие 1 мм каждый (Рисунок 54). Разнообразие используемых терминов подчеркивает всю сложность процесса, который в настоящий момент нельзя считать полностью

изученным.

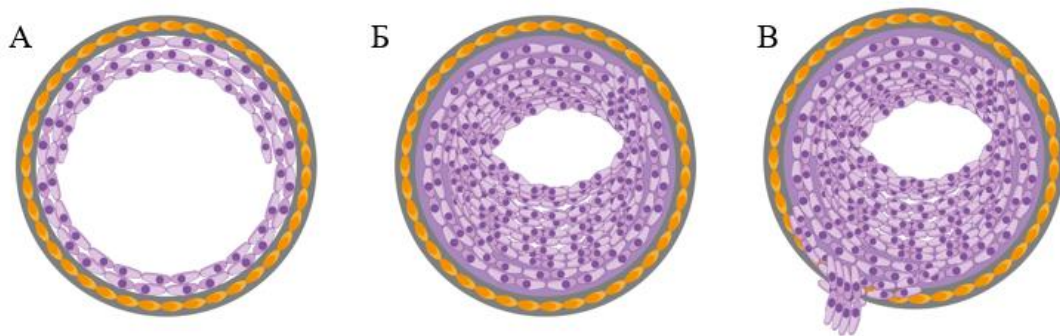


Рисунок 54 – Схема микроскопического строения:

А – внутрипротоковая гиперплазия;

Б – рак *in situ*;

В – микроинвазивный рак

Несмотря на небольшую величину минимальные формы РМЖ во многих случаях уже имеют характерную рентгенологическую картину узла высокой плотности с неровными нечёткими контурами и спикулами в окружающие ткани, нередко наблюдаются микрокальцинаты в структуре. Также могут наблюдаться узловые образования с такими дополнительными находками как: локальное утолщение кожи и локальное расширение протока. Небольшая часть минимальных карцином проявляется лишь скоплениями микрокальцинатов со следующими морфологическими признаками: различный размер и формы (плеоморфные), тонкие линейные или ветвящиеся, с кластерным (сгруппированным), линейным или регионарным распределением.

Поскольку многие образования маскируются в структуре плотного компонента железы, на маммограммах удается выявить лишь ретракцию фиброзно-железистых структур к нечетко очерченному интенсивному участку паренхимы (симптом «локтя», симптом «тента»).

При обнаружении РМЖ диаметром менее 10 мм, хирургическое лечение проводится без предварительной химиотерапии и 5-летняя выживаемость близка к 100 % [17]. Так как данные образования чаще всего бывают непальпируемым и в первую очередь выявляются при помощи маммографии, важной задачей рентгенолога является не пропустить РМЖ на этой стадии.

В нашем исследовании при сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ при выявлении минимального РМЖ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при КСДМ составили 95,2 %, 94,0 %, 94,2 %, соответственно, при

ЦММГ – 71,4 %, 91,0 %, 88,3 %, соответственно (Таблица 15).

Прогностическая точность положительных результатов в данной группе при КСДМ составила 71,4 %, а при ЦММГ – 55,6 %. Прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ соответствует 99,2 % и превышает данные ЦММГ – 95,3 % (Рисунок 55).

Таблица 15 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в диагностике минимального РМЖ (N = 154)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
					Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
КСДМ	20	8	1	125	95,2	94,0	94,2	71,4	99,2
ЦММГ	15	12	6	121	71,4	91,0	88,3	55,6	95,3
P					<b>0,038</b>	0,35	0,070	0,22	0,057

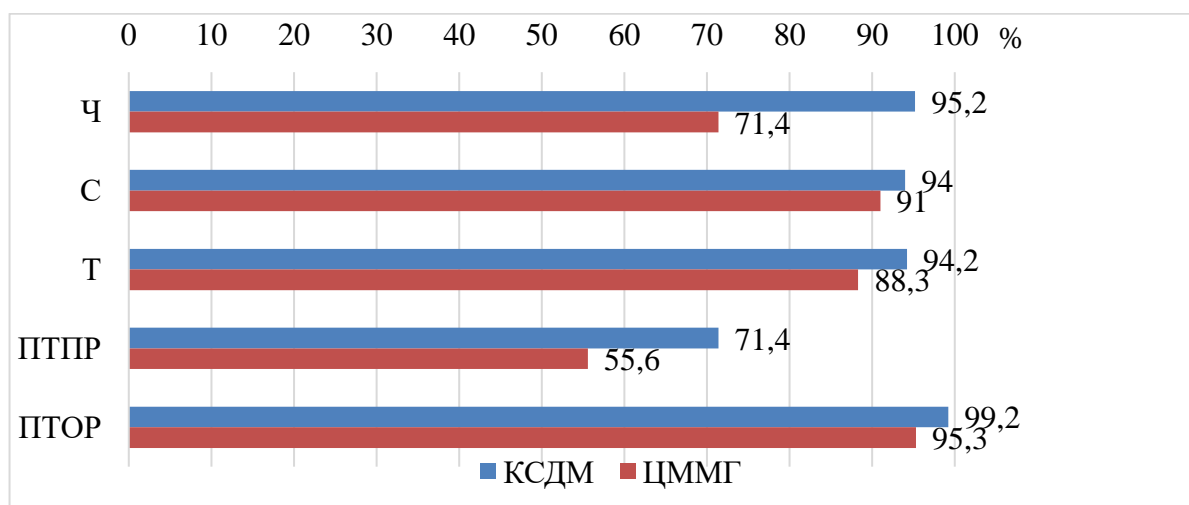


Рисунок 55 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в диагностике минимального РМЖ (N = 154)

Полученные результаты подтверждают высокую чувствительность КСДМ в диагностике минимальных форм РМЖ. При анализе ЛП заключений наиболее частой причиной являлись гиперплазированные дольки на фоне пролиферативных изменений и фокусы локализованного аденоза, особенно на фоне выраженного фонового накопления КП.

### Клинический случай 8.

Пациентка N, 52 года. Без жалоб.

При ЦММГ правой молочной железы, на фоне инволютивных изменений выявляются тяжевые уплотнения по ходу протоков ареолярной зоны и остаточная железистая ткань в верхненаружном квадранте (В тип плотности молочной железы по АСР). На этом фоне в правой МЖ крайне неотчетливо выявляется округлое образование с чёткими ровными контурами размером 7 мм в диаметре, без ободка просветления (Рисунок 56).

При контрастном усилении (Омнипак 350, 75 мл) на маммограммах правой молочной железы отмечается умеренное фоновое накопление КП. На этом фоне выявленное образование демонстрирует выраженное диффузно-сферическое накопление КП (Рисунок 56), с нечёткими неровными контурами.

Гистологическое заключение: инвазивного дольковая карцинома ПМЖ, 7 мм в наибольшем измерении.

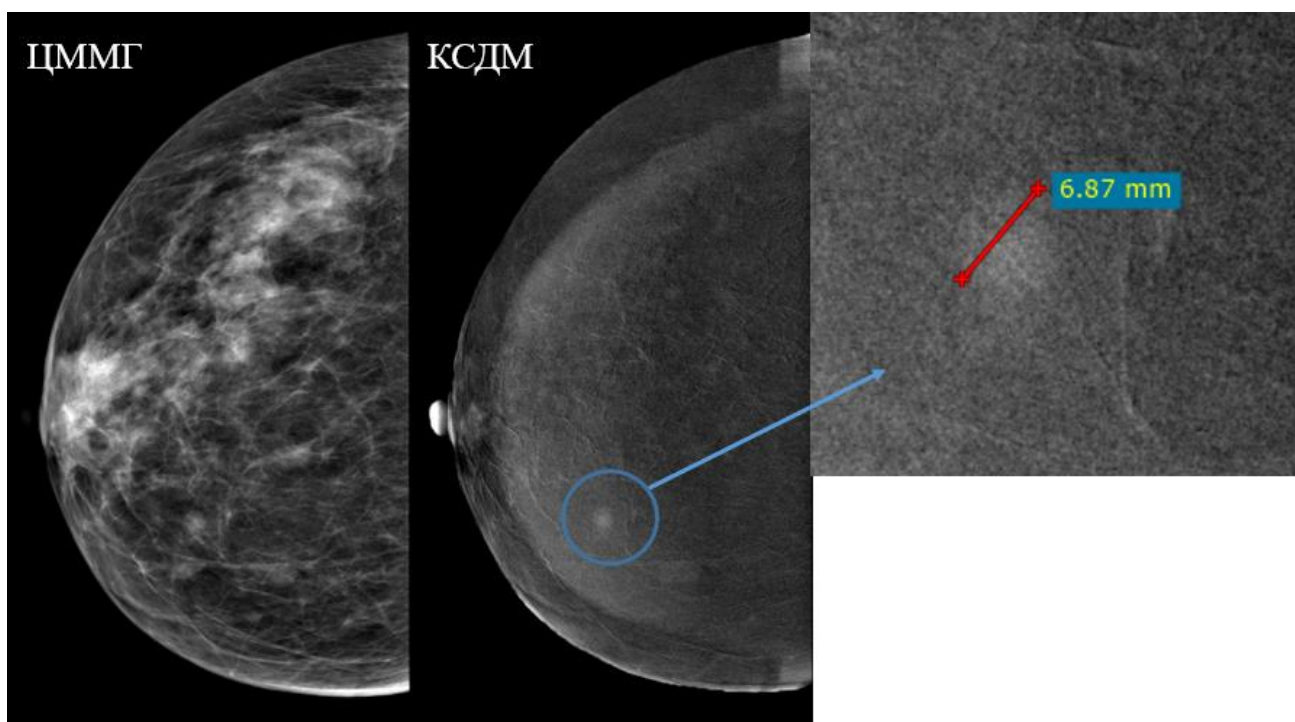


Рисунок 56 – Минимальный рак правой МЖ. Крайне неотчетливо визуализируется при ЦММГ. При КСДМ отмечается выраженный диффузно-сферический тип накопления КП узловым образованием, размерами до 10 мм

Мультифокальный и мультицентричный РМЖ является особой формой злокачественного процесса, характеризующийся наличием более одного опухолевого узла и сопровождающийся определенными техническими трудностями при лечении. Для выполнения радикального хирургического лечения крайне важно выявление всех узлов.

Термином «мультицентричный» обозначают случаи, когда в одной МЖ выявляется два и более узловых образований расположенные в разных квадрантах или на расстоянии 3 см (Рисунок 57Б).

Мультифокальной формой РМЖ обозначают случаи, когда в одной МЖ выявляют два и более узловых образования в одном квадранте и на расстоянии менее 3 см (Рисунок 57А).

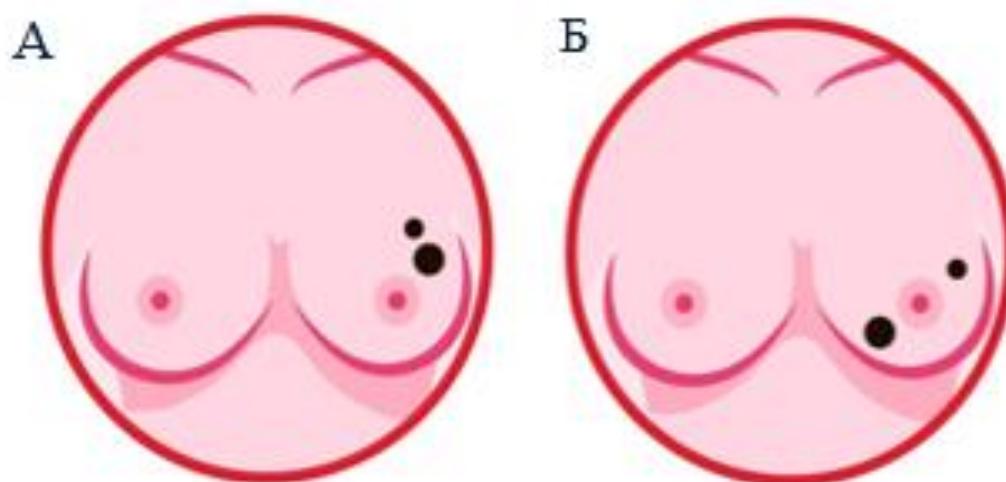


Рисунок 57 – Схема многоочаговых форм рака: А – мультифокальная форма РМЖ, Б – мультицентричная форма РМЖ

При анализе **154 женщин** со злокачественным образованием МЖ было выявлено **54 мультицентричные и мультифокальные формы РМЖ**.

При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении этих форм РМЖ при КСДМ составили 90,7 %, 91,0 %, 90,9 %, соответственно, при ЦММГ – 46,3 %, 99,0 %, 80,5 %, соответственно (Таблица 16). Различия этих показателей были статистически значимы.

Прогностическая точность положительных результатов в данной группе при КСДМ составила 84,5 %, а при ЦММГ – 96,2 %. Прогностическая точность отрицательных результатов

КСДМ соответствует 94,8% и статистически значимо превышает данные ЦММГ – 77,3 % (Рисунок 58).

Таблица 16 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в диагностике мультицентричного/мультифокального РМЖ (N = 154)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
					Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
КСДМ	49	9	5	91	90,7	91,0	90,9	84,5	94,8
ЦММГ	25	1	29	99	46,3	99,0	80,5	96,2	77,3
P					< 0,001	0,0094	0,0092	0,13	< 0,001

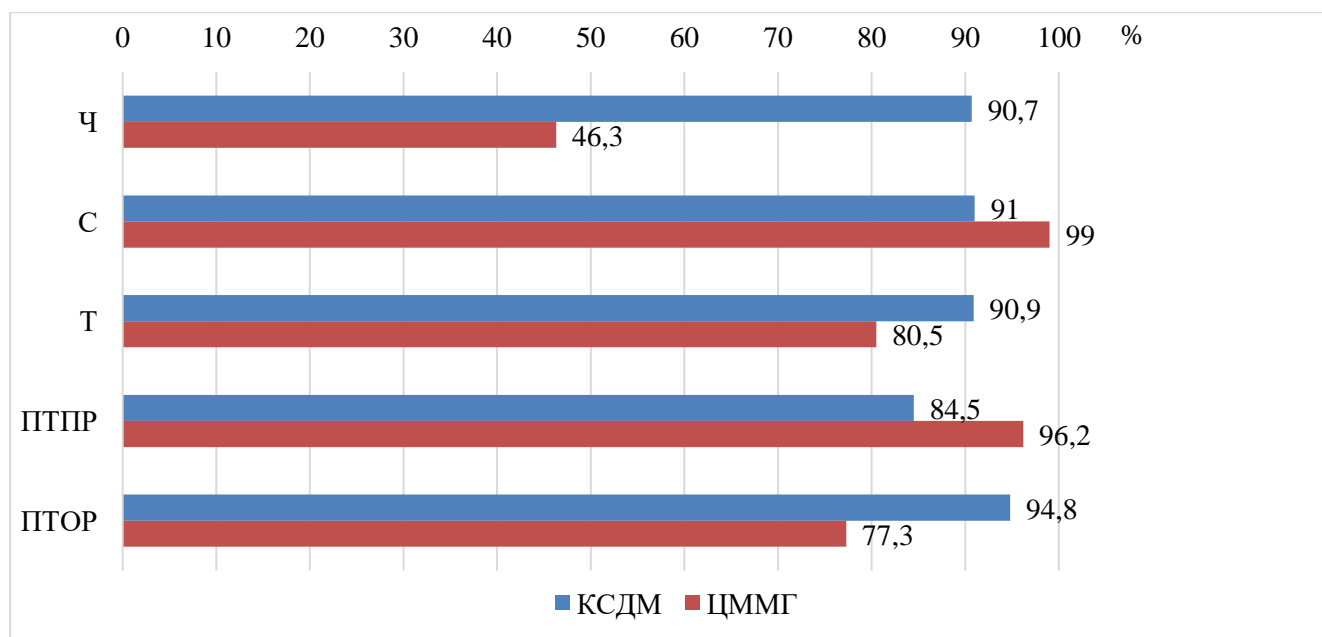


Рисунок 58 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в диагностике мультицентричного/мультифокального РМЖ (N = 154)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении чувствительности КСДМ при диагностике многоочаговых форм РМЖ, которая превосходит возможности ЦММГ более чем в 2 раза (90,7 % против 46,3 %,  $p < 0,001$ ), что может оказать существенное влияние на стратегию лечения.

### Клинический случай 10.

Пациентка N, 62 лет с жалобами на боль в правой МЖ. Пальпаторно диффузный фиброаденоматоз.

При ЦММГ обе железы представлены хорошо развитым фиброгландулярным комплексом распределённым по всему объёму. На этом фоне в правой МЖ визуализируется фокус уплотнения с нечеткими неровными контурами подозрительный на злокачественный процесс (Рисунок 59).

При КДСМ обеих молочных желез на фоне минимального фонового паренхиматозного накопления КП определяется два образования в правой железе и одно в левой железе с выраженным облаковидным типом накопления КП (Рисунок 59).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная карцинома правой и левой молочной железы, мультифокальная форма справа.

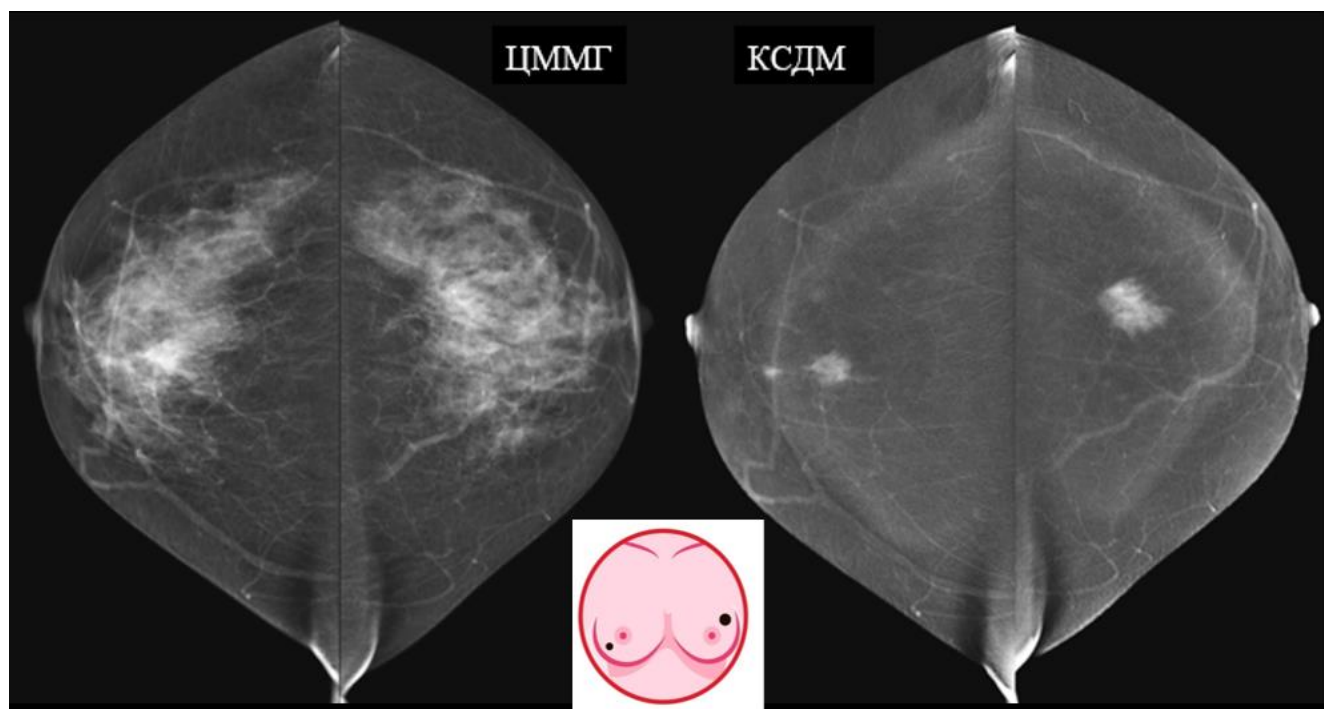


Рисунок 59 – Билатеральный синхронный РМЖ, мультифокальная форма справа. Образования визуализируются только на субтракционных изображениях КДСМ как узлы с выраженным облаковидным накоплением КП

Билатеральный РМЖ – рак, развившийся в обеих молочных железах (подразделяется на: синхронный – в период до 6 месяцев и метасинхронный – более 6 месяцев).

### Клинический случай 11.

Пациентка N, 66 лет без жалоб, с подозрением на РМЖ в левой молочной железе после скрининговой ММГ по месту жительства.

При ЦММГ в левой МЖ на фоне плотной ткани узловые образования убедительно не выявляются, на границе верхних квадрантов определяются сгруппированные точечные кальцинаты количеством  $< 15 \text{ см}^2$  (Рисунок 60).

