

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

На правах рукописи

ЧЁРНАЯ

Антонина Викторовна

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ
ЦИФРОВОЙ МАММОГРАФИИ И МАММОСЦИНТИГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Криворотько Петр Владимирович;

доктор медицинских наук, профессор

Канаев Сергей Васильевич

Санкт-Петербург

2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Эпидемиология рака молочной железы	11
1.2. Лучевая диагностика РМЖ	14
1.3. Радионуклидная диагностика РМЖ	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.1. Значение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с 99mTc-технетрилом в диагностике рака молочной железы на фоне различной рентгеновской плотности тканей МЖ.....	43
3.2. Диагностическая эффективность цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с 99mTc-технетрилом при выявлении минимального рака молочной железы	60
3.3. Маммография и маммосцинтиграфия с 99m Tc-MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин [20, 21, 34]. Известно, что ранняя диагностика РМЖ является залогом успешного лечения этих больных, т.к. с одной стороны, позволяет повысить эффективность противоопухолевого лечения, а с другой – создаёт благоприятные условия для уменьшения агрессивности терапии и снижения частоты серьёзных нежелательных последствий лечения [15].

В настоящее время такие методы, как цифровая маммография (ММГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковые исследования (УЗИ) являются основным инструментом диагностики РМЖ [9, 55]. Однако, их возможности в выявлении минимальных форм РМЖ (наличие патологического очага диаметром не более 10 мм в диаметре или визуализация сгруппированных скоплений микрокальцинатов злокачественного типа числом более 15 штук на 1 см² ткани молочной железы) следует признать ограниченными [48]. С практической точки зрения одним из наиболее неблагоприятных последствий недостаточной достоверности ММГ, УЗИ и МРТ является высокий показатель инвазивных вмешательств в виде эксцизионных биопсий молочной железы [25]. До настоящего времени маммография рассматривается в качестве основного метода выявления опухолей молочной железы (МЖ). Однако её точность существенно снижается при диагностике изменений в плотных тканях МЖ, особенно при выявлении минимального РМЖ [12, 43] и мультицентричной формы (МЦ) РМЖ [45]. Наличие этих ограничений заставило искать пути совершенствования диагностики как за счет улучшения качества цифровых

маммографических изображений, так и с помощью применения альтернативных методик (магнитно-резонансной томографии, томосинтеза, соноэластографии, контрастно усиленного ультразвукового исследования, методов ядерной медицины) диагностики РМЖ [31, 51].

В последние десятилетия в качестве альтернативы или перспективного дополнения стандартным методам диагностики рассматриваются диагностические методы радионуклидной визуализации РМЖ. Маммосцинтиграфия (МСГ) является одним из наиболее привлекательных представителей методов ядерной медицины для диагностики РМЖ [50]. К числу её основных достоинств относятся неинвазивность, доступность, невысокая стоимость, простота исполнения [16, 17]. Базовым отечественным туморотропным препаратом, используемым для проведения маммосцинтиграфии, стал «^{99m}Tc-технетрил». Тесная взаимосвязь между метаболическим статусом опухолевых клеток и интенсивностью накопления технетрила позволяет успешно использовать маммосцинтиграфию для первичной диагностики РМЖ [101]. Важное достоинство маммосцинтиграфии, которое отличает её от анатомических методов диагностики заболеваний МЖ, заключается в том, что её информативность не зависит от размеров и рентгеновской плотности тканей молочных желез [106, 107, 108]. Это позволяет высказать предположение о том, что МСГ может рассматриваться в качестве метода ранней диагностики РМЖ у молодых женщин [15, 19]. Точность первичной диагностики мультицентричного рака молочной железы необходима для проведения оптимального объема хирургического вмешательства, соответствующего принципам радикализма [27].

Информативность лучевых методов диагностики (ММГ, УЗИ) у больных с мультицентричным РМЖ не превышает 41–56% [82]. Поэтому поиск новых информативных методов выявления мультицентричного рака молочной железы представляется чрезвычайно важной задачей. Разработка эффективных методов диагностики мультицентричного процесса у больных раком молочной железы имеет большое клиническое значение.

Таким образом, проблема выработки оптимального плана обследования больных с целью раннего выявления рака молочной железы, минимального и мультицентричного рака молочной железы является актуальной и требует дальнейших исследований.

Цель исследования

Целью исследования является проведение сравнительного анализа возможностей цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с «^{99m}Tc-технетрилом» в диагностике минимального РМЖ, мультицентричного РМЖ, а также оценка целесообразности совместного использования указанных методов у женщин с различной рентгеновской плотностью тканей молочной железы для выявления рака молочной железы размерами более 10 мм в диаметре.

Задачи исследования

1. Изучить диагностические возможности цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc – технетрилом и их комбинации у пациенток с опухолями молочной железы размером до 10 мм в диаметре.
2. Оценить информативность цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом в обнаружении мультицентричного рака молочной железы.
3. Установить диагностическую значимость цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом у пациенток, страдающих раком молочной железы размерами более 10 мм в диаметре, при различной рентгеновской плотности тканей молочной железы.

Научная новизна

1. У женщин с минимальным и мультицентричным РМЖ наибольшей чувствительностью обладает совместное использование цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным опухолетропным препаратом «^{99m}Tc-технетрил».

2. Проведён сравнительный анализ диагностических возможностей цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил», выполненной на эмиссионном компьютерном томографе «Forte (Philips)», у женщин с размерами рака молочной железы более 10 мм в диаметре, как с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип), так и с повышенной - С и D тип. Наиболее чувствительным методом диагностики РМЖ является сочетание цифровой маммографии и маммосцинтиграфии.
3. Показано, что при самой высокой рентгеновской плотности тканей МЖ (D тип) чувствительность комбинации цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» при РМЖ размерами более 10 мм в диаметре достигает - 100%.
4. У пациенток, имеющих размеры РМЖ более 10 мм в диаметре, с наиболее плотным вариантом тканей МЖ (D тип) при совместном применении цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» прогностическая точность отрицательных результатов равняется 100%.

Научно-практическое значение работы

1. Показано, что совместное использование цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» представляет собой наиболее точный метод диагностики минимального и мультицентричного рака молочной железы независимо от рентгеновской плотности тканей молочной железы.
2. При диагностике рака молочной железы, превышающие в размерах 10 мм в диаметре, у женщин как с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ, так и с высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ, совместное применение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» имеет чувствительность 98,8% и 98,2%,

соответственно. В связи с этим указанная комбинация диагностических методов может быть рекомендована для широкого практического применения.

3. При диагностике рака молочной железы, размерами больше 10 мм в диаметре, у женщин с наиболее высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (D тип), необходимо принимать во внимание, что прогностическая точность отрицательных результатов, если применяется сочетание цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом «^{99m}Tc-технетрил», равна 100%.

Реализация работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербургского ГУЗ «Городского клинического онкологического диспансера», на кафедре онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, кафедре онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. акад. И. И. Мечникова Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Совместное применение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом «^{99m}Tc-технетрил» способствует повышению эффективности диагностики рака молочной железы.

2. Цифровая маммография при диагностике минимального рака молочной железы, когда ткани молочной железы обладают низкой рентгеновской плотностью (A+B тип), представляет собой достоверный метод выявления рака. В частности, её специфичность составляет – 100%, чувствительность – 80,0%, общая точность – 81,8%, предсказательная точность положительных результатов – 100%.

3. Если же ткани молочной железы имеют повышенную рентгеновскую плотность (С+D тип) предпочтительным вариантом обнаружения минимального рака молочной железы, служит комбинация цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, поскольку она обладает большей ($p < 0,001$) чувствительностью (90,9%), чем цифровая маммография (36,4%) или маммосцинтиграфия (81,8%), а предсказательная точность отрицательных результатов достигает 94,1%.

4. Для диагностики мультицентричного рака молочной железы у женщин с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) целесообразно использовать сочетание цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, так как в этом случае чувствительность (92,7%) достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с цифровой маммографией (43,9%) и маммосцинтиграфией (82,9%), предсказательная же точность отрицательных результатов равна 98,5%.

5. При диагностике мультицентричного рака молочной железы у пациенток с высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+ D тип) наиболее эффективно совместное применение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, так как чувствительность в данной группе достигает 100%, специфичность – 97,2%, общая точность – 97,3%, предсказательная точность отрицательных результатов – 100%.

6. Рак молочной железы, превышающий в размерах 10 мм в диаметре, при низкой рентгеновской плотности тканей (А+В тип) молочной железы достаточно хорошо определяется с помощью комбинированного использования цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, потому что здесь имеет место высокая чувствительность – 98,8%, общая точность – 97,0%, а также предсказательная точность положительных результатов – 98,1%.

7. Когда размер рака молочной железы более 10 мм в диаметре и наблюдается высокая рентгеновская плотность тканей (С+D тип) молочной железы, для его диагностики нужно применять сочетание цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, при котором чувствительность составляет – 98,2%,

предсказательная точность отрицательных результатов – 93,5%. Если же рентгеновская плотность тканей молочной железы достигает самой высокой плотности (D тип), то предсказательная точность отрицательных результатов увеличивается до 100%.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (2015 г., 2016 г., 2017 г.), Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые ночи» (СПб., 2015 г., 2016 г., 2017 г.), 8-ом всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика-2016» (М., 2016 г.), юбилейном конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2016 г.), XX Российском онкологическом конгрессе (М., 2016 г.), Невском радиологическом форуме (СПб., 2017 г., 2018 г.), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2017 г.), ежегодной Европейской конференции радиологов (ESR – European Society of Radiology, Viena, Austria, 2015 г., 2017 г., 2018 г.), ежегодной Европейской конференции ядерной медицины (EANM, Viena, Austria, 2016 г., 2017 г.).

Апробация диссертации состоялась 27 июня 2018 года на объединённой научно-практической конференции отделения опухолей молочной железы, радиационной онкологии и ядерной медицины, диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, изучены данные медицинской документации, осуществлена интерпретация маммографических и маммосцинтиграфических изображений. Автором лично разработан дизайн исследования, составлена программа

статистической обработки данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

По материалам исследования всего опубликовано 13 работ, из них 6 напечатано в Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук; в материалах международных научных конференций Европейских организаций: радиологов – 2, ядерной медицины – 1; в материалах Российских научных конгрессов общества рентгенологов и радиологов – 1, онкологов – 3 и в других печатных изданиях. Изданы 2 пособия для врачей.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (1 глава - обзор литературы, 2 глава - материалы и методы исследования, 3 главы - результаты собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 15 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками. Библиографический указатель включает 158 источника: из них отечественных – 55 и зарубежных – 103.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований у женщин не только в России [21, 34] (рисунок 1), но и в мире (около 1,7 миллиона случаев и 531 900 смертей в 2012 году). Это связано, прежде всего, с низкой выявляемостью опухоли на ранних стадиях заболевания [1, 14]. Выявить РМЖ на доклинической фазе могут помочь нам фундаментальные эпидемиологические исследования, предупредив РМЖ путем блока наиболее серьёзных факторов риска [29]. География распространения РМЖ также неоднородна. Наибольший уровень заболеваемости представлен среди женщин, живущих на Гавайях, Британской Колумбии и Калифорнии. В этих районах уровень заболеваемости почти 80-90 случаев на 100 000 женщин. Наименьшее же число случаев приходится на Японию, в которой РМЖ встречается только в 12-15 случаев на 100 000 женщин [29].

Неоднородно представлена заболеваемость и у женщин различных социальных слоев. Так, по данным финских авторов, наибольший риск развития РМЖ представлен у женщин высокого социального класса, так сказать плата за благополучную жизнь [29]. Снижение уровня заболеваемости, тем более смертности, является основной целью всех эпидемиологических, клинических, генетических и т.д. исследований.

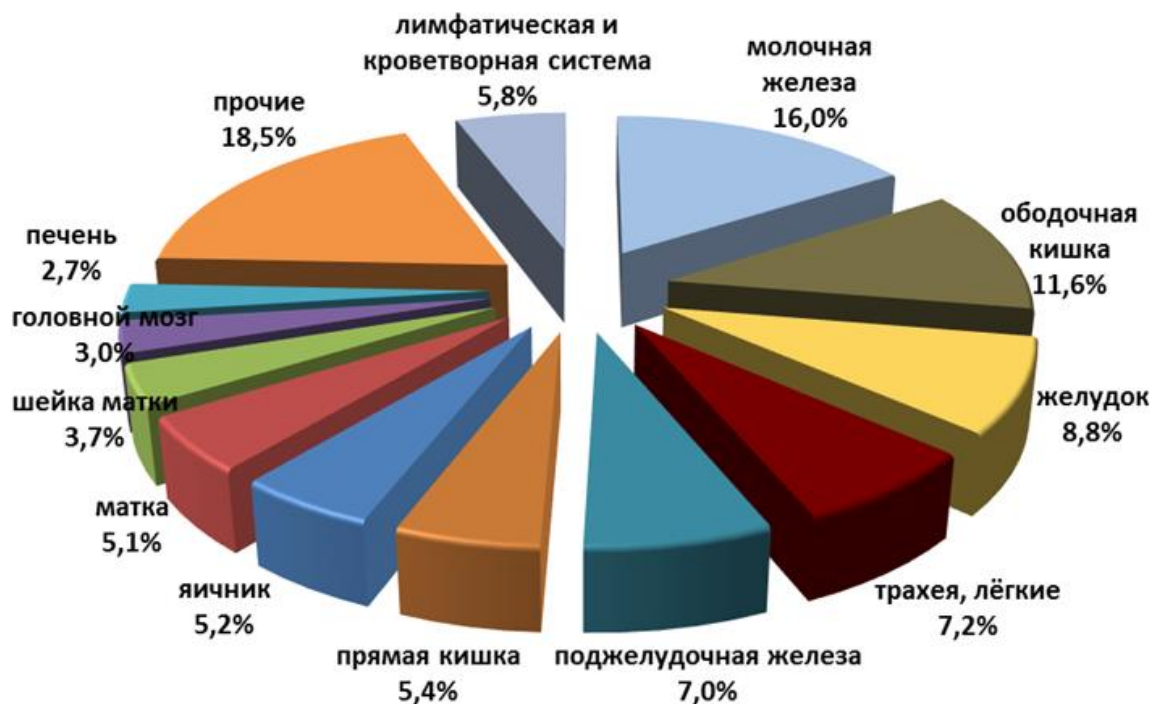


Рисунок 1 – Структура смертности женского населения Санкт-Петербурга от злокачественных новообразований в 2015г.

Известно, что ранняя диагностика РМЖ вносит существенный вклад в повышение эффективности лечения этой категории больных, с одной стороны, обеспечивая условия для уменьшения агрессивности лечения и снижения риска возникновения осложнений противоопухолевой терапии, с другой стороны, создавая предпосылки для достижения более высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости [15, 44].

Ежегодно в России регистрируется около 300 больных с впервые выявленным РМЖ на 100 000 населения [34]. Примерно в половине впервые выявленных случаев РМЖ определяется уже на III-IV стадии заболевания, что и является основной причиной высокой летальности. В то же время хорошо известно, что обнаружение опухоли размерами до 5 мм в диаметре ведет к излечению практически у 100% больных после проведения оперативного вмешательства [44, 46].

РМЖ отличается значительным разнообразием клинических форм, определяющих характер его течения. Прогноз зависит от степени распространения неопластического процесса, размеров опухоли к моменту начала лечения, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [18]. Выявление ранних стадий РМЖ и предшествующих ему пролиферативных процессов является одной из перспективных и интенсивно изучаемых проблем современной онкологии [11, 30, 35, 36].

Двадцать лет назад рак *in situ* диагностировался всего в 3-5% случаев. Благодаря развитию маммографической техники и появлению новых методов диагностики, маммографического скрининга значительно улучшилась диагностика скрытно протекающих как минимальных форм рака молочной железы, так и CIS. В настоящее время, по данным мировой литературы, выявляемость раннего и минимального РМЖ составляет 20-40% случаев от вновь диагностируемых новообразований. Клинически определяемая пальпируемая карцинома *in situ*, имеет средний возраст, такой же, как и при инвазивном раке. Маммографический скрининг у молодых женщин выявляет некоторые внутрипротоковые формы карциномы *in situ* [72].

Это говорит о том, что выявленные при помощи маммографии опухоли то или иное время остаются оккультными, а часть из них никогда не развивается в инвазивный рак. Другие же формы стремительно развиваются в инвазивную (инфильтративную) карциному [47].

Клинически диагностировать опухоли более 10 мм, как правило, не представляет труда, т.к. имеются клинически достоверные признаки опухоли. Гораздо сложнее обстоят дела с непальпируемыми (минимальными) опухолями и карциномой *in situ*. В настоящее время такие методы, как цифровая маммография (ММГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковые исследования (УЗИ) являются основным инструментом диагностики РМЖ. Однако, их возможности в выявлении минимальных форм РМЖ (наличие патологического очага диаметром не более 10 мм в диаметре или визуализация сгруппированных

скоплений микрокальцинатов злокачественного типа числом более 15 штук на 1 см² ткани молочной железы) следует признать ограниченными [8, 44, 46].

В последние годы, в нашей стране, улучшается диагностика РМЖ, как минимальных образований молочной железы, так и непальпируемых форм, это связано с внедрением в работу практического здравоохранения современных методов лучевой диагностики и методов ядерной медицины. Выявление таких опухолей влияет на показатели выживаемости [21].

1.2. Лучевая диагностика РМЖ

Значительное повышение эффективности диагностики РМЖ обусловлено широким внедрением в клиническую практику современных методов лучевой диагностики (цифровой маммографии, контрастно-усиленной спектральной маммографии, томосинтеза, магнитно-резонансной томографии) [31, 33, 77, 127, 158].

Следует отметить, что данные методики чаще всего применяются для оценки стадии процесса, тогда как должны использоваться как скрининговые методики, позволяющие выявлять минимальные формы РМЖ и карциномы *in situ*.

По данным ряда авторов [52, 53], в связи с широким применением оральных контрацептивов в репродуктивном периоде и гормонзаместительной терапии в постменопаузе, за последние 10 лет существенно увеличилось количество женщин с плотным фоном МЖ, что в большинстве случаев значительно затрудняет диагностику РМЖ [54, 57, 88, 95]. Кроме того, имеются сведения о недостаточной чувствительности маммографии у молодых женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ, у пациенток с выраженными диспластическими изменениями, имплантами молочных желез, у больных, прошедших хирургическое и/или лучевое лечение. Во всех выше перечисленных

случаях частота ложноотрицательных заключений может достигать 25-30%, что отрицательно сказывается на ранней диагностике РМЖ [57, 79, 88].

По данным Куклина И.А. и соавт. чувствительность пальпаторного обследования МЖ в выявлении РМЖ не превышает 18,2 %, а точность – 48% [28].

Согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) от ноября 2012 и 2013 годов первичное обследование женщин с подозрением на РМЖ должно быть проведено до всех видов лечебного воздействия и включать, помимо физикального обследования и данных лабораторных исследований, обязательную билатеральную маммографию. Маммография – это рентгеновский метод исследования молочных желез, основанный на способности различных типов тканей пропускать рентгеновские лучи в разной степени. При этом нормальные и патологически изменённые ткани молочной железы дают разное изображение на маммограмме, что позволяет врачу обнаружить различные заболевания [90].

Первым методикой ММГ в нашей стране начал применять в клинике О. Я. Богаевский (1929), а методику исследования протоков МЖ – Н.Н. Кунин. Впервые кальцификаты в структуре РМЖ были зарегистрированы на рентгенограммах молочных желез в 1949 году. Однако массовым и систематическим этот вид рентгеновского исследования стали использовать только в 60-х годах прошлого века. В 1960 г. доктор Роберт Эрган из Университета г. Хьюстон при поддержке Департамента здравоохранения и социальных служб США опубликовал результаты 3-х летней работы по маммографии. Несмотря на то, что рентгеновские исследования молочных желез проводились и ранее, данные Эргана доказали эффективность маммографии в ранней диагностике рака, без каких-либо предварительных исследований и анализов [40]. При этом история течения болезни у пациенток во внимание не принималась.

Развитие маммографии шло от пленочной (аналоговой) системы к двумерной полноформатной цифровой. В настоящее время цифровая

маммография на основе детекторов прямого преобразования постепенно вытесняет плёочно–экранную. Сегодня можно говорить о двух лидирующих методах - использование цифровых плоскопанельных детекторов из аморфного селена и использование методик компьютерной рентгенографии. Основными преимуществами цифровой маммографии перед аналоговой маммографией – это снижение дозовых нагрузок при проведении исследований (на 20-30%), улучшенное качество диагностики для молодых женщин с высокой плотностью ткани, повышение эффективности исследований за счет постпроцессинговой обработки, цифровое архивирование изображения, телерадиология и достижение экономического эффекта при проведении массовых исследований [26, 129, 130]. Кроме того, метод цифровой маммографии обеспечивает лучшее контрастное разрешение [24].

Сегодня ММГ широко применяется, как по клиническим показаниям (диагностическим), так и с целью скрининга [40, 56, 60, 96]. По мнению большинства авторов, главным достоинством метода является диагностика непальпируемых форм рака (у трети больных с впервые выявленной опухолью), проявляющихся в виде узла, скопления микрокальцинатов (размерами до 50 микрон) и тяжистой перестройки структуры ткани. Это позволяет выявить заболевание за 1,5 до 4 года до его клинического проявления [26].

При маммографической диагностике внутрипротоковой карциномы *in situ* врач рентгенолог сталкивается с большими трудностями, т.к. примерно в 72% случаях она проявляется лишь очагами микрокальцификации. В 12% наблюдений микрокальцинаты сочетаются с очагами уплотнения, в 10% - имеется только уплотнение, и наконец, в 6% случаев протекает совершенно бессимптомно [47].

Очаги микрокальцификации при внутрипротоковой карциноме *in situ* и минимальных инвазивных карциномах дифференцируются от кальцинатов при доброкачественных новообразованиях по плотности, размерам, форме, количеству и распределению. При карциноме микрокальцинаты, как правило, имеют различную плотность, размеры и форму [47].

Современная классификация М. Le Gal выделяет 5 типов микрокальцинатов по их форме [14]:

Тип 1. Круглые и дуговидные, иногда горизонтальные или полулунные кальцинаты – соответствуют маленьким микрокистозным эктазиям;

Тип 2. Круглые, правильной формы;

Тип 3. Пылевидные, очень нежные;

Тип 4. Точечные, неправильной формы;

Тип 5. Червеобразные, древовидные. Отражают внутрипротоковый некроз.