При КДСМ в интересующей зоне выявляется 3 высококонтрастных образования в левой железе с диффузно-сферическим типом накопления КП (Рисунок 61).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная карцинома, мультифокальная форма (Рисунок 62)

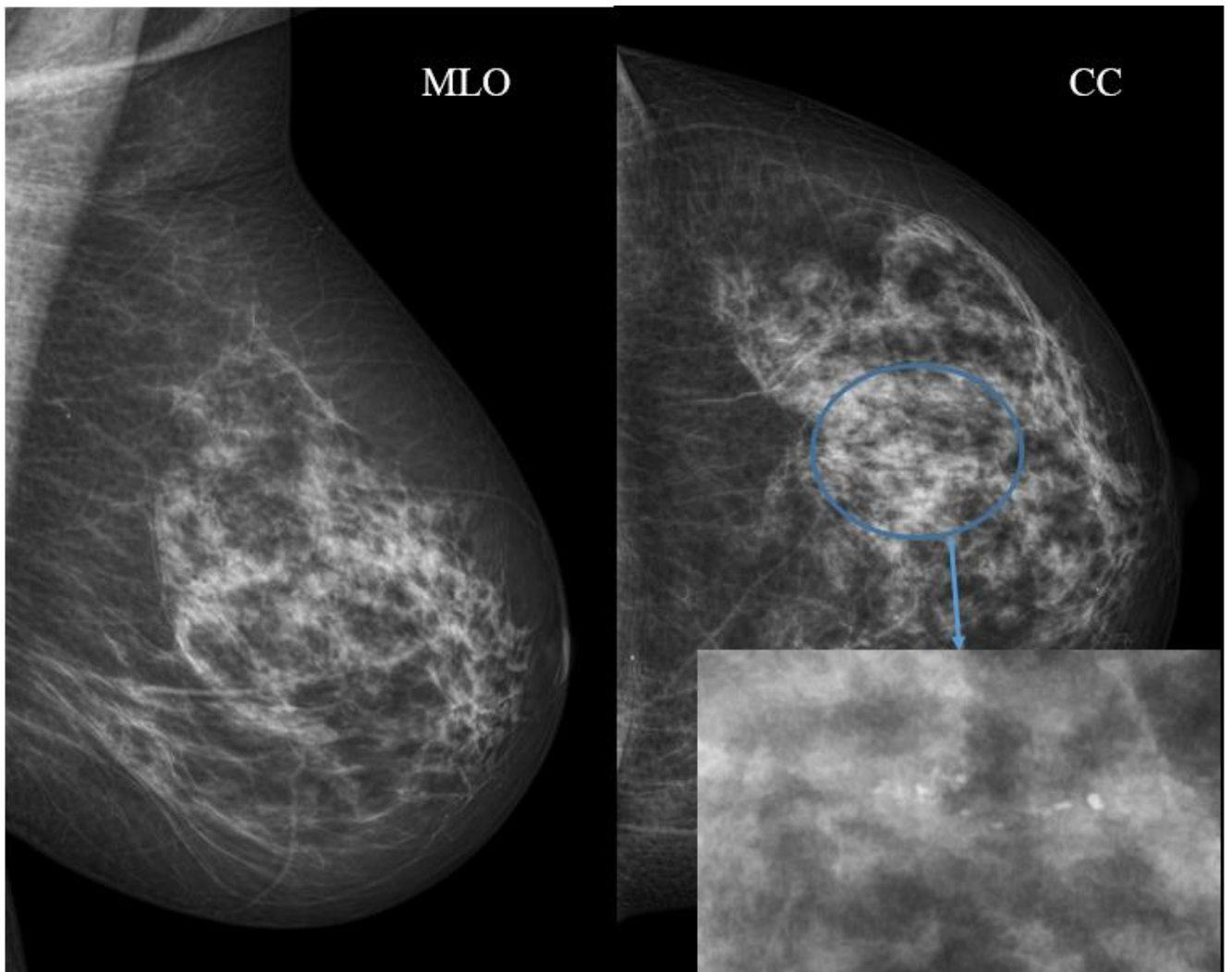


Рисунок 60 – ЦММГ левой МЖ. На границе верхних квадрантов определяются сгруппированные точечные кальцинаты



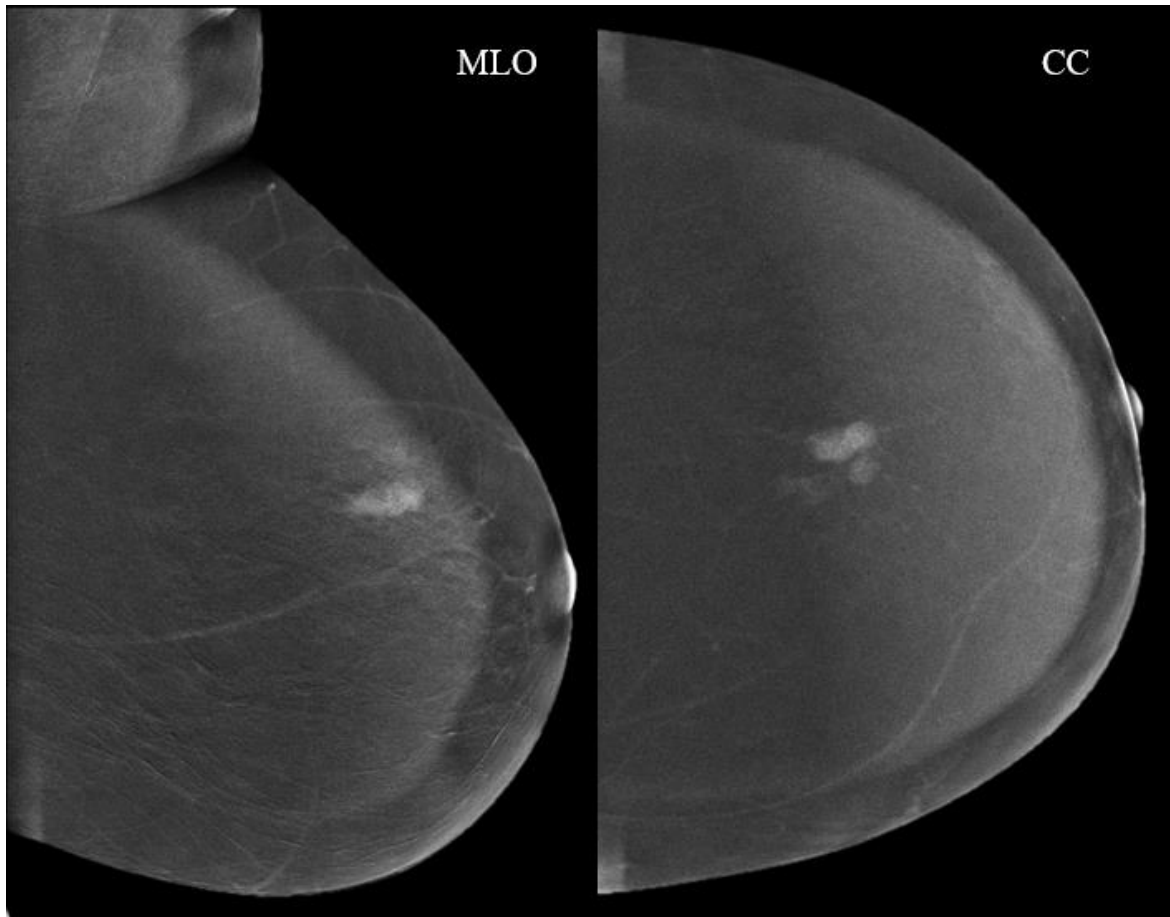


Рисунок 61 – КСДМ левой МЖ. Выявляется 3 высококонтрастных образования с диффузно-сферическим типом накопления КП

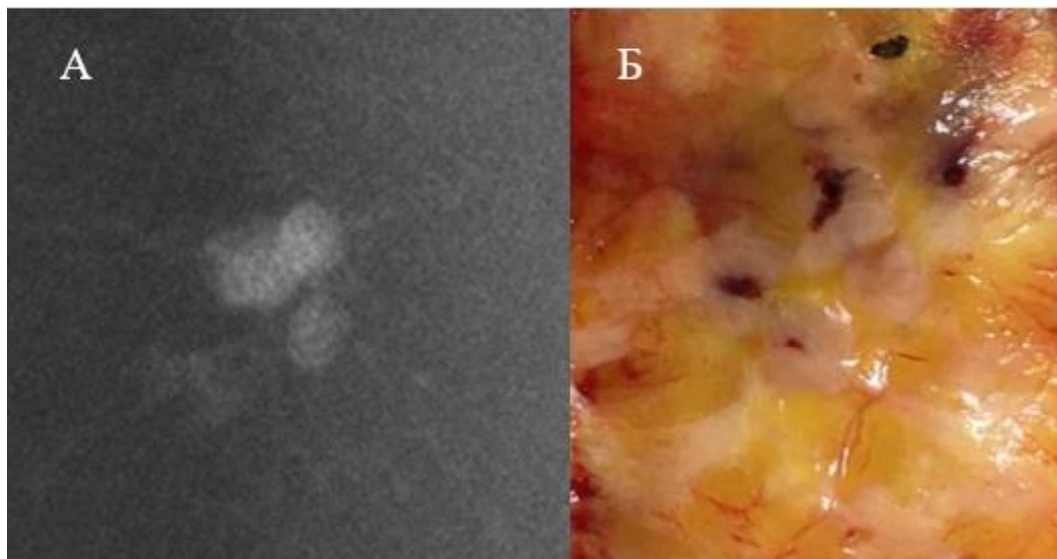


Рисунок 62 – Сравнение КСДМ и постоперационного материала: А – увеличенное изображение субтракционного снимка КСДМ; Б – макроскопический препарат

### 3.4 Определение зависимости объема хирургического вмешательства от данных КСДМ

Из 154 пациенток, у которых при гистологическом исследовании верифицировали злокачественное образование МЖ, 99 женщин подверглись хирургическому лечению в нашем центре. В этой группе было 69 пациенток без предварительной неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) и 30 после проведенной НАХТ. 55 из 154 пациенток оперативное вмешательство в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова не проводилось в связи с метастатическим поражением РМЖ, а также противопоказаниями, связанными с сопутствующей патологией (Рисунок 63).

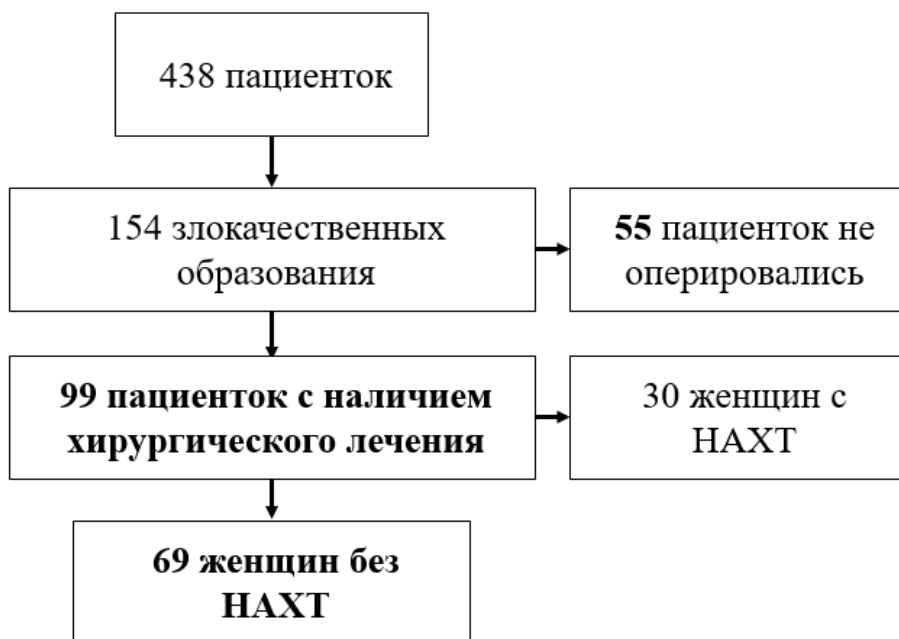


Рисунок 63 – Формирование групп пациенток для определения зависимости объема хирургического вмешательства от данных КСДМ и оценки точности размеров

По данным выполненной ЦММГ мастэктомия (МЭ) планировалась 58, а органосохраняющую операцию – 41 женщине (Рисунок 64).

В дальнейшем нами последовательно проводилась КСДМ всем пациенткам для уточнения объема хирургического вмешательства. После получения данных КСДМ отмечалась смена объема хирургического вмешательства у 17 (17,2%) больных.

В группе больных, которым предполагалась радикальная МЭ, у 6 (10,3 %) пациенток объем хирургического вмешательства был изменен на органосохранную операцию. Напротив, в группе больных которым планировалась органосохранная операция, 11 (26,8 %) пациенткам в дальнейшем была выполнена радикальная МЭ (Рисунок 64).

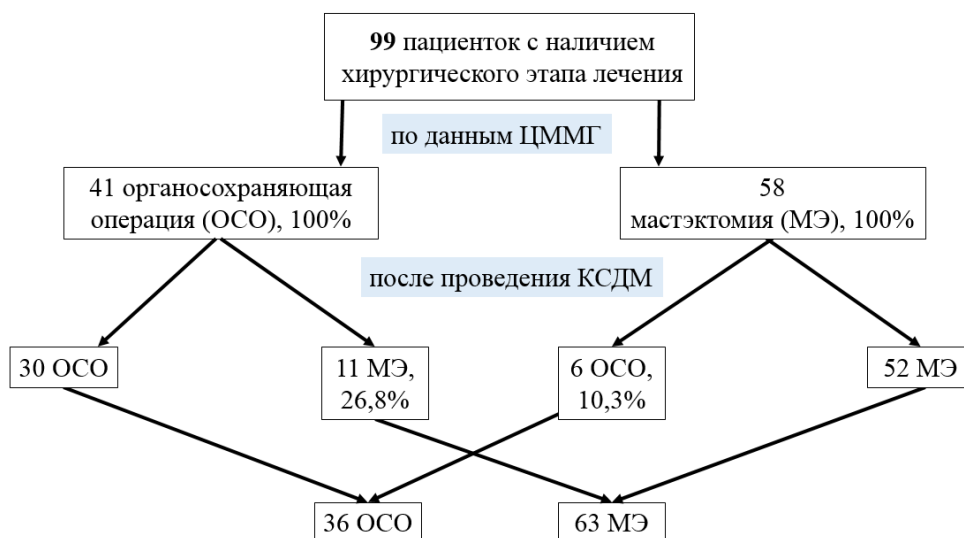


Рисунок 64 – Изменение объема хирургического лечения от данных КСДМ

Причинами завышения распространенности опухолевого процесса при ЦММГ были вторичный отёк МЖ, эффект суммации железистой ткани с опухолевым узлом (Рисунок 65) и пролиферативных изменений. У одной пациентки было ложноположительное утверждение о мультицентричности процесса.

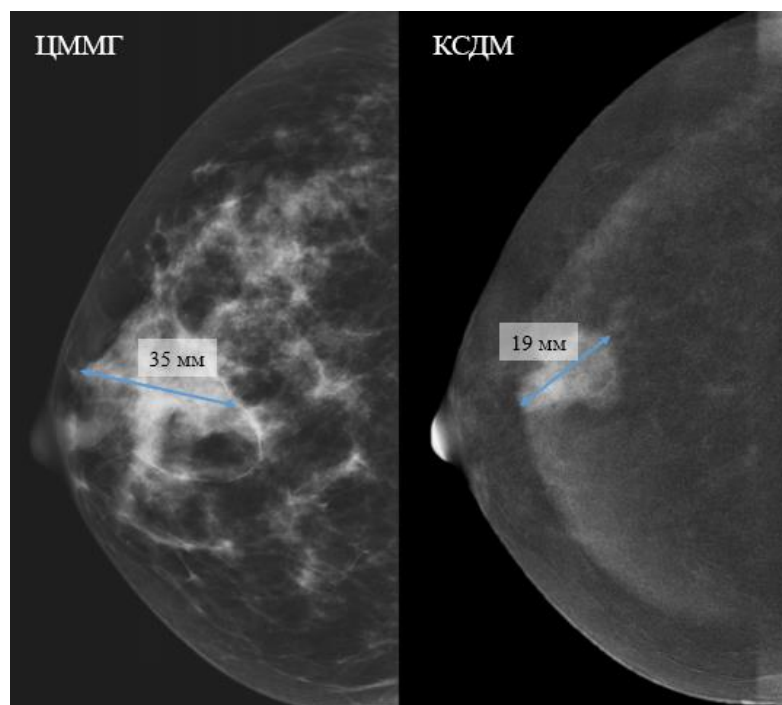


Рисунок 65 – Переоценка размеров опухолевого узла на ЦММГ (наибольший размер 35 мм) в сравнении с КСДМ (19 мм). Результаты патоморфологического исследования: инвазивная неспецифицированная карцинома 19 мм в наибольшем измерении

У 11 пациенток из 41 (26,8 %), которым после выполнения ЦММГ была рекомендована органосохраняющая операция, КСДМ выявила большее распространение, что привело к увеличению объема хирургического вмешательства (смена планируемой органосохраняющей операции на МЭ): в 4 случаях был диагностирована МЦ форма РМЖ, в 7 случаях определены большие размеры опухолевого процесса (Рисунок 71).

Таким образом, после выполнения КСДМ, в группе из 99 женщин мастэктомия была выполнена у 63, а органосохраняющая операция у 36 женщин (Рисунок 66). Поэтому в 26,8 % случаев КСДМ приводит к эскалации хирургического лечения и в 10,3 % – к дезэскалации.

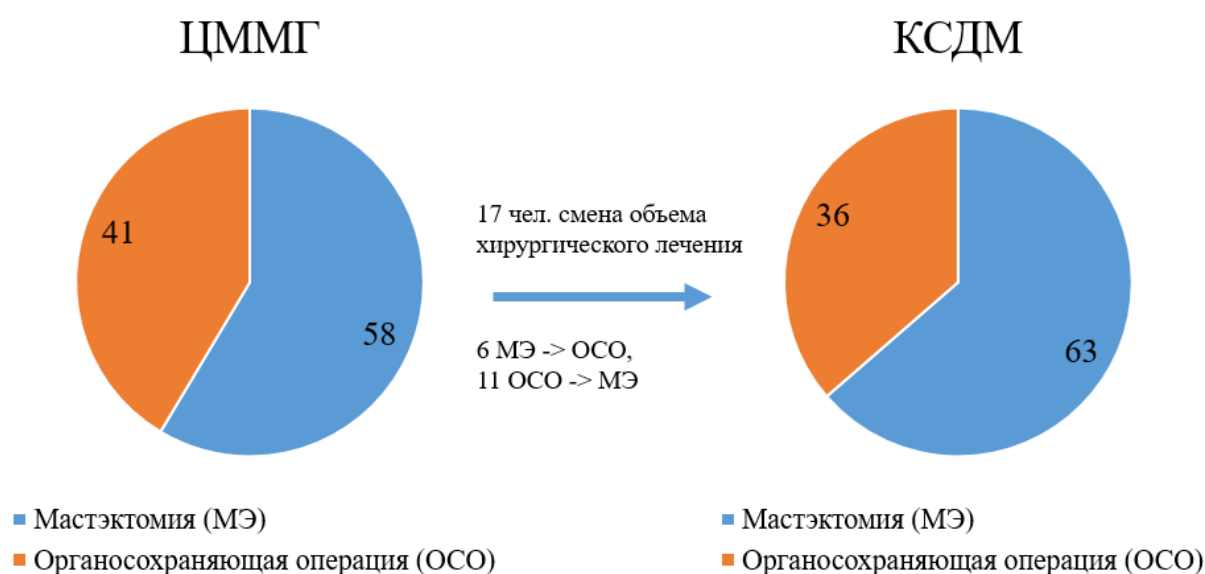


Рисунок 66 – Объем хирургического лечения по данным ЦММГ и КСДМ

Для оценки точности стадирования и корреляции размеров при КСДМ и ЦММГ в сравнении с гистологическими данными был проведен дисперсный анализ (по Фридману) по наибольшему размеру выявленных образований. При выявлении нескольких узловых образований в МЖ учитывался наибольший.

В анализ были включены 69 из 154 пациенток со злокачественными образованиями МЖ, которым был выполнен хирургический этап лечения без предварительного проведения НАХТ (Рисунок 63).

По результатам дисперсного анализа установлены статистически высокозначимые различия в оценке размеров образований, полученных при выполнении КСДМ, ЦММГ и гистологически ( $p < 0,001$ ). При этом размеры образований при ЦММГ оказались статистически

значимо меньше по сравнению с данными КСДМ ( $p < 0,001$ ) и результатами гистологических исследований ( $p = 0,0026$ ), что приводило к занижению T стадии опухолевого процесса.

Размеры, полученные при КСДМ, оказались очень близки к гистологическим ( $p = 0,052$ ), что говорит о высокой точности метода в стадировании (Таблица 17, Рисунок 67). Этот вывод подтверждается результатами корреляционного анализа (Рисунок 68).

Таблица 17 – Сравнение размеров при КСДМ, ЦММГ и по данным патоморфологического исследования

Размер образования, мм	КСДМ (n = 69)	ЦММГ (n = 69)	Гистологический (n = 69)	p Ранговый ДА Фридмана	p <sup>^</sup> Значимость различий при сравнении методов:		
					КСДМ- ЦММГ	КСДМ- гист.	ЦММГ- гист.
Me [Q1; Q3]	19 [14; 26]	14 [9; 20]	18 [12; 28]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,052	<b>0,0026</b>

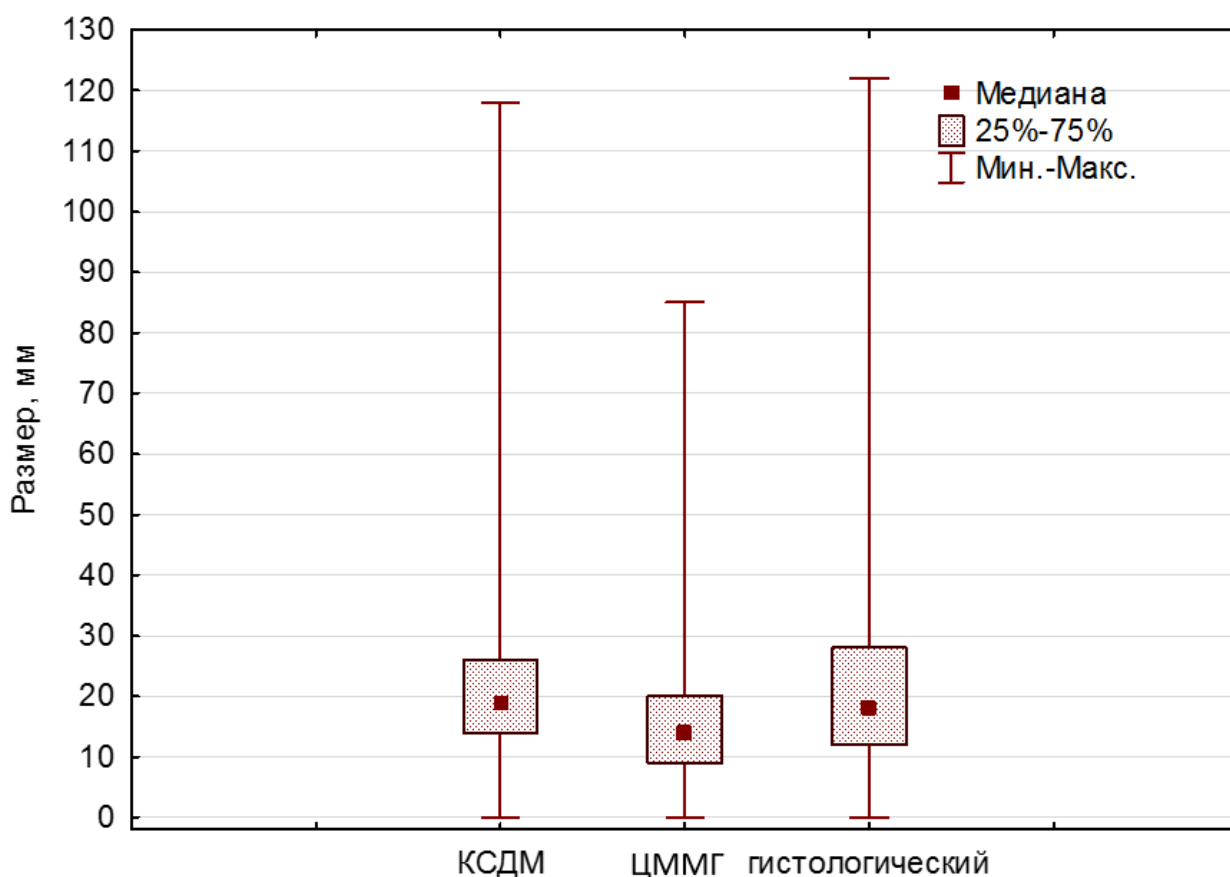


Рисунок 67 – Сравнение наибольших размеров образований, определяемых методами КСДМ, ЦММГ и при гистологическом исследовании

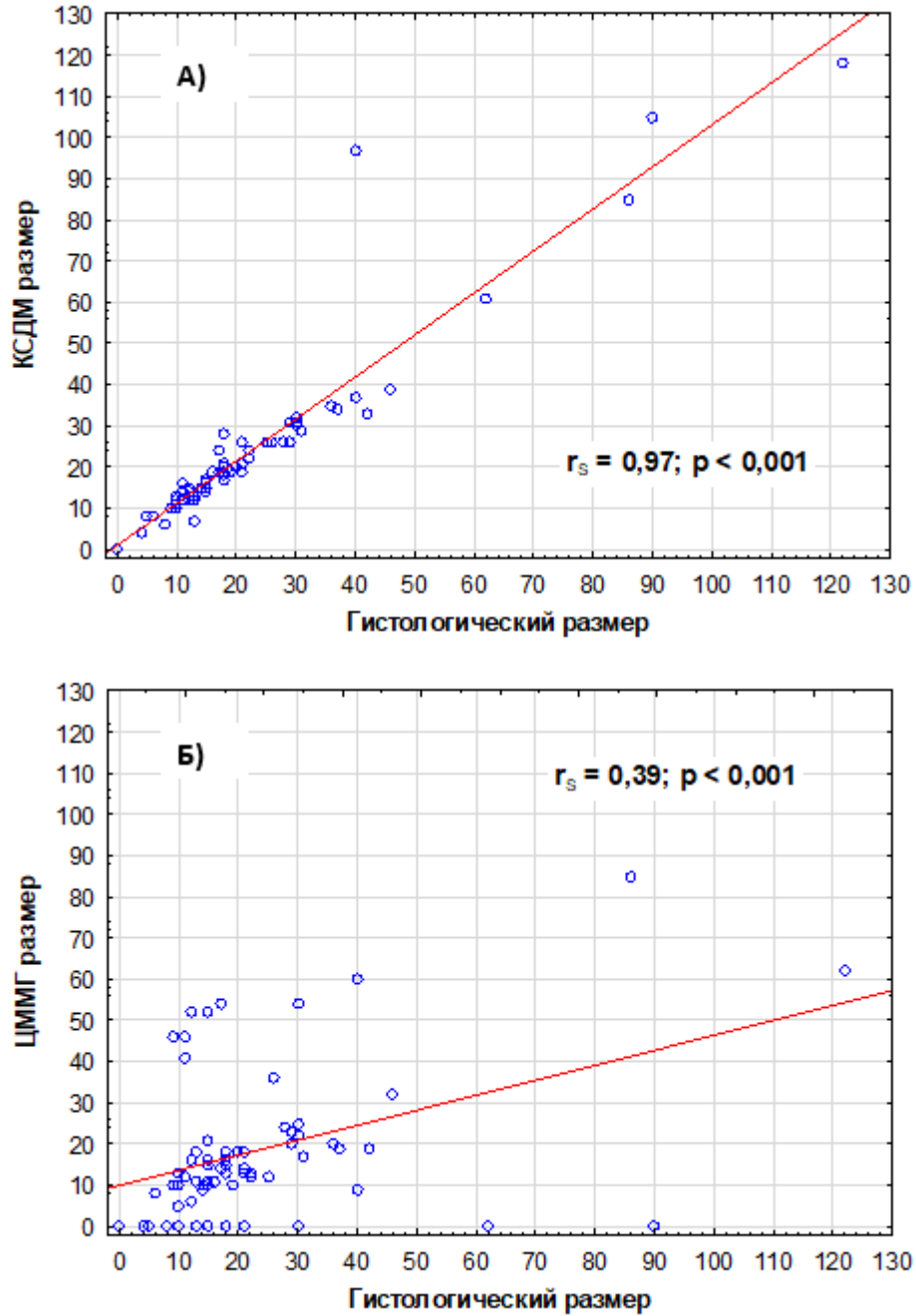


Рисунок 68 – Корреляционная взаимосвязь размеров образований, определяемых методами КСДМ (А) и ЦММГ (Б), с гистологическим размером

В соответствии со шкалой Чеддока, между размерами образований, оцененными при выполнении КСДМ, и гистологическими размерами существует сильная положительная корреляционная взаимосвязь (вычислена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена  $r_s$ ):  $r_s = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ; в то время как теснота корреляционной взаимосвязи между

ЦММГ размерами и гистологическими размерами значимо ( $p < 0,001$ ) слабее и оценивается как умеренная:  $r_s = 0,39$ ;  $p < 0,001$ .

Корреляционное поле в координатах «размер ЦММГ» и «гистологический размер» характеризуется большим рассеянием, что также свидетельствует о выраженном отклонении размеров, полученных при выполнении ЦММГ, от гистологических. Для углубленной оценки расхождений размеров для всех образований вычислено отклонение их КСДМ и ЦММГ размеров от гистологического, выраженное в процентах относительно гистологического размера (d%):

$$1). d\% \text{ КСДМ} = \frac{\text{размер КСДМ} - \text{размер гистологический}}{\text{размер гистологический}} \times 100\%$$

$$2). d\% \text{ ЦММГ} = \frac{\text{размер ЦММГ} - \text{размер гистологический}}{\text{размер гистологический}} \times 100\%$$

Полученные результаты представлены в таблице 18 и визуализированы на рисунке 68.

Таблица 18 – Отклонения КСДМ и ЦММГ размеров от гистологического, в % относительно гистологического размера (d%)

Показатель	Me [Q1; Q3] (n = 69)	p
d% КСДМ	4,0 [14; 26]	<b>0,0015</b>
d% ЦММГ	-26,7 [14; 26]	

По полученным данным для большинства образований (44 случая из 69) d% КСДМ варьировал в пределах  $\pm 10\%$  и лишь в одном случае отклонение КСДМ размера от гистологического, выраженное в процентах относительно гистологического размера, превысило 100%. Иная картина складывалась при анализе расхождений ЦММГ и гистологических размеров. d% ЦММГ изменялось в широких пределах от: 400% до -100%; при этом 11 значений d% ЦММГ = -100% соответствовали случаям, когда размер ЦММГ был определен как 0 мм, в то время соответствующий им гистологический размер составил 4, 5, 8, 10, 13, 15, 18, 21, 30, 62, 90 мм.

Для большинства образований относительное отклонение их ЦММГ размера от гистологического колебалось в пределах  $\pm 50\%$ , а 6 случаях превысило 200%; в 47 случаях значение d% ЦММГ было отрицательным (т.е. ЦММГ размер был меньше гистологического), в остальных случаях – положительным.

Таким образом, КСДМ является более точным методом предоперационного стадирования по сравнению с цифровой маммографией

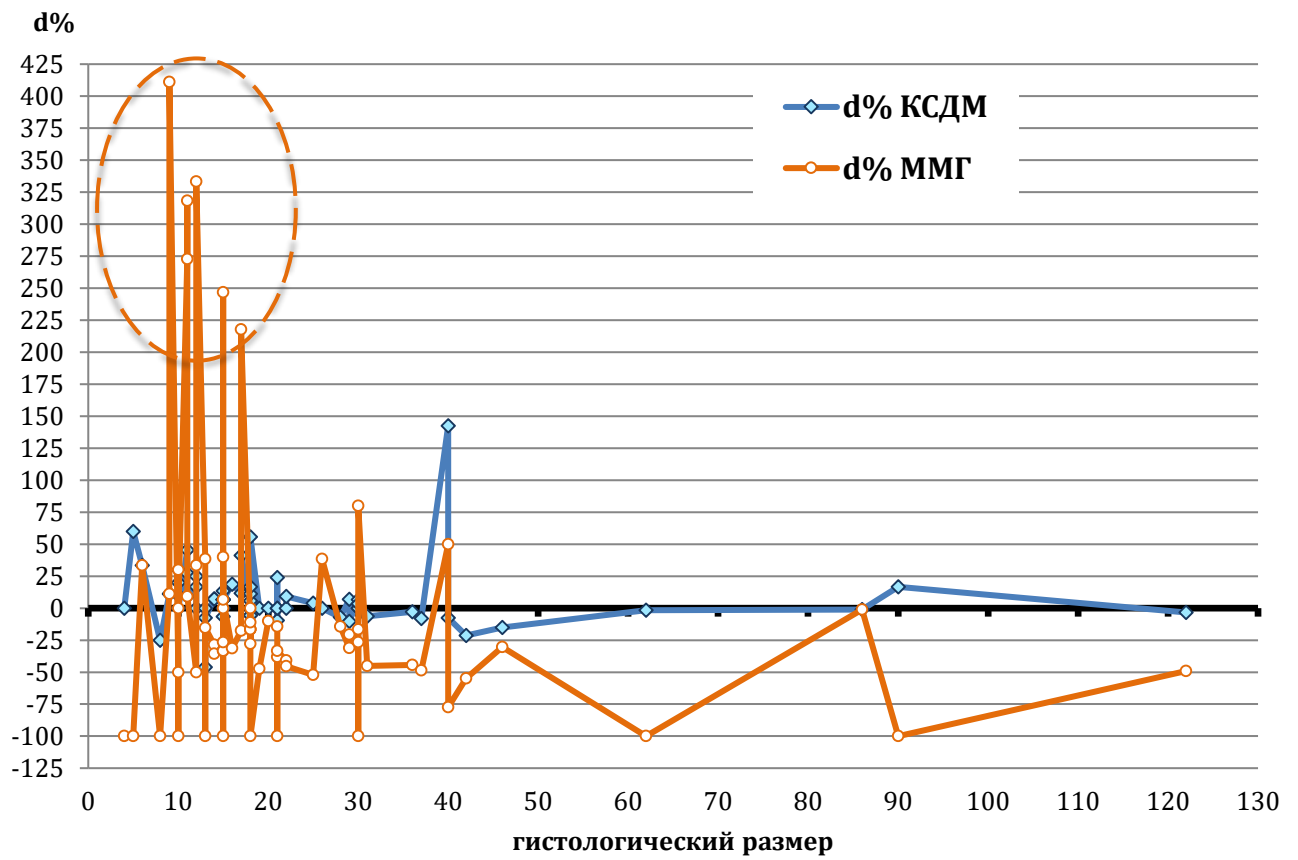


Рисунок 69 – Расхождение размеров образований



### Клинический пример 12.

Пациентка N, 26 лет, с жалобами на уплотнение в правой молочной железе.

При ЦММГ в обеих молочных железах определяется хорошо развитый фиброгландулярный комплекс, распределённый по всему объёму молочных желез, на этом фоне в области аксиллярного отростка правой молочной железы выявляется узловое образование с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры (Рисунок 70).

При КСДМ отмечается умеренное фоновое накопление контрастного препарата паренхимой обеих желез. На этом фоне во всей верхней полусфере правой железы определяются многочисленные сливающиеся узловые образования с выраженным лакунарным и неоднородной-кольцевидным типом накопления КП (Рисунок 71).

Пациентке проведено лечение: после курсов неоадьювантной химиотерапии подкожная мастэктомия справа с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом.

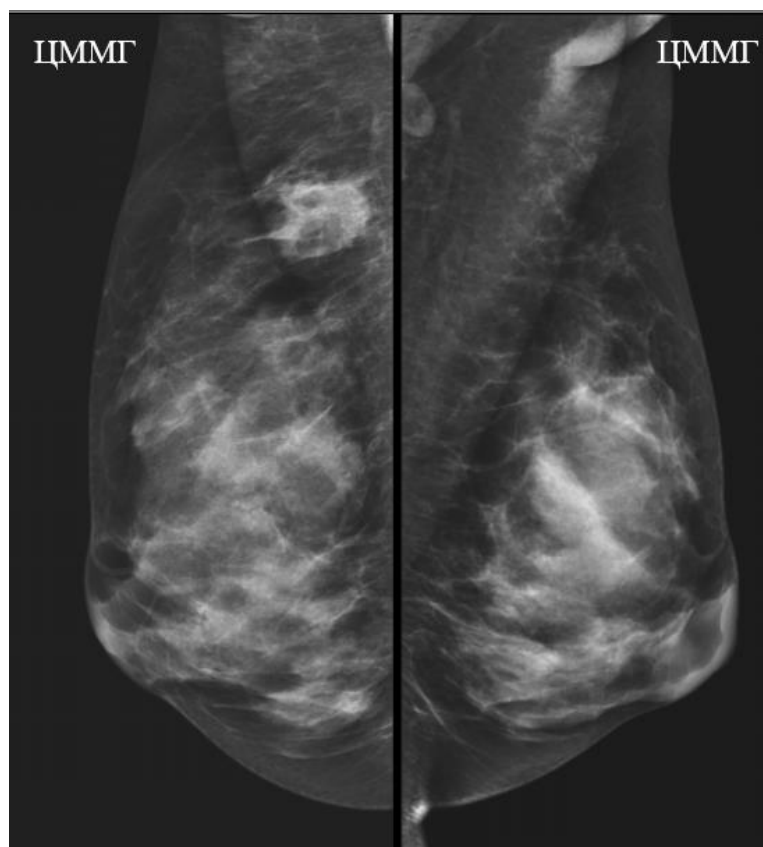


Рисунок 70 – ЦММГ обеих молочных желез, медиолатеральные проекции. в области аксиллярного отростка правой молочной железы выявляется узловое образование

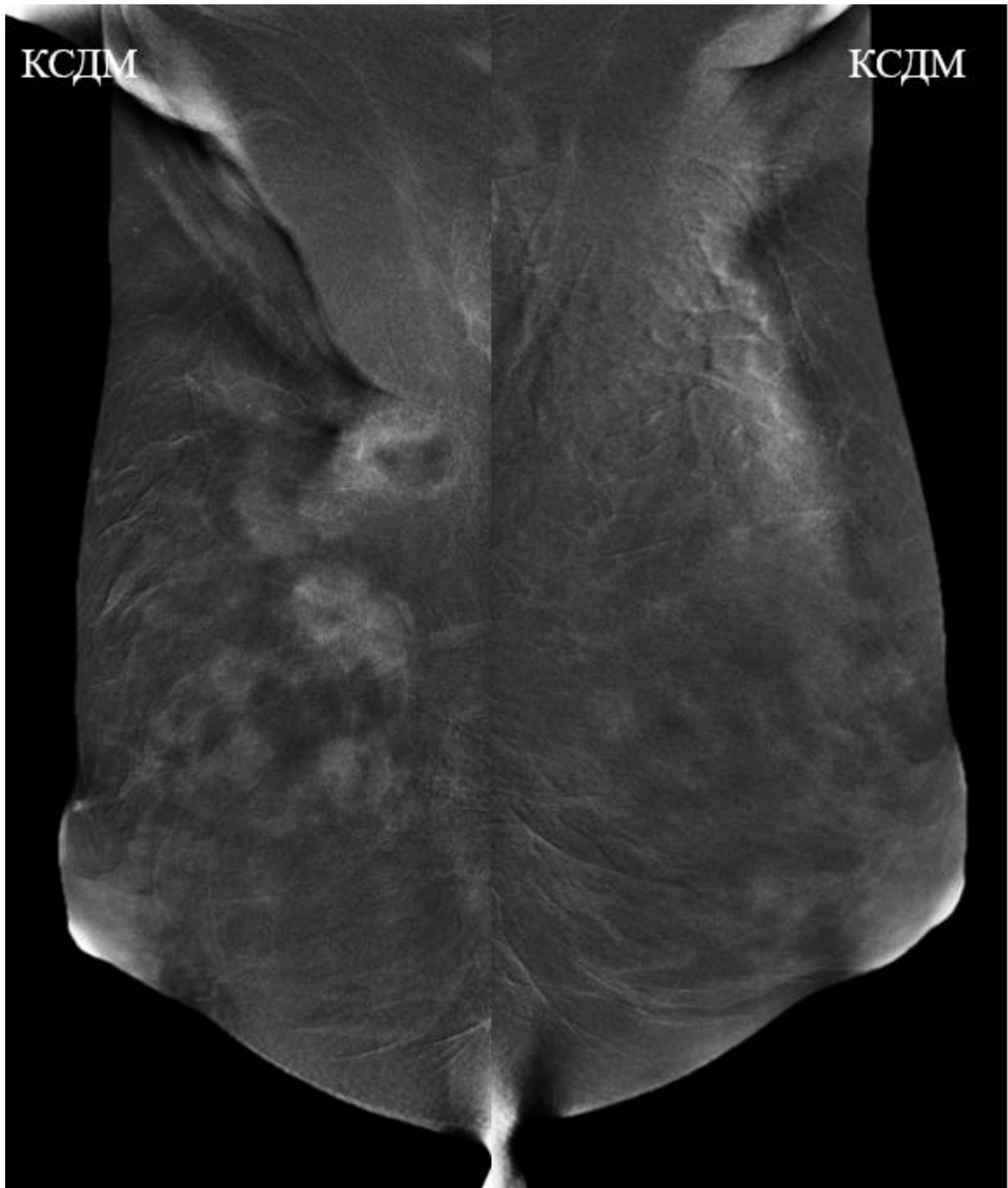


Рисунок 71 – КСДМ обеих МЖ. Во всей верхней полусфере правой железы определяются многочисленные сливающиеся узловые образования с выраженным лакунарным и неоднородной-кольцевидным типом накопления КП

**Клинический пример 13.**

Пациентка N, 67 лет, с жалобами на кровянистые выделения из правого соска.

При ЦММГ в обеих МЖ, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, отмечается умеренно выраженный фиброаденоматоз. В верхненаружном квадранте правой МЖ определяется фокус уплотнения размерами 52x39 мм, неоднородной структуры за счет многочисленных плеоморфных кальцинатов по извитым расширенным протокам. Фиброаденомы в обеих молочных железах (Рисунок 72).

При контрастном усилении (Омнипак 350, 100 мл) на маммограммах обеих молочных желез, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, отмечается умеренное фоновое накопление КП. В верхней полусфере правой молочной железы определяется опухолевый инфильтрат, с неоднородным облаковидным типом накопления КП, общими размерами 91x93 мм. В левой железе фиброаденома с умеренным зернистым типом накопления КП (Рисунок 73).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная карцинома правой молочной железы с выраженным внутрипротоковым компонентом, 93x92 мм в наибольшем измерении (Рисунок 74).