В зависимости от количества, формы определяемых микрокальцинатов и распределения их в железе (сгруппированное, линейное, в виде дорожки или линии с разветвлением, сегментарное, региональное, на большом участке железы), можно заподозрить рак молочной железы [13, 14].

Очаговые скопления кальцинатов различной формы, плотности и размеров и, особенно, на фоне локального уплотнения ткани МЖ имеют наибольшую диагностическую ценность. Достоверным признаком злокачественности является наличие 15 кальцинатов на 1 см² и более ткани МЖ [46, 47]. В ряде случаев по характеру обызвествления можно предположить морфологическую структуру опухоли. При криброзной, микропапиллярной и слизееобразующей формах внутрипротоковой карциномы на маммограммах определяются небольшие группы микрокальцинатов различной плотности и формы с нечёткими контурами. Последние формы не всегда и не полностью подвергаются кальцификации, поэтому объективная маммографическая оценка их размеров при отсутствии очага уплотнения часто невозможна [45].

Диагностика дольковой карциномы затруднена, т.к. микрокальцинатов в большинстве случаев не выявляется, а если они есть, то в 60% случаев подвергается не сама опухоль, а окружающие ткани, иногда на значительном расстоянии от первичной опухоли. Часто при дольковой карциноме структура кальцинатов и их распределение в паренхиме молочной железы может

напоминать доброкачественный процесс. Все это значительно затрудняет диагностику РМЖ [32, 47].

К достоинствам маммографии можно отнести возможность полипозиционного изображения органа, маркировки выявленных образований, проведение дополнительных контрастных и пункционных методик, возможность получения объективного сравнительного изображения в динамике [6, 7, 39, 41, 100].

Однако в процессе освоения методики был выявлен и ряд ее существенных недостатков [36, 129, 130]:

- стандартные проекции не полностью охватывали подключичную, ретромаммарную зоны, область субмаммарной складки;
- при пристеночной локализации опухоли или рецидива не всегда удавалось установить связь образования с мягкими тканями;
- определенные затруднения вызывало выявление инфильтративной формы рака, так как опухолевый узел у большинства больных дифференцируется с трудом и обычно распознается только тогда, когда имеется распространенное поражение, сопровождающееся отёком МЖ.
- наложение на изображение соседних тканей, вследствие двумерного характера получаемых проекционных изображений, сильно затрудняло визуализацию патологических образований и значительно усложняло обнаружение микрокальцинатов [1, 38, 88, 111].

Большинство опубликованных исследований приводят возможность положительного результата при ММГ в пределах 10%-40% [3, 120, 133]. Низкая частота положительного результата ведёт к проведению большого количества биопсий МЖ при доброкачественных образованиях, что приводит к большим финансовым затратам и усложняет последующее ММГ обследование [23, 26, 105, 134].

Чувствительность маммографии зависит от рентгеновской плотности тканей молочной железы. По данным отечественной литературы при преобладании

жировой ткани в МЖ чувствительность метода приближается к 100%. И, напротив, при обследовании женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ чувствительность снижается на 10 – 40% [5, 26]. Эти результаты согласуются и с результатами зарубежных рандомизированных исследований [57, 95]. Чувствительность маммографии в выявлении пальпируемых образований МЖ составила в различных группах от 78,5% до 97,0%, тогда, как в непальпируемых, снижалась до 31,9% [56, 88]. То есть, повышенная рентгеновская плотность тканей МЖ ограничивает чувствительность маммографии и независимо ассоциирована с высоким риском развития РМЖ [95].

Важным диагностическим показателем является специфичность метода. Специфичность ММГ у женщин в возрасте 40-50 лет составила 75%, а в возрастной категории 50-70 лет, когда преобладает жировая инволюция МЖ, она возросла до 90 % [28, 95]. В группе женщин с непальпируемыми образованиями специфичность не превышала 81 % [56].

В своём исследовании L.I. Meyer (1990) показал, что у 2 из 3 женщин, которым выполнялась биопсия выявленного при ММГ образования, гистологическое исследование не подтвердило наличия малигнизации в опухоли. Невысокая специфичность ММГ приводит к увеличению количества инвазивных вмешательств в виде эксцизионных биопсий, материал которых не всегда дает точный диагноз, что может привести к неадекватному объёму оперативного вмешательства. Более чем в 50% случаев эксцизионная биопсия выполняется по поводу доброкачественного процесса и не всегда опухолевого [45, 105].

Вот почему для повышения, как чувствительности, так и специфичности методов лучевой диагностики, уменьшения количества неоправданных инвазивных вмешательств в настоящее время разрабатывается мультимодальный подход к диагностике РМЖ.

1.3. Радионуклидная диагностика РМЖ

В последние десятилетия в качестве интересной альтернативы или перспективного дополнения к стандартным методам диагностики (ММГ, УЗИ и МРТ) рассматриваются методы радионуклидной диагностики РМЖ [37, 71, 77]. Принципиальной особенностью данных методов является обнаружение опухолевой ткани основываясь на ее биологических и функциональных характеристиках, а не на морфологических изменениях. Диагностическая точность зависит от механизма поглощения РФП, например, глюкозы, меченой ^{18}F или липофильных катионов, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ее фармакокинетических свойств, нормального биораспределения РФП и от технических особенностей системы детекции.

Использование однофотонной эмиссионной томографии ОФЭКТ [22, 51] и позитронно-эмиссионной томографии ПЭТ [42] в ядерной медицине способствовал возрождению интереса радионуклидной визуализации МЖ при диагностике и определении степени распространённости злокачественных новообразований различных локализаций [17, 22, 51, 63, 64, 66, 88].

Позитронная эмиссионная томография относится к числу радионуклидных методов диагностики, которые позволяют получать информацию о молекулярных и метаболических изменениях в опухолях различного генеза [75, 76, 123, 157]. За последние 10–15 лет ПЭТ вошла в стандарты диагностики и стадирования онкологических заболеваний [92, 156]. В настоящее время существует достаточно большой спектр РФП для ПЭТ исследований новообразований молочной железы: меченые антитела (РЭА, Her-2), эстрогены, тимидин, анексин-V и т.д. [63, 83]. Однако, базовым клиническим методом ПЭТ – диагностики остается исследование с меченой глюкозой (^{18}F -ФДГ). Феномен повышенного накопления глюкозы в злокачественных новообразованиях различного генеза известен давно и связан со значительным повышением энергетического обмена и возрастающей

потребностью в пластическом материале у активно пролиферирующих опухолевых клеток.

Принципиальное достоинство ПЭТ заключается в возможности ранней диагностики в тех случаях, когда функциональные изменения предшествуют возникновению анатомических нарушений, что объясняет высокую специфичность метода [52]. По данным Г.Е. Труфанова, чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в первичной диагностике РМЖ составляет от 64% до 96%, а специфичность от 81% до 100%; точность положительных и отрицательных заключений 81–100% и 52–89% соответственно.

Основным недостатком ПЭТ является низкая чувствительность метода при размерах новообразования до 10 мм в диаметре, а также при невысокой гликолитической активности образования [139, 140, 148].

Кроме того, отмечено высокое накопление меченой глюкозы при некоторых доброкачественных пролиферативных и/или воспалительных процессах в молочной железе. Высокая стоимость и ограниченная доступность ПЭТ являются препятствием к широкому практическому использованию. Указанные причины позволили сделать вывод о нецелесообразности использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в первичной диагностике РМЖ [91].

В 90-х годах началось активное изучение возможностей сцинтиграфии МЖ с туморотропными липофильными катионными комплексами, меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Вскоре было отмечено, что одно из таких соединений – меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ метоксиизобутилизонитрил, накапливается в нескольких типах опухолей, прежде всего, в аденоме парашитовидной железы, раке легкого и злокачественных опухолях молочной железы. В настоящее время особого внимания заслуживает маммосцинтиграфия (МСГ) с туморотропным РФП технетрил- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для визуализации новообразований молочной железы. Она характеризуется доступностью, умеренной стоимостью, простотой исполнения [19, 144, 145, 146]. МСГ является неинвазивным методом диагностики, который дает общую информацию о жизнеспособности клеток опухоли. В разные годы в качестве

туморотропного радиофармпрепаратов (РФП) для маммосцинтиграфии пытались использовать ^{67}Ga -цитрат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - пертехнетат, фосфатные комплексы $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Однако, методики с применением указанных индикаторов не нашли широкого применения в клинической практике, поскольку их чувствительность и специфичность не превышала показатели рентгеновского обследования [128]. В начале 90-х годов в ядерной онкологии стали использовать кардиотропный РФП - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - метоксиизобутил изонитрил ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) [65, 66, 67, 141, 142].

Механизм клеточного поглощения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI опухолевыми клетками является вопросом постоянных споров. Известно, что примерно 90% этого РФП накапливается в митохондриях опухолевых клеток, поступая в клетку путем пассивной диффузии, за счет увеличения их трансмембранного потенциала и точно отражает метаболическое и функциональное состояние опухоли [51, 58, 61, 62, 80]. В экспериментальных исследованиях было показано, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI наиболее активно аккумулируется в митохондриях клеток, в связи, с чем становится очевидным, что МСГ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI позволяет получить общую информацию относительно жизнеспособности опухолевой клетки [104, 115, 121]. Накопление этого индикатора в опухоли обусловлено также интенсивностью кровоснабжения опухолевой ткани и концентрацией Р-гликопротеина [121, 122, 154].

Тесная взаимосвязь между интенсивностью накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в опухоли с метаболическим статусом опухолевых клеток, позволяет использовать МСГ для диагностики РМЖ [51, 54, 58, 88, 101, 106, 108, 109, 152, 154]. Радионуклидное исследование молочных желез традиционно проводилось с использованием планарной МСГ [54, 128]. Рост технических возможностей радионуклидной диагностики, позволил, чаще применять однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ).

Первое сообщение об активном поглощении опухолью $\text{Tc } ^{99\text{m}}\text{-MIBI}$ у больных раком молочной железы было сделано Aktolun et al. в 1992 году [67]. В таблице 1 представлены результаты изучения диагностических показателей в

нескольких крупных многоцентровых исследованиях. Метаанализ проспективных исследований, посвященных изучению диагностических возможностей маммосцинтиграфии, показал, что чувствительность, специфичность и общая точность метода составляют от 83% до 95,8%, 77% до 90% и 86%, соответственно [68, 107, 112, 132, 153].

Масштабная работа, посвященная сцинтиграфической диагностике РМЖ, опубликованная группой S. Lastoria et al. в 1995 г., которая выполнила МСГ у 330 больных РМЖ, показала высокую специфичность (90%) и чувствительность (92%) МСГ (таблица 1). Авторы одними из первых указали на увеличение вероятности ложноотрицательных заключений у больных с небольшими опухолевыми (диаметром менее 10 мм) образованиями.

Метаанализ 20 наиболее крупных исследований [15], подтвердил диагностическую ценность МСГ. В исследовании Valdes Olmos в группе, состоящей из 673 обследованных женщин, чувствительность метода составила 85%, специфичность – 89%, общая точность – 86%, точность положительных заключений – 89%, точность отрицательных заключений – 84%, что оказалось существенно выше возможностей маммографии (таблица 1).

В этом исследовании из 673 женщин: 286 пациенток имели пальпаторно определяемые и 387 – непальпируемые образования молочной железы. В исследовании была выявлена зависимость между размерами патологического очага и информативностью метода.

В группе пациенток с непальпируемыми образованиями чувствительность и специфичность МСГ составили 72% и 86% соответственно, тогда как аналогичные показатели у женщин с пальпируемыми новообразованиями увеличились до 95% и 89%, соответственно.

Диагностические показатели МСГ в выявлении РМЖ (размерами более 10 мм в диаметре)

Диагностические показатели						
	I. Khalkhali и соавт., 1994-1996	S. Lastoria и соавт., 1995	E. Prats и соавт., 1999	O.Alonso. и соавт., 2001	M. Liberman и соавт., 2003	S. Valdes Olmos и соавт., 2009
Число больных (n)	59	330	90	238	64	673
Чувствительность (%)	95,8	92	85	83	85	85
Специфичность (%)	86,8	90	79	77	87	89
Диагностическая точность (%)	–	–	–	86	86	86

Примечание. – нет сведений

Более современный метаанализ 64 исследований, проведенный в 2003 году, по сути дела подтвердил полученные ранее данные: чувствительность метода – 85%, специфичность – 87%, общая точность – 86%, точность положительных заключений – 88% и точность отрицательных заключений – 82% (Liberman M. et al., 2003) (таблица 1).

Зависимость между размерами РМЖ и диагностическими возможностями МСГ была установлена в трехцентровом исследовании, обобщенном F. Scorinago и соавт. (1997). Обследовав 420 женщин, авторы показали невысокую чувствительность метода при диагностике непальпируемых образований (62%) и

опухолей диаметром менее 10 мм (46%), тогда как при выявлении изменений диаметром более 10 мм, она составила 96%.

По данным ряда авторов при диагностике непальпируемых образований чувствительность и специфичность составляют всего 55%-78% и 46-88% [112, 133, 141, 147, 155] (таблица 2).

Таким образом имеется выраженная зависимость между размерами патологического очага и информативностью метода. Из-за низкой чувствительности метода использование МСГ в выявлении начальных стадий РМЖ считался нецелесообразным. Низкая чувствительность диагностики минимального РМЖ объяснялась ограниченной разрешающей способностью обычных гамма-камер (МЖ далеко располагалась от коллиматора на 15см). Поэтому к концу 1990-х годов встал вопрос о необходимости специальных гамма – камер для визуализации молочных желез [112].

В исследованиях А. Spanu и соавт. (2012), в которых обследование проводилось с помощью, специализированной маммографической гамма-камеры 673 пациенток, чувствительность маммосцинтиграфии при диагностике РМЖ диаметром до 10 мм составила – 92%, а специфичность – 89% (таблица 2), что существенно выше показателей, полученных в более ранних работах.

Многочисленные данные литературы указывают на высокую специфичность МСГ, в том числе, и у такой сложной для диагностики категории больных, как пациенты с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ, например, с фиброаденоматозом. Этот показатель расценивается как одно из ключевых достоинств метода [57, 64, 107, 150, 151]. В многоцентровом исследовании F. Sampalis и соавт. (2003) с участием 1734 женщин чувствительность и специфичность маммосцинтиграфии в группе пациенток, у которых при маммографии были выявлены подозрительные образования на фоне повышенной рентгеновской плотности тканей МЖ, составили 88% и 91%, соответственно [135]. Метод МСГ у пациенток с пальпируемыми образованиями МЖ показал высокую специфичность, что, позволило снизить на 63% количество

неоправданных биопсий, и на 82% число «пропущенных случаев РМЖ» [136]. По этой причине выполнение МСГ у данной категории больных может существенно увеличить точность диагностики [105, 108, 109, 110].

Таблица 2

Диагностические показатели МСГ в выявлении РМЖ (размерами менее 10 мм в диаметре)

Диагностические показатели							
	Waxman и соавт., 1997	Scorinago и соавт., 1997	Banzo и соавт., 2001	Prats и соавт., 2001	Wilczek и соавт., 2003	Liberman и соавт., 2003	Spanu и соавт., 2012
Число больных (n)	673	420	253	253	99	5340	673
Чувствительность (%)	55	62	51	57	78	66,8	92
Специфичность (%)	72	46	66	61	88	86,6	89
Диагностическая точность (%)	–	–	81	–	88	86	86

Примечание. – нет сведений

Согласно фундаментальному метаанализу [113], включавшему в себя данные обследования 5340 пациенток с 5354 новообразованиями МЖ, МСГ характеризуется высокими чувствительностью, специфичностью и общей точностью — 85,2%, 86,6% и 85,9% даже на фоне повышенной рентгеновской плотности МЖ. Важно отметить, что маммосцинтиграфия не зависит от

плотности тканей молочной железы и послеоперационных изменений. Схожие результаты были получены у I. Khalkhali et al. (2002г.) и у F. Mulero et al. (2006г.).

Первое скрининговое исследование с использованием маммосцинтиграфии у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ, было выполнено Rhodes et al. в 2011 году [134]. Сравнивалась эффективность МСГ и ММГ, МСГ выполнялась на специализированной гамма-камере, у 936 женщин без симптоматики с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ и без дополнительных факторов риска развития РМЖ. Результаты показали, что добавление МСГ, выполненной с использованием 740 MBq $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, значительно улучшило чувствительность метода диагностики – с 7,2 на 1000 с использованием только маммографии и до 20,0 на 1000 с использованием комбинации методов ($p = 0,016$). Однако специфичность при комбинации двух методов (ММГ+МСГ) достоверно снижалась до 85%, тогда как при использовании только ММГ она достигла 91% ($p < 0,001$).

Выполненный сравнительный анализ возможностей МСГ с результатами других методов, таких как УЗД, МРТ, ММГ с томосинтезом и автоматизированным УЗИ, показал, что точность МСГ выше, чем при УЗД или ММГ с томосинтезом, и приближается к МРТ с контрастированием [135] (таблица 3).

Существует значительное количество исследований, посвященных эффективности маммосцинтиграфии в диагностике РМЖ, однако только единичные из них рассматривают возможности совместного применения цифровой маммографии и маммосцинтиграфии.

В проспективном исследовании (Arslan. N. et al., 1999) [69] у 346 пациенток с пальпируемыми очагами поражения МЖ изучалась эффективность совместного применения ММГ и МСГ. Чувствительность и специфичность МСГ составили 83% и 77%, соответственно, тогда как при ММГ – 85% и 66%, соответственно. При совместном применении ММГ и МСГ у этих пациенток чувствительность увеличилась до 96%, так как 75% всех ложноотрицательных результатов,

полученных при ММГ, были классифицированы как истинноположительные с помощью МСГ.

Таблица 3

Сравнительная характеристика различных методов диагностики РМЖ (на 1000 женщин)

Метод исследования	Рак обнаружен (n) на 1000 женщин	Рак обнаружен (n) на 1000 женщин (с дополнительным методом)	Изменения показателей	Увеличение числа выявленных злокачественных новообразований (%)
УЗИ, плотность МЖ = А,В	6,5	12,8	5,3	71
УЗИ, плотность МЖ= С, D	6,1	11,8	3,7	46
МРТ с контрастированием	8,2	26,1	17,9	220
МГ Томосинтез в возрасте 50-69 лет, все плотности	6,1	8,0	1,9	31
МГ Томосинтез, до 48 лет, все плотности	4,1	6,6	2,5	61
Автоматическое УЗИ, плотность МЖ= С, D	5,4	7,3	1,9	35
МСГ, все плотности	7,2	20,0	15,8	231

Другой проблемой является выявление нетипичных «аморфных» (пылевидных) микрокальцинатов, которые невозможно однозначно интерпретировать как доброкачественные или злокачественные. Из них, по

данным литературы, 60% – это кальцинаты доброкачественного типа, которые чаще обнаруживаются в маленьких кистах, склерозирующей аденозе и фиброзе. А 40% – это кальцинаты злокачественного типа, и они могут быть проявлением рака.

Напротив, плеоморфные или гетерогенные кальцинаты чаще всего являются подозрительными на наличие злокачественного процесса [112]:

- кальцинаты типа битого камня;
- кальцинаты типа фрагментированных слепков;
- кальцинаты типа точечных слепков по типу «змеиной кожи»;
- кальцинаты типа плоских, круглых камней;
- кальцинаты типа «жемчужного ожерелья».

Таким образом, перспективным направлением использования МСГ является обследование женщин с выявленными при ММГ микрокальцинатами МЖ [49,111]. Известно, что микрокальцинаты определяются у 25%-50% больных с непальпируемым образованием МЖ [73, 114, 115].

Вместе с тем установлено, что специфичность этого рентгенологического признака составляет всего 25% [150], тогда как чувствительность, специфичность, точность положительных и отрицательных заключений МСГ при учёте данного признака оказались равными 92%, 90%, 83% и 95%, соответственно.

Выявление мультицентричной формы роста РМЖ имеет огромное значение для выбора тактики лечения, в первую очередь, в группе больных с новообразованиями небольшого размера до 50 мм (Т1-2), которым планируется проведение органосохраняющего лечения. Крупное сравнительное исследование при выявлении мультицентричного РМЖ выполнила британская группа исследователей [59, 61, 78, 146]. Она провела ретроспективный анализ результатов ММГ, УЗИ и МСГ у 353 прооперированных больных. При гистологическом исследовании удаленных молочных желез мультицентричный/мультифокальный характер опухолевого процесса установлен в 40 случаях (12%): мультифокальный РМЖ диагностирован у 36,

мультицентричный – у 6 пациенток. С помощью МСГ опухолевые изменения обнаружены у 39 из 40 указанных женщин (97,5%); мультицентричные/мультифокальные опухоли распознаны в 22 (52%) случаях. На основании полученных результатов авторы сделали заключение о том, что возможности МСГ в диагностике мультицентричного/мультифокального РМЖ существенно превосходят информативность ММГ и УЗИ.

В исследовании P. Piwkowski et al. (2006г.) у 218 пациентов, которым планировалось проведение органосохраняющей операции, в 11, 9% МСГ выявила дополнительные очаги поражения. Данный факт оказал существенное влияние на выбор тактики лечения: у 18,2% больных вместо органосохраняющей операции была выполнена мастэктомия [131]. Проведённое гистологическое исследование подтвердило находки МСГ. В исследовании G. Chen et al. (2017) у 159 пациенток, с единичными подозрительными очагами по данным физикального и маммографического осмотра, МСГ выявила дополнительные скрытые очаги у 9%; 6% в ипсилатеральной МЖ и 3% в контралатеральной МЖ [84].

Ограничения маммосцинтиграфии:

– Во множестве статей обсуждены причины, которые могут влиять на соотношение очаг/фон и одновременно на выявление патологического очага. Высокая фоновая активность может быть умеренно или значительно повышена 10-20%, у женщин, получающих постменопаузальную заменяющую гормонотерапию. У женщин пременопаузального возраста умеренное и значительное поглощение РФП наблюдается больше в лютеиновой фазе по сравнению с фолликулярной фазой, и некоторые авторы советуют проводить исследование на 7-10 день менструального цикла. Поэтому ложноположительные результаты могут наблюдаться в ряде доброкачественных состояний, таких как фиброаденомы, папилломы, олеогранулёмы и т.д. [84, 88];

– Высокая фоновая активность может мешать выявлению очаговых изменений маленьких размеров менее 4-5 мм [60];

–При локализации образований в медиальных квадрантах молочной железы, возможности метода резко снижаются и чувствительность метода падает до 35-64% [80, 81].

Все это говорит о том, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения места маммосцинтиграфии в диагностике злокачественных образований молочных желез. Результаты проведенных клинических исследований остаются все еще спорными. Указанные недостатки ограничивают возможности широкого клинического использования МСГ. Предлагалось, использование МСГ как дополнительный и временами даже альтернативный метод у пациентов с сомнительными изменениями, выявленными с помощью других методов визуализации, Важным шагом на пути повышения чувствительности МСГ явилось её совместное использование с цифровой маммографией.

К сожалению, информация о совместном использовании цифровой маммографии и маммосцинтиграфии для диагностики РМЖ в доступной мировой литературе представлена только единичными публикациями. В нашей стране данных о совместном применении ММГ и МСГ в выявлении РМЖ нет.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о необходимости поиска путей совершенствования диагностики, как за счет улучшения качества маммографических изображений, так и с помощью применения альтернативных методик ранней диагностики РМЖ, таких, как маммосцинтиграфия с опухолетропным препаратом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Представленные данные позволяют высказать предположение о целесообразности и перспективности совместного использования ММГ и МСГ для диагностики РМЖ, минимальных форм и мультицентричного процесса у пациенток, которым планируется проведение органосохраняющего лечения, что позволит существенно повысить эффективность диагностики РМЖ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 437 женщин (рисунок 2), обследованных в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России с 01.01.2014 по 01.05.2016 гг. в связи с подозрением на наличие злокачественного новообразования молочной железы. Средний возраст составил 53 года (от 24 лет до 82 года).

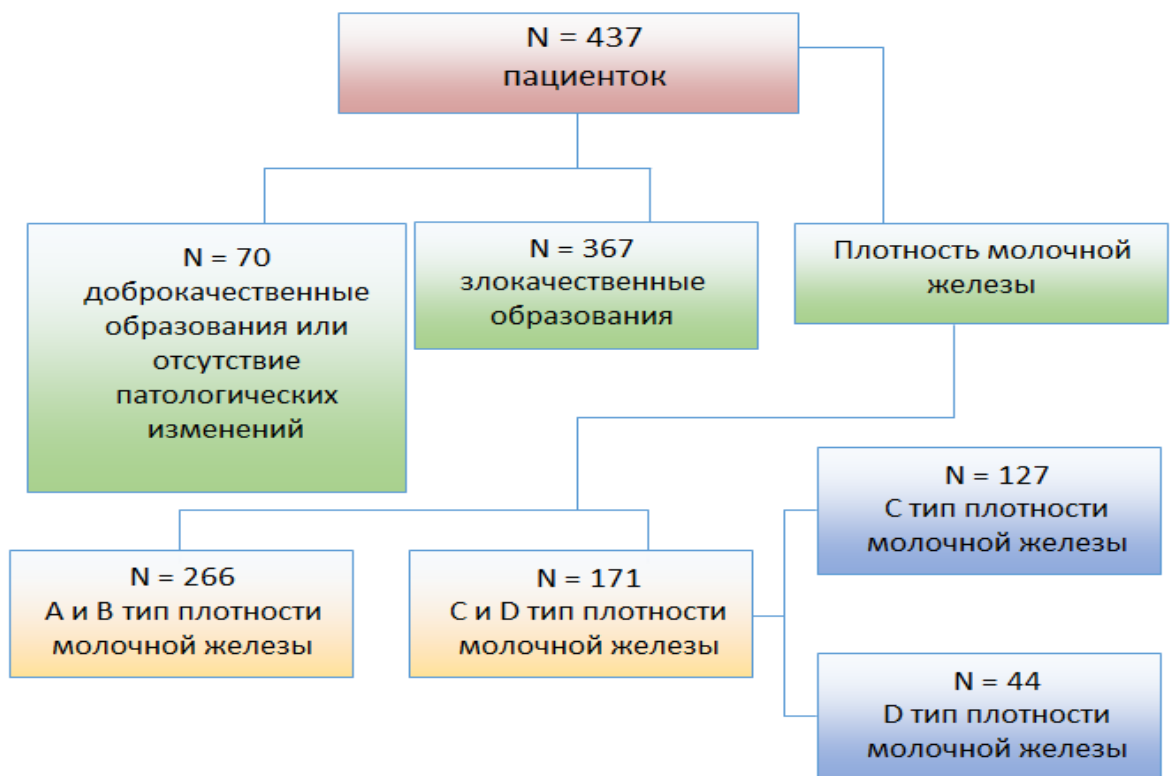


Рисунок 2 – Распределение исследуемых женщин по группам

Все они были обследованы по единому алгоритму ведения пациенток с патологией молочных желез (рисунок 3). Всем женщинам выполнялось клинико-инструментальное обследование, включающее в себя: физикальный осмотр,

цифровую маммографию и маммосцинтиграфию с туморотропным препаратом «^{99m}Tc-технетрил», интервенционные методы пункционной биопсии, цитологические и гистологические исследования.



Рисунок 3 – Алгоритм обследования пациенток

Женщины репродуктивного возраста проходили обследование в первую фазу менструального цикла (с 5 по 12 день от начала цикла).

У всех 437 обследованных выполнена морфологическая верификация изменений в молочной железе. У 367 пациенток было выявлено наличие злокачественного образования и у 70 – отсутствие патологических изменений или наличие доброкачественного образования (рисунок 2).

При морфологической верификации изменений в молочных железах у 284 (65%) пациенток выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 54 (12,3%) – неинвазивная внутрипротоковая карцинома (in situ), у 16 (3,6%) – дольковая карцинома, у 8 (1,8%) – инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента, у 4 (1%) – муцинозная карцинома, у 1 (0,2%) – тубулярная карцинома, у 20 (4,6%) – фиброаденома и в оставшихся 50 (11,5%) случаях – локализованный аденоз.

Протокол цифровой маммографии (ММГ)

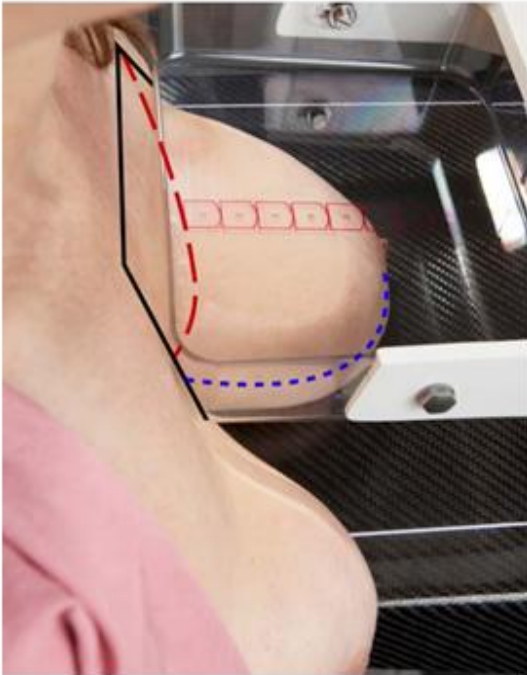
Цифровая маммография осуществлялась на цифровом маммографе Senographe DS «GE» с полноформатным плоскочувствительным детектором из аморфного селена 100 мкм, размер изображения 24х31 см = 7,4 Мпикс (рисунок 4).



Рисунок 4 – Аппарат маммограф Senographe DS «GE»

Цифровая ММГ проводилась с компрессией молочной железы по стандартной методике в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях (рисунок 5).

- Краниокаудальная проекция (СС)



- Медиолатеральная проекция (MLO)

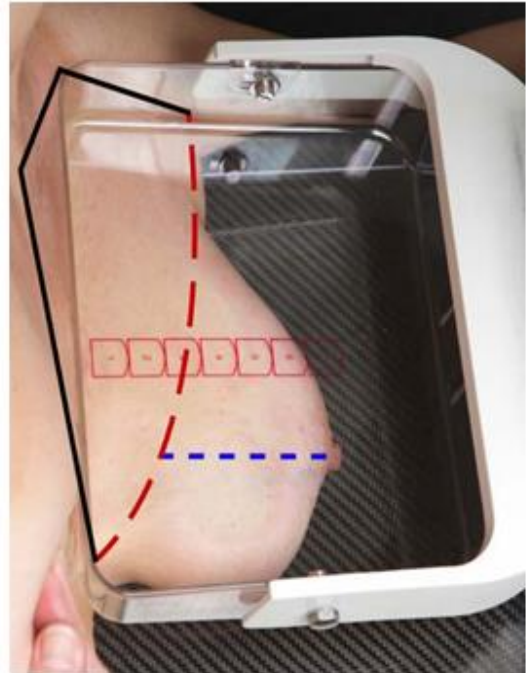


Рисунок 5 – Основные укладки при цифровой маммографии

Исследование выполнялось с обеих сторон, вне зависимости от локализации подозрительного очага, с целью своевременной диагностики клинически бессимптомно протекающего рака в противоположной молочной железе.

При анализе маммограмм определялись: рентгеновская плотность и структура молочных желез; при выявлении патологического образования оценивалась его характеристика – локализация, размеры, рентгеновская плотность, контуры, наличие микрокальцинации, связь с окружающими тканями; состояние кожных покровов, подкожной клетчатки. Полученные изображения

анализировались и классифицировались в соответствии со шкалой BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, 2014).

Критерием для постановки диагноза РМЖ было наличие узлового образования (ий) или визуализация микрокальцинатов злокачественного типа [Le Gal M., 2001]. Критерием для постановки диагноза минимального РМЖ было наличие патологического очага диаметром не более 10 мм [45]. Критерием для постановки диагноза мультицентричного РМЖ было наличие двух и более опухолевых узлов различной формы и структуры, расположенных в разных квадрантах МЖ [Рекомендации системы TNM, 2016]. Так же, признаками мультицентричности считалось выявление отдельных дополнительных сгруппированных скоплений [45] микрокальцинатов злокачественного типа (более 15 штук на 1 см²). Маммографический диагноз РМЖ устанавливался при оценке по BI-RADS (таблица 4).

Таблица 4

BI-RADS категории

Категории	Диагноз
0	ММГ плохого качества, неправильная укладка, недостаточно проекций. Требуется повторное исследование или применение дополнительных методов лучевой диагностики
1	Возрастная норма
2	Доброкачественные изменения
3	Вероятные доброкачественные изменения
4	Подозрительные изменения
5	Практически достоверные злокачественные изменения
6	Гистологически подтвержденный РМЖ

Рентгеновская плотность тканей молочной железы оценивалась в соответствии с системой BI-RADS: А – жировая (МЖ с наличием фиброгланулярной ткани менее 25% площади маммограмм), В – жировая с рассеянной фиброгланулярной тканью (очаги фиброгланулярной ткани от 25 до 50 % площади маммограмм), С – неоднородно плотная (фиброгланулярной ткани от 51 до 75 % площади маммограмм) и D – чрезвычайно плотная (фиброгланулярной ткани более 75 %) (рисунок 6). В соответствии с международными рекомендациями ACR (American College of Radiology, 2014) низкая рентгеновская плотность тканей МЖ оценивалась при А и В типах маммографической картины и повышенная рентгеновская плотность тканей МЖ при С и D типах маммографической картины. В нашем исследовании повышенная рентгеновская плотность ткани МЖ установлена у 171 (39%) пациентки из 437 обследованных женщин, а у 266 (61%) - низкая рентгеновская плотность тканей МЖ (рисунок 2).

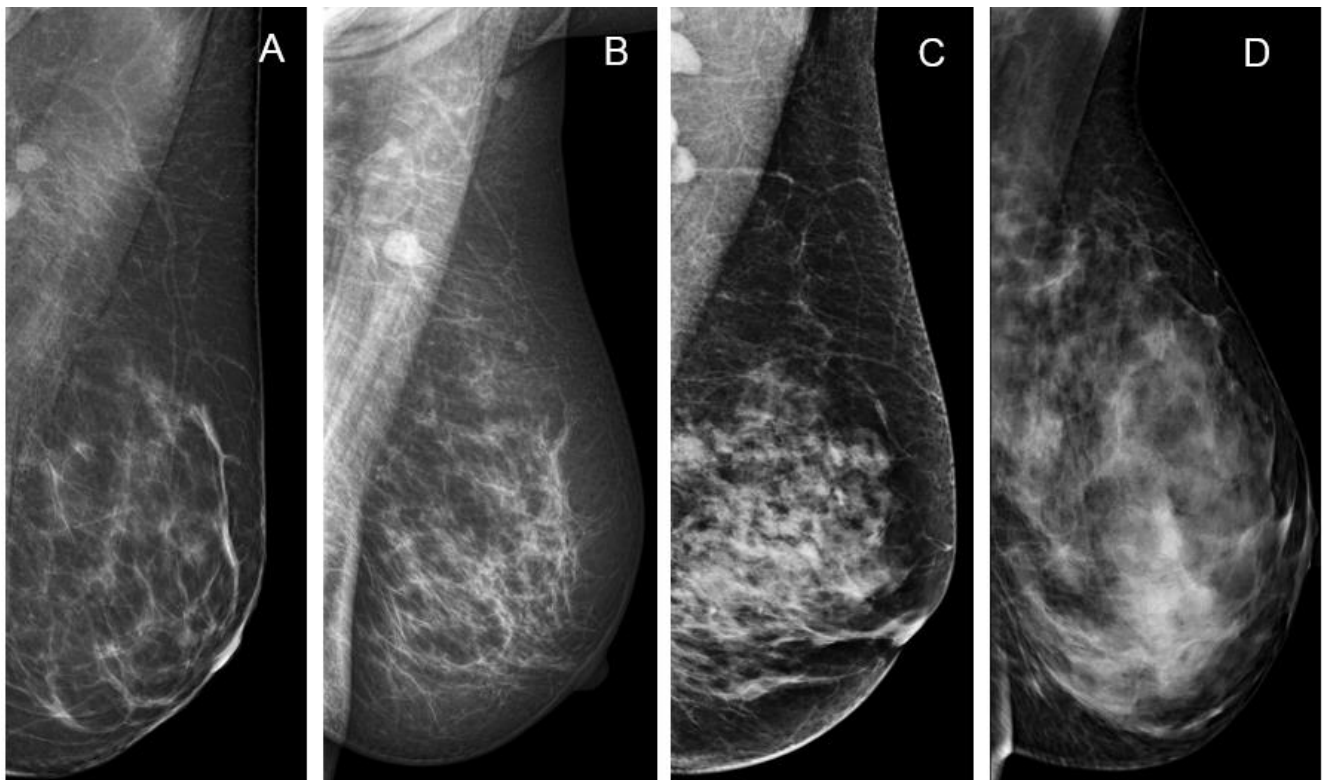


Рисунок 6 – Рентгеновская плотность тканей молочной железы

Протокол маммосцинтиграфии (МСТ)

Маммосцинтиграфия осуществлялась в планарном режиме на эмиссионном компьютерном томографе «Forte (Philips)», с двумя прямоугольными детекторами, снабжёнными низкоэнергетическими, высокочувствительными коллиматорами (рисунок 7).



Рисунок 7 – Аппарат эмиссионный компьютерный томограф «Forte (Philips)»

Исследование обеих молочных желез выполнялась через 10–15 минут после внутривенного введения отечественного туморотропного препарата «^{99m}Tc-технетрил» («Диамед», Москва). Визуализация обеих молочных желёз проводилась в боковых и в передней проекциях. Для исключения наложения изображений молочных желез в боковой проекции исследование проводилось следующим образом: между молочными железами помещалась специальная подушка со свинцовым вкладышем, а детекторы гамма камеры, снабжённые параллельными высокоразрешающими коллиматорами для энергии 140 КэВ,

располагались в боковых проекциях (под углом 90 и 270 градусов) в непосредственной близости от молочных желез.

Реконструкция и обработка полученных изображений осуществлялась на рабочей станции с помощью Hanning-фильтра. В процессе анализа реконструированного изображения параметры фильтра подбирались индивидуально. Оценка полученных сцинтиграмм выполнялась в соответствии со следующими критериями: наличие/отсутствие участков гиперфиксации туморотропного РФП в молочных железах, интенсивность и равномерность распределения РФП в очагах гиперфиксации, форма выявленных изменений (правильная, неправильная), границы (чёткие, нечёткие), У больных с наличием гиперфиксации РФП в молочных железах, рассчитывался полуколичественный показатель интенсивности гиперфиксации РФП [17], который определялся как отношение удельного числа импульсов в области очага гиперфиксации РФП к удельному числу импульсов в прилегающих участках неизменённой молочной железы (индекс опухоль/фон). При наличии нескольких очагов, расположенных в различных квадрантах МЖ, констатировался мультицентричный характер опухолевого процесса.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере, на базе процессора Intel Core3 на операционной системе Windows7, на котором с помощью офисного приложения Microsoft Excel была создана база данных пациенток. В качестве программного обеспечения использован пакет прикладных программ Statistica, версия 10. При сравнении номинальных дихотомических переменных был применен критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат Пирсона), а при его неустойчивости – точный критерий Фишера; различия считались статистически значимыми при значении «р» $\leq 0,05$.

Эталонным стандартом оценки информативности цифровой маммографии и маммосцинтиграфии было патоморфологическое исследование. При совпадении положительных заключений цифровой маммографии, маммосцинтиграфии или их комбинации с морфологическими заключениями результаты рассматривались как истинноположительные (ИП), при расхождении заключений цифровой ММГ, МСГ или их комбинации с гистологическим заключением результаты оценивались как ложноположительные (ЛП) или ложноотрицательные (ЛО). При отсутствии рака при морфологическом исследовании, по данным цифровой ММГ, МСГ или их комбинации результаты рассматривались как истинноотрицательные (ИО).

Диагностическую эффективность методов оценивали на основании определения их чувствительности, специфичности и общей точности [2, 4, 10].

Чувствительность (Se) – это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинноположительных результатов среди всех проведенных тестов. Определяется по формуле:

$$Se = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%$$

Специфичность (Sp) – это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, которая определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. Данный показатель определяется по формуле:

$$Sp = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$$

Точность (Ac) – это доля правильных результатов теста (т.е. сумма истинно положительных и истинноотрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов. Данный показатель определяется по формуле:

$$Ac = \frac{ИП + ИО}{ИП + ИО + ЛП + ЛО} \times 100\%$$

Так же рассчитывались такие показатели как предсказательная (или прогностическая) точность положительных результатов, предсказательная (или прогностическая) точность отрицательных результатов [2, 4].

Прогностическая точность положительных результатов (PPV) – это вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате диагностического исследования. Это пропорция истинноположительных результатов среди всех положительных значений исследования. Данный показатель определяется по формуле:

$$PPV = \frac{ИП}{ИП + ЛП} \times 100\%$$

Прогностическая точность отрицательных результатов (NPV) – это пропорция истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных значений, т.е. вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате диагностического исследования. Показатель определяется по формуле:

$$NPV = \frac{ИО}{ИО + ЛО} \times 100\%$$

Распределение больных со злокачественным образованием в зависимости от размера первичной опухоли [20] представлено в таблице 5.

Распределение пациенток в зависимости от размера первичной опухоли

Размер первичной опухоли	Количество пациенток	
	абс. число (n)	%
T ₁ (не более 20 мм), из них:	284	77,3
T _{1a} (от 1 мм, но не более 5 мм)	5	1,3
T _{1b} (более 5 мм, но не более 10 мм)	56	15,2
T _{1c} (более 10 мм, но не более 20 мм)	223	60,8
T ₂ (более 20 мм, но не более 50 мм)	72	19,6
T ₃ (более 50 мм)	8	2,2
T ₄ (с вовлечением грудной стенки и/или кожи)	3	0,9
Всего	367	100,0

Особый интерес представляли женщины с отсутствием изменений в молочной железе или образованиями молочной железы размером менее 10 мм в диаметре, так называемые минимальные раки [44,46] (рисунок 8).

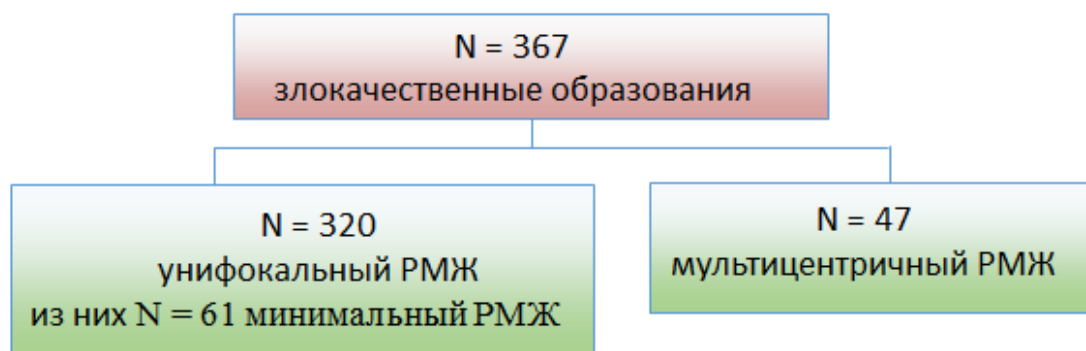


Рисунок 8 – Распределение пациенток в зависимости от типа опухоли

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Значение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике рака молочной железы на фоне различной рентгеновской плотности тканей МЖ

Одной из задач проведённого исследования являлось изучение возможностей цифровой маммографии (ММГ), маммосцинтиграфии (МСГ) с ^{99m}Tc -технетрилом и их комбинации в диагностике рака молочной железы (РМЖ) у женщин с различной рентгеновской плотностью тканей МЖ, а также оценка диагностических возможностей совместного использования указанных методов.

У всех 437 обследованных выполнена морфологическая верификация изменений в молочной железе. У 367 пациенток было выявлено наличие злокачественного образования и у 70 – отсутствие патологических изменений или наличие доброкачественного образования (рисунок 2).

При морфологической верификации изменений в молочных железах у 284 (65%) пациенток выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 54 (12,3%) – неинвазивная внутрипротоковая карцинома (*in situ*), у 16 (3,6%) – дольковая карцинома, у 8 (1,8%) – инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента, у 4 (1%) – муцинозная карцинома, у 1 (0,2%) – тубулярная карцинома, у 20 (4,6%) – фиброаденома и в оставшихся 50 (11,5%) случаях – локализованный аденоз (рисунок 9).