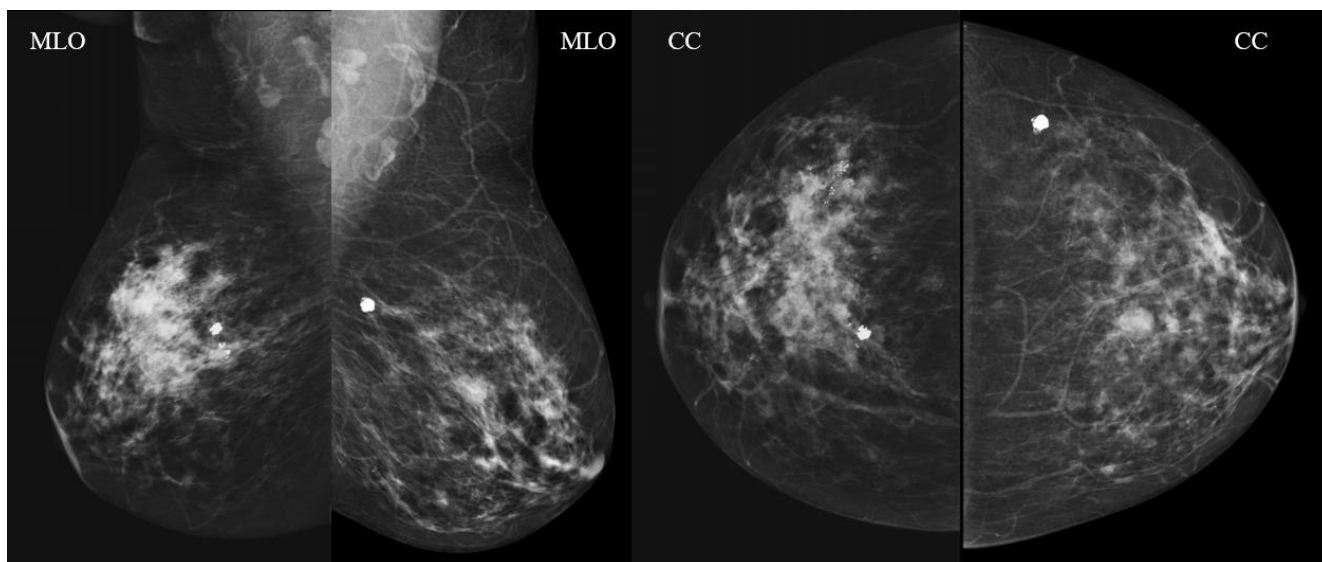


Рисунок 72 – Цифровая маммография. В верхненаружном квадранте правой МЖ фокус уплотнения неоднородной структуры за счет плеоморфных кальцинатов

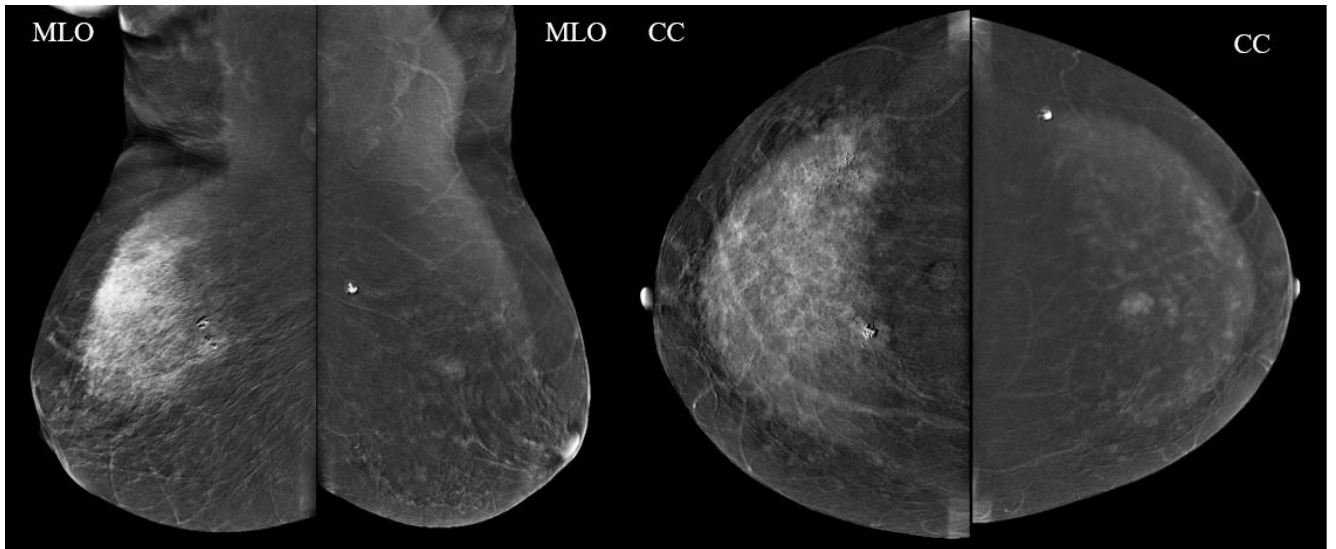


Рисунок 73 – Субтракционное изображение КСДМ. В верхней полусфере правой молочной железы определяется опухолевый инфильтрат, с выраженным облаковидным накоплением КП



Рисунок 74 – Макропрепарат правой молочной железы с кожным лоскутом. Инвазивная неспецифицированная карцинома правой молочной железы с выраженным внутрипротоковым компонентом, 93x92 мм

#### Клинический пример 14.

Пациентка N, 61 лет, с жалобами на уплотнение в правой молочной железе.

При ЦММГ, выполненной в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях в обеих МЖ, отмечается асимметрия в виде фокуса уплотнения в верхненаружном квадранте правой молочной железы, неоднородной структуры за счет плеоморфных кальцинатов, без чёткого отграничения от окружающей ткани (Рисунок 75).

При контрастном усилении (Омнипак 350, 90 мл) в верхненаружном квадранте правой молочной железы по расширенным извитым протокам определяются фокусы уплотнения с умеренным неоднородным накоплением контрастного препарата по лакунарному типу и одноузловое образование с интенсивным диффузно-сферическим типом накопления размерами 10 мм в диаметре (Рисунок 76).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная карцинома, G2, 0,9 см в наибольшем измерении и выраженным внутрипротоковым компонентом (DCIS) солидного и крибозного типов с фокусом комедонекроза (Рисунок 77).

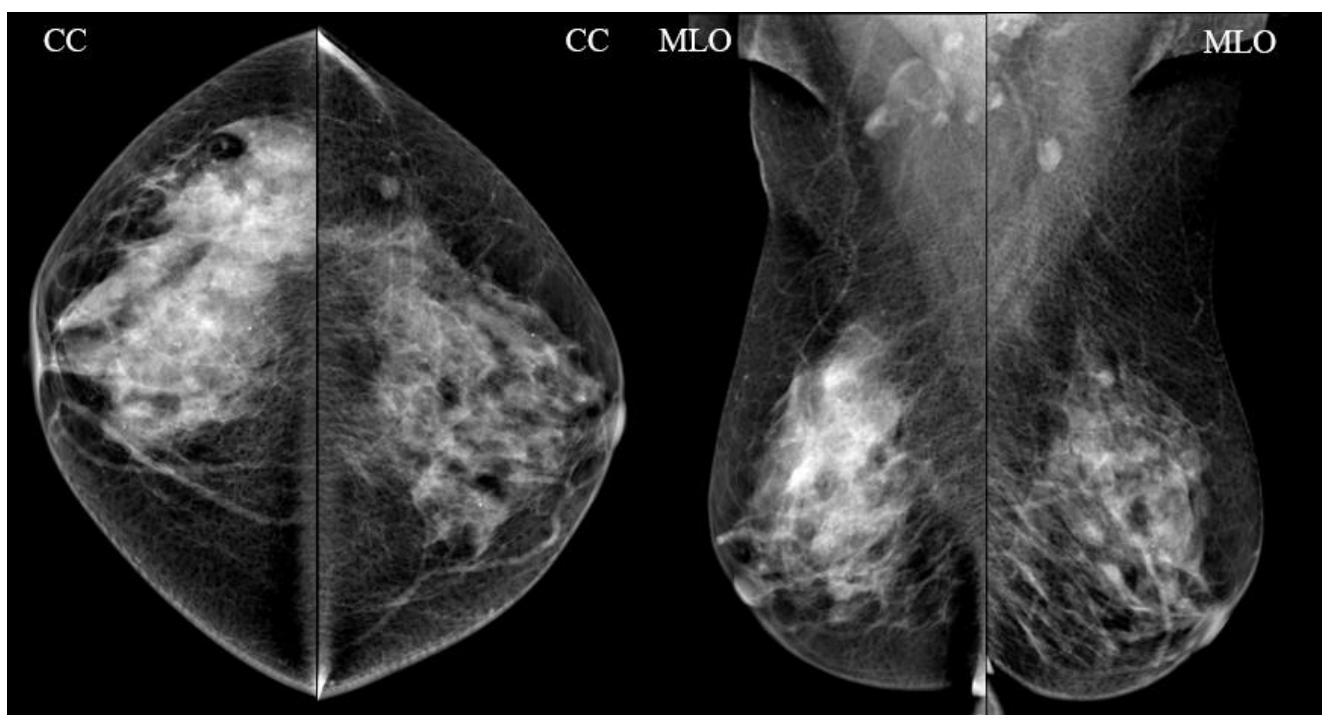


Рисунок 75 – Цифровая маммография. В верхненаружном квадранте правой МЖ асимметрия в виде фокуса уплотнения в верхненаружном квадранте правой молочной железы, неоднородной структуры за счет плеоморфных кальцинатов, без чёткого отграничения от окружающей ткани

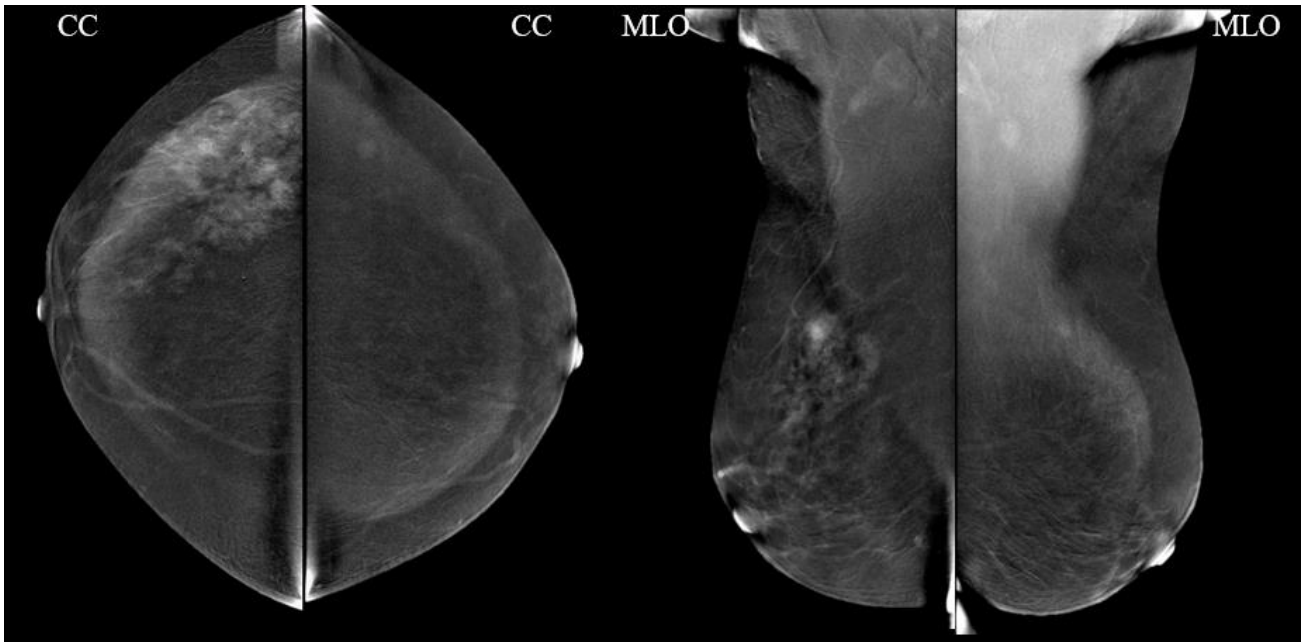


Рисунок 76 – Субтракционное изображение КСДМ. В верхненаружном квадранте правой молочной железы по расширенным извитым протокам определяются фокусы уплотнения с умеренным неоднородным накоплением КП по лакунарному типу и одно узловое образование с интенсивным диффузно-сферическим типом накопления

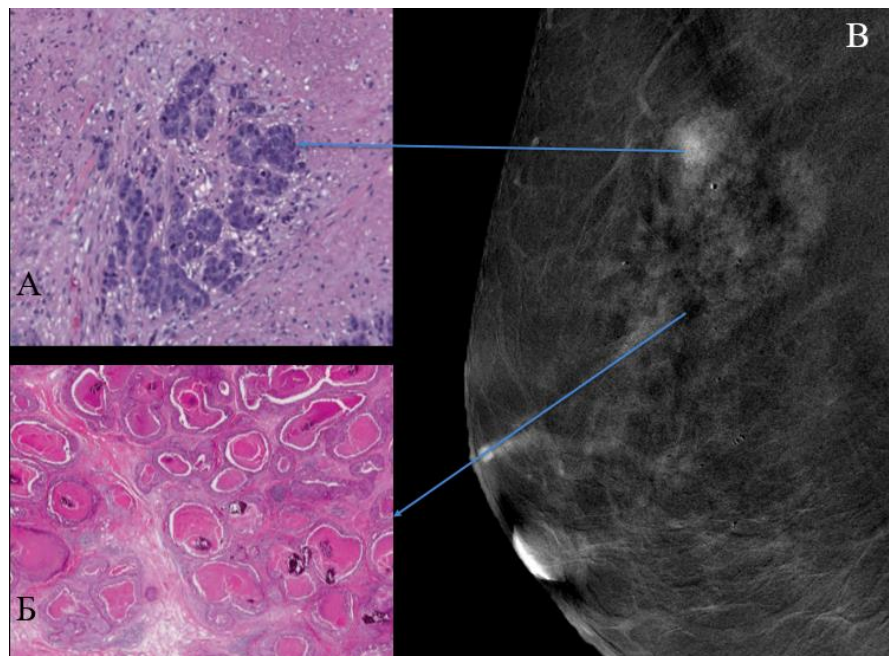


Рисунок 77 – Сравнение КСДМ и гистологических данных А – инвазивная неспецифицированная карцинома, 0,9 см в наибольшем измерении; Б – выраженный внутрипротоковый компонент; В – фрагмент субтракционного снимка КСДМ

### 3.5 Сравнительный анализ эффективности выявления рецидивов РМЖ у пациенток с органосохраняющими операциями в анамнезе с помощью КСДМ и ЦММГ

После проведения органосохраняющей операции для оценки послеоперационных изменений и диагностики рецидивов по рекомендациям необходимо выполнять билатеральную ЦММГ от 1 до 4 раз в год первые 5 лет далее 1 раз в год.

Для дифференциальной диагностики рецидивов необходимо хорошо знать все ранние и поздние послеоперационные изменения:

1) ранние (острые) постоперационные изменения:

- инородные тела;
- жировой некроз (олеогранулёмы);
- гематома;
- отёк;
- лимфокиста;

2) поздние (отсроченные):

- рубец (фиброз);
- деформация МЖ;
- дистрофические кальцинаты;
- хронический жировой некроз.

Кроме этого существуют различные виды рецидивов:

- Локальный рецидив – возникновение той же опухоли в том же органе или на месте ее хирургического иссечения или лучевого лечения.
- Регионарный рецидив – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока после оперативного иссечения или лучевого лечения.
- Локо-регионарный рецидив – возникновение той же опухоли в зоне регионарного лимфооттока и в том же органе или на месте ее хирургического иссечения или лучевого лечения.

В повседневной клинической практике диагностика и выявление рецидивов позволяет своевременно провести адекватные лечебные мероприятия.

Для оценки эффективности КСДМ и ЦММГ у пациенток с наличием инвазивного вмешательства в анамнезе сроком более 1 года было отобрано **52 человека**.

При сравнительном анализе чувствительность КСДМ (94,4 %) при выявлении рецидивов статистически значимо ( $p = 0,035$ ) превысила показатель ЦММГ (66,7 %) (Таблица 19). Специфичность и прогностическая точность положительных результатов исследуемого метода

оказались ниже результатов ЦММГ 88,2 % и 81,0 % в сравнении с 94,1 % и 85,7 %, соответственно, однако показатели были статистически незначимы ( $p = 0,39$  и  $p = 0,71$ , соответственно) Точность диагностического метода при КСДМ повысилась в сравнении с ЦММГ с 84,6 % до 90,4 % ( $p = 0,37$ ), а прогностическая точность отрицательных результатов с 84,2 % до 96,8 % ( $p = 0,086$ ) (Рисунок 78).

Таблица 19 – Диагностическая эффективность выявления рецидивов РМЖ при КСДМ и ЦММГ у пациенток с наличием инвазивного вмешательства в анамнезе (N = 52)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Показатели информативности диагностических методов, %				
	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая точность положительных результатов	Прогностическая точность отрицательных результатов
КСДМ	17	4	1	30	94,4	88,2	90,4	81,0	96,8
ЦММГ	12	2	6	32	66,7	94,1	84,6	85,7	84,2
P					<b>0,035</b>	0,39	0,37	0,71	0,086

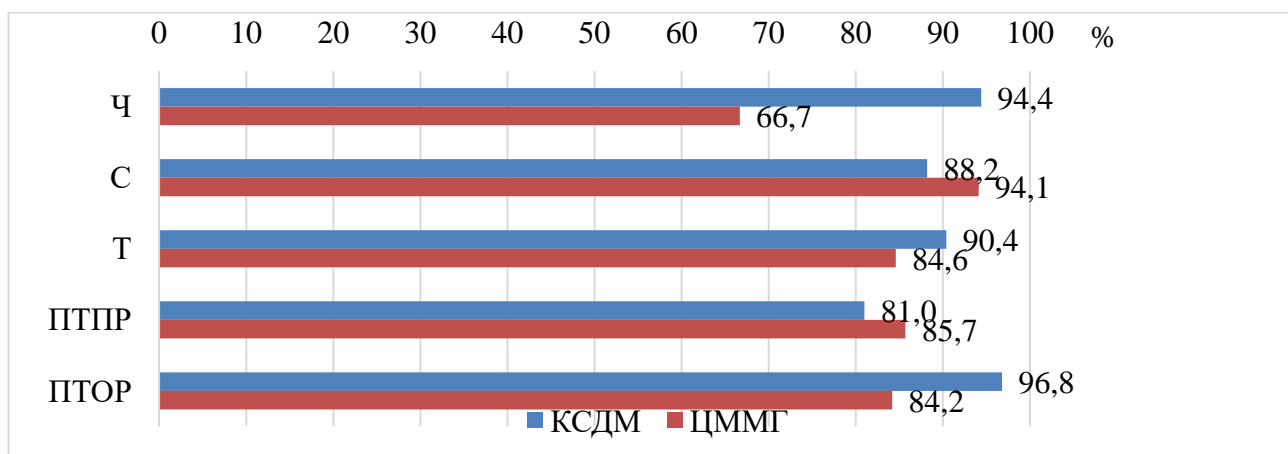


Рисунок 78 – Диагностическая эффективность выявления рецидивов РМЖ при КСДМ и ЦММГ у пациенток с наличием инвазивного вмешательства в анамнезе (N = 52)

Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности выявления рецидивов РМЖ с помощью КСДМ. Кроме этого стоит отметить, что ложноположительные заключения при ЦММГ были в ряде случаев исключены при выполнении КСДМ, в следствие отсутствия накопления КП в послеоперационных изменениях, симулирующих злокачественный процесс (Рисунок 81).



### Клинический случай 15.

Пациентка N, 66 лет. В анамнезе секторальная резекция левой молочной железы по поводу карциномы, мастопексия справа (Рисунок 79). Клинически подозрение на рецидив в левой молочной железе.

При ЦММГ обеих молочных желез, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, в области оперативных вмешательств отмечаются выраженные фиброзно-рубцовые изменения (Рисунок 80). Левая железа деформирована, сосок подтянут. В подмышечной клетчатке с обеих сторон лимфатические узлы с неизменной структурой.

При КСДМ обеих молочных желез на фоне минимального фонового накопления КП на границе наружных квадрантов ПМЖ определяется узловое образование с лучистыми нечёткими неровными контурами с выраженным облаковидным типом накопления КП. В левой молочной железе участков патологического накопления КП не выявлено (Рисунок 81).

Гистологическое заключение: метахронный билатеральный рак.



Рисунок 79 – Фото пациентки, состояние после органосохраняющей операции левой молочной железы

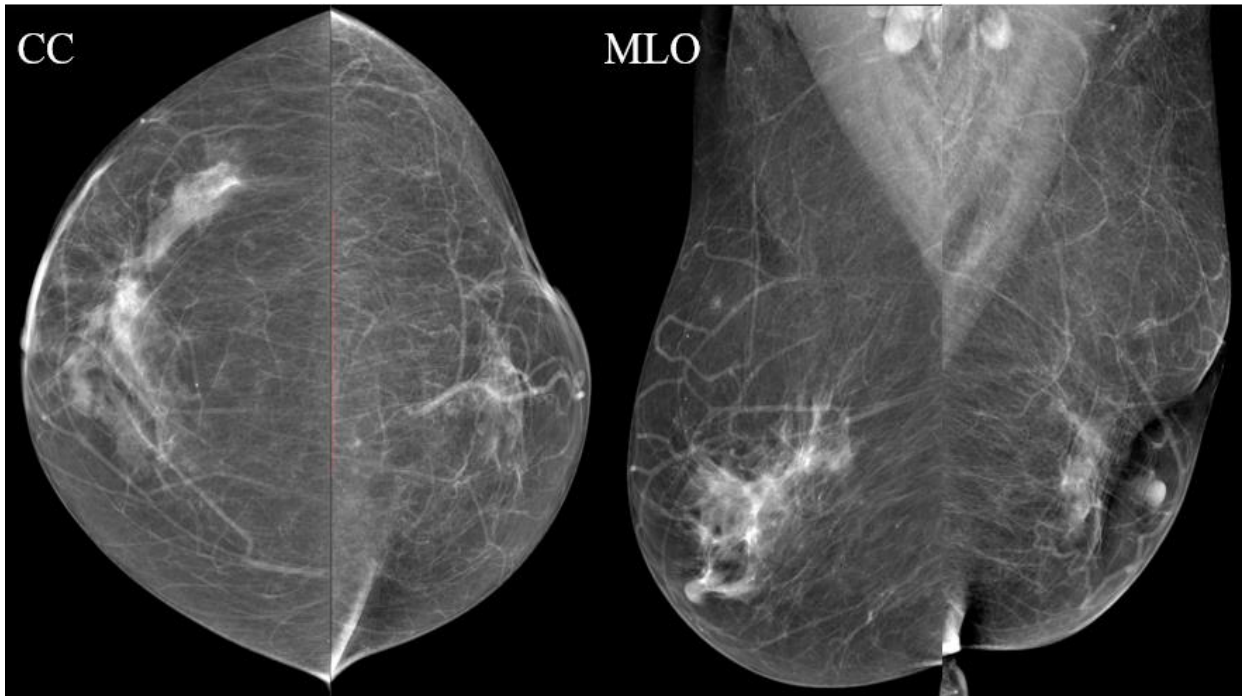


Рисунок 80 – ЦММГ, состояние после органосохраняющей операции левой молочной железы, мастопексии справа. Данных за рецидив не получено

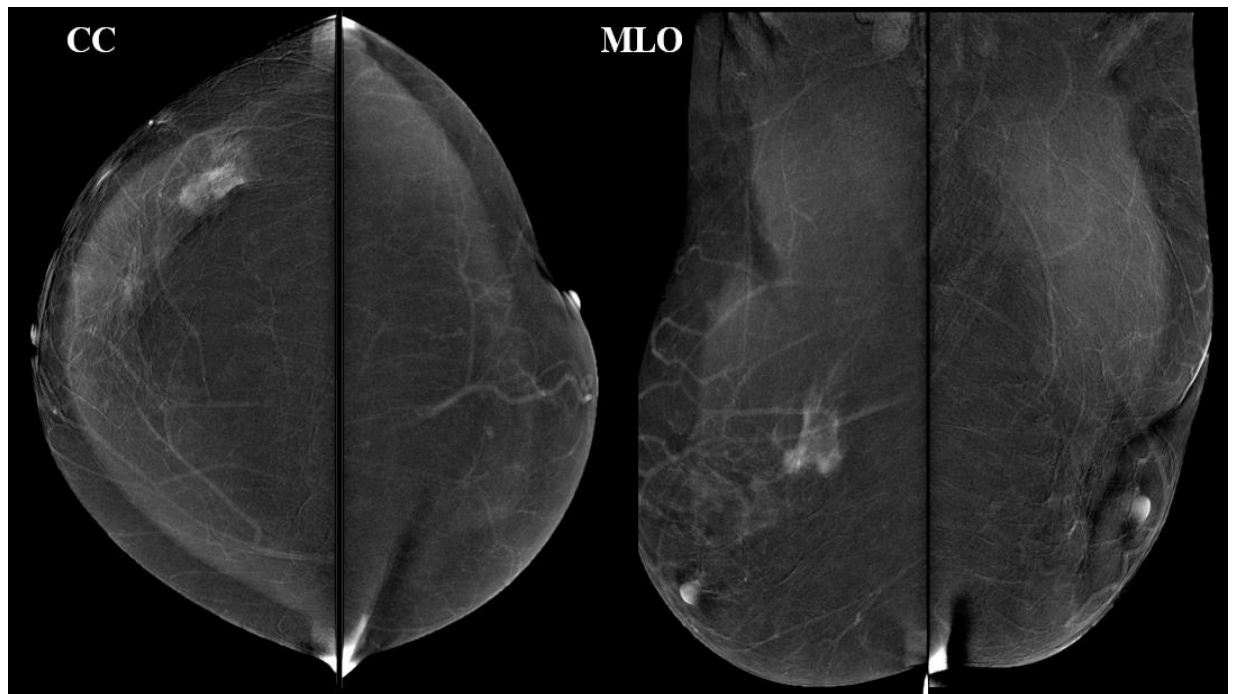


Рисунок 81 – КСДМ обеих молочных желез. Отмечается выраженное накопление контрастного препарата образованием правой МЖ по облаковидному типу

### Клинический случай 16.

Пациентка N, 71 год. В анамнезе секторальная резекция левой молочной железы по поводу карциномы. Клинически подозрение на рецидив в левой молочной железе, деформация и локальный отек кожи.

При ЦММГ левой молочной железы, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, в области оперативного вмешательства на фоне выраженных фиброзно-рубцовых изменений отмечается фокус уплотнения (Рисунок 82). Кожа над фокусом утолщена, железа деформирована.

При КСДМ на фоне умеренного фонового накопления КП на границе наружных квадрантов левой МЖ определяется фокус уплотнения со слабым накоплением КП по точечному типу, данных за рецидив не получено (Рисунок 83).

Гистологическое заключение: фокус локального фиброза. Опухолевые клетки не обнаружены.

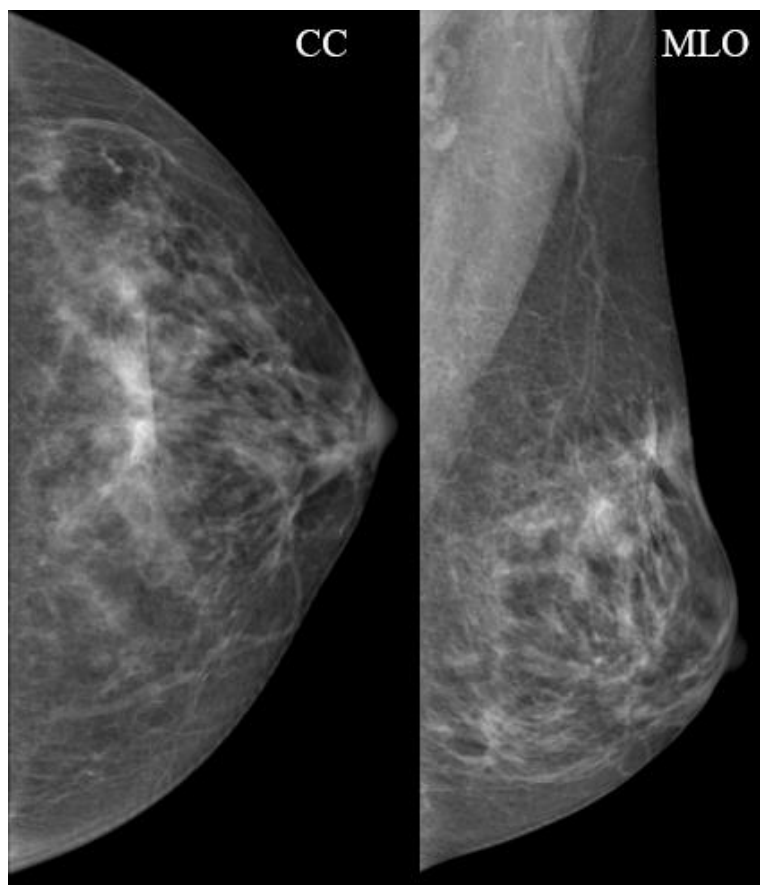


Рисунок 82 – ЦММГ левой молочной железы, состояние после органосохраняющей операции. В области оперативного вмешательства фокус уплотнения

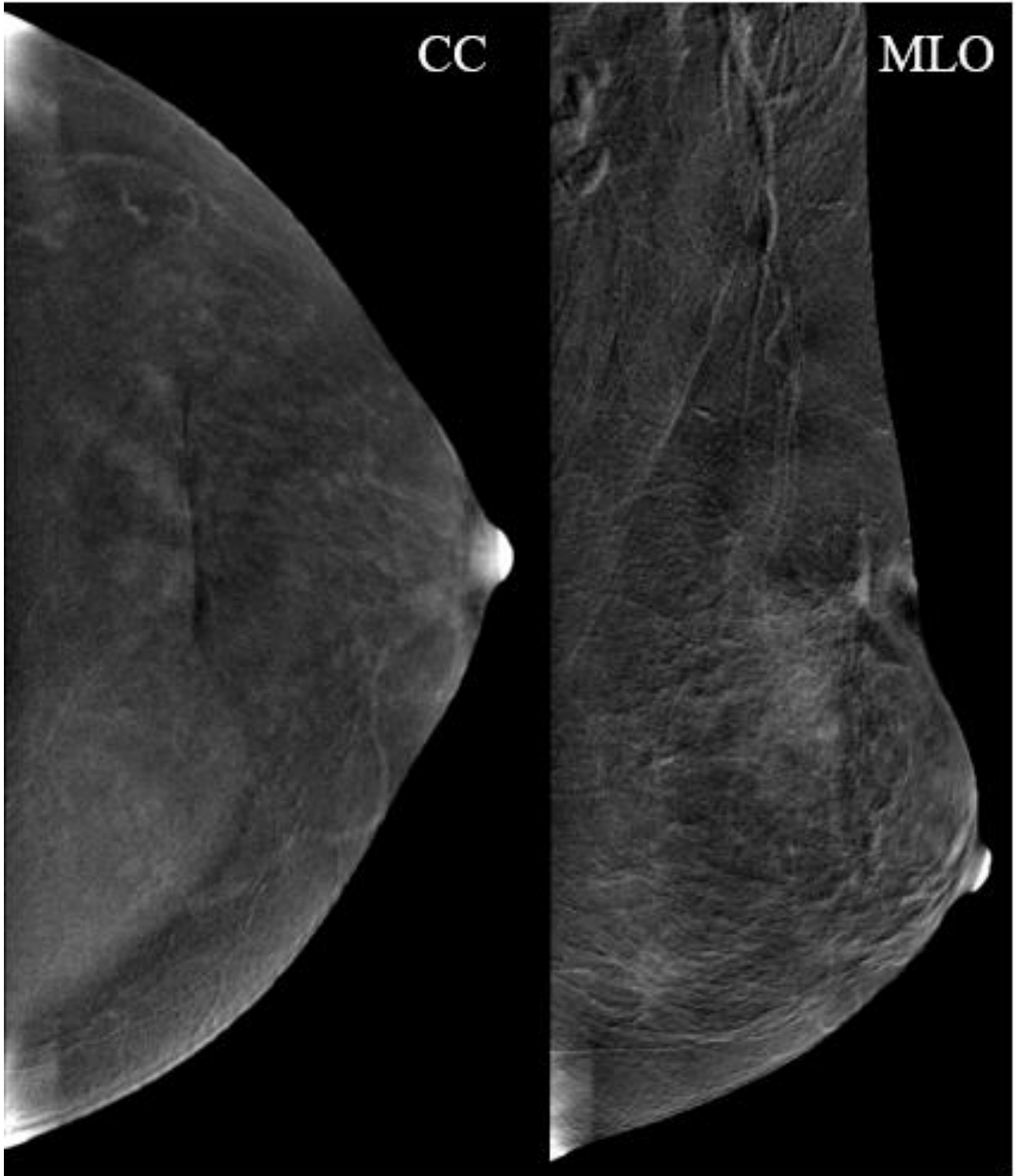


Рисунок 83 – КСДМ левой молочной железы. Отмечается слабое накопление КП  
фокусом уплотнения по точечному типу

### Клинический случай 17.

Пациентка N, 69 лет. В анамнезе секторальная резекция левой молочной железы по поводу РМЖ два года назад. Клинически подозрение на рецидив в левой молочной железе, деформация и локальный отек кожи.

При ЦММГ обеих молочных желёз, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, на фоне инволютивных изменений отмечается умеренно выраженный фиброаденоматоз диффузно распределенный по всему объему желёз. В области оперативного вмешательства на фоне фиброзно-рубцовых изменений отмечается фокус уплотнения (Рисунок 84). Сосок левой железы втянут, кожа не утолщена.

При КСДМ определяется умеренного фонового накопления КП МЖ. В левой железе на в субареолярной области определяются не менее трех сливающихся образования с нечёткими неровными контурами, с выраженным накоплением КП по лакунарному типу (Рисунок 86, 86).

Гистологическое заключение: инвазивная неспецифицированная аденокарцинома.

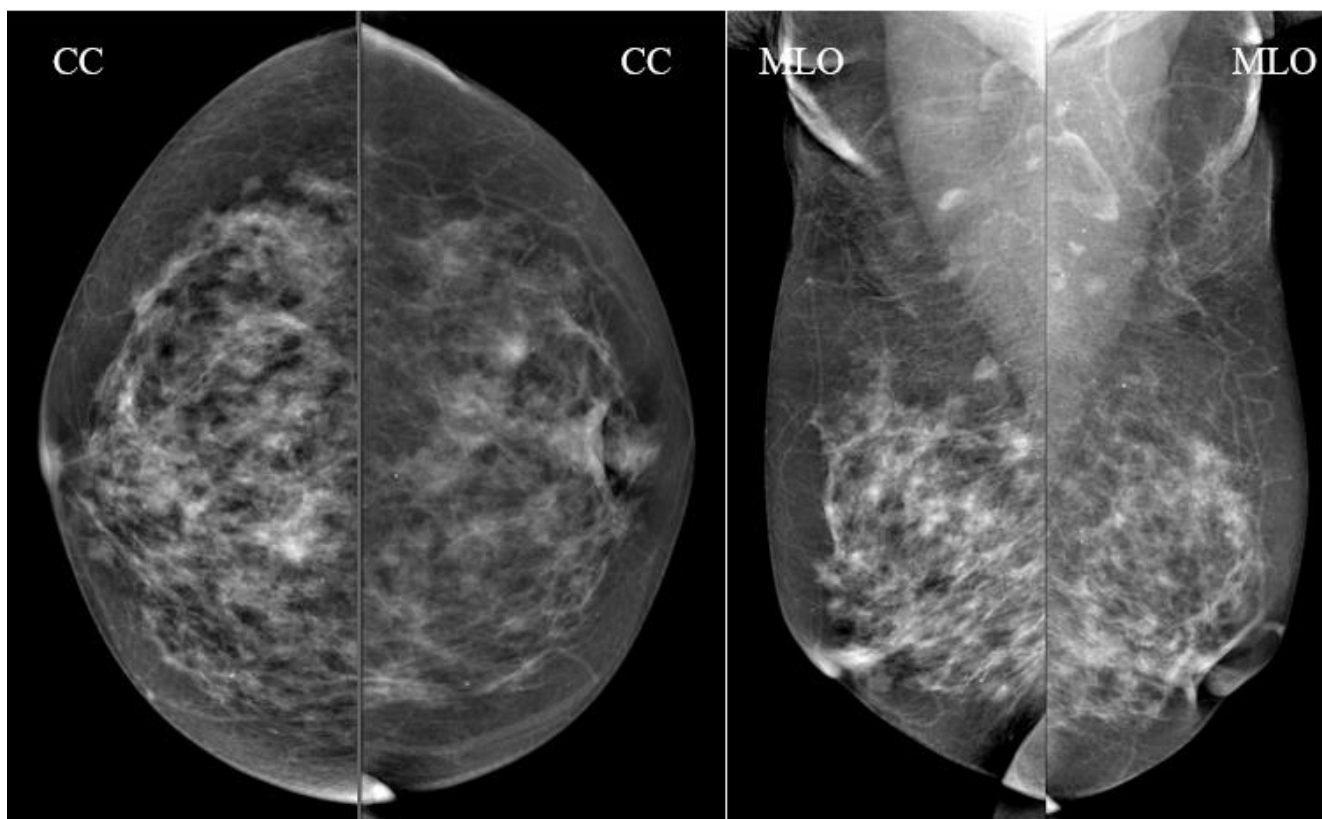


Рисунок 84 – ЦММГ, состояние после органосохраняющей операции. В области оперативного вмешательства фокус уплотнения

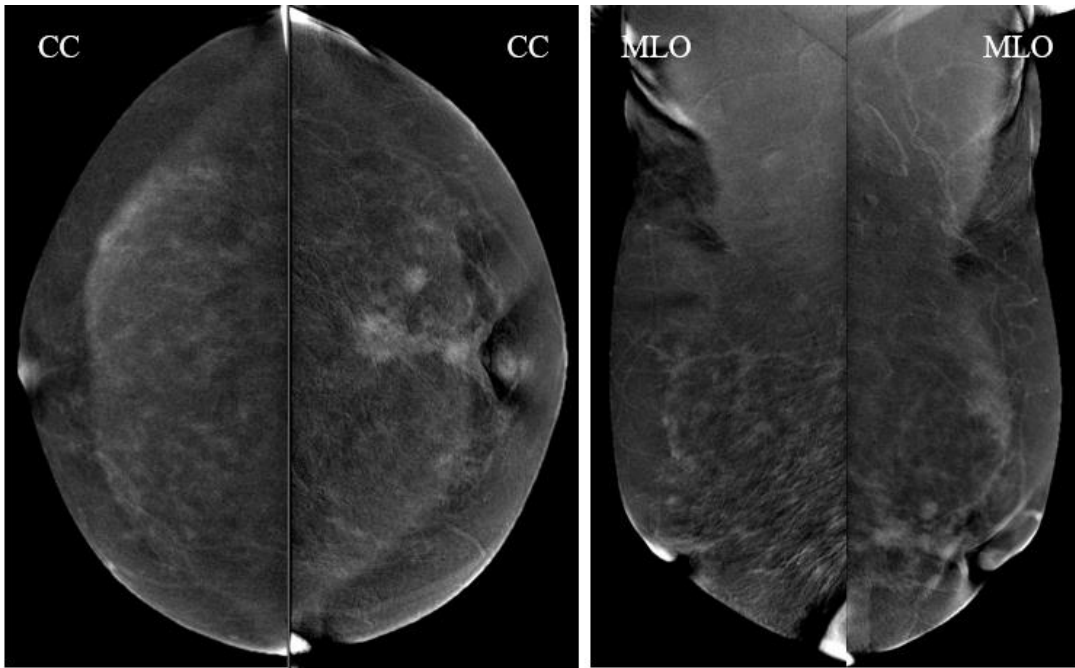


Рисунок 85 – КСДМ, субареоларно в левой железе не менее трех сливающихся образований с нечёткими неровными контурами, с выраженным накоплением КП по лакунарному типу

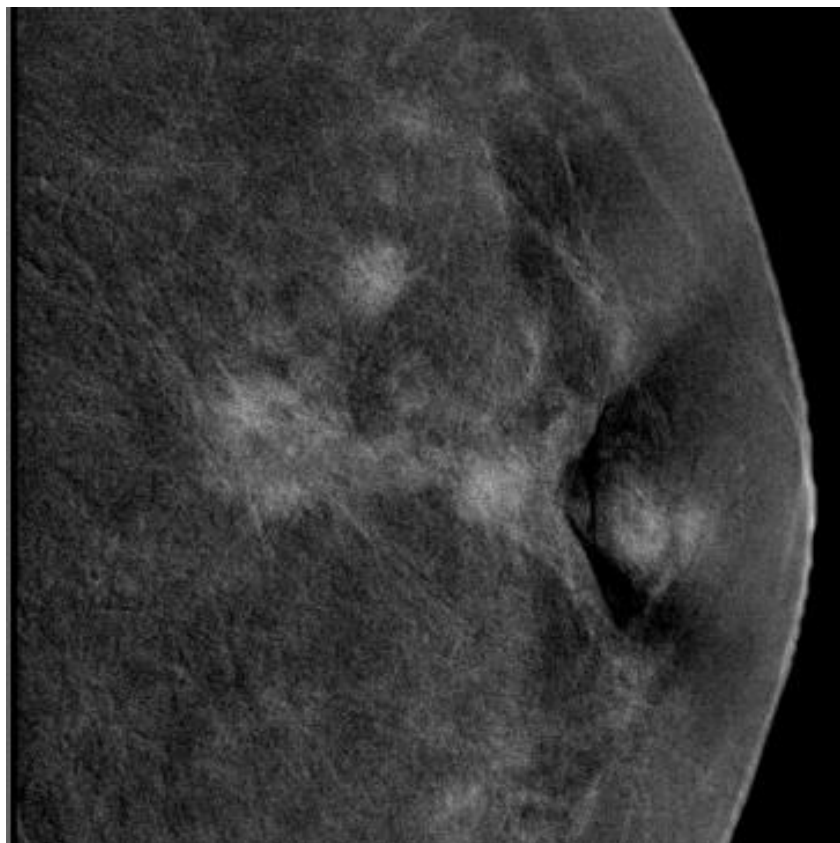


Рисунок 86 – КСДМ, рецидив ЛМЖ, СС проекция с увеличением

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении десятков лет основным методом диагностики ЗНО МЖ является ЦММГ, способная оценить симметричность МЖ, тип плотности, выявить узловые образования, фокусы нарушения архитектоники и сгруппированные кальцинаты, а также метастатически пораженные аксиллярные лимфатические узлы. Но в то же время ее эффективность в выявлении РМЖ в значительной степени зависит от соотношения рентгеновски плотных (соединительнотканый компонент и железистая ткань) и неплотных (жир) составляющих. Преимущественно эта проблема затрагивает женщин молодого репродуктивного возраста.

У данной категории женщин в структуре МЖ преобладает железистая, рентгеновски плотная ткань, которая в ряде случаев затрудняет визуализацию патологии и поэтому ЦММГ становится менее информативной. В настоящее время для диагностики образований МЖ помимо ЦММГ используют томосинтез, МРТ, УЗИ. Возможности любого из этих видов диагностики многократно увеличиваются при использовании контрастных средств. Поэтому использования КСДМ становится все более распространенным.

В нашем исследовании был проведен детальный анализ диагностической эффективности выявления злокачественных образований МЖ при помощи КСДМ у пациенток различной рентгеновской плотности, в различных возрастных группах, при выявлении особых форм РМЖ (минимальная, МЦ и МФ), а также у послеоперационных пациенток. При сравнительном анализе КСДМ и ЦММГ оказалось, что практически во всех группах, за исключением женщин с низкой рентгеновской плотностью, чувствительность исследуемого метода статистически значимо превысила показатели стандартной маммографии (Рисунок 87), что соответствует высказываниям зарубежных авторов о влиянии рентгеновской плотности МЖ на чувствительность КСДМ и ЦММГ [43, 70, 118].

При анализе специфичности КСДМ статистически значимое увеличение показателя было получено только у пациенток 40 лет и старше, а также в общей группе пациенток (Рисунок 88).