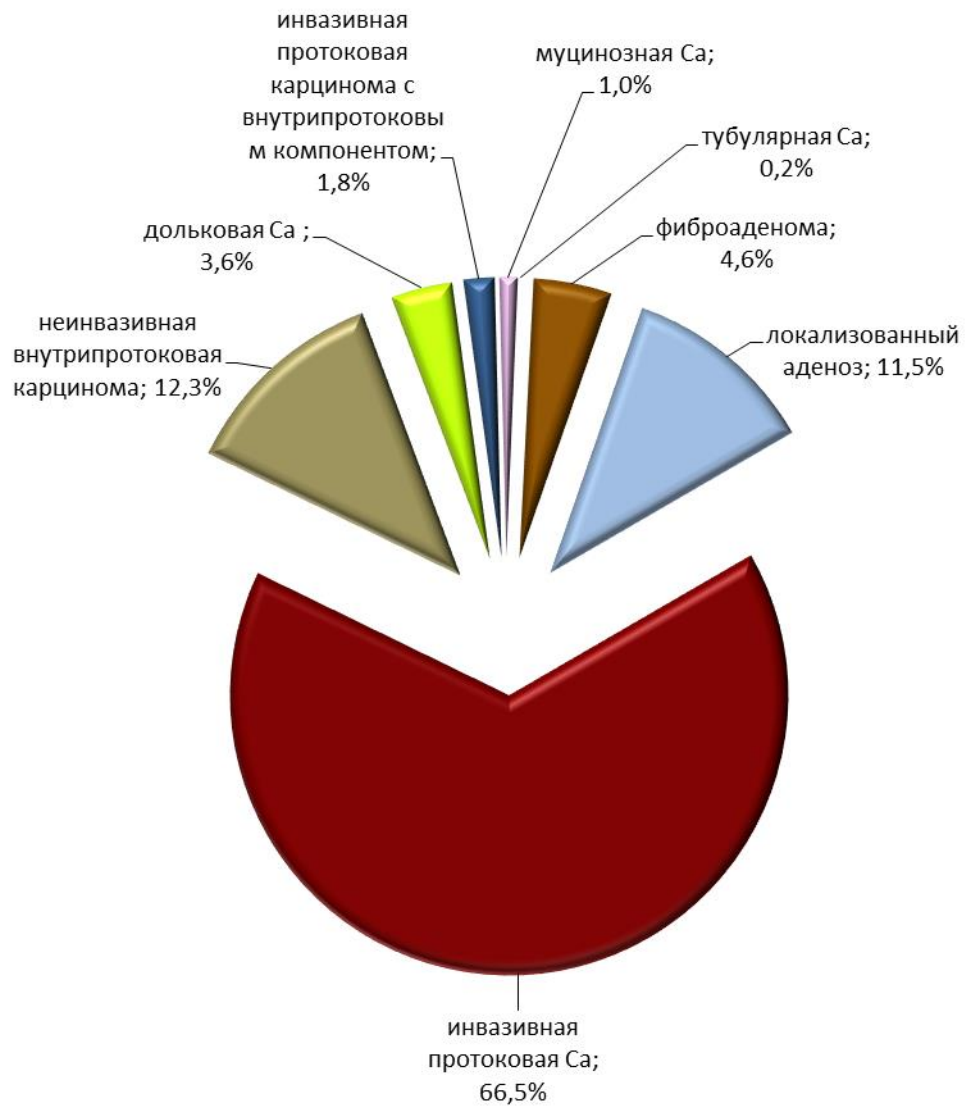


Рисунок 9 – Распределение пациенток по морфологической верификации (n=437)

Распределение больных согласно клинической стадии заболевания у пациенток со злокачественными образованиями представлено на рисунке 10.

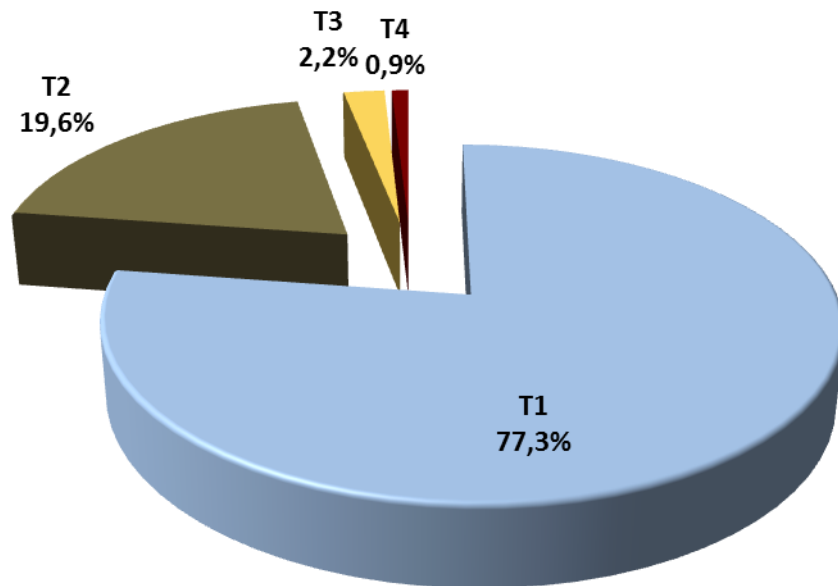


Рисунок 10 – Распределение пациенток по стадиям в зависимости от размера первичной опухоли (n=367)

При анализе информативности цифровой ММГ истинноположительные (ИП) результаты получены в 343, истинноотрицательные (ИО) – в 51 случаях. При анализе информативности МСГ ИП результаты установлены у 341, а ИО – 46 больных. Ложноположительные (ЛП) и ложноотрицательные (ЛО) заключения при маммографических исследованиях были сделаны у 19 и 24, а при МСГ – в 24 и 26 случаях, соответственно. Показатели чувствительности, специфичности и общей точности составили 93,5%, 72,9%, 90,2% – для цифровой маммографии и 92,9%, 65,7%, 88,6% – для маммосцинтиграфии (таблица 6).

Прогностическая точность положительных и отрицательных результатов при цифровой ММГ составила 94,8% и 68,0%, при МСГ – 93,4% и 63,9%, соответственно (таблица 6).

При совместном использовании цифровой ММГ и МСГ тогда, когда не учитывалась рентгеновская плотность тканей МЖ отмечалось достоверное ($p < 0,001$) повышение чувствительности до 98,6% (рисунок 11).

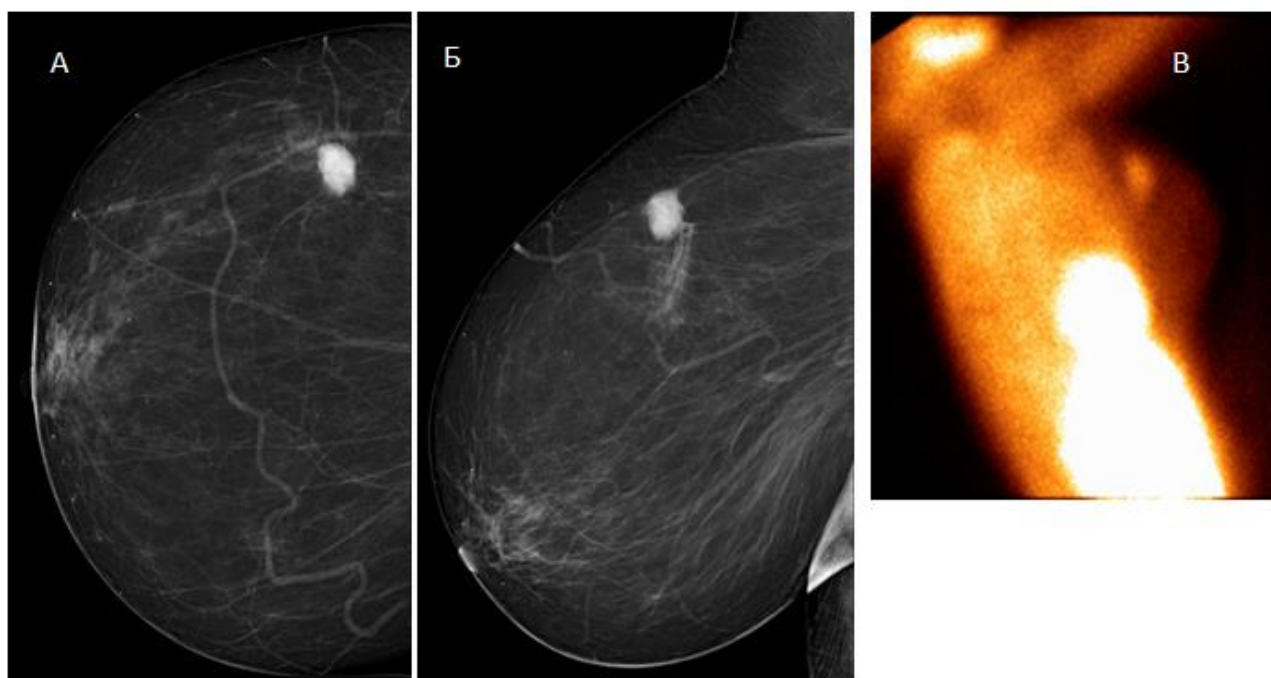


Рисунок 11 – Маммограммы (А – краниокаудальная проекция (CC), Б – медиолатеральная проекция (MLO) и маммосцинтиграфия (В)) 72-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне жировой инволюции (А-тип плотности МЖ по ACR) в верхнем наружном квадранте визуализируется узловое образование с нечеткими местами лучистыми контурами однородной структуры.

Кожа, премаммарная клетчатка не изменены – BI-RADS 5.

Фрагмент маммосцинтиграфии той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом.

В верхнем квадранте правой железы определяется очаг повышенной патологической гиперфиксации РФП размерами 20×23 мм.

Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – инвазивная протоковая карцинома.

При совместном использовании цифровой ММГ и МСГ тогда, когда не учитывалась рентгеновская плотность тканей МЖ, прогностическая ценность положительных результатов составляет 91,2%, а отрицательных результатов 87,5% (таблица 6).

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике РМЖ* (n=437)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	343	19	24	51	93,5	72,9	90,2	94,8	68,0
2 МСГ	341	24	26	46	92,9	65,7	88,6	93,4	63,9
3 ММГ+МСГ	362	35	5	35	98,6	50,0	90,8	91,2	87,5
P ₁₋₂					0,77	0,36	0,44	0,45	0,60
P ₁₋₃					<0,001	0,55	0,03	0,06	0,02
P ₂₋₃					<0,001	0,06	0,026	0,25	0,007

Примечание. * – рентгеновская плотность тканей МЖ не учитывалась.

В группе 437 женщин было 266 пациенток с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) и 171 пациентка с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип) (рисунок 2). В группе 266 пациенток с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) доброкачественная природа изменений в молочной железе установлена у 11, РМЖ – у 255 пациенток.

При анализе информативности цифровой ММГ истинноположительные (ИП) результаты получены в 243, истинноотрицательные (ИО) – в 9 случаях. При анализе информативности МСГ ИП результаты установлены у 232, а ИО – 8 больных. Ложноположительные (ЛП) и ложноотрицательные (ЛО) заключения при маммографических исследованиях были сделаны у 2 и 12 женщин, соответственно, а при МСГ – у 3 и 23 (таблица 7). Показатели чувствительности, специфичности и общей точности составили 95,3%, 81,8%, 94,7% – для цифровой

маммографии и 91,0%, 72,7%, 90,2% – для маммосцинтиграфии. Прогностическая точность положительных и отрицательных результатов при цифровой ММГ составила 99,2% и 42,9%, при МСГ – 98,7% и 25,8%, соответственно (таблица 7).

Таблица 7

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике РМЖ*

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	243	2	12	9	95,3	81,8	94,7	99,2	42,9
2 МСГ	232	3	23	8	91,0	72,7	90,2	98,7	25,8
3 ММГ+МСГ	252	5	3	6	98,8	54,5	97,0	98,1	66,7
P_{1-2}					0,054	0,63	0,04	0,28	0,20
P_{1-3}					0,018	0,36	0,02	0,48	0,42
P_{2-3}					<0,001	0,66	<0,001	0,72	0,04

Примечание. * – низкая рентгеновская плотность тканей МЖ (А+В).

Как показал анализ диагностических ошибок, ЛО заключения при маммосцинтиграфии чаще всего (23 наблюдения) отмечались у больных РМЖ с первичной опухолью, размеры которой не превышали 10 мм в диаметре (рисунок 12).

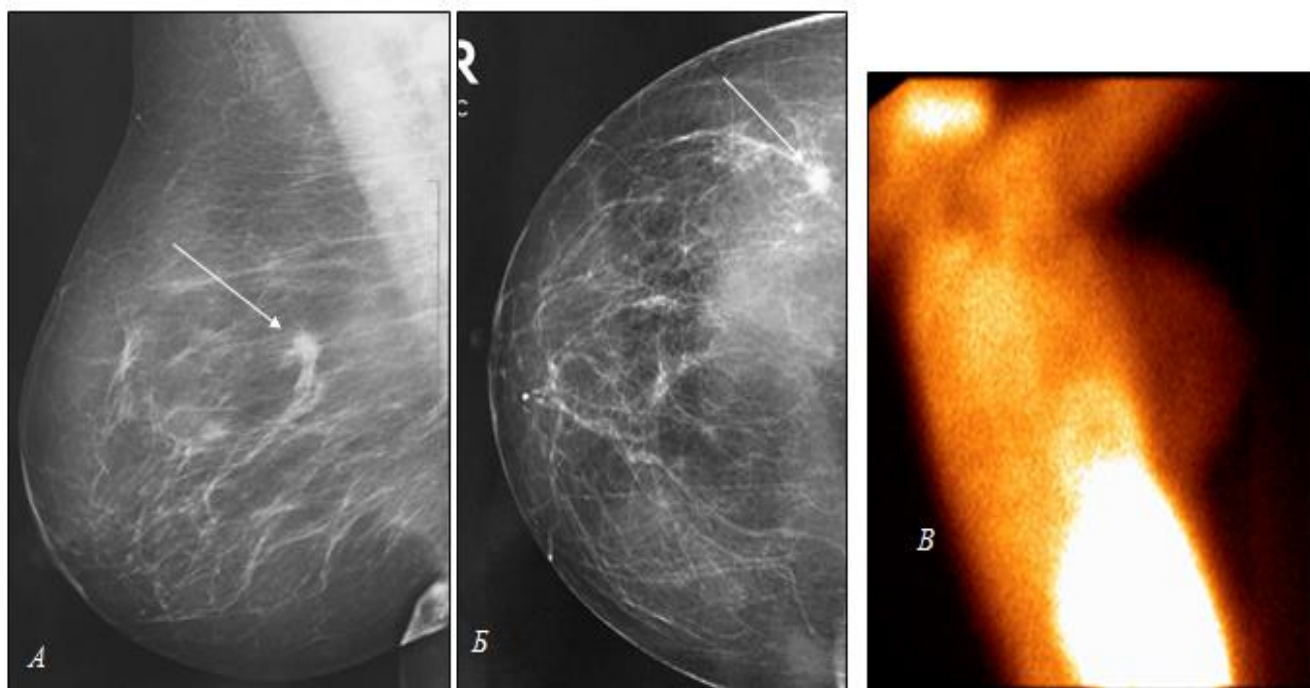


Рисунок 12 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC) и В – маммосцинтиграфия) 56-летней пациентки с непальпируемым очагом поражения правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне жировой инволюции (А тип плотности МЖ по ACR) в верхнем наружном квадранте определяется инфильтративный узел (белая стрелка) однородной структуры размерами 5×6 мм, внутри которого выявляются точечные кальцинаты. Других узловых образований не выявлено. Кожа не изменена – BI-RADS 5.

На правой боковой маммосцинтиграмме той же больной с ^{99m}Tc -технетрилом отмечается отсутствие патологической гиперфиксации РФП.

Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – инвазивный протоковый рак.

В число этих 23 наблюдений вошли 13, у которых РМЖ манифестировал сгруппированными микрокальцинатами, количеством больше 15 шт. на 1 см², и 3 пациентки без отчетливого анатомически определяемого опухолевого очага. Напротив, ЛП заключения МСГ, как правило, отмечались (в 3 случаях) у женщин с фибroadеномами с высокой митотической активностью диаметром 30 мм и выше (рисунок 13).

Основной причиной ЛО диагностических заключений при цифровой ММГ (12 наблюдений) была фиброзно-кистозная болезнь, которая не позволяла выявлять небольшие анатомические изменения, вызываемые опухолевым процессом. Фиброзно-кистозная болезнь была причиной ЛП заключений при цифровой ММГ (2 наблюдения), у пациенток с дисгормональными гиперпластическими заболеваниями молочных желез, особенно при гиперплазии на фоне атипии (рисунок 14).

Принимая во внимание выраженные отличия в причинах и проявлениях ЛО и ЛП заключений при МСГ и цифровой ММГ, мы предположили, что совместное использование этих методов позволит повысить информативность диагностики РМЖ, в первую очередь, обеспечит рост ее чувствительности. При совместном использовании цифровой ММГ и МСГ при низкой рентгеновской плотности тканей МЖ отмечалось достоверное ($p < 0,001$) повышение чувствительности до 98,8% (таблица 7).

При совместном использовании цифровой ММГ и МСГ прогностическая точность положительных результатов составляет 98,1%, а отрицательных результатов - 66,7% (таблица 7).

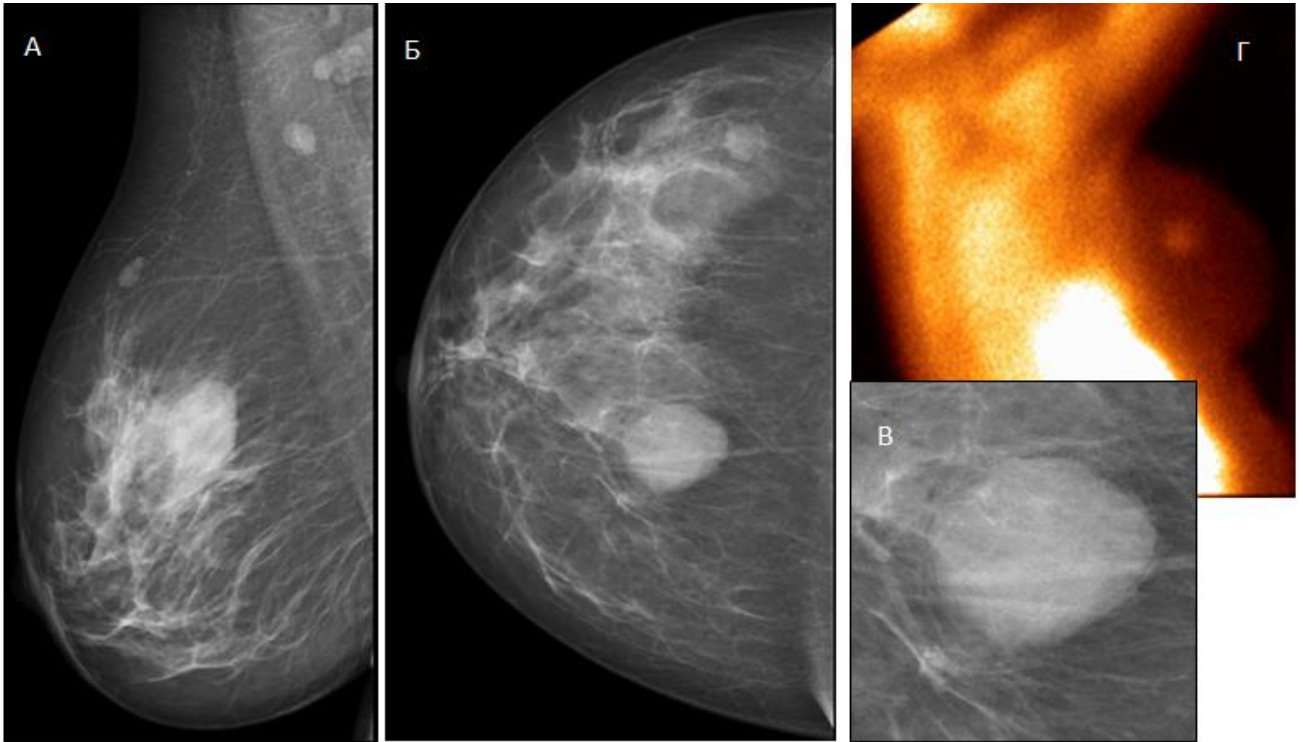


Рисунок 13 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC), В – с увеличением и Г – маммосцинтиграфия) 65-летней пациентки с пальпируемым образованием правой молочной железы. На маммограммах в MLO (А), CC (Б) проекциях и при увеличении (В) в правой железе на фоне инволютивных изменений (В тип плотности МЖ) на границе верхних квадрантов выявляется образование с чёткими неровными контурами размерами 33×30 мм неоднородной структуры. В верхне-наружном квадранте определяется внутримаммарный лимфатический узел с неизменённой структурой размерами до 8×6 мм. Узловых образований не выявлено. Кожа не изменена – BI-RADS 3.

На правой боковой маммосцинтиграмме той же больной с ^{99m}Tc -технетрилом отмечается очаг патологической гиперфиксации РФП размерами 32×35 мм. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – фиброаденома, 35 мм в наибольшем измерении.