Дифференциальная диагностика воспалительных изменений и РМЖ остается сложной и неоднозначной. Ошибки диагностики при воспалительных заболеваниях МЖ не редкость, ввиду схожих маммографических признаков, особенно при неинфекционных формах мастита (идиопатический гранулематозный, саркоидоз и др.), которые практически резистентны к проводимой стандартной терапии инфекционных маститов. Так и в случае КСДМ, выраженное неоднородное накопление КП может приводить к ЛП заключениям. Однако дополнительная

информация об отсутствии сгруппированных злокачественных кальцинатов может быть косвенным признаком доброкачественных изменений. Поэтому гистологическая верификация с проведением трепан-биопсии проводится в большинстве случаев после неэффективного антибактериального и симптоматического лечения.

Несмотря на превосходную чувствительность КСДМ в диагностике многоочаговых форм РМЖ, специфичность метода оказалась ниже показателя ЦММГ, что связано с гипердиагностикой при выявлении дополнительных васкуляризированных образований при наличии одного очевидного злокачественного узла. Данная проблема может быть решена использованием дополнительных методов диагностики, например, таких как маммосцинтиграфия.

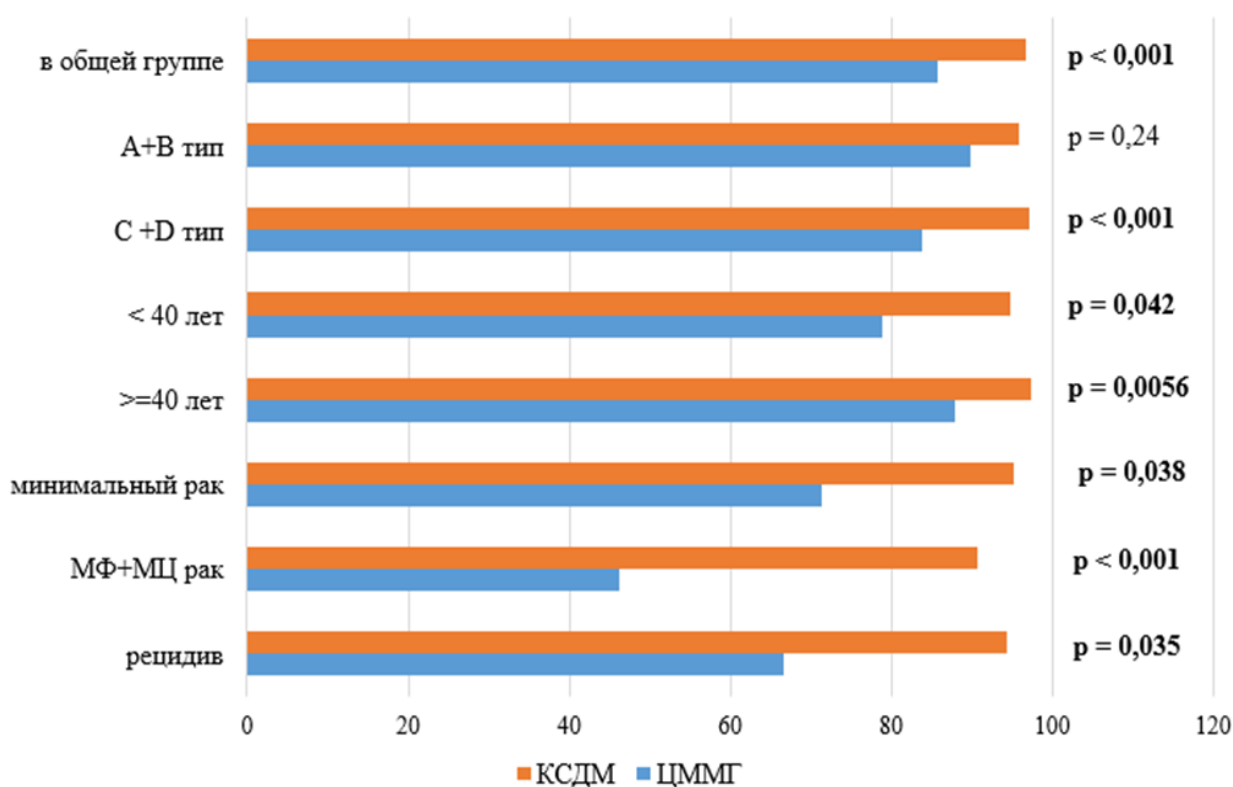


Рисунок 87 – Сравнительный анализ чувствительности КСДМ и ЦММГ у пациенток различных групп



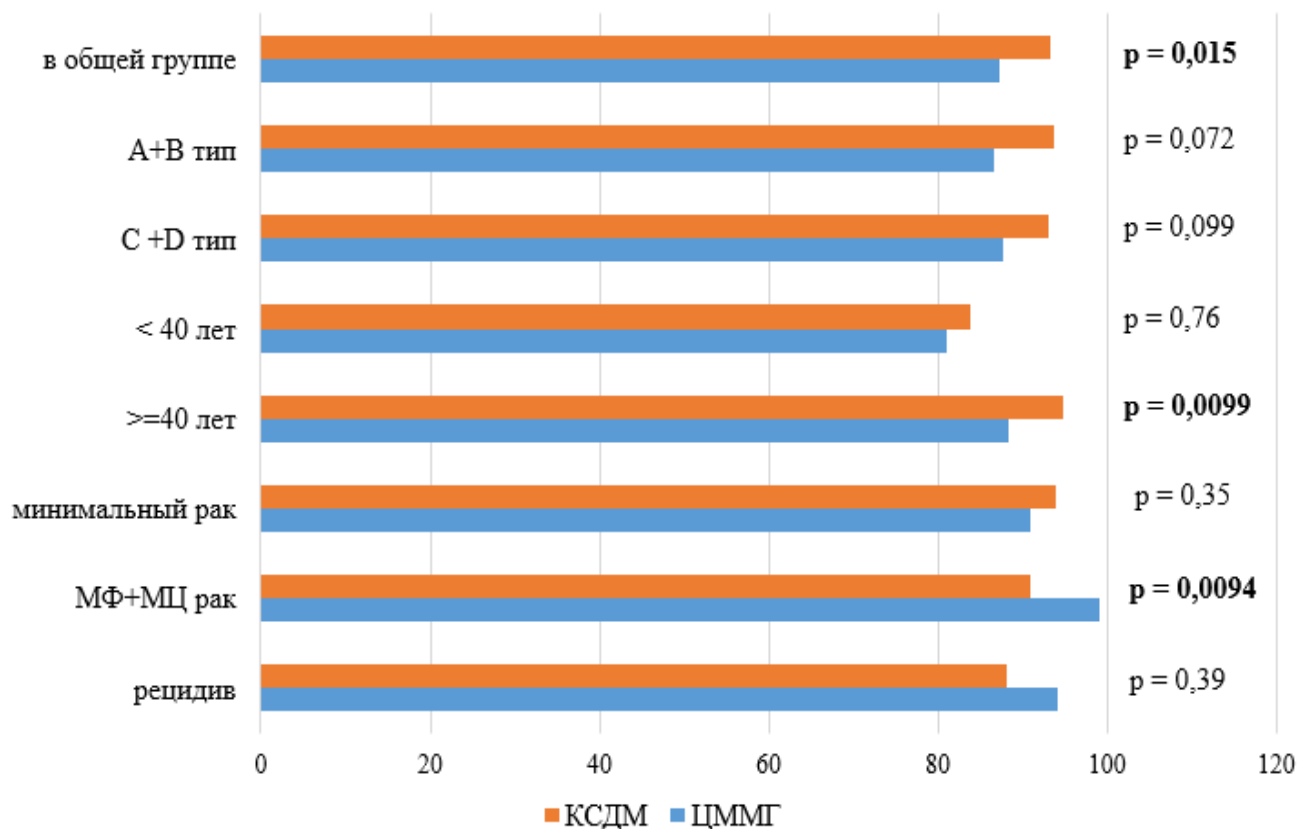


Рисунок 88 – Сравнительный анализ специфичности КСДМ и ЦММГ у пациенток различных групп

Кроме этого меньшая специфичность КСДМ в сравнении с ЦММГ оказалась при диагностике рецидивов у группы пациенток с органосохраняющими операциями в анамнезе, что связано с нередким накоплением КП фиброзно-рубцовыми и другими послеоперационными изменениями даже спустя 1 год. Однако стоит отметить, что данный показатель статистически не значим ( $p = 0,39$ ).

При оценке предоперационного стадирования РМЖ КСДМ показала себя как точная методика, размеры при исследовании оказались близкими к патоморфологическим ( $p = 0,052$ ). Данные результаты говорят о том, что эту методику можно активно использовать для оценки распространенности первичного очага.

Оценив полученные нами результаты был предложен алгоритм рентгеновской диагностики женщин с подозрением на злокачественный процесс МЖ с использованием КСДМ (Рисунок 89). В соответствии с нашим алгоритмом всем пациенткам до 40 лет с подозрением на РМЖ и пациенткам с органосохраняющими операциями МЖ целесообразно использовать КСДМ вместо ЦММГ для лучшей визуализации образований на фоне высокой рентгеновской плотности

МЖ и рубцовых изменений архитектоники железы после операции. Если у пациенток после 40 лет есть маммографический архив со сведениями о высокой рентгеновской плотности МЖ (С и D типы), то им также рекомендуется первично выполнять КСДМ. Выполнение КСДМ вторым этапом допустимо при постановке 4a категории по BI-RADS (низкий уровень подозрений на злокачественность, от 2 % до 10 %) по результатам выполненной ЦММГ.

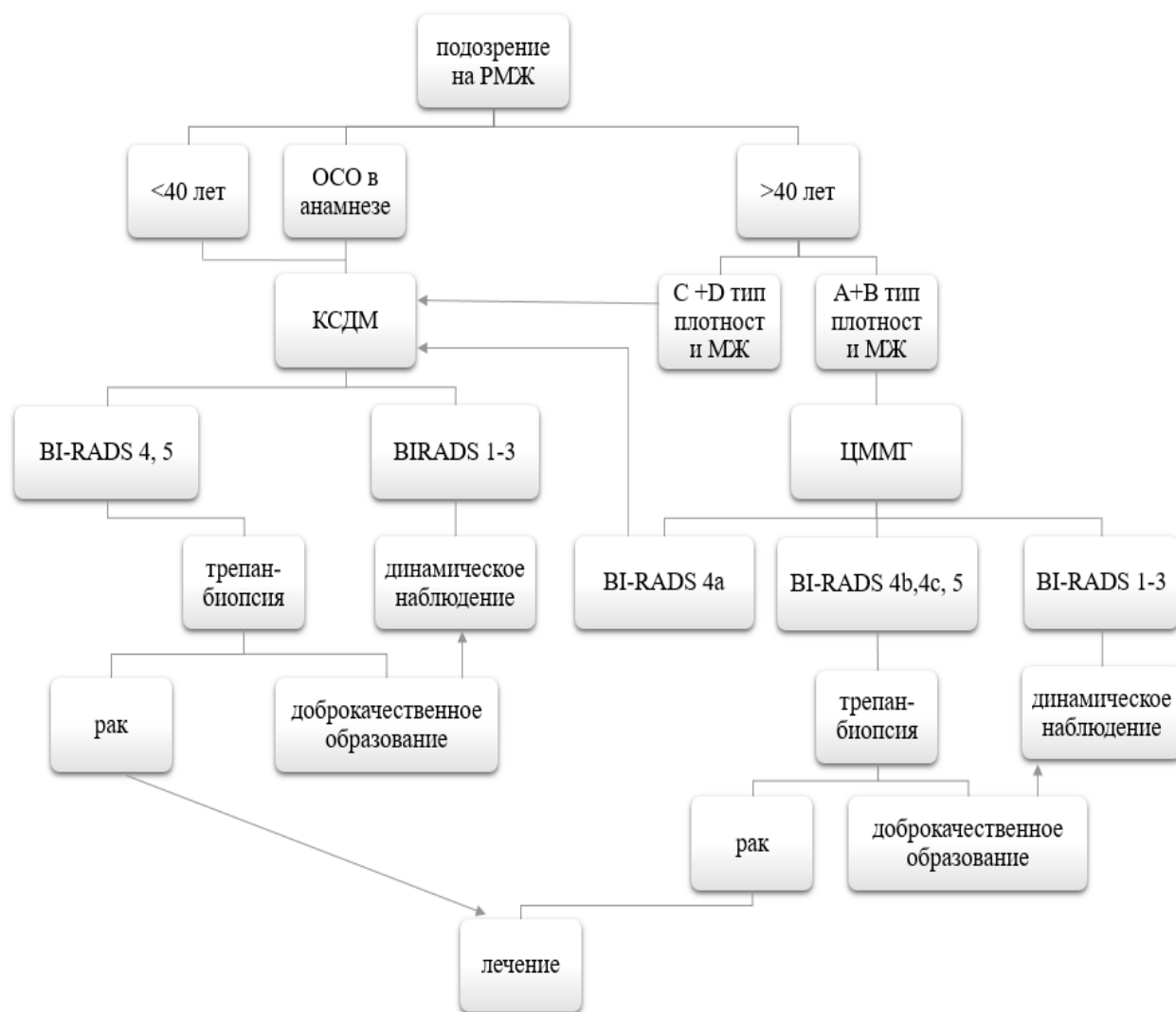


Рисунок 89 – Алгоритм рентгеновской диагностики женщин с подозрением на злокачественный процесс МЖ

Результаты данного исследования убедительно показали необходимость более широкого внедрения КСДМ в практику с целью улучшения качества ранней диагностики РМЖ.

В проведенном нами исследовании чувствительность КСДМ при диагностике РМЖ составила 96,8 %, и достоверно ( $p < 0,001$ ) превысила возможности ЦММГ (85,7 %). Более того,

анализ показателей прогностической точности отрицательного и положительного результатов также подтвердил эффективность применения КСДМ при диагностике РМЖ. Полученные нами результаты указывают на существенное (до 98,1 %) увеличение прогностической точности отрицательных результатов при использовании КСДМ для выявления РМЖ и прогностической точности положительных результатов до 98,1 %, по сравнению с исследованием ЦММГ – 91,9 % и 78,6 % соответственно.

Кроме того, неоспоримы преимущества КСДМ по сравнению с другими методами визуализации МЖ, такие как:

1. высокая точность, информативность и достоверность – благодаря использованию КП, что позволяет более точно определить стадию заболевания, многоочаговое и контралатеральное поражение у женщин любого возраста, даже на фоне высокой рентгеновской плотности;
2. небольшая длительность исследования (до 10 минут) и простота выполнения – позволяет снизить тревожность пациенток благодаря сокращению времени, необходимого для получения результатов исследования;
3. изображения могут легко и быстро интерпретированы врачами-рентгенологами, кроме этого они доступны и понятны для онкологов, маммологов и хирургов.
4. так как исследование включает в себя низкодозовое изображение равное ЦММГ и субтракционный функциональный снимок, сопоставление анатомических находок (кальцинатов, фокусов нарушения архитектоники) и васкуляризации данных участков не составляет труда.

Включение КСДМ в алгоритм исследования пациенток с подозрением на РМЖ позволяет значительно улучшить эффективность выявления рака. Использование КСДМ существенно повышает прогностическую точность отрицательных результатов диагностики РМЖ, в первую очередь у женщин с высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (98,2 %) и у молодых женщин (93,9 %). КСДМ практически не увеличивает время исследования, позволяет получить важную дополнительную информацию, которую легко интерпретировать.

С учетом результатов нашего исследования можно заключить, что необходимость использования КСДМ в выявлении РМЖ необходима, так как она обладает высокой эффективностью при дифференциальной диагностике образований в МЖ, в предоперационном периоде для точного стадирования онкологического процесса, а также в послеоперационном периоде для своевременного обнаружения рецидивов РМЖ.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана КСДМ семиотика злокачественных и доброкачественных образований молочной железы на основе типа накопления контрастного препарата опухолью. Оценка типа накопления при КСДМ повышает эффективность метода по сравнению с оценкой только интенсивности накопления: чувствительность с 91,6 % до 96,8 % ( $p = 0,05$ ), специфичность с 89,1 % до 93,3 % ( $p = 0,07$ ), точность с 90,0 % до 94,5 % ( $p = 0,01$ ).
2. Доказано, что диагностические показатели КСДМ статистически значимо превышают возможности ЦММГ: чувствительность – 96,8 % против 85,7 % ( $p < 0,001$ ), специфичность – 93,3 % против 87,3 % ( $p = 0,015$ ), и общая точность – 94,5 % против 86,8 % ( $p < 0,001$ ). Прогностическая точность положительных результатов при КСДМ составила 88,7 %, при ЦММГ – 78,6 % ( $p = 0,012$ ), прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ – 98,1 %, при ЦММГ – 91,9 % ( $p < 0,001$ ).
3. Выявлено, что точность КСДМ превышает точность ЦММГ как у женщин с плотной тканью молочной железы (С+D тип) 94,6 % в сравнении с 86,3 % ( $p < 0,001$ ), так и у женщин с низкой плотностью тканей молочной железы (А+В) 94,4 % в сравнении с 87,6 % ( $p=0,032$ ).
4. Чувствительность выявления минимальной (95,2 %) формы, мультифокального/ мультицентричного процесса (90,7 %) РМЖ методом КСДМ статистически значимо больше чувствительности ЦММГ – 71,4 % и 46,3 % ( $p = 0,038$ ,  $p < 0,001$ ).
5. КСДМ является более точным методом предоперационного стадирования по сравнению с ЦММГ (различия в сравнении с гистологическими размерами статистически не значимы,  $p > 0,05$ ).
6. Дополнительная информация, полученная после проведения КСДМ, в 10,3 % случаев привела к уменьшению объема хирургического вмешательства и в 26,8 % – к увеличению.
7. Установлено, что КСДМ обладает большей чувствительностью в выявлении рецидива РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения в сравнении с ЦММГ (94,4 % и 66,7 %, соответственно,  $p = 0,035$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для улучшения диагностики образований молочной железы при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии следует учитывать типы накопления контрастного препарата.
- При подозрении на рак молочной железы у пациенток до 40 лет и у пациенток после 40 лет с высокой рентгеновской плотностью (С и D типы по ACR) тканей молочных желез предпочтительно выполнять контрастную спектральную двухэнергетическую маммографию вместо цифровой маммографии.
- Пациенткам после органосохраняющих вмешательств на молочные железы в анамнезе сроком более 1 года для исключения рецидива целесообразно выполнять контрастную спектральную двухэнергетическую маммографию вместо цифровой маммографии ежегодно.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стремительное развитие современных технологий в медицине привело к созданию новых диагностических аппаратов, объединяющих анатомические и функциональные способы визуализации патологических изменений. Одним из таких методов является контрастная спектральная двухэнергетическая маммография. На основе полученных нами результатов можно говорить о том, что применение данной методики с использованием йодсодержащих контрастных препаратов и принципа двухэнергетичности, позволяет существенно увеличить точность диагностики РМЖ и степени распространённости злокачественного процесса.

Перспективным в настоящее время направлением является использование КСДМ в оценке ответа опухоли на проведение неоадьювантного лечения, способное оценить не только динамику размеров, но и степень васкуляризации вне зависимости от рентгеновской плотности тканей молочной железы.

С приобретением аппаратов последнего поколения станет возможным выполнение стереотаксической биопсии васкуляризированных образований подозрительных на злокачественный процесс, не визуализируемые другими методами, что станет более удобной и быстрой альтернативой МР-навигации.

Кроме этого субтракционные изображения более понятны и просты для машинного обучения, и в перспективе могут привести к активному использованию искусственного интеллекта, а также бурному развитию радиогеномики РМЖ.

Результаты проведенной работы позволяют рекомендовать более активное применение контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в медицинских учреждениях онкологического профиля.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДА – дисперсный анализ
- ДИ – доверительный интервал
- ДКСМ – динамическая контрастная маммография
- ЗНО – злокачественное новообразование
- ИО – истинноотрицательные
- ИП – истинноположительные
- ИЧР – индекс человеческого развития
- КВП – Пиковое напряжение в киловольтах
- КП – контрастный препарата
- КСДМ – контрастная спектральная двухэнергетическая
- кэВ – кило электрон вольт
- ЛО – ложноотрицательные
- ЛП – ложноположительные
- МГ – маммограмма
- МЖ – молочная железа
- ММГ – рентгеновская маммография
- МРТ с ДКУ – магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением
- МСГ – маммосцинтиграфия
- МЦ – мультицентричность
- РМЖ – рак молочной железы
- ТС – томосинтез
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦММГ – цифровая маммография
- ACR – Американская коллегия радиологов
- BI-RADS – система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы
- СС – краниокаудальная проекция
- MLO – медиолатеральная проекция
- MPS – malignancy potential score, индекс потенциала злокачественности динамическим контрастным усилением

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021: Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С50. Возрастная группа: взрослые. Справочно-информационное издание / В. Ф. Семиглазов, В. И. Апанасевич, Н. С. Бесова. – Москва: Издательский дом "АБВ-пресс", 2021. – 173 с. – ISBN 978-5-6044613-3-4.
2. Гатуева, Ф. С. Наследственная форма рака молочной железы: современное состояние проблемы / Ф. С. Гатуева, Л. Н. Любченко, С. Е. Малыгин // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – №1. – С. 103-111.
3. Жолдыбай, Ж. Ж. Контрастная спектральная маммография / Ж. Ж. Жолдыбай, Ж. К. Жакенова, Г. Д. Касымбекова Н. И. Иноземцева, А. Панина // Онкология и радиология Казахстана. – 2016. – Т. 41. – №3. – С. 159-161.
4. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / В. М. Мерабишвили // под ред. проф. А. М. Беляева, проф. А. М. Щербакова. – СПб: Типография ООО «Де'Либре», 2020. – 236 с.
5. Оксанчук, Е. А. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) в диагностике непальпируемых образований молочной железы с высокой плотностью тканей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13, 14.01.12 / Оксанчук Елена Александровна. – Москва, 2017. – 144 с.
6. Оксанчук, Е. А. Диагностические возможности МРТ и двухэнергетической спектральной контрастной маммографии при высокой плотности молочных желез / Е. А. Оксанчук, Е. А. Оксанчук, Е. В. Меских, А. Ю. Колесник, Н. В. Нуднов // Медицинская визуализация. – 2017. – №3. – С.126-132.
7. Рожкова, Н. И. Контрастная двухэнергетическая спектральная маммография / Н. И. Рожкова, И. И. Бурдин, С. Б. Запирова, М. Л. Мазо, С. П. Прокопенко, О. Э. Якобс // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т.2. – № 4. – С.82-87.
8. Рожкова, Н. И. Маммологический скрининг / Н. И. Рожкова // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи». – Москва, 2010 – С. 10.
9. Рожкова, Н. И. Современные технологии в цифровой маммологической клинике / Н. И. Рожкова, Г. П. Кочетова, Е. В. Меских, И. А. Селиверстова, Т. С. Белле // Медицинская визуализация – 2012. – №1. – С. 68 -75.



10. Семиглазов, В. В. Диагностика и лечение рака молочной железы *in situ*. Клинические рекомендации российского общества онкомамологов / В. В. Семиглазов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – №. 13. – С. 41-56.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: Типография ООО «Компания полиграфмастер», 2021. – 239 с.
12. Ульянова, Р. Х. Дифференциальная диагностика патологии молочной железы с помощью типов накопления контрастного препарата при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии / Р. Х. Ульянова, А. В. Чёрная, П. В. Криворотько, С. Н. Новиков, С. В. Канаев, А. С. Артемьева, Л. Н. Шевкунов, С. А. Тятков, В. В. Данилов // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – №3. – С. 252-261.
13. Хижа, В. В. Динамическое наблюдение и оценка 5-летней выживаемости у пациентов с диагнозом рак молочной железы в Санкт-Петербурге в 1994-2013 / В. В. Хижа, Ю. П. Юркова, К. Н. Мовчан Н. С. Романенков, К. Е. Чернов, К. И. Русакевич, В. В. Хижа // Research'n Practical Medicine Journal. – 2019. – Т. 2. – №6. – С. 280.
14. Чёрная, А. В. Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике мультицентричного рака молочной железы / А. В. Чёрная, Р. Х. Ульянова, П. В. Криворотько, А. С. Артемьева, С. С. Багненко, Е. К. Жильцова, С. Н. Новиков, В. В. Данилов, П. И. Крживицкий, В. Ф. Семиглазов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т.17. – № 4. – С. 20-28.
15. Чёрная, А. В. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (CESM) / А. В. Чёрная, Р. Х. Ульянова, С. Н. Новиков, П. В. Криворотько, В. В. Данилов // Медицинская визуализация. – 2019. – № 2 – С. 49-61.
16. Чёрная, А. В. Маммография и маммосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в диагностике мультицентричного рака молочной железы / А. В. Черная, С. В. Канаев, С. Н. Новиков П. И. Крживицкий, П. В. Криворотько, А. С. Артемьева, Н. С. Попова, Е. А. Бусько, Т. А. Шумакова, В. О. Башлык // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 6. – С. 876-881.
17. Чёрная, А. В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  при выявлении минимального рака молочной железы / А. В. Черная, С. В. Канаев, С. Н. Новиков, Крживицкий, П. В. Криворотько, Е. А. Бусько // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 2. – С. 274-280.
18. Чёрная, А. В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  при выявлении минимального рака молочной железы / А. В. Черная, С. Н. Новиков,

С. В. Канаев, П. В. Криворотько, П. И. Крживицкий, Е. А. Бусько, А. В. Мищенко // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 3(8). – С. 52.

19. Чёрная, А. В. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с <sup>99m</sup>-метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы / А. В. Черная, П. И. Крживицкий, Е. А. Бусько, П. В. Криворотько, А. С. Артемьева, Н. С. Попова, В. В. Данилов, В. Ф. Семиглазов, С. Н. Новиков, С. В. Канаев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 12-22.

20. Чёрная, А. В. Способ дифференциальной диагностики патологических изменений молочной железы / А. В. Чёрная, Р. Х. Ульянова, А. В. Мищенко, П. В. Криворотько, В. В. Данилов // Патент на изобретение RU 2721887 Бюл. 5 от 25.05.2020.

21. Эрштейн, М. А. Скрининг РМЖ: история и реалии // М. А. Эрштейн, Е. В. Меских, А. Ю. Колесник, Е. А. Оксанчук // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 64-85.

22. Ackerman, L. V. Breast lesions examined by digital angiography. Work in progress / L. V. Ackerman, A. C. Watt, P. Shetty, M. J. Flynn, M. Burke, A. Kambouris, G. Fine, S. Wilderman // Breast Radiology. – 1985. – Vol. 155 – P. 65–8.

23. Ahsberg, K. Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions-a feasibility study / K. Ahsberg, A. Gardfjell, E. Nimeus, R. Rasmussen, C. Behmer, S. Zackrisson, L. Ryden // World J Surg Oncol. – 2020. – Vol. 18. – №1. – P. 100.

24. Ainakulova, A. S. Contrast-enhanced spectral mammography without and with a delayed image for diagnosing malignancy among mass lesions in dense breast / A. S. Ainakulova, Z. Z. Zholdybay, D. R. Kaidarova, N. I. Inozemtceva, M. O. Gabdullina, Z. K. Zhakenova, A. S. Panina, D. K. Toleshbayev, J. M. Amankulov // Contemp Oncol – 2021. – Vol. 25. – P. 17-22.

25. Aja, M. T. Utility of spectral mammography with contrast enhancement in the diagnosis of breast disease / M. T. Aja, M. Rodriguez, S. A. Hernandez, P. N. Santana, G. S. Lopez, G. Porcel de Peralta, J. Antela-Lopez, P. Munoz Grana, V. Vega // Paper presented at ECR – Vienna – 2014.

26. American College of Radiology, Committee on Drugs and Contrast Media Manual on Contrast Media. Reston, VA: American College of Radiology. – 2021. – 128 p.

27. Aronowitz, R. A. Unnatural History: Breast Cancer and American Society / R. A. Aronowitz // Yale Journal of Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 81. – P. 153-154.

28. Badr, S. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013 / S. Badr, N. Laurent, C. Regis, L. Boulanger, S. Lemaille, E. Poncelet // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2014. – Vol. 95. – P. 245–258.

29. Baldelli, P. Evaluation of the minimum iodine concentration for contrast-enhanced subtraction mammography / P. Baldelli, A. Bravin, C. Di Maggio, G. Gennaro, A. Sarnelli, A. Taibi, M. Gambaccini // *Phys Med Biol.* – 2006. – Vol. 51. – №17. – P. 4233-4251.
30. Barra, F. R. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: examination protocol / F. R. Barra, A. C. Ribeiro, O. D. Mathieu, A. C. Rodrigues // *Diagnostic and interventional imaging.* – 2014. – Vol. 95. – № 3. – P. 351-352.
31. Bazzocchi, M. Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial / M. Bazzocchi, C. Zuiani, P. Panizza, C. Del Frate, F. Soldano, M. Isola, F. Sardanelli, G. M. Giuseppetti, G. Simonetti, V. Lattanzio, A. Del Maschio // *American journal of roentgenology.* – 2006. – Vol. 186. – P. 1723–1732.
32. Bent, C. K. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories / C. K. Bent, L. W. Bassett, C. J. D’Orsi, J. W Sayre // *American journal of roentgenology.* – 2010. – Vol. 194. – P. 1378–1383.
33. Berg, W. A. Screening Algorithms in Dense Breasts: AJR Expert Panel Narrative Review / W.A. Berg, E. A. Rafferty, S. M. Friedewald, C. B. Hruska, H. Rahbar // *American journal of roentgenology.* – 2021 – Vol. 216. – №2. – P. 275-294.
34. Bergholtz, H. A Longitudinal Study of the Association between Mammographic Density and Gene Expression in Normal Breast Tissue / H. Bergholtz, T. G. Lien, G. Ursin, M. M. Holmen, Å. Helland, T. Sørli, V. D. Haakensen // *Journal of mammary gland biology and neoplasia.* – 2019. – Vol. 24. – № 2. – P. 163–175.
35. Bertrand, K. A. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics / K. A. Bertrand, R. M. Tamimi, C. G. Scott, M. R. Jensen, V. Pankratz, D. Visscher, A. Norman, F. Couch, J. Shepherd, B. Fan, Y. Y. Chen, L. Ma, A. H. Beck, S. R. Cummings, K. Kerlikowske, C. M. Vachon // *Breast Cancer Res.* – 2013. – Vol. 15. – № 6. – R104.
36. Bhimani, C. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications / C. Bhimani, D. Matta, R. G. Roth, L. Liao, E. Tinney, K. Brill, P. Germaine // *Academic radiology.* – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 84-88.
37. Boyd, N. F. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer / N. F. Boyd, L. J. Martin, M. M. Bronskill, J. Yaffe, N. Duric, S. Minkin // *J Natl Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102 – № 16 – P. 1224–1237.
38. Boyd, N. F. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer / N. F. Boyd, G. S. Dite, J. Stone // *New Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347 – № 12. – P. 886–894.

39. Boyd, N.F. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer / N. F. Boyd, H. M. Jensen, G. Cooke, H. L. Han // *J Natl Cancer Inst.* – 1992. – Vol. 84 – P.1170–1179.
40. Brandan, M.-E. Clinical study of contrast-enhanced digital mammography and the evaluation of blood and lymphatic microvessel density / M. E. Brandan, J. P. Cruz-Bastida, I. M. Rosado-Méndez, Y. Villaseñor-Navarro, H. Pérez-Ponce, H. A. Galván, F. E. Trujillo-Zamudio, P. Sánchez-Suárez, L. Benítez-Bribiesca // *British journal of radiology.* – 2016. – Vol. 89 – P. 1065.
41. Bray, F. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2018. – Vol. 68. – № 8. – P. 394-424.
42. Chen, F. P. Factors that influence changes in mammographic density with postmenopausal hormone therapy / F. P. Chen, Y. C. Cheung, Y. K. Soong // *Taiwan J Obst Gynecol.* – 2010. – Vol. 49 – № 4. – P. 413–418.
43. Cheung, Y. C. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis / Y. C. Cheung, Y. C. Lin, Y. L. Wan, K. M. Yeow, P. C. Huang, Y. F. Lo, H. P. Tsai, S. H. Ueng, C. J. Chang // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 2394–2403.
44. Cheung, Y. C. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography: enhancement analysis on BI-RADS 4 non-mass microcalcifications in screened women / Y-C. Cheung, Y. H. Juan, Y. C. Lin // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – e0162740.
45. Cheung, Y. C. Preoperative assessment of contrast-enhanced spectral mammography of diagnosed breast cancers after sonographic biopsy: Correlation to contrast-enhanced magnetic resonance imaging and 5-year postoperative follow-up / Y. C. Cheung, Y. H. Juan, Y. F. Lo, Y. C. Lin, C. H. Yeh, S. H. Ueng // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99. – № 5. – e19024.
46. Chi, X. Diagnostic value of the enhancement intensity and enhancement pattern of CESM to benign and malignant breast lesions / X. Chi, L. Zhang, D. Xing, P. Gong, Q. Chen, Y. Lv // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99. – № 37. – e22097.
47. Chu, J. S. Correlation between tumor angiogenesis and metastasis in breast cancer / J. S. Chu, W. J. Lee, T. C. Chang, K. J. Chang, H. C. Hsu // *JFormosMedAssoc.* – 1995. – Vol. 94. – P. 373-378.
48. Ciatto, S. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study / S. Ciatto, N. Houssami, D. Bernardi, F. Caumo, M. Pellegrini, S. Brunelli, P. Tuttobene, P. Bricolo, C. Fantò, M. Valentini, S. Montemezzi, P. Macaskill // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – № 7. – P. 583-589.

49. Comparative anatomy, pathology and roentgenology of the breast / H. Ingleby, J. Gershon-Cohen – Pennsylvania: University of Pennsylvania Press, 1960. – 472 p.
50. Covington, M. F. Contrast-Enhanced Mammography Implementation, Performance, and Use for Supplemental Breast Cancer Screening / M. F. Covington // Radiologic clinics of North America. – 2021 – Vol. 59. – № 1. – P. 113-128.
51. Covington, M. F. The Future of Contrast-Enhanced Mammography / M. F. Covington, V. J. Pizzitola, R. Lorans, B. A. Pockaj, D. W. Northfelt, C. M. Appleton, B. K. Patel // American journal of roentgenology. – 2018. – Vol. 210. – № 2. – P. 292-300.
52. Dance, D. R. Monte Carlo calculation of conversion factors for the estimation of mean glandular breast dose / D. R. Dance // Physics in medicine and biology. – 1990 – Vol. 35. – № 9. – P. 1211-1219.
53. Dandamudi, A. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review / A. Dandamudi, J. Tommie, L. Nommsen-Rivers, S. Couch // Anticancer research. – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. 3209-3222.
54. del Carmen, M. G. Mammographic breast density and race / M. G. del Carmen, E. F. Halpern, D. B. Kopans, B. Moy, R. H. Moore, P. E. Goss, K. S. Hughes // American journal of roentgenology. – 2007. – Vol. 188. – № 4. – P. 1147–1150.
55. Deng, C. Y. Quantitative analysis of enhanced malignant and benign lesions on contrast-enhanced spectral mammography / C. Y. Deng, Y. H. Juan, Y. C. Cheung, Y. C. Lin, Y. F. Lo, G. Lin, S. C. Chen, S. H. Ng // The British journal of radiology. – 2018. – Vol. 91. – № 1086 – 20170605.
56. Diekmann, F. Breast Tomosynthesis / F. Diekmann, U. Bick // Seminars in Ultrasound, CT and MRI. – 2011. – Vol. 32. – № 4. – P. 281–287.
57. Diekmann, F. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement / F. Diekmann, S. Diekmann, F. Jeunehomme, S. Muller, B. Hamm, U. Bick // Investigative radiology. – 2005. – Vol. 40. – № 7. – P. 397-404.
58. Diekmann, F. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography / F. Diekmann, M. Freyer, S. Diekmann, E. M. Fallenberg, T. Fischer, U. Bick, A. Pöllinger // European journal of radiology. – 2011. – Vol. 78. – № 1. – P. 112–121.
59. Dromain, C. Angiomammography: A review of current evidences / C. Dromain, N. Vietti-Violi, J. Y. Meuwly // Diagnostic and interventional imaging. – 2019. – Vol. 100. – № 10. – P. 593-605.
60. Dromain, C. Contrast-enhanced digital mammography / C. Dromain, C. Balleyguier, G. Adler, J. R. Garbay, S. Delalogue // European journal of radiology. – 2009. – Vol. 69. – № 1. – P. 34-42.

61. Dromain, C. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study / C. Dromain, F. Thibault, F. Diekmann, E. M. Fallenberg, R. A. Jong, M. Koomen, R. E. Hendrick, A. Tardivon, A. Toledano // *Breast cancer research*. – 2021. – Vol. 14. – № 3. – R94.
62. Dromain, C. Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography / C. Dromain, C. Balleyguier, S. Muller, M. C. Mathieu, F. Rochard, P. Opolon, R. Sigal // *American journal of roentgenology*. – 2006. – Vol. 187. – № 5. – W528–W537.
63. Dromain, C. Optimization of contrast-enhanced spectral mammography depending on clinical indication / C. Dromain, S. Canale, S. Saab-Puong, A. K. Carton, S. Muller, E. M. Fallenberg // *Journal of medical imaging*. – 2014. – Vol. 1. – № 3. – 033506.
64. Egan, R. L. Experience with mammography in a tumor institution. Evaluation of 1,000 studies / R. L. Egan // *Radiology*. – 1960. – Vol. 75. – P. 894-900.
65. Eng, A. Digital mammographic density and breast cancer risk: a case–control study of six alternative density assessment methods / A. Eng, Z. Gallant, J. Shepherd, V. McCormack, J. Li, M. Dowsett, S. Vinnicombe, S. Allen, I. dos-Santos-Silva // *Breast cancer research*. – 2014. – Vol. 16. – 439.
66. Even-Sapir, E. Breast Imaging Utilizing Dedicated Gamma Camera and (99m) Tc-MIBI: Experience at the Tel Aviv Medical Center and Review of the Literature Breast Imaging / E. Even-Sapir, O. Golan, T. Menes, Y. Weinstein, H. Lerman // *Seminars in nuclear medicine*. – 2016. – Vol. 46. – № 4. – P. 286-293.
67. Fallenberg, E. M. Contrast-enhanced mammography / E. M. Fallenberg // *Radiologe*. – 2021. – Vol. 61. – № 2. – P. 177-182.
68. Fallenberg, E. M. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size / E. M. Fallenberg, C. Dromain, F. Diekmann, F. Engelken, M. Krohn, J. M. Singh, B. Ingold-Heppner, K. J. Winzer, U. Bick, D. M. Renz // *European radiology*. – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 256-64.
69. Fallenberg, E. M. Contrast-enhanced spectral mammography vs mammography and MRI: clinical performance in multireader evaluation / E. M. Fallenberg, F. F. Schmitzberger, H. Amer, B. Ingold-Heppner, C. Balleyguier, F. Diekmann, F. Engelken, R. M. Mann, D. M. Renz, U. Bick, B. Hamm, C. Dromain // *European radiology*. – 2017. – Vol. 27. – P. 2752–2764.
70. Fallenberg, E. M. Contrast-enhanced spectral mammography: does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? / E. M. Fallenberg, C. Dromain, F. Diekmann, D. M. Renz, H. Amer, B. Ingold-Heppner, A. U. Neumann, K. J. Winzer, U. Bick, B. Hamm, F. Engelken // *Breast cancer research and treatment*. – 2014. – Vol. 146. – P. 371-381.

71. Fiorica, J. V. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities / J. V. Fiorica // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2016. Vol. 59. – № 4. – P. 688-709.
72. Francescone, M. A. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM) / M. A. Francescone, M. S. Jochelson, D. D. Dershaw // *European journal of radiology*. – 2014. – Vol. 83. – № 8. P.1350-1355.
73. Frank, H. A. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography / H. A. Frank, F. M. Hall, M. L. Steer // *The New England journal of medicine*. – 1976. – Vol. 295. – P. 259–260.
74. Garcia, E. M. Evolution of Imaging in Breast Cancer / E. M. Garcia, J. Crowley, C. Hagan, L. L. Atkinson // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 59. – №2. – P. 322–335.
75. Gram, I. T. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns / I. T. Gram, E. Funkhouser, L. Tabar // *European journal of radiology*. – 1997. – Vol. 24. – P. 131-136.
76. Heck, L. Contrast-enhanced spectral mammography with a compact synchrotron source / L. Heck, M. Dierolf, C. Jud, E. Eggl, T. SELLERER, K. Mechlem, B. Günther, K. Achterhold, B. Gleich, S. Metz, D. Pfeiffer, K. Kröniger, J. Herzen / *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 10. – e0222816.
77. Helal, M. H. The role of contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of the postoperative breast cancer / M. H. Helal, S. M. Mansour, H. A. Ahmed, A. F. Abdel Ghany, O. F. Kamel, N. G. Elkholy // *Clinical radiology*. – 2019. – Vol. 74. - (10):771-781. doi: 10.1016/j.crad.2019.06.002. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31285035
78. Heller, S. L. Breast density across a regional screening population: effects of age, ethnicity and deprivation / S. L. Heller, S. Hudson, L. S. Wilkinson // *The British journal of radiology*. – 2015. – Vol. 88. – 20150242.
79. Henley, S. J. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics / S. J. Henley, E. M. Ward, S. Scott, J. Ma, R. N. Anderson, A. U. Firth, C. C. Thomas, F. Islami, H. K. Weir, D. R. Lewis, R.L. Sherman, M. Wu, V. B. Benard, L. C. Richardson, A. Jemal, K. Cronin, B. A. Kohler // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126. – № 10. – P. 2225-2249.
80. Heywang-Kobrunner, S. H. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine / S. H. Heywang-Kobrunner, J. Haustein, C. Pohl, R. Beck, B. Lommatzsch, M. Untch, W. B. Nathrath // *Radiology*. – 1994. – Vol. 191. – P. 639–46.
81. Hobbs M. M., Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance / M. M. Hobbs, D. B. Taylor, S. Buzynski // *Journal of medical imaging and radiation oncology*. – 2015. – Vol. 59. – № 3. – P. 300-305.

82. Houben, I. P. Contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of breast suspicious calcifications: diagnostic accuracy and impact on surgical management / I. P. Houben, S. Vanwetswinkel, V. Kalia, *Acta radiologica*. – 2019. – Vol. 60. – № 9. – P. 1110-1117.
83. Houben, I.P. Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits / I. Houben, P. Van de Voorde, C. Jeukens, J. E. Wildberger, L. F. Kooreman, M. L. Smidt, M. B. I. Lobbes // *European journal of radiology*. – 2017. – Vol. 94. – P. 31-37.
84. Huang, H. Comparison of contrast-enhanced digital mammography and contrast-enhanced digital breast tomosynthesis for lesion assessment / H. Huang, D. A. Scaduto, C. Liu // *Journal of medical imaging*. – 2019. – Vol. 6. – 031407.
85. Hunt, H. B. Evaluation of various diagnostic procedures used in the study of the breast, with particular reference to roentgenographic examination / H. B. Hunt, Hicken N. F. // *Radiology*. – 1939. – Vol. 33. – № 6 – P. 712-724.
86. James, J. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM)-guided breast biopsy as an alternative to MRI-guided biopsy / J. James // *The British journal of radiology*. – 2022. – Vol. 95. – P. 1132.
87. James, J. J. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) / J. J. James, S. L. Tennant // *Clinical radiology*. – 2018. – Vol. 73. – № 8. – P. 715-723.
88. James, J. R. Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D tomosynthesis mammography / J.R. James, W. Pavlicek, J. A. Hanson // *American journal of roentgenology*. – 2017. – Vol. 208. – P. 362–372.
89. Jeukens, C. R. Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography / C. R. Jeukens, U. C. Lalji, E. Meijer, B. Bakija, R. Theunissen, J. E. Wildberger, M. B. Lobbes // *Investigative radiology*. – 2014. – Vol. 49. – № 10. – P. 659-665.
90. Ji, Y. The correlation between mammographic densities and molecular pathology in breast cancer / Y. Ji, Z. Shao, J. Liu, Y. Hao, P. Liu // *Cancer Biomark*. – 2018. – Vol. 22. – № 3. – P. 523–531.
91. Jochelson, M. S. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study / M. S. Jochelson, K. Pinker, D. D. Dershaw, M. Hughes, G. F. Gibbons, K. Rahbar, M. E. Robson, D. A. Mangino, D. Goldman, C. S. Moskowitz, E. A. Morris, J. S. Sung // *European journal of radiology*. – 2017. – Vol. 97. – P. 37-43.
92. Jochelson, M. S. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art / M. S. Jochelson, M. B. Lobbes // *Radiology*. – 2021. – Vol. 299. – № 1. – P. 36-48.