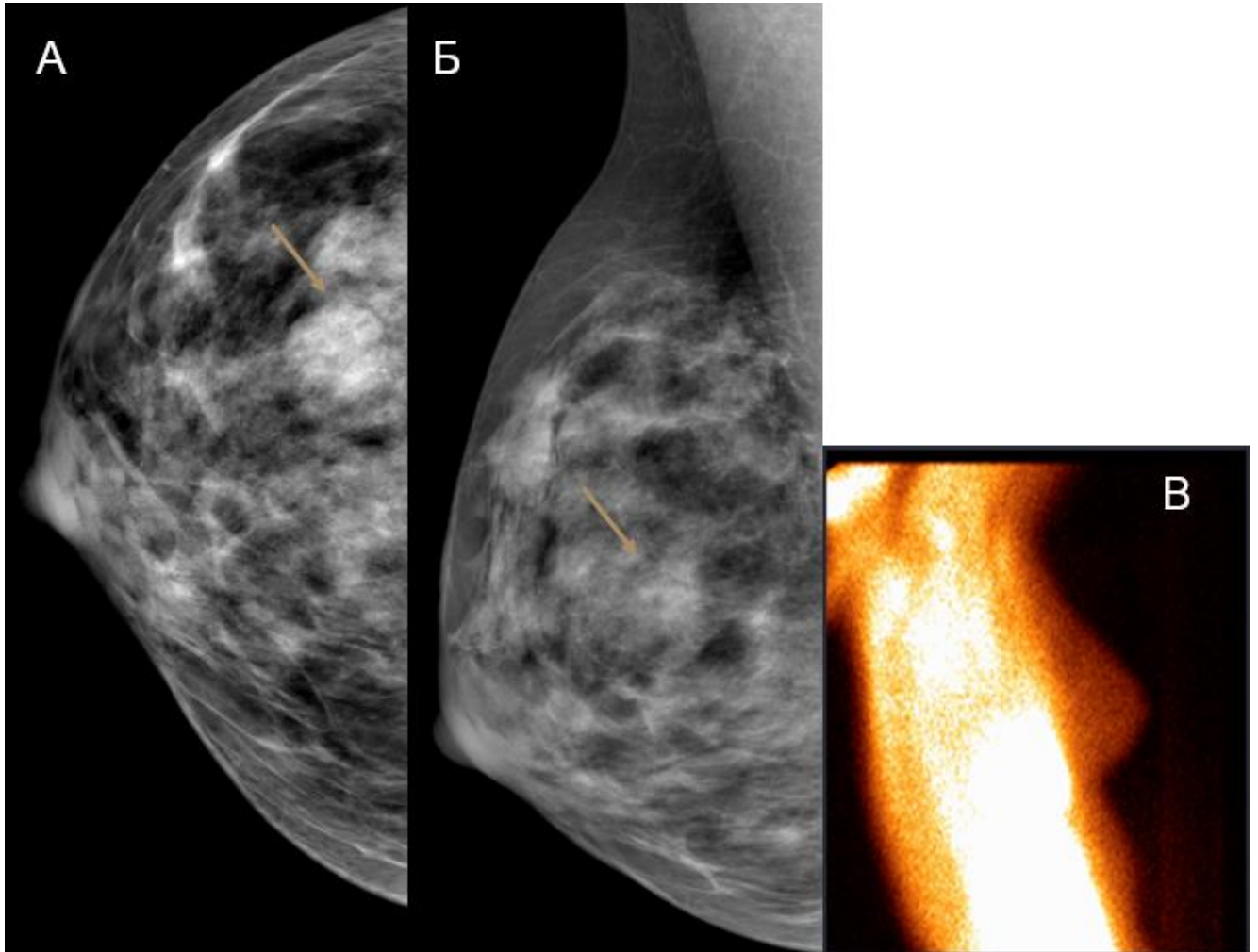


Рисунок 14 – Маммограммы (А – краниокаудальная проекция (CC), Б – медиолатеральная проекция (MLO), В – маммосцинтиграфия) 45-летней пациентки.

На маммограммах в CC (А), MLO (Б) проекциях на фоне неоднородно плотной ткани молочной железы (В тип плотности МЖ) выявляются кистозные образования. В верхненаружном квадранте на этом фоне определяется узловое образование с нечёткими неровными контурами (стрелка) размерами 21×19 мм неоднородной структуры. Кожа, сосок не изменены – BI-RADS 5.

На правой боковой маммосцинтиграмме той же больной с ^{99m}Tc -технетрилом отмечается отсутствие патологической гиперфиксации РФП. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – киста.

Преимущество совместного использования цифровой ММГ и МСГ более очевидно в группе с плотной тканью молочной железы (С + D типах). В нашем исследовании была выявлена 171 пациентка с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ. У 171 женщины с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (таблица 8) доброкачественная природа изменений в молочной железе установлена в 59 случаях, РМЖ – в 112. При цифровой ММГ в этой группе (таблица 8) ИО результаты установлены в 42, ИП – в 100, ЛП – в 17 и ЛО – в 12 случаях. При МСГ ИП результаты получены в 109, ИО – в 38, ЛП – в 21 и ЛО – в 3 наблюдениях (таблица 8).

Таблица 8

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике РМЖ у пациенток с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С + D типах) (n=171)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	100	17	12	42	89,3	71,2	83,0	85,5	77,8
2 МСГ	109	21	3	38	97,3	64,4	86,0	83,8	92,7
3 ММГ+МСГ	110	30	2	29	98,2	49,2	81,3	78,6	93,5
P ₁₋₂					0,016	0,43	0,005	0,72	0,04
P ₁₋₃					0,005	0,14	0,67	0,15	0,04
P ₂₋₃					0,005	0,09	0,24	0,27	0,001

Таким образом, при диагностике РМЖ у женщин с высокой рентгеновской плотностью тканей молочных желез (C+D типах) чувствительность, специфичность и общая точность цифровой маммографии составили 89,3%, 71,2% и 83,0%, а маммосцинтиграфии – 97,3%, 64,4% и 86,0%, соответственно (таблица 8). Прогностическая точность положительных результатов при цифровой ММГ составила 85,5%, а отрицательных - 77,8%, при МСГ – 83,8% и 92,7%, соответственно (таблица 8).

Обращает на себя внимание, что при совместном использовании цифровой ММГ и МСГ чувствительность фактически не зависит от (таблицы 7 и 8) рентгеновской плотности тканей МЖ (при А+В типах- 98,8%, а при С+D типах- 98,2%).

Показатели предсказательной точности положительных и отрицательных результатов в этой группе пациенток при совместном использовании цифровой ММГ и МСГ составили 78,6% и 93,5%, соответственно (таблица 8).

Как показал анализ диагностических ошибок, ЛО заключения при маммосцинтиграфии (3 наблюдения) отмечались у больных РМЖ с первичной опухолью, у которых РМЖ манифестировал сгруппированными микрокальцинатами, количеством больше 15 шт. на 1 см² (2 случая) (рисунок 15) и 1 пациентка без отчетливого анатомически определяемого опухолевого очага (рисунок 16).

Основной причиной ЛО диагностических заключений при цифровой ММГ (12 наблюдений) была повышенная рентгеновская плотность тканей МЖ, которая не позволяла выявлять небольшие анатомические изменения, вызываемые опухолевым процессом (рисунок 17).

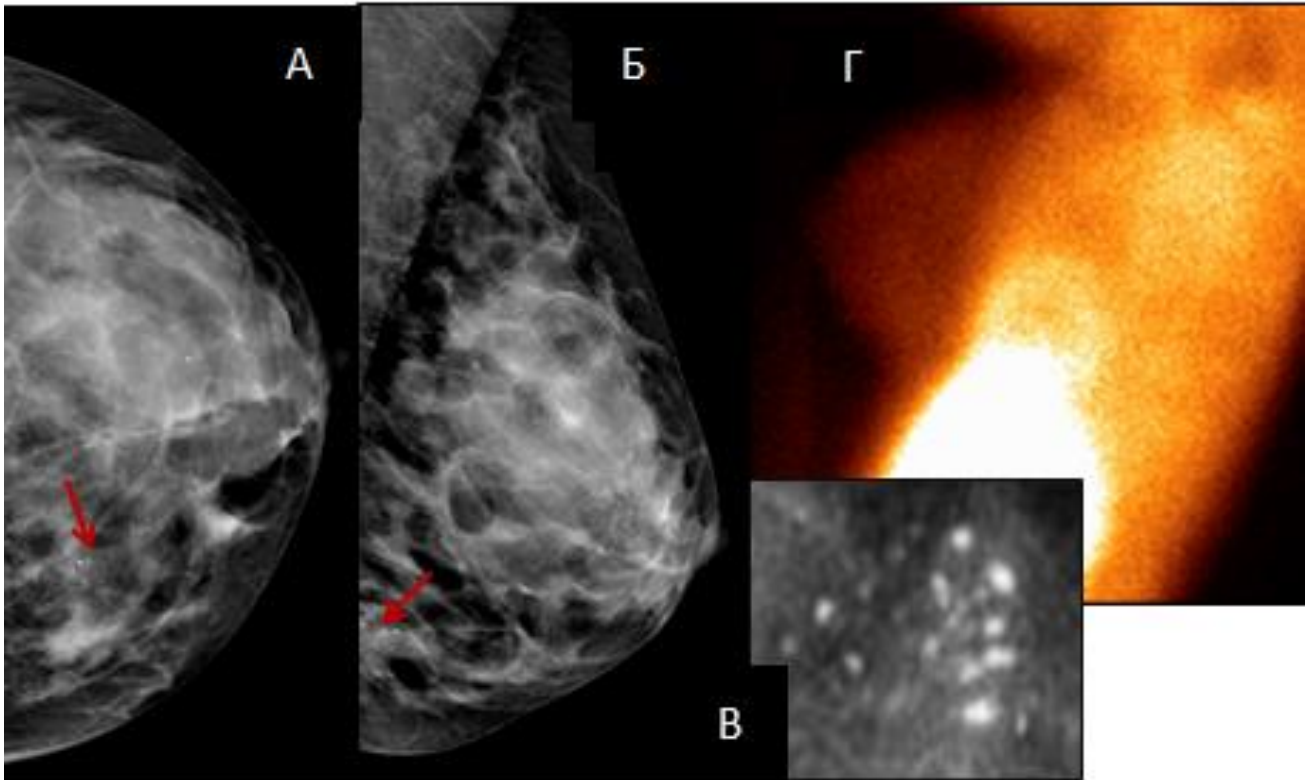


Рисунок 15 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC), В – с увеличением и Г – маммосцинтиграфия) 52-летней пациентки с непальпируемым образованием левой молочной железы. На маммограммах в MLO (А), CC (Б) проекциях и при увеличении (В) в левой железе на фоне самой высокой рентгеновской плотности тканей молочной железы (D-тип) в нижнем внутреннем квадранте определяется сгруппированное скопление микрокальцинатов по типу «битого камня» (красная стрелка) количеством 24 штуки на 1см^2 . Узловых образований не выявлено. Кожа не изменена – BI-RADS 5.

На левой боковой маммосцинтиграмме той же больной с $^{99\text{mTc}}$ -технетрилом отмечается отсутствие патологической гиперфиксации РФП. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – неинвазивный внутрипротоковый рак.

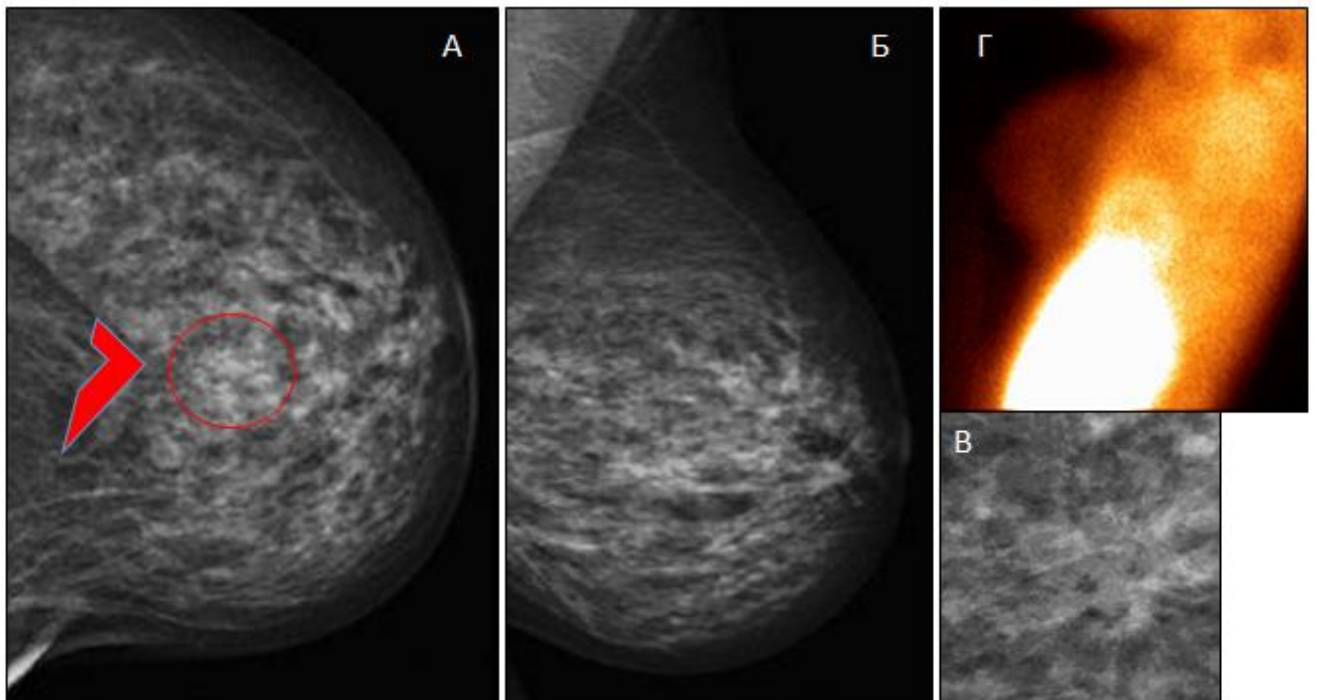


Рисунок 16 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (CC), Б – краниокаудальная проекция (MLO), В – с увеличением и Г – маммосцинтиграфия) 42-летней пациентки с непальпируемым образованием левой молочной железы (носитель мутации гена BRCA-1). На маммограммах в MLO (Б), CC (А) проекциях и при увеличении (В) в левой железе на фоне самой высокой рентгеновской плотности тканей молочной железы (D-тип) в центре железы выявляется фокус нарушения архитектоники с плотным центром, имеется симптом «локтя».

Узловых образований не выявлено. Кожа не изменена – BI-RADS 4.

На левой боковой маммосцинтиграмме той же больной с ^{99m}Tc -технетрилом отмечается отсутствие патологической гиперфиксации РФП. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – тубулярный рак, 10 мм в наибольшем измерении.

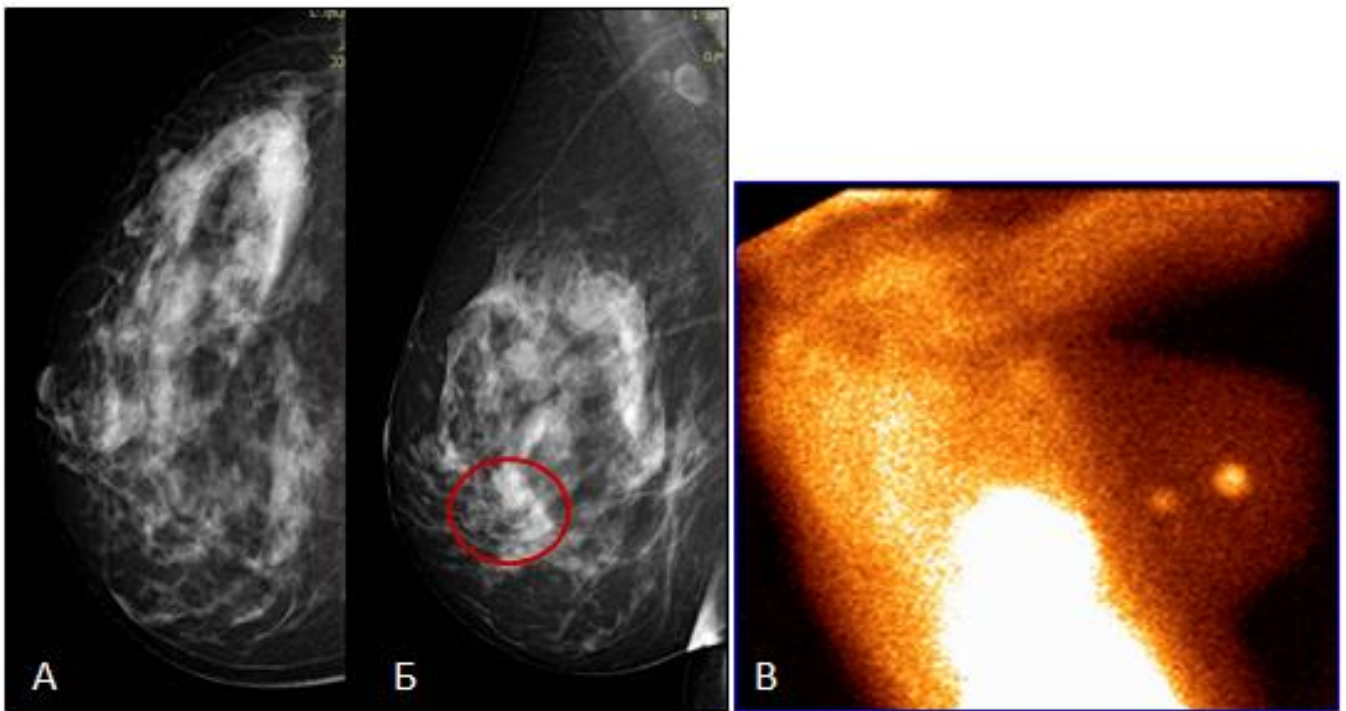


Рисунок 17 – Маммограммы 54-летней пациентки с пальпируемым образованием правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и СС (Б) проекциях на фоне плотной ткани молочной железы (С тип плотности МЖ по АСR) слабо визуализируется фокус уплотнения с неровными нечёткими контурами – BI-RADS 4a.

Фрагмент МСГ той же больной в правой боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В центре правой молочной железы определяются два очага повышенной патологической гиперфиксацией РФП.

Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – инвазивный дольковый рак G2 (мультифокальный рост).

В группе с повышенной рентгеновской плотностью ткани МЖ (С+D типах) было 127 пациенток с рентгеновской плотностью тканей С тип – неоднородно плотная МЖ и 44 пациентки с самой высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ – D-тип (рисунок 2).

В группе 44 пациенток с самой высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (D тип) выяснилось (таблица 9), что чувствительность (96,2%),

специфичность (72,2%) и общая точность (86,4%) МСГ достоверно выше, чем аналогичные показатели при цифровой ММГ.

Совместное же использование цифровой ММГ и МСГ достоверно повысило чувствительность диагностики РМЖ до 100% (таблица 9) (рисунок 18).

Таблица 9

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике РМЖ у пациенток с наиболее высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (тип D) (n=44)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	20	7	6	11	76,9	61,1	70,5	74,1	64,7
2 МСГ	25	5	1	13	96,2	72,2	86,4	83,3	92,9
3 ММГ+МСГ	26	11	0	7	100,0	38,9	75,0	70,3	100,0
P ₁₋₂					0,04	0,04	0,05	0,03	0,009
P ₁₋₃					0,02	0,18	0,63	0,74	0,013
P ₂₋₃					0,05	0,04	0,18	0,21	0,001

Прогностическая точность положительных результатов (таблица 9) при МСГ (83,3%) была достоверно ($p=0,03$) выше, чем при цифровой ММГ (74,1%). Но совместное применение обоих методов цифровой ММГ и МСГ не приводило к подъёму прогностической точности положительных результатов. Что же касается прогностической точности отрицательных результатов (таблица 9), то при МСГ они были достоверно ($p=0,009$) выше, чем при ММГ (92,9% и 64,7%, соответственно). Если же МСГ и цифровая ММГ использовались совместно, то

прогностическая точность отрицательных результатов возростала до 100% (таблица 9).

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что комбинация цифровой ММГ и МСГ у женщин с самой высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (D тип) позволяет резко повысить прогностическую точность отрицательных результатов до 100%.

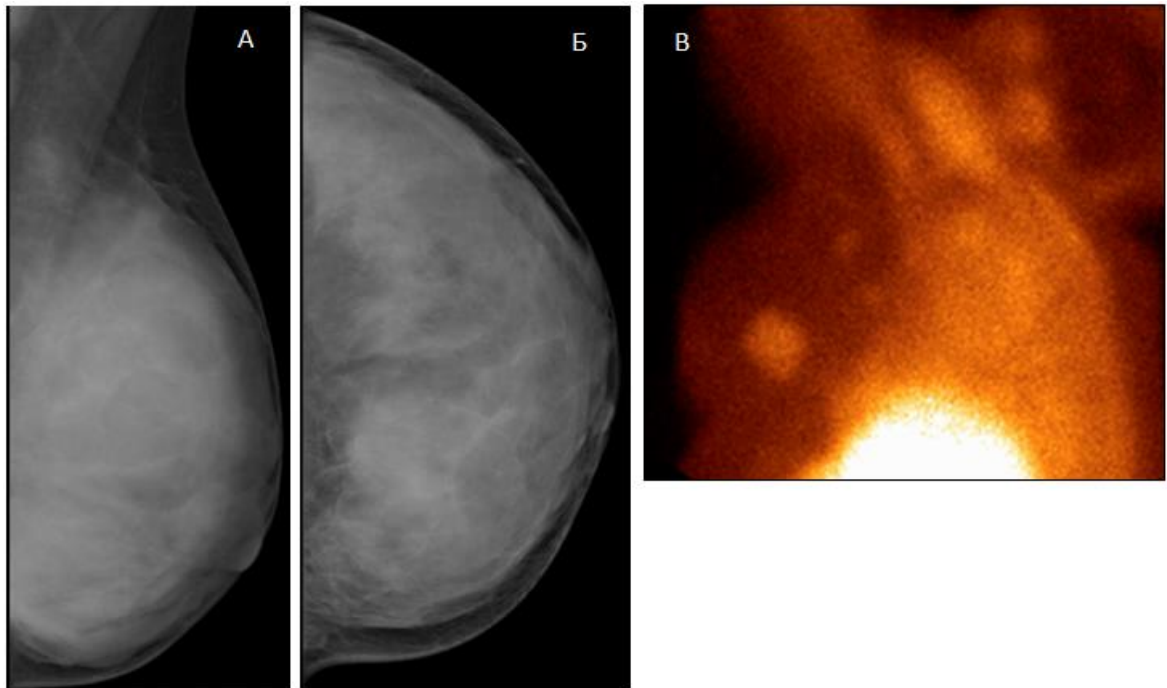


Рисунок 18 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC) и маммосцинтиграфия (В)) 45-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения левой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в левой железе на фоне самой высокой рентгеновской плотности тканей МЖ (D тип плотности МЖ) в нижнем внутреннем квадранте слабо визуализируется фокус уплотнения однородной структуры, без чёткого отграничения от окружающей ткани.

Других узловых образований не выявлено. Кожа не изменена. – BI-RADS 3.

Фрагмент МСГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом.

В нижнем квадранте левой железы определяется очаг повышенной патологической гиперфиксации РФП размерами 27×35 мм.

В подмышечной клетчатке выявляются лимфатические узлы повышенной патологической гиперфиксации РФП.

Морфологическая верификация – муцинозная карцинома с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах.