93. Joe, B. N. The evolution of breast imaging: past to present / B. N. Joe, E. A. Sickles // *Radiology*. – 2014. – Vol. 273 – S23-44.
94. Jong, R. A. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience / R. A. Jong, M. J. Yaffe, M. Skarpathiotakis, R. S. Shumak, N. M. Danjoux, A. Guneseckara, D. B. Plewes // *Radiology*. – 2003. – Vol. 228. – P. 842-850.
95. Jørgensen, K. J. Are benefits and harms in mammography screening given equal attention in scientific articles? A cross-sectional study / K. J. Jørgensen, A. Klahn, P. C. Gøtzsche // *BMC medicine*. – 2007. – Vol. 5. – P. 12.
96. Kaiser, W. A. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations / W. A. Kaiser, E. Zeitler // *Radiology* – 1989. – Vol. 170. – P. 681-686.
97. Kaiser, W. A. MRM promises earlier breast cancer diagnosis / W. A. Kaiser // *Diagnostic Imaging International*. – 1992. – Vol. 8 – № 7. – P. 44-50.
98. Karimi, Z. Factors Associated with Background Parenchymal Enhancement on Contrast-Enhanced Mammography / Z. Karimi, J. Phillips, P. Slanetz // *American journal of roentgenology*. – 2021. – Vol. 216. – P. 340-348.
99. Kim, S. Y. Evaluation of malignancy risk stratification of micro calcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS / S. Y. Kim, H. Y. Kim, E. K. Kim, M. J. Kim, H. J. Moon, J. H. Yoon // *Annals of surgical oncology*. – 2015. – Vol. – № 22. – P. 2895–2901.
100. Kolb, T. M. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations / T. M. Kolb, J. Lichy, J. H. Newhouse // *Newhouse Radiology*. – 2002. – Vol. 225. – № 1. – P. 165–175.
101. Kuhl, C. K. Not all false positive diagnoses are equal: On the prognostic implications of false-positive diagnoses made in breast MRI versus in mammography / digital tomosynthesis screening / C. K. Kuhl, A. Keulers, K. Strobel, H. Schneider, N. Gaisa, S. Schradling // *Breast cancer research*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-9.
102. Lalji, U. Contrast-enhanced dual-energy mammography: a promising new imaging tool in breast cancer detection / U. Lalji, M. Lobbes // *Women's health*. – 2014. – Vol. 10. – № 3. – P. 289-298.
103. Lalji, U. C. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study / U. C. Lalji, I. P. L. Houben, R. Prevos, S. Gommers, M. van Goethem, S. Vanwetswinkel, R. Pijnappel, R. Steeman, C.

Frotscher, W. Mok, P. Nelemans, M. L. Smidt, R. G. Beets-Tan, J. E. Wildberger, M. B. Lobbes // *European radiology*. – 2016. – Vol. 26. – P. 4371–4379.

104. Lalji, U. C. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria / U. C. Lalji, C. R. Jeukens, I. Houben, P. J. Nelemans, R. E. van Engen, E. van Wylick, R. G. Beets-Tan, J. E. Wildberger, L. E. Paulis, M. B. Lobbes // *European radiology*. – 2015. – Vol. 25. – № 10. – P. 2813–2820.

105. Lancaster, R. B. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Breast Imaging / R. B. Lancaster S. Gulla, J. De Los Santos // *Seminars in roentgenology*. – 2018. – Vol. 53. – № 4. – P. 294–300.

106. Lewin, J. Comparison of Contrast-Enhanced Mammography and Contrast-Enhanced Breast MR Imaging / J. Lewin // *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. – 2018. – Vol. 26. – № 2. – P. 259–263.

107. Lewin, J. M. Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility / J. M. Lewin, P. K. Isaacs, V. Vance, F. J. Larke // *Radiology*. – 2003. Vol. 229. – P. 261–268.

108. Lewis, T. C. Contrast-enhanced Digital Mammography: A Single-Institution Experience of the First 208 Cases / T. C. Lewis, V. J. Pizzitola, M. E. Giurescu, W. G. Eversman, R. Lorans, K. A. Robinson, B. K. Patel // *The breast journal*. – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 67–76.

109. Li, T. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer / T. Li, L. Sun, N. Miller, T. Nicklee, J. Woo, L. Hulse-Smith, M. S. Tsao, R. Khokha, L. Martin, N. Boyd // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2005. – Vol. 14. – № 2. – P. 343–9.

110. Lobbes, M. Breast MRI increases the number of mastectomies for ductal cancers, but decreases them for lobular cancers / M. Lobbes, I. J. Vriens, A. Bommel, G. A. Nieuwenhuijzen, M. L. Smidt, L. J. Boersma, T. van Dalen, C. Smorenburg, H. Struikmans, S. Siesling, A. C. Voogd, V. C. Tjan-Heijnen // *Breast cancer research and treatment*. – 2017. – Vol.162. – P. 353–364.

111. Lobbes, M. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications / M. Lobbes, M. Smidt, J. Houwers, V. C. Tjan-Heijnen, J. E. Wildberger // *Clinical radiology*. – 2013. – Vol. 68. – P. 935–944.

112. Lobbes, M. Evaluation of single-view contrast-enhanced mammography as novel reading strategy: a non-inferiority feasibility study / M. Lobbes, J. Hecker, I. Houben, R. Pluymakers, C.

Jeukens, U. C. Laji, S. Gommers, J. E. Wildberger, P. J. Nelemans // *European radiology*. – 2019. – Vol. 29. – P. 6211-6219.

113. Lobbes, M. Quantification of enhancement in contrast-enhanced spectral mammography using a custom-made quantifier tool (ISTRIP): A proof-of-concept study / M. Lobbes, H. Muldera, M. Rouschb, W. H. Backes, J. E. Wildberger, C. R. L. P. N. Jeukens // *European Journal of Radiology*. — 2018. — Vol. 106. — P. 114-121.

114. Luczynska, E. Analysis of background parenchymal enhancement (BPE) on contrast enhanced spectral mammography compared with magnetic resonance imaging / E. Luczynska, M. Pawlak, T. Piegza, T. J. Popiela, S. Heinze, S. Dyczek, W. Rudnicki // *Ginekologia polska*. – 2021. Vol. 2. – P. 92-97.

115. Luczyńska, E. Contrast-enhanced spectral mammography: comparison with conventional mammography and histopathology in 152 women / E. Luczyńska, S. Heinze-Paluchowska, S. Dyczek, P. Blecharz, J. Rys, M. Reinfuss // *Korean journal of radiology*. – 2014. – Vol. 15. – № 6. – P. 689-96.

116. McCormack, V. A. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis / V. A. McCormack, I. dos Santos Silva // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2006. – Vol. 15. – № 6 – P. 1159e69.

117. Morey, B. N. Higher Breast Cancer Risk Among Immigrant Asian American Women Than Among US-Born Asian American Women / B. N. Morey, G. C. Gee, O. S. von Ehrenstein, S. Shariff-Marco, A. J. Canchola, J. Yang, L. Allen, S. S. Lee, R. Bautista, T. La Chica, W. Tseng, P. Chang, S. L. Gomez // *Preventing chronic disease*. – 2019. – Vol. 16. – P. 180221.

118. Mori, M. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammograph in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts / M. Mori, S. Akashi-Tanaka, S. Suzuki, M. I. Daniels, C. Watanabe, M. Hirose, S. Nakamura // *Breast Cancer*. – 2017. – Vol. 24. – P. 104–110.

119. Niklason, L. T. Digital tomosynthesis in breast imaging / L. T. Niklason, B. T. Christian, L. E. Niklason, D. B. Kopans, D. E. Castleberry, B. H. Opsahl-Ong, C. E. Landberg, P. J. Slanetz, A. A. Giardino, R. Moore, D. Albagli, M. C. DeJule, P. F. Fitzgerald, D. F. Fobare, B. W. Giambattista, R. F. Kwasnick, J. Liu, S. J. Lubowski, G. E. Possin, J. F. Richotte, C. Y. Wei, R. F. Wirth // *Radiology*. – 1997. – Vol. 205. – № 2. – P. 399-406.

120. O'Grady, S. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis / S. O'Grady, M. P. Morgan. // *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*. – 2018. – Vol. 1869. – P. 310-320.

121. Okada, N. The feasibility of contrast-enhanced spectral mammography immediately after contrast-enhanced CT / N. Okada, F. Tatsugami, M. Sugai, I. Okita, M. Ito, S. Ohtani, K. Ichimura, M. Urashima, K. Awai // *Radiological physics and technology*. – 2019. – Vol. 12. – № 3. – P. 277-282.
122. Patel, B. K. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion / B. K. Patel, M. E. Naylor, H. E. Kosiosek, Y. M. Lopez-Alvarez, A. M. Miller, V. J. Pizzitola, B. A. Pockaj // *Clinical imaging*. – 2017. – Vol. 46 – P. 44–52.
123. Patel, B. K. Contrast-Enhanced Spectral Mammography is Comparable to MRI in the Assessment of Residual Breast Cancer Following Neoadjuvant Systemic Therapy / B. K. Patel, T. Hilal, M. Covington, N. Zhang, H. E. Kosiosek, M. Lobbes, D.W. Northfelt, B. A. Pockaj // *Annals of surgical oncology*. – 2018. – Vol. 25. – № 5. – P. 1350-1356.
124. Perek, S. Classification of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) images / S. Perek, N. Kiryati, G. Zimmerman-Moreno, M. Sklair-Levy, E. Konen, A. Mayer // *International journal of computer assisted radiology and surgery*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. 249-257.
125. Perry, N. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document / N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf // *Annals of oncology*. – 2007. – Vol. 19. – P. 614-622.
126. Phillips, J. Comparative dose of contrast-enhanced spectral mammography (CESM), digital mammography, and digital breast tomosynthesis / J. Phillips, G. Mihai, S. E. Hassonjee, S. D. Raj, M. R. Palmer, A. Brook, D. Zhang // *American journal of roentgenology*. – 2018. – Vol. 211. – P. 839–846.
127. Phillips, J. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes / J. Phillips, M. M. Miller, T. S. Mehta, V. Fein-Zachary, A. Nathanson, W. Hori, R. Monahan-Earley, P. J. Slanetz // *Clinical imaging*. – 2017. – Vol. 42. – P. 193-197.
128. Pisano, E. D. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening / E. D. Pisano, C. Gatsonis, E. Hendrick, M. Yaffe, J. K. Baum, S. Acharyya, E. F. Conant, L. L. Fajardo, L. Bassett, C. D'Orsi, R. Jong, M. Rebner // *The New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 353. – № 17. – P. 773–1783.
129. Polat, D. S. Contrast-Enhanced Digital Mammography: Technique, Clinical Applications, and Pitfalls / D. S. Polat, W. P. Evans, B. E. Dogan // *American journal of roentgenology*. – 2020. – Vol. 215. – P. 1267-1278.

130. Puong, S. Dual-energy contrast enhanced digital mammography using a new approach for breast tissue canceling / S. Puong, X. Bouchevreau, F. Paoureaux, R. Iordache // *Medical imaging*. – 2007. – Vol. 6510. – P. 65102H.
131. Quitterie, L. Epidemiology and Socio-Cultural Specificities of Young Women With Breast Cancer / L. Quitterie, P. Arveux, B. Asselain // *Bulletin du cancer*. – 2019. – Vol. 106. – № 12S1. – S4-S9.
132. Sancho-Garnier, H. Breast cancer epidemiology / H. Sancho-Garnier, M. Colonna // *La Presse Medicale*. – 2019. – Vol. 48. – № 10. – P. 1076-1084.
133. Sartor, H. Mammographic density in relation to tumor biomarkers, molecular subtypes, and mode of detection in breast cancer / H. Sartor, S. Zackrisson, K. Elebro, L. Hartman, S. Borgquist // *Cancer Causes Control*. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P.931-939.
134. Savaridas, S. L. Could parenchymal enhancement on contrast-enhanced spectral mammography (CESM) represent a new breast cancer risk factor? Correlation with known radiology risk factors / S. L. Savaridas, D. B. Taylor, D. Gunawardana // *Clinical radiology*. – 2017. – Vol. 72. – № 12. – P. 1085.e1–1085.e9.
135. Shawky, M. S. A review of the influence of mammographic density on breast cancer clinical and pathological phenotype / M. S. Shawky, C. W. Huo, M. A. Henderson, A. Redfern, K. Britt, E. W. Thompson // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 177. – № 2. – P. 251-276.
136. Siegel, J. A. Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion / J. A. Siegel, C. W. Pennington, B. Sacks // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. – 2017. – Vol. 58. – № 1. – P. 1-6.
137. Skarpathiotakis, M. Development of contrast digital mammography / M. Skarpathiotakis, M. J. Yaffe, A. K. Bloomquist, D. Rico, S. Muller, A. Rick, F. Jeunehomme // *Medical physics*. – 2002. – Vol. 29. – P. 2419–2426.
138. Sogani, J. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future / J. Sogani, V. L. Mango, D. Keating, J. S. Sung, M. S. Jochelson // *Clinical imaging*. – 2021. – Vol. 69. – P. 269-279.
139. Sogani, J., Comparison of Background Parenchymal Enhancement at Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging / J. Sogani, E. A. Morris, J. B. Kaplan, D. D'Alessio, D. Goldman, C. S. Moskowitz, M. S. Jochelson // *Radiology*. – 2017. – Vol. 282. – № 1. – P. 63–73.
140. Sprague, B. L. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States / B. L. Sprague, R. E. Gangnon, V. Burt, A. Trentham-Dietz, J. M. Hampton, R. D. Wellman, K. Kerlikowske, D. L. Miglioretti // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2014. Vol. 106. – № 10. – dju255.

141. Sudhir, R. Technique and clinical applications of dual-energy contrast-enhanced digital mammography (CEDM) in breast cancer evaluation: a pictorial essay / R. Sudhir, V. Koppula, A. Mandava // *Diagnostic and interventional radiology*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 28-36.
142. Sung, H. Breast cancer risk factors and mammographic density among high-risk women in urban China / H. Sung, J. Ren, J. Li, R. M. Pfeiffer, Y. Wang, J. L. Guida, Y. Fang, J. Shi, K. Zhang, N. Li, S. Wang, L. Wei, N. Hu, G. L. Gierach, M. Dai, X. R. Yang, J. He // *NPJ breast cancer*. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 3-4.
143. Suter, M. B. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for breast lesions: A systematic review and meta-analysis / M. B. Suter, F. Pesapane, G. M. Agazzi, T. Gagliardi, O. Nigro, A. Bozzini, F. Priolo, S. Penco, E. Cassano, C. Chini, A. Squizzato // *Breast*. – 2020. – Vol. 53. P. 8-17.
144. Tabár, L. Beyond randomized controlled trials. Organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality / L. Tabár, B. Vitak, H. H. Chen, M. F. Yen, S. W. Duffy, R. A. Smith // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 1724–1731.
145. Tabar, L. Evaluation issues in the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: An historical review / L. Tabar, T. H. Chen, C. Y. Hsu, W. Y. Wu, A. M. Yen, S. L. Chen, S. Y. Chiu, J. C. Fann, K. Beckmann, R. A. Smith, S. W. Duffy // *Journal of medical screening*. – 2017. – Vol. 24. – № 1. – P. 27-33.
146. Tabar, L. The natural history of breast carcinoma - what have we learned from screening? / L. Tabar, S. W. Duffy, B. Vitak, H. H. Chen, T. C. Prevost // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86. – P. 449-462.
147. Tao, Z. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology / Z. Tao, A. Shi, C. Lu, Z. Zhang, J. Zhao // *Cell biochemistry and biophysics*. – 2015. – Vol. 72. – № 2. – P. 333-338.
148. Tardivel, A. M. Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment / A. M. Tardivel, C. Balleyguier, A. Dunant // *The breast journal*. – 2016. – Vol. 22. – № 5 – P. 520-528.
149. Teertstra, H. J. Breast tomosynthesis in clinical practice: initial results / H. J. Teertstra, C. E. Loo, M. A. van den Bosch, H. van Tinteren, E. J. T. Rutgers, S. H. Muller, K. G. A. Gilhuijs // *European radiology*. – Vol. 20. – 2010. – P. 16-24.
150. Tennant, S. Contrast-enhanced spectral mammography: what is the “added value” in a symptomatic setting? Initial findings from a UK centre / S. Tennant, E. Cornford, J. James, H. Burrell, L. Hamilton, Y. Chen // *Breast Cancer Research*. – 2015. – Vol. 17. – P. 14.
151. The breast in roentgen diagnosis / R. Leborgne // Uruguay: Impresora Uruguay, Montevideo, 1953. – 194 p.

152. Travieso Aja, M. M. Dual-energy contrast-enhanced mammography / M. M. Travieso Aja, M. Rodríguez Rodríguez, S. Alayón Hernández // *Radiologia* – 2014. – Vol. 56. – № 5. – P. 390–399.
153. Tsigginou, A. Adding the power of iodinated contrast media to the credibility of mammography in breast cancer diagnosis / A. Tsigginou, C. Gkali, A. Chalazonitis, E. Feida, D. E. Vlachos, F. Zagouri, I. Rellias, C. Dimitrakakis // *The British journal of radiology*. – 2016. – Vol. 89. – P. 1067.
154. Ursin, G. The relative importance of genetics and environment on mammographic density / G. Ursin, E. O. Lillie, E. Lee, M. Cockburn, N. J. Schork, W. Cozen, Y. R. Parisky, A. S. Hamilton, M. A. Astrahan, T. Mack // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2009. – Vol. 18 – № 1. P. 102–112.
155. van Esser, S. Surgical outcome of patients with core-biopsy-proven nonpalpable breast carcinoma: a large cohort follow-up study / S. van Esser, N. H. G. M. Peters, M. A. A. J. van den Bosch, W. P. Th. M. Mali, P. H. M. Peeters, I. H. M. Borel Rinkes, R. van Hillegersberg // *Annals of surgical oncology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 2252-2258.
156. Van Steen, A. Short history of mammography: a Belgian perspective / A. Van Steen, R. Van Tiggelen // *JBR-BTR: organe de la Societe royale belge de radiologie* – 2007. – Vol. 90. – № 3. P. 151-153.
157. Wald, N. J. UKCCCR multicenter randomized controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening / N. J. Wald, P. Murphy, P. Major, C. Parkes, J. Townsend, C. Frost // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 1995. – Vol. 4. – P. 1189-1193.
158. Watt, A. C. Breast lesions: differential diagnosis using digital subtraction angiography / A. C. Watt, L. V. Ackerman, J. P. Windham, P. C. Shetty, M. W. Burke, M. J. Flynn, C. Grodinsky, G. Fine, S. J. Wilderman // *Radiology*. – 1986. – Vol. 159. – P. 39–42.
159. Weber, R. J. Screening outcome and surgical treatment during and after the transition from screen-film to digital screening mammography in the south of The Netherlands / R. J. Weber, J. Nederend, A. C. Voogd, L. J Strobbe, L. E M Duijm // *International journal of cancer* – 2014. – Vol. 137. – P. 135–143.
160. Weidner, N. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma / N. Weidner, J. P. Semple, W. R. Welch, J. Folkman // *The New England journal of medicine*. – 1991. – P. 324. – P. 1–8.

161. Winters, S. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening / S. Winters, C. Martin, D. Murphy, N. K. Shokar // Progress in molecular biology and translational science. – 2017. – Vol. 151 – P. 1–32.
162. Wolfe, J. N. Mammography as a screening examination in breast cancer / J. N. Wolfe // Radiology. – 1965. – Vol. 84. – P. 703-708.
163. Yang, W. T. Decreased TGFbeta signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density / W. T. Yang, M. T. Lewis, K. Hess, H. Wong, A. Tsimelzon, N. Karadag, M. Cairo, C. Wei, F. Meric-Bernstam, P. Brown, B. Arun, G. N. Hortobagyi, A. Sahin, J. C. Chang // Breast cancer research and treatment. – 2010. – Vol. 119. – № 2. – P. 305-314.
164. Zanardo, M. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review / M. Zanardo, A. Cozzi, R. M. Trimboli, O. Labaj, C. B. Monti, S. Schiaffino, L. A. Carbonaro, F. Sardanelli // Insights into Imaging. – 2019. – Vol. 10. – P. 76.
165. Zuley, M. How to transition to digital mammography / M. Zuley // Journal of the American College of Radiology. – 2007. – Vol. 4. – № 3. – P. 178-183.
166. Zuley, M. The basics and implementation of digital mammography / M. Zuley // Radiologic clinics of North America. – 2010. – Vol. 48. – № 5. – P. 893-901.