3.2. Диагностическая эффективность цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом при выявлении минимального рака молочной железы

Важной задачей представленного исследования являлось проведение сравнительного анализа возможностей цифровой ММГ, МСГ с ^{99m}Tc -технетрилом и их комбинации в диагностике минимального рака (до 10 мм в диаметре) молочной железы.

У 108 пациенток из обследованных 437 женщин при цифровой маммографии были выявлены очаги поражения с признаками злокачественности в молочной железе не превышающие 10 мм в диаметре. В результате хирургического вмешательства, которое было выполнено во всех 108 случаях, злокачественные новообразования молочной железы выявлены у 61 больной (рисунок 8), в оставшихся 47 наблюдениях данные гистологического исследования указывали на отсутствие или доброкачественный характер изменений в молочной железе. При морфологической верификации изменений в молочных железах у 33 (30,5%) пациенток выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 20 (18,5%) – неинвазивная внутрипротоковая карцинома (*in situ*), у 6 (5,6%) – дольковая карцинома, у 2 (1,9%) – муцинозная карцинома, у 8 (7,4%) – фиброаденома и в оставшихся 39 случаях (36,1%) – локализованный аденоз. (рисунок 19).

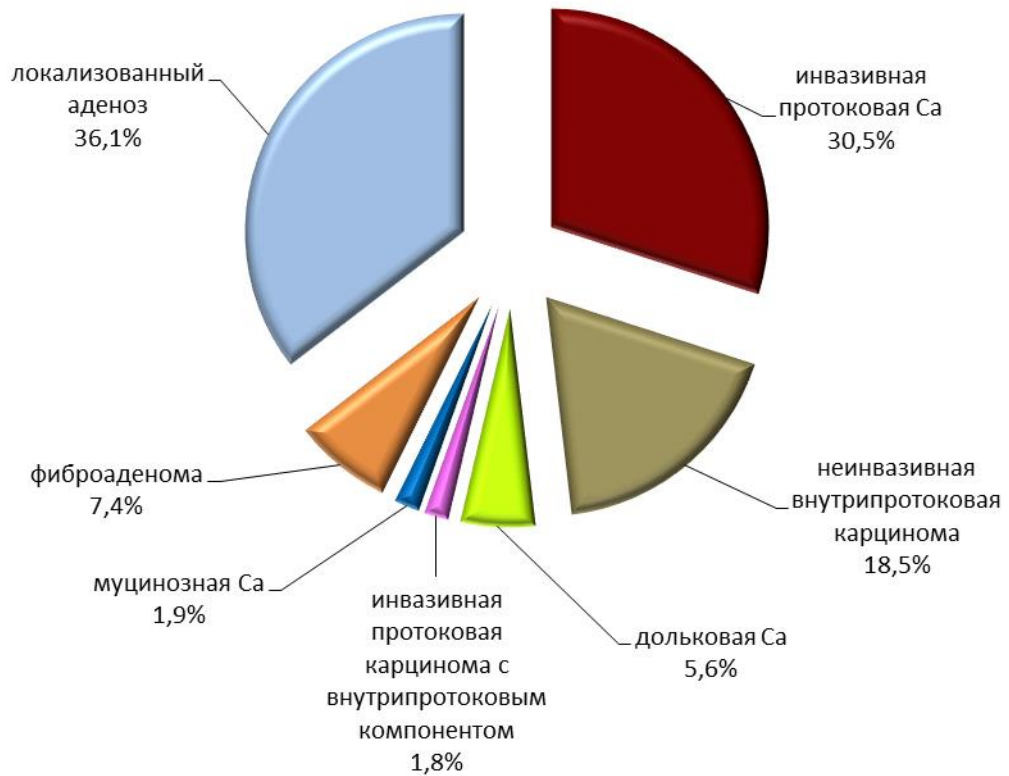


Рисунок 19 – Распределение пациенток по морфологической верификации (n=108)

В тех случаях, когда не учитывалась рентгеновская плотность тканей МЖ (таблица 10) у 56 из 108 обследованных пациенток при цифровой ММГ было высказано подозрение на наличие минимального РМЖ. В 44 случаях маммографические заключения носили ИП, в 12 – ЛП характер. У 52 женщин данные маммографии указывали на отсутствие признаков злокачественного новообразования молочной железы, однако, результаты анализа морфологического материала свидетельствовали о ЛО характере маммографических заключений у 17 женщин (таблица 10).

В этой же группе женщин 108 пациенток (таблица 10) маммосцинтиграфия указывала на наличие минимального РМЖ у 61 пациентки, а в 47 случаях данных за наличие РМЖ не было. ИП заключений оказалось в 38, ИО – в 24, ЛП – в 23, ЛО в 23 случаях (таблица 10).

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -тех-нетрилом в диагностике минимального РМЖ*(n=108)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	44	12	17	35	72,1	74,5	73,1	78,6	67,3
2 МСГ	38	23	23	24	62,3	51,1	57,4	62,3	51,1
3 ММГ+МСГ	57	30	4	17	93,4	36,2	68,5	65,5	81,0
P_{1-2}					0,01	0,01	0,01	0,05	0,10
P_{1-3}					<0,001	<0,001	0,45	0,094	0,24
P_{2-3}					<0,001	0,14	0,091	0,69	0,02

Примечание. * – рентгеновская плотность тканей МЖ не учитывалась.

Таким образом (таблица 10), наиболее высокая чувствительность (93,4%) оказалась при сочетании цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, и она достоверно ($p < 0,001$) превышала чувствительность при цифровой ММГ (72,1%) и МСГ (62,3%) если методы использовались по отдельности (рисунок 20). В то же время оказалось (таблица 10), что специфичность цифровой ММГ (74,5%) достоверно выше, чем МСГ (51,1%) и даже чем сочетание обоих методов (36,2%). Наибольшая общая точность отмечалась при цифровой ММГ (73,1%) по сравнению с МСГ (57,4%) и сочетании обоих методов (68,5%) (таблица 10).

В разбираемой группе больных прогностическая точность положительных результатов оказалась наиболее высокой при цифровой ММГ (78,6%) и

превосходила таковую при МСГ (62,3%). В этой группе мы также рассчитали (таблица 10) прогностическую точность отрицательных результатов. Она оказалась наиболее высокой при сочетании цифровой ММГ и МСГ (81,0%). В то время как при ММГ она составила (67,3%), а при МСГ (51,1%).

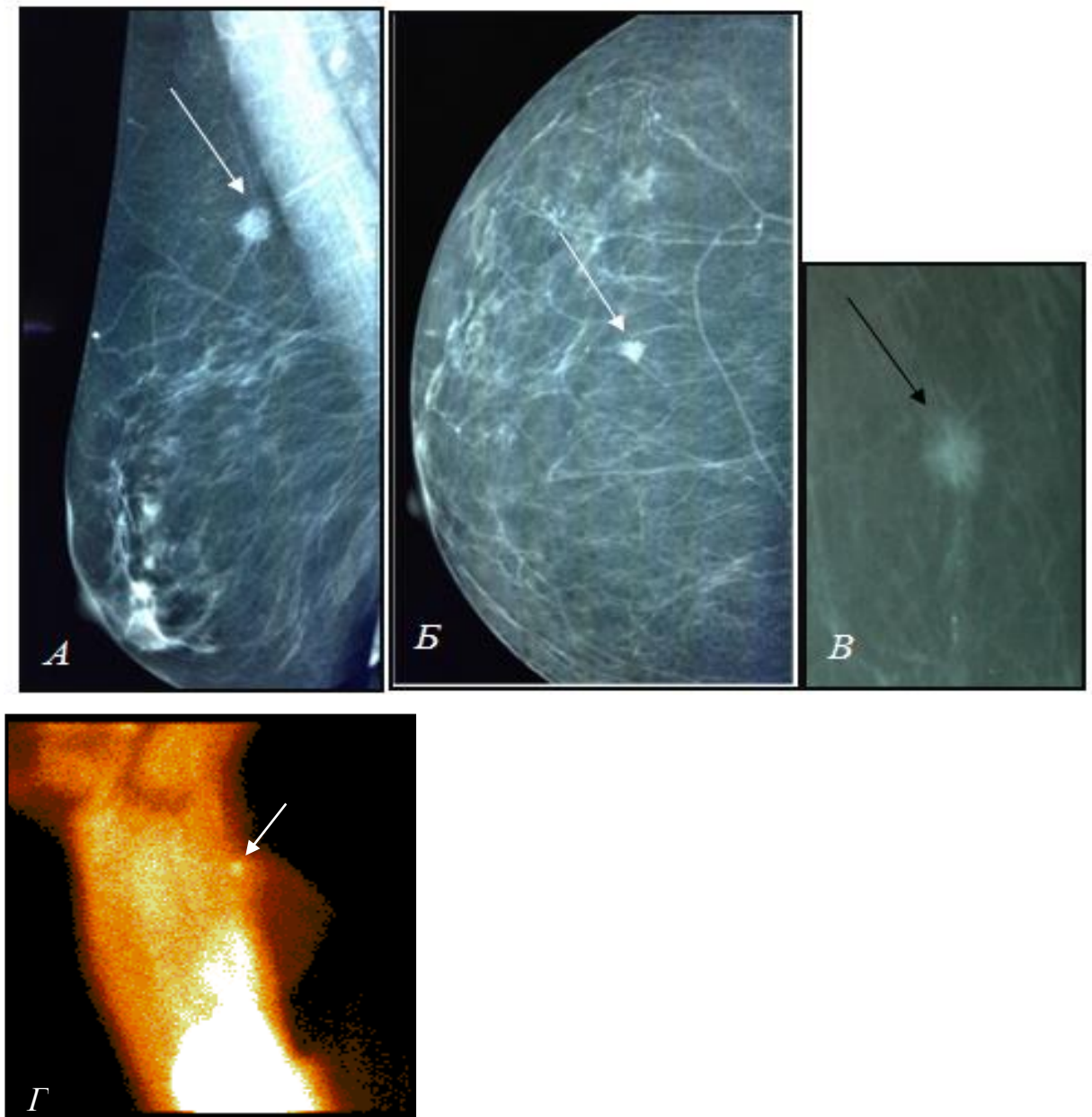


Рисунок 20. Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO)), Б – краниокаудальная проекция ((CC), В – прицельная проекция) и маммосцинтиграфия (Г) 46-летней предменопаузальной пациентки с непальпируемым очагом поражения правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне жировой инволюции и фиброзно уплотненных протоков (А тип плотности МЖ по ACR) в верхнем наружном квадранте определяется инфильтративный узел (белая стрелка) однородной структуры размерами 8×9 мм. На прицельной рентгенограмме (черная стрелка) образование с лучистыми контурами, внутри которого плеоморфные микрокальцинаты, латеральнее от него выявляются по ходу протока микрокальцинаты злокачественного типа.

Других узловых образований не выявлено. Кожа не изменена. – BI-RADS 5.

МСТГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc-технетрилом. В верхнем квадранте правой железы определяется очаг повышенной гиперфиксации РФП размерами 7×9 мм.

Других очагов гиперфиксации РФП не выявлено. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – дольковая карцинома.

В группе 108 женщин было 55 пациенток с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) и 53 пациентки с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип). В группе 55 пациенток с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В) доброкачественная природа изменений в молочной железе установлена у 5, РМЖ – у 50 пациенток. В 40 случаях маммографические заключения носили ИП, ЛП заключений в этой группе женщин не наблюдалось. У 15 женщин данные маммографии указывали на отсутствие признаков злокачественного новообразования молочной железы, однако, результаты анализа морфологического материала свидетельствовали о ЛО характере маммографических заключений у 10 женщин (таблица 11).

В этой же группе женщин 55 пациенток (таблица 11) маммосцинтиграфия указывала на наличие минимального РМЖ у 33 пациенток, а в 22 случаях данных за наличие РМЖ не было. ИП заключения оказались у 29 женщин, ИО – 1, ЛП – 4, ЛО - 21 (таблица 11).

Как показал анализ диагностических ошибок, ЛО заключения при маммосцинтиграфии чаще всего (11 наблюдений) отмечались у больных без

отчетливого анатомически определяемого опухолевого очага. В этих случаях при ММГ наблюдались сгруппированные микрокальцинаты злокачественного типа, компактно расположенные в ограниченной области молочной железы, количеством больше 15 штук на 1 см². У 10 женщин с ЛО заключениями при МСГ второй очаг поражения имел размер менее 6 мм в диаметре. Напротив, ЛП заключения МСГ, как правило, отмечались (4 случая) у женщин с фиброаденомами, обладающими высокой митотической активностью. Основной причиной ЛО диагностических заключений при цифровой ММГ (10 наблюдений) было наличие гетерогенной структуры молочной железы (наложение на изображение соседних тканей), которая не позволяла выявлять небольшие анатомические изменения, вызываемые опухолевым процессом (рисунок 21).

Таким образом, (таблица 11) наиболее высокая чувствительность (94,0%) наблюдалась при сочетании цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, и она достоверно ($p < 0,001$) превышала чувствительность при цифровой ММГ (80,0%) и МСГ (58,0%), если методы использовались по отдельности. В то же время выяснилось (таблица 11), что специфичность цифровой ММГ (100%) достоверно выше, чем МСГ (20,0%). Наибольшая общая точность отмечалась при сочетании цифровой ММГ и МСГ (87,3%) по сравнению с ММГ (81,8%) и МСГ (54,5%). В разбираемой группе больных прогностическая точность положительных результатов оказалась наиболее высокой при цифровой ММГ (100%) и превосходила таковую при МСГ (87,9%) и даже при сочетании этих методов (92,1%).

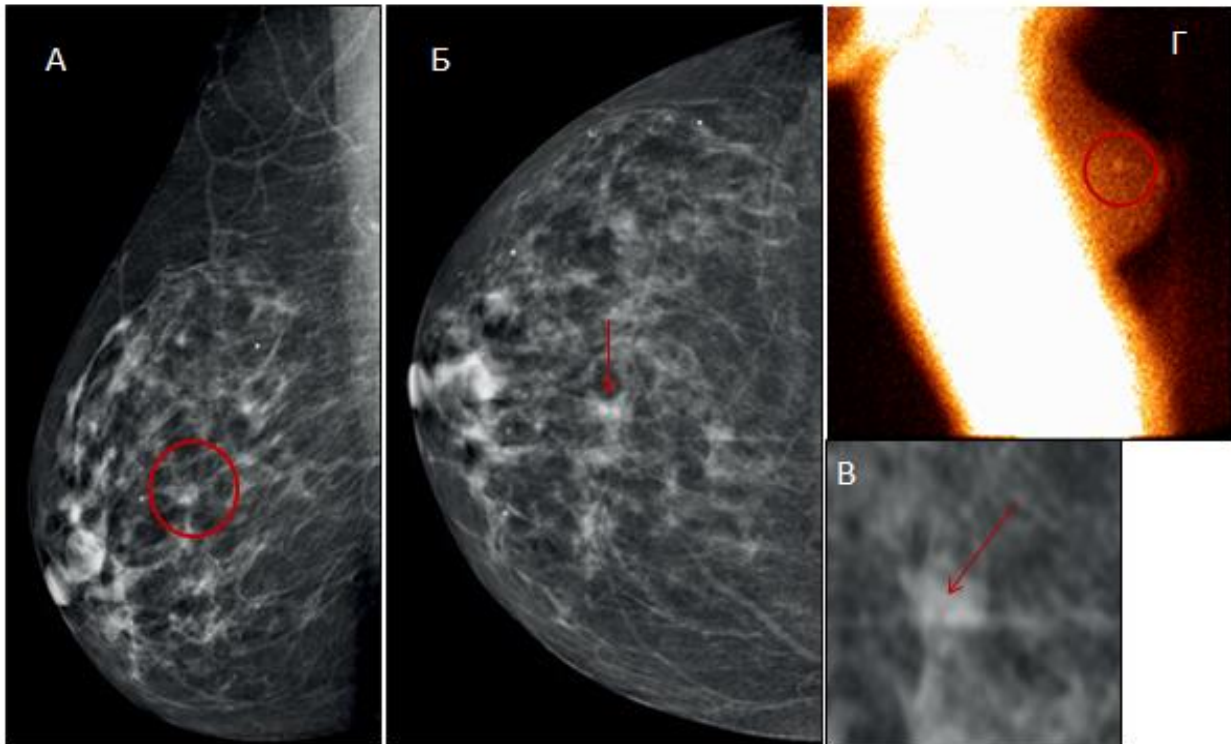


Рисунок 21 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC), В – с увеличением) и маммосцинтиграфия (В) 46-летней пациентки с непальпируемым образованием правой молочной, отягощенный онкологический анамнез.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях и с увеличением (В) (красная стрелка) в правой молочной железе на фоне повышенной рентгеновской плотности тканей МЖ (С-тип плотности МЖ по ACR) выявляется очаг с нечёткими неровными контурами размерами 7 мм в диаметре – BI-RADS 4a.

Фрагмент МСГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом.

В правой молочной железе определяется очаг повышенной патологической гиперфиксацией РФП размерами 7×8 мм.

Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – неинвазивная внутрипротоковая карцинома (*in situ*), 7 мм в наибольшем измерении.

В этой группе мы также рассчитали (таблица 11) прогностическую точность отрицательных результатов.

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -тех-нетрилом в диагностике минимального РМЖ* (n=55)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 - ММГ	40	0	10	5	80,0	100	81,8	100	33,3
2 - МСГ	29	4	21	1	58,0	20,0	54,5	87,9	4,5
3 ММГ+МСГ	47	4	3	1	94,0	20,0	87,3	92,1	25,0
P_{1-2}					0,01	0,01	0,01	0,03	0,10
P_{1-3}					<0,001	0,11	0,04	0,02	0,26
P_{2-3}					<0,001	0,24	0,02	0,04	0,20

*Примечание – низкая рентгеновская плотность тканей МЖ (А+В тип).

Проведённые расчёты показали, что прогностическая точность отрицательных результатов в разбираемой группе остаётся очень низкой, как при цифровой ММГ, так и МСГ, а также и при сочетании этих методов (таблица 11).

Целесообразность совместного использования цифровой ММГ и МСГ становится очевидной в группе больных (таблица 12) с повышенной рентгеновской плотностью тканей молочной железы (С+D типах) (рисунок 22).

В этой группе, состоящей из 53 женщин РМЖ у 11 пациенток, а у 42 – установлена доброкачественная природа изменений в молочной железе. Полученные результаты показывают, что при диагностике минимального РМЖ у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип) чувствительность, специфичность и общая точность цифровой маммографии составили 36,4%, 71,4%, 64,2%, а маммосцинтиграфии – 81,8%, 54,8%, 60,4%, соответственно (таблица 12).

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc – технетрилом у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип) в диагностике минимального РМЖ (n=53)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	4	12	7	30	36,4	71,4	64,2	25,0	81,1
2 МСГ	9	19	2	23	81,8	54,8	60,4	32,1	92,0
3 ММГ+МСГ	10	26	1	16	90,9	38,1	49,1	27,8	94,1
P_{1-2}					0,04	0,11	0,69	0,74	0,29
P_{1-3}					<0,001	0,21	0,12	1,0	0,41
P_{2-3}					<0,001	0,13	0,24	0,70	1,0

Следует отметить (таблица 12), что различия в чувствительности цифровой ММГ и МСГ у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С и D тип) имеют достоверный характер ($p = 0,04$).

Важно отметить, что при совместном использовании цифровой ММГ и МСГ чувствительность метода по сравнению с цифровой ММГ достоверно ($p < 0,001$) возрастает с 36,4% до 90,9% (таблица 12). Проведённые расчёты показали, что прогностическая точность положительных результатов в разбираемой группе остаётся очень низкой, как при цифровой ММГ, так и МСГ, а также и при сочетании этих методов. Прогностическая точность отрицательных результатов при цифровой ММГ - 81,1%, при МСГ - 92,0%, а при комбинации этих методов - 94,1%. Однако, все эти различия были не достоверны (таблица 12).

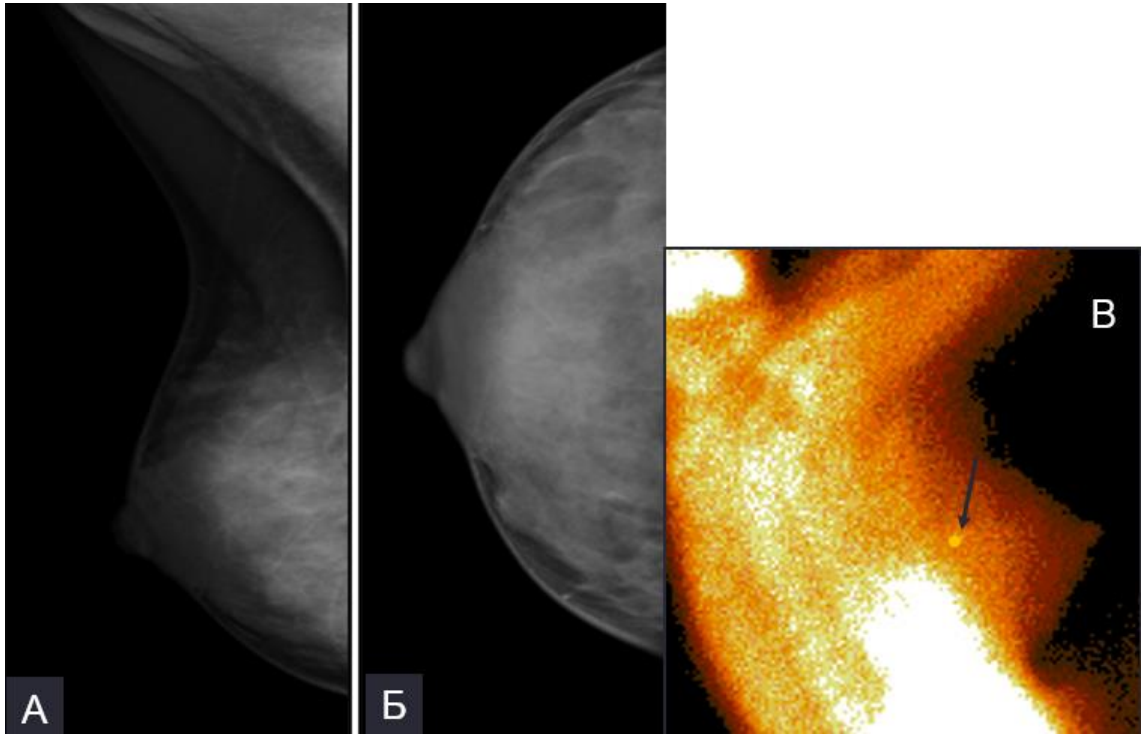


Рисунок 22 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC)) и маммосцинтиграфия (В) 40-летней пациентки с непальпируемым образованием правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой молочной железе на фоне самой высокой рентгеновской плотности МЖ (D тип плотности МЖ по ACR) узловых образований и микрокальцинатов злокачественного типа не выявлено. Кожа не изменена. BI-RADS 0.

Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом.

В верхнем квадранте правой молочной железы определяется очаг повышенной патологической гиперфиксацией РФП размерами 10 мм в диаметре.

Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация – инвазивный протоковый рак.

3.3. Маммография и маммосцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в диагностике мультицентричного рака молочной железы

Разработка эффективных методов диагностики МЦ процесса у больных РМЖ имеет большое клиническое значение, т.к., в значительной степени, определяет тактику хирургического и лучевого лечения. В соответствии с рекомендациями системы TNM МЦ процесс определяется как особый тип роста рака, который представлен двумя и более узловыми образованиями, расположенными в разных квадрантах МЖ.

Основной задачей представленного исследования является сравнительный анализ двух методов цифровой ММГ и МСГ в диагностике мультицентричного РМЖ, а также оценке диагностических возможностей совместного использования указанных методов. Сравнительный анализ возможностей цифровой ММГ и МСГ в диагностике мультицентричного РМЖ проведен у 367 женщин (рисунок 8). Из них в 320 случаях морфологически установлено однофокусное поражение и 47 случаев мультицентричный рост опухоли

В группе 47 женщин с морфологически установленным МЦ процессом у 27 (57,5%) выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 4 (8,5%) – неинвазивная внутрипротоковая карцинома (*in situ*), у 12 (25,5%) – дольковая карцинома, у 4(8,5%) – инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента (рисунок 23).

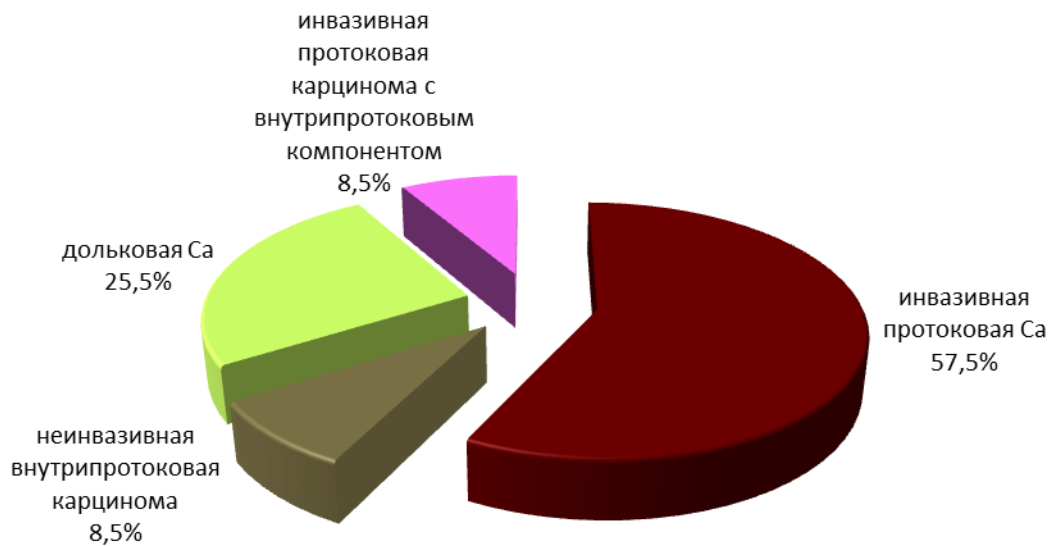


Рисунок 23 – Распределение пациенток по морфологической верификации (n=47)

При оценке информативности ММГ в диагностике МЦ РМЖ истинно положительный характер диагностических заключений установлен в 19(5%), истинно отрицательный в 305(83%), ложноположительный и ложноотрицательный отмечались в 15(4%) и 28(8%) случаях, соответственно. При МСГ истинноположительные заключения о наличии МЦ РМЖ были сделаны у 39(10,6%), а истинно отрицательные – у 313(85%) больных, ложноположительные заключения в 7(2%) и ложноотрицательные – в 8 (2,4%) случаях (таблица 13).

Показатели чувствительности, специфичности и общей точности при диагностике МЦ характера поражения МЖ составили соответственно, 40,4%, 95,3%, 88,3% – для цифровой маммографии и 83%, 97,8%, 95,9% – для маммосцинтиграфии (таблица 13). Различия в чувствительности МСГ и цифровой ММГ имеют достоверный характер ($p < 0,001$) (таблица 13), если не принимается во внимание рентгеновская плотность тканей МЖ.

Проведённый анализ (таблица 13) показывает, что в тех случаях, когда диагноз мультицентричного РМЖ устанавливался при совместном применении МСГ и цифровой ММГ, частота ИП заключений увеличилась до 44 наблюдений с

одновременным увеличением количества ЛП заключений до 21 случая (таблица 13).

Показатели чувствительности, специфичности и общей точности при диагностике МЦ характера поражения МЖ при комбинации цифровой ММГ и МСГ составили соответственно, 93,6%, 93,4%, 93,5%. Различия в чувствительности (таблица 13) МСГ и комбинации цифровой ММГ и МСГ имеют так же достоверный ($p < 0,001$) характер (83,0% и 93,6%, соответственно). Таким образом, принципиальной особенностью является то, что достоверно наблюдается более высокая чувствительность ($p < 0,001$), специфичность ($p = 0,001$) и общая точность ($p = 0,001$) МСГ по сравнению с цифровой ММГ при диагностике мультицентричного РМЖ (таблица 13). Следует особенно отметить чрезвычайно высокую ($p < 0,001$) чувствительность (93,6%) при совместном применении МСГ и цифровой ММГ у женщин с мультицентричным РМЖ (таблица 13).

Прогностическая точность (таблица 13) положительных результатов при цифровой ММГ (55,9%) существенно ($p=0,004$) ниже, чем при МСГ (84,8%). Прогностическая точность (таблица 13) отрицательных результатов при цифровой ММГ также существенно ($p < 0,001$) ниже, чем при МСГ (91,6% и 97,5%, соответственно). А прогностическая точность отрицательных результатов при совместном использовании цифровой ММГ и МСГ значительно ($p < 0,001$) повышается (99%).

В группе 367 женщин было 255 пациенток с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) и 112 пациенток с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип).

Основной задачей представленного исследования является сравнительный анализ двух методов - цифровой ММГ и МСГ в диагностике мультицентричного РМЖ, а также оценка диагностических возможностей совместного использования указанных методов на фоне низкой (А+В тип) и повышенной (С+D тип) рентгеновской плотности МЖ (таблицы 14 и 15).

При сопоставлении результатов МСГ и цифровой ММГ оказалось, что наиболее часто ЛО заключения при МСГ (в 5 случаях) (таблица 14) наблюдались в тех случаях, когда при цифровой ММГ мультицентричный характер процесса проявлялся в виде деформации тяжистого рисунка (рисунок 24) или небольшими группами микрокальцинатов, с нечёткими контурами, различной плотности и формы, расположенными по ходу извитых протоков в нескольких сегментах железы. У 2 женщин с ЛО заключениями МСГ второй очаг поражения имел размер менее 10 мм в диаметре (таблица 14) (рисунок 25).

Таблица 13

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -тех-нетрилом в диагностике мультицентричного РМЖ* (n=367)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная точность положительных результатов	Предсказательная точность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 ММГ	19	15	28	305	40,4	95,3	88,3	55,9	91,6
2 МСГ	39	7	8	313	83,0	97,8	95,9	84,8	97,5
3 ММГ+МСГ	44	21	3	299	93,6	93,4	93,5	67,7	99,0
P ₁₋₂					<0,001	0,001	0,001	0,004	< 0,001
P ₁₋₃					<0,001	0,30	0,001	0,25	<0,001
P ₂₋₃					<0,001	0,006	0,014	0,041	<0,001

Примечание. * – рентгеновская плотность тканей МЖ не учитывалась.

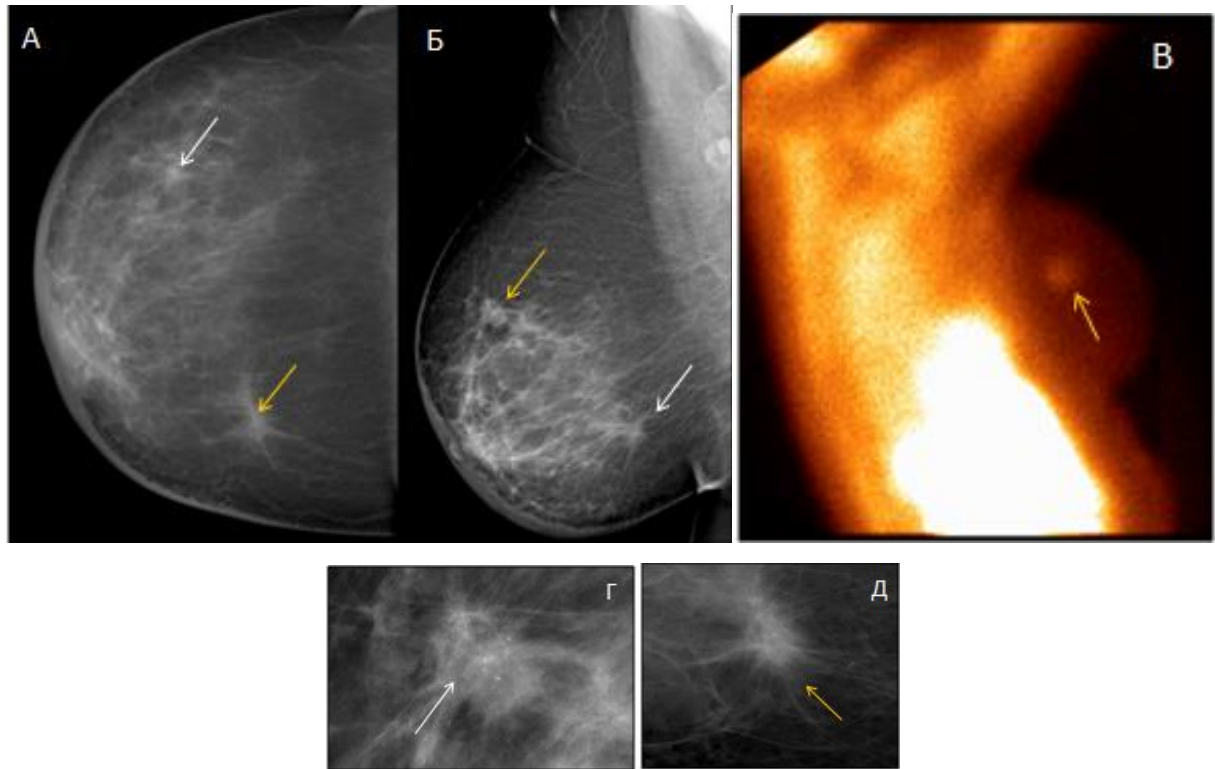


Рисунок 24 – Маммограммы (А – краниокаудальная проекция (CC), Б – медиолатеральная проекция (MLO),) и маммосцинтиграфия (В) 58-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы.

На маммограммах в CC (А) и MLO (Б) проекциях в правой железе на фоне небольшого отёка ткани (В тип плотности МЖ по ACR) в верхнем внутреннем квадранте выявляется узловое образование с лучистыми контурами, в структуре плеоморфные кальцинаты (Г). В нижнем наружном квадранте выявляется фокус нарушения архитектоники ткани размерами 12×15 мм с плотным центром и единичными точечными кальцинатами (Д). Кожа утолщена на всем протяжении. BI-RADS 5, СА правой железы (мультицентричная форма РМЖ).

Фрагмент МСГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В правой железе определяется один очаг патологической гиперфиксации РФП размерами до 18 мм в диаметре и в лимфатических узлах подмышечной области. Других очагов гиперфиксации РФП не выявлено.

Морфологическая верификация - инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах.

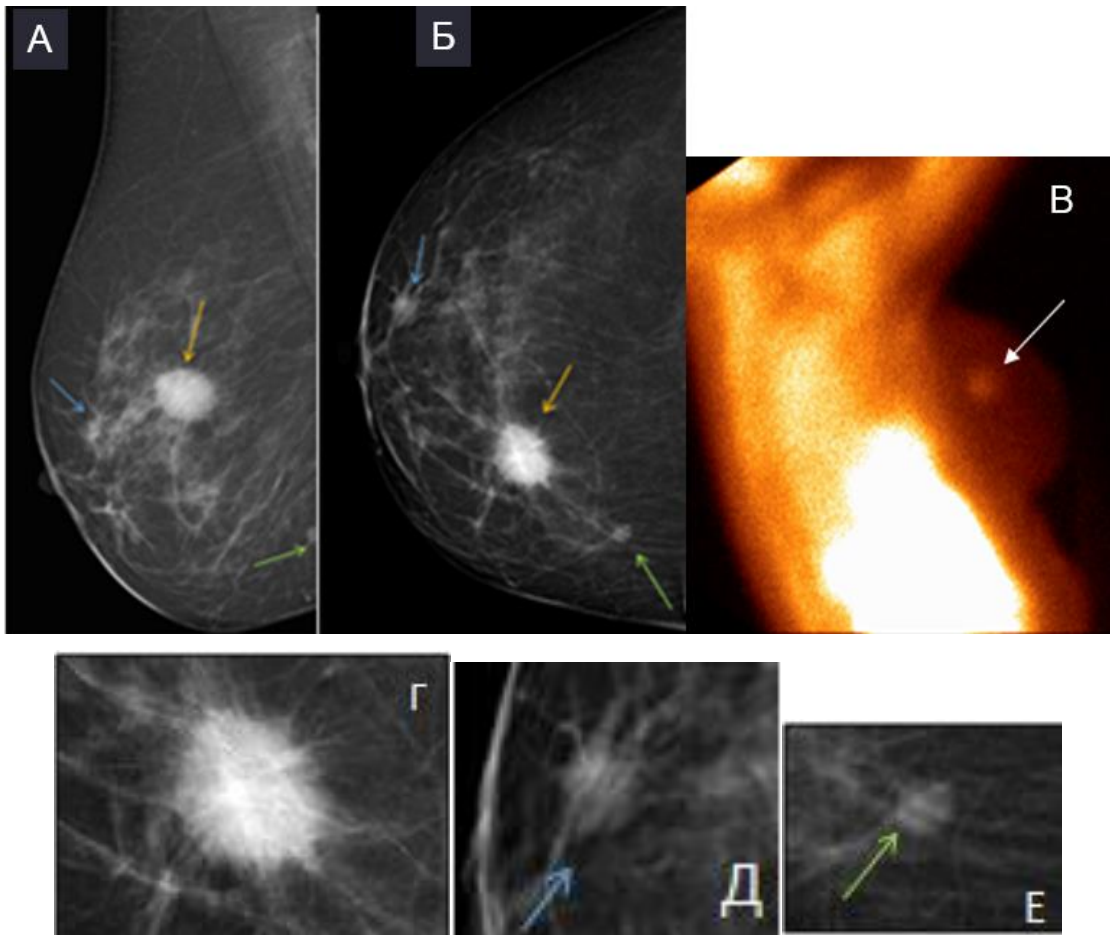


Рисунок 25 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC)) и маммосцинтиграфия (В) 60-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне инволютивных изменений (А-тип плотности МЖ по ACR) выявляется два узловых образования (Г, Д) с лучистыми нечёткими контурами размерами 22 мм в диаметре и 7×6 мм. Третий узел с чёткими неровными контурами (Е) (указан зелёной стрелкой) размерами 5 мм в диаметре. BI-RADS 5 – СА правой железы (мультицентричная форма).

Фрагмент МСГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В правой железе определяется очаг патологической гиперфиксации РФП размерами до 22×28 мм (белая стрелка). Других очагов гиперфиксации РФП не выявлено. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены. Морфологическая верификация – инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост).

Напротив, ЛП заключения МСГ, как правило, отмечались у женщин, образования у которых были больше 30 мм в диаметре (фиброаденомы с высокой

митотической активностью). Подобные изменения наблюдались у 3 женщин (таблица 14).

Основной причиной ЛО диагностических заключений при цифровой ММГ (20 наблюдений) был суммационный эффект наложения тканей МЖ (таблица 14), который не позволял выявлять небольшие анатомические изменения, вызываемые опухолевым процессом. Нередко (3 наблюдения), ЛО заключения имели место у женщин с фиброзно-кистозной болезнью (рисунок 26). Наиболее частыми причинами ЛП маммографических заключений являлись дисгормональные гиперпластические заболевания молочных желез (5 наблюдений) и фиброзно-кистозные заболевания (5 женщин).

Таблица 14

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -тех-нетрилом в диагностике мультицентричного РМЖ*

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная ценность положительных результатов	Предсказательная ценность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 - ММГ	18	10	23	204	43,9	95,3	87,1	64,3	89,9
2 - МСГ	34	5	7	209	82,9	97,7	95,3	87,2	96,8
3 ММГ+МСГ	38	18	3	196	92,7	91,6	91,8	67,9	98,5
P ₁₋₂					<0,001	0,001	0,001	0,02	< 0,001
P ₁₋₃					<0,001	0,12	0,084	0,74	<0,001
P ₂₋₃					<0,001	0,005	0,10	0,03	<0,001

*Примечание – низкая рентгеновская плотность тканей МЖ (А+В тип) (n=255).

Сравнительный анализ диагностической значимости цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -технетрилом у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип) в диагностике мультицентричного РМЖ (n=112)

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Диагностическая эффективность метода диагностики, %				
					Чувствительность	Специфичность	Общая точность	Предсказательная ценность положительных результатов	Предсказательная ценность отрицательных результатов
	ИП	ЛП	ЛО	ИО					
1 - ММГ	1	5	5	101	16,7	95,3	91,1	16,7	95,3
2 - МСГ	5	2	1	104	83,3	98,1	97,3	71,4	99,0
3 ММГ+МСГ	6	3	0	103	100,0	97,2	97,3	66,7	100,0
P ₁₋₂					0,008	0,44	0,04	0,10	0,01
P ₁₋₃					0,015	0,72	0,04	0,12	0,04
P ₂₋₃					0,001	0,44	0,4	0,4	0,01

Проведённый анализ (таблица 14) показывает, что в тех случаях, когда диагноз мультицентричного РМЖ устанавливался при совместном применении МСГ и цифровой ММГ, частота ИП заключений увеличилась до 38 наблюдений с одновременным увеличением количества ЛП заключений до 18 случая (таблица 14). Показатели чувствительности, специфичности и общей точности при диагностике мультицентричного характера поражения МЖ (таблица 14) составили, соответственно, 43,9%, 95,3%, 87,1% – для цифровой маммографии и 82,9%, 97,7%, 95,3% – для маммосцинтиграфии. Различия в чувствительности МСГ и цифровой ММГ имеют достоверный ($p < 0,001$) характер (таблица 14). Различия в чувствительности (таблица 14) МСГ и комбинации цифровой ММГ и МСГ имеют так же достоверный ($p = < 0,001$) характер (82,9% и 92,7%, соответственно).

Таким образом, принципиальной особенностью является то, что имеется существенно более высокая чувствительность ($p < 0,001$), специфичность

($p = 0,001$) и общая точность ($p = 0,001$) МСГ (таблица 14) по сравнению с цифровой ММГ при диагностике мультицентричного РМЖ. Следует особенно отметить чрезвычайно высокую ($p < 0,001$) чувствительность (92,7%) при совместном применении МСГ и цифровой ММГ у женщин с мультицентричным РМЖ (таблица 14).

Прогностическая точность (таблица 14) положительных результатов при цифровой ММГ (64,3%) существенно ($p=0,02$) ниже, чем при МСГ (87,2%). Прогностическая точность (таблица 14) отрицательных результатов при цифровой ММГ также существенно ($p < 0,001$) ниже, чем при МСГ (89,9% и 96,8%, соответственно). Кроме того, прогностическая точность отрицательных результатов при совместном использовании цифровой ММГ и МСГ значительно ($p < 0,001$) повышается (98,5%).

Целесообразность использования цифровой ММГ и МСГ (таблица 15) особенно очевидна в группе больных с плотной тканью молочной железы (C+D типами) (рисунок 24). Здесь отмечается более высокая чувствительность ($p= 0,008$) МСГ по сравнению с цифровой ММГ (83,3% и 16,7%, соответственно), а также более высокая общая точность ($p=0,04$) МСГ по сравнению с цифровой ММГ (97,3% и 91,1%, соответственно). При совместном же применении цифровой ММГ и МСГ в разбираемой группе женщин отмечается повышение чувствительности до 100%.

Прогностическая точность положительных и отрицательных результатов при цифровой ММГ составила 16,7% и 95,3%, при МСГ – 71,4% и 99,0%, соответственно (таблица 15). Но оказалось, что прогностическая точность положительных результатов при обоих методах исследования фактически не различались. В то же время прогностическая точность отрицательных результатов при МСГ достоверно ($p= 0,01$) выше, чем при цифровой ММГ (99% и 95,3%, соответственно).

А прогностическая точность отрицательных результатов при совместном использовании цифровой ММГ и МСГ у женщин с повышенной рентгеновской

плотностью тканей МЖ составила 100% (таблица 15), что является практически весьма важным.

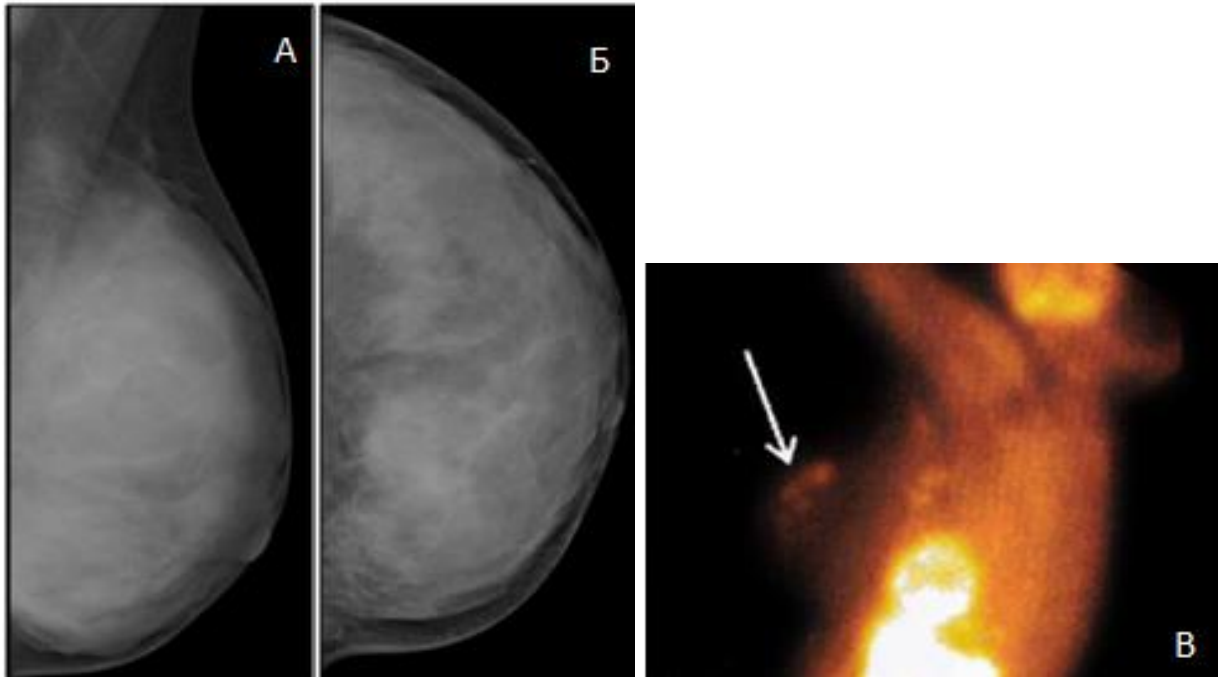


Рисунок 25 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO)), Б – краниокаудальная проекция ((CC)) и маммосцинтиграфия (В) 39-летней пациентки с пальпируемым образованием левой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в левой железе на фоне самой высокой рентгеновской плотности тканей МЖ (D тип плотности МЖ по ACR) очаговых изменений не выявлено – BI-RADS 0.

Фрагмент маммосцинтиграммы той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В верхнем квадранте левой железы определяется несколько очагов с повышенной патологической гиперфиксации РФП в железе и подмышечной области.

Морфологическая верификация - инвазивный протоковый рак G3 (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах.

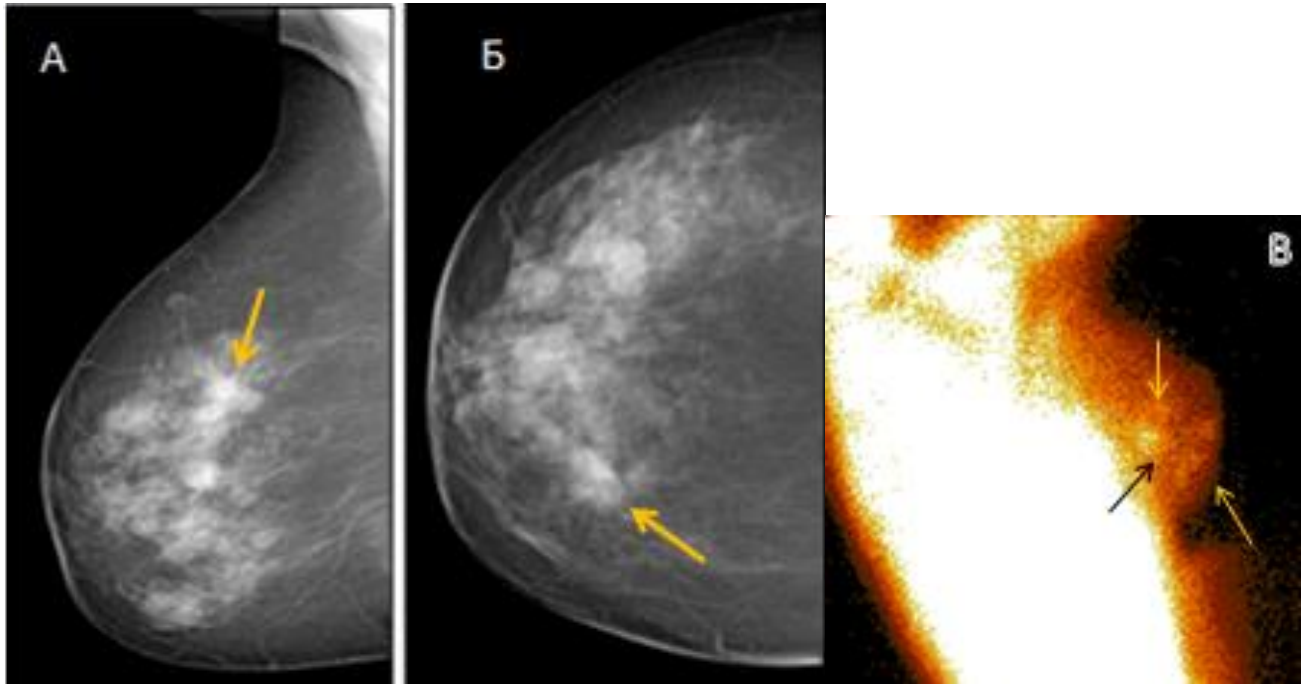


Рисунок 26 – Маммограммы (А – медиолатеральная проекция (MLO), Б – краниокаудальная проекция (CC)) и маммосцинтиграфия (В) 40-летней пациентки с непальпируемым образованием правой молочной железы.

На маммограммах в MLO (А) и CC (Б) проекциях в правой железе на фоне неоднородно плотной ткани железы (С тип плотности МЖ по АСR) выявляются кистозные образования. На этом фоне в верхнем внутреннем квадранте выявляется узловое образование с нечёткими лучистыми контурами размерами 20 мм в диаметре (жёлтая стрелка).

BI-RADS 5 – узловая форма СА на фоне кистозного фиброаденоматоза.

Фрагмент маммосцинтиграммы той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В правой железе определяется пять очагов патологической гиперфиксации РФП размерами от 7 мм до 20 мм в диаметре.

Патологическая гиперфиксация РФП выявляется в подмышечной области.

Морфологическая верификация – инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах.

На сегодняшний день, при выявлении мультицентричного процесса при РМЖ показано оперативное вмешательство в объёме мастэктомия МЖ. В проведённом нами исследовании чувствительность МСГ в диагностике МЦ РМЖ составила 83% и почти в два раза превысила возможности стандартной ММГ. Поэтому у больных при решении вопроса о проведении оперативного вмешательства в объёме органосохраняющих операций, использование МСГ предпочтительнее, чем ММГ или комбинация ММГ и МСГ, так как в последнем случае увеличивается количество ЛП результатов (до 21), что повышает количество неоправданных мастэктомий. Напротив, несмотря на высокий процент ЛП заключений совместное использование ММГ и МСГ представляет несомненный интерес при отборе больных для проведения парциальной лучевой терапии после органосохраняющих операций. Чрезвычайно высокая прогностическая точность отрицательных результатов (99%) позволяет, при отсутствии признаков мультицентричного процесса по данным ММГ и МСГ, выполнять парциальное облучение ложа удалённой опухоли вместо стандартного облучения всей молочной железы (рисунок 27).



Рисунок 27 – Алгоритм совместного использования МСГ и ММГ при выявлении МЦ РМЖ для выбора лечебной тактики

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий маммография является основным методом диагностики РМЖ. Вместе с тем, накопленный опыт указывает на ее невысокую чувствительность при выявлении небольших (до 10 мм в диаметре) новообразований, особенно у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ. В конце XX века маммосцинтиграфия рассматривалась в качестве перспективного альтернативного метода диагностики, в том числе, скрининговой диагностики РМЖ. В связи с ограниченной доступностью специализированных маммосцинтиграфических камер нами были изучены возможности МСГ, выполненной на стандартном радиодиагностическом оборудовании, но с тщательным выполнением основных методических требований: максимальным приближением молочных желез к детектору, введением высокой (740–800 МБк) активности ^{99m}Tc -технетрила, достаточным временем экспозиции (10 мин).

Сравнительный анализ чувствительности цифровой маммографии и маммосцинтиграфии у женщин с подозрением на рак молочной железы независимо от степени плотности ткани МЖ показывает, что наиболее чувствительным методом диагностики РМЖ является сочетание маммосцинтиграфии и цифровой маммографии (98,6%) (рисунок 28). Проведение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии женщинам с повышенной рентгенологической плотностью ткани молочной железы (С и D тип), у которых имеются подозрения на возможность наличия РМЖ, чувствительность МСГ возрастает (с 92,9% до 97,3%). Полученные результаты показали, что маммосцинтиграфия с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» является эффективным методом диагностики РМЖ у пациенток с высокой рентгеновской плотностью тканей молочной железы (рисунок 28). В

отличие от цифровой маммографии, где чувствительность, специфичность и общая точность составляют 89,3%, 71,2% и 83,0%, соответственно, информативность маммосцинтиграфии не зависит от плотности тканей молочной железы: её чувствительность, специфичность и общая точность у пациенток с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ составляет 97,3 %, 64,4% и 86,0%, соответственно. Совместное же использование цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» позволяет достоверно ($p=0,005$) повысить чувствительность диагностики РМЖ на фоне высокой рентгеновской плотности ткани молочной железы с 89,3% при проведении цифровой маммографии до 98,2% при совместном использовании маммографии и маммосцинтиграфии (рисунок 28). При самой высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (тип D) чувствительность комбинации цифровой маммографии и маммосцинтиграфии возрастает до 100%. У пациенток с наиболее плотным вариантом тканей МЖ (D тип) при совместном применении цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» прогностическая точность отрицательных результатов равняется 100% (рисунок 28).

Принимая во внимание многообразие задач, которые призвана решать МСГ в разных клинических ситуациях, нами была предпринята попытка предложить простой и воспроизводимый диагностический алгоритм, который обеспечил бы, с одной стороны, высокую чувствительность при поиске первичной опухоли молочной железы, а с другой, позволил бы повысить диагностическую точность заключений. С этой точки зрения представляется более перспективным использовать комбинацию двух методов (цифровую маммографию и маммосцинтиграфию) (рисунок 28).

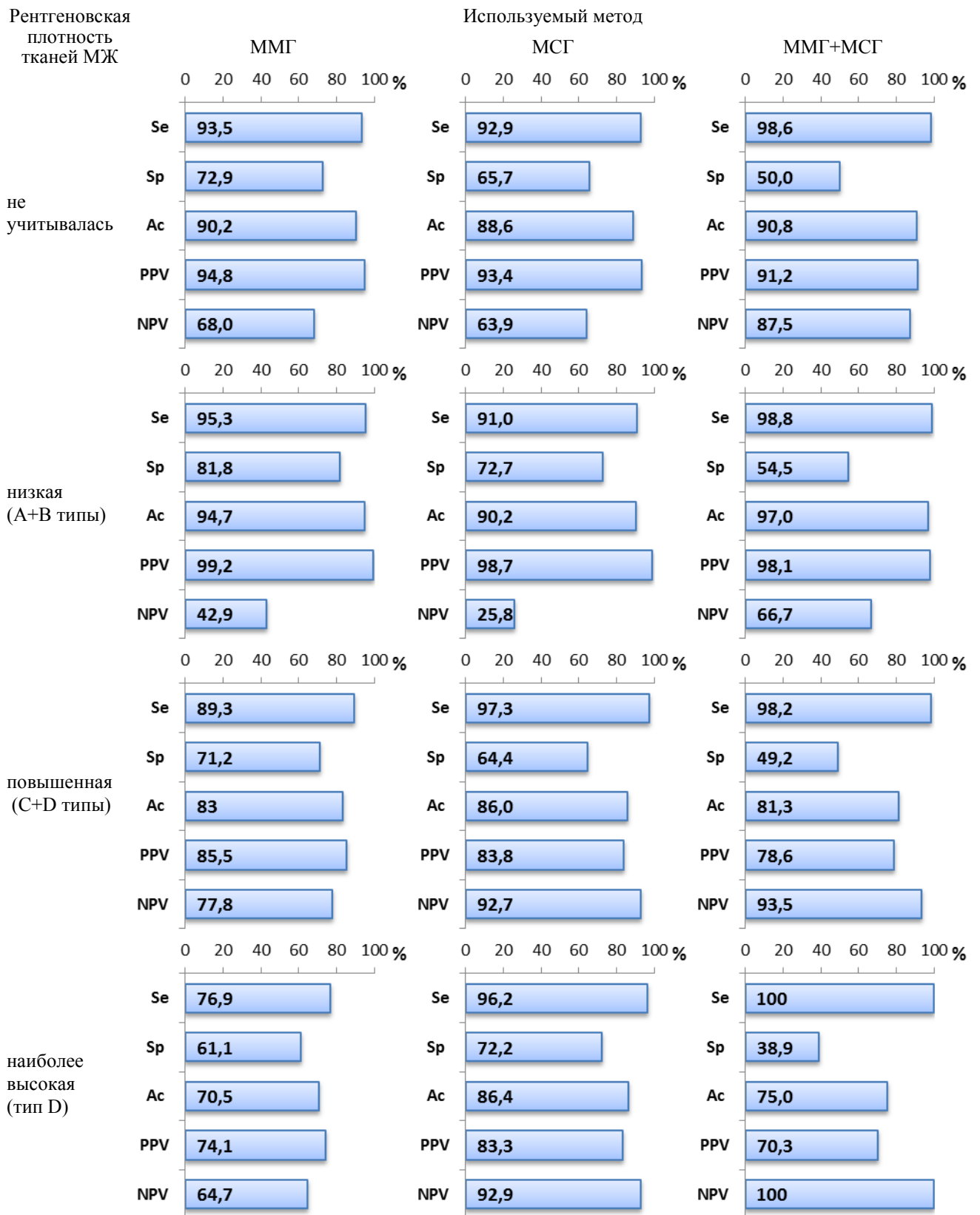


Рисунок 28 – Сравнительная диагностическая эффективность цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -тех-нетрилом в диагностике РМЖ при разной рентгеновской плотности тканей МЖ (%)

Органосохраняющие операции как наименее травматичные оперативные вмешательства, надежда на полное излечение больных возможна только при ранней диагностике минимального РМЖ, что имеет принципиальное значение. Анализ литературы показывает, что возможными причинами ЛО результатов при МСГ могут быть гистологические и генетические особенности опухоли: сверхэкспрессия опухоли гена множественной лекарственной резистентности, наличие в ней очагов поражения с низкой десмопластической активностью или клеточной пролиферацией. Возможные причины ЛП заключений могут стать гиперпролиферативные изменения в МЖ, в первую очередь, гиперплазия на фоне атипии, а также фиброаденомы с высокой митотической активностью. Основной причиной ЛО результатов цифровой ММГ является повышенная рентгеновская плотность тканей МЖ (рисунок 29). При этом следует отметить наши собственные результаты, указывают на высокую информативность МСГ независимо от рентгеновской плотности тканей МЖ. Поэтому, у обследованных нами больных с повышенной рентгеновской плотностью тканей молочной железы и отрицательными заключениями цифровой ММГ, выполнение МСГ позволило выявить минимальную карциному МЖ дополнительно в 30% случаев. Совместное применение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии достоверно ($p=0,001$) увеличивает чувствительность диагностики минимального РМЖ (до 10 мм в диаметре) с 72,1% при проведении цифровой маммографии до 93,4% при совместном использовании маммографии и маммосцинтиграфии. При диагностике минимального рака молочной железы у женщин с высокой рентгеновской плотностью ткани молочной железы маммосцинтиграфия обладает большей чувствительностью ($p=0,04$), чем цифровая маммография (81,8% и 36,4%, соответственно). Таким образом, совместное применение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии приводит к более чем двукратному ($p < 0,001$) повышению чувствительности диагностики (90,9%) по сравнению с цифровой маммографией (36,4%) (рисунок 29). А с практической точки зрения,

указанная комбинация привлекает к себе внимание относительно невысокой стоимостью и широкой доступностью.

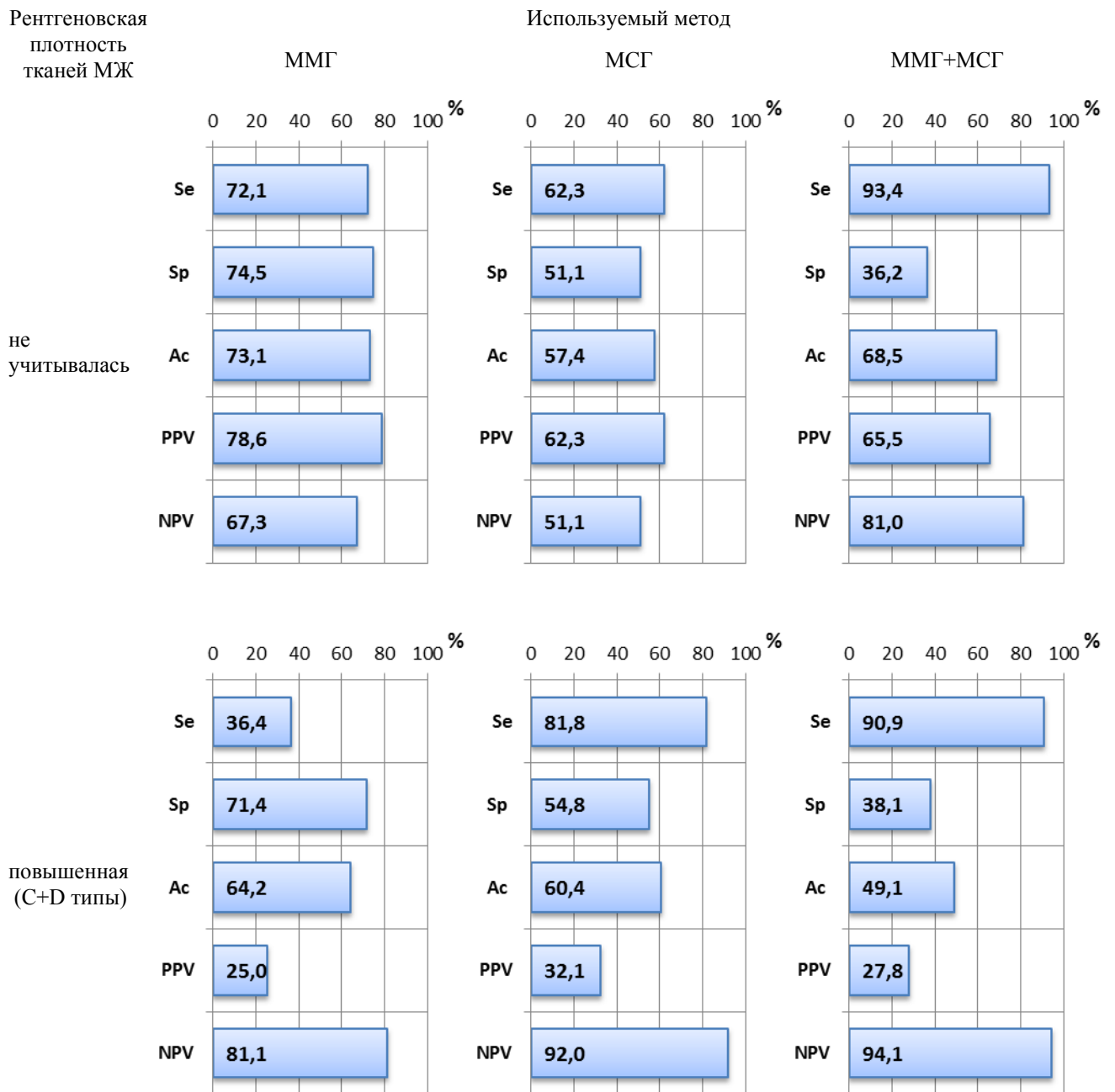


Рисунок 29 – Сравнительная диагностическая эффективность цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc -тех-нетрилом в диагностике минимального РМЖ при разной рентгеновской плотности тканей МЖ (%)

До настоящего времени при диагностике РМЖ активно использовался тройной алгоритм обследования: физикальный осмотр, методы лучевой визуализации тканей МЖ (ММГ и УЗИ) и биопсия патологического очага. При однофокусном поражении МЖ достаточно традиционных диагностических мероприятий. Дополнительные методы визуализации необходимы при мультицентричной форме РМЖ, с целью точного обнаружения многофокусности, предупреждения выполнения нерадикальных операций, исключения повторного хирургического иссечения вследствие необнаруженных очагов. У больных раком молочной железы маммосцинтиграфия с туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» представляет собой перспективный метод диагностики мультицентричного процесса. На сегодняшний день в литературе практически отсутствуют данные о целесообразности совместного использования цифровой ММГ и МСГ для выявления МЦ РМЖ. Особого внимания заслуживает тот факт, что в проведенном нами исследовании чувствительность МСГ в диагностике МЦ РМЖ составила 83,0% и почти в два раза превысила возможности цифровой ММГ (40,4%) (рисунок 30). Вместе с тем, полученные нами результаты указывают на значительное ($p < 0,001$) с 40,4% при цифровой ММГ до 93,6% увеличение чувствительности при совместном использовании ММГ+МСГ для выявления МЦ процесса у пациенток, у которых не учитывалась рентгеновская плотность тканей МЖ (рисунок 30). Сравнительный анализ в этой группе пациенток свидетельствует о том, что не только чувствительность ($p < 0,001$), но и специфичность ($p=0,0001$) и общая точность ($p=0,0001$) маммосцинтиграфии по сравнению с цифровой маммографией существенно выше. Чувствительность маммосцинтиграфии – 83,0%, специфичность – 97,8%, общая точность – 95,9%, а цифровой маммографии – 40,4%, 95,3% и 88,3%, соответственно (рисунок 30). При высокой рентгеновской плотностью тканей МЖ (С и D типах) чувствительность комбинации цифровой маммографии и маммосцинтиграфии возрастает до 100% (рисунок 30). Оптимальное соотношение высокой чувствительности (83,0%) и специфичности (97,8%) маммосцинтиграфии при

выявлении мультицентричного РМЖ позволяет рекомендовать её использование при отборе больных РМЖ для органосохраняющих операций. Низкая частота ЛО заключений при совместном использовании маммосцинтиграфии и цифровой маммографии при выявлении мультицентричного РМЖ позволяет использовать данную комбинацию при отборе больных для парциального облучения молочной железы.

Рентгеновская
плотность
тканей МЖ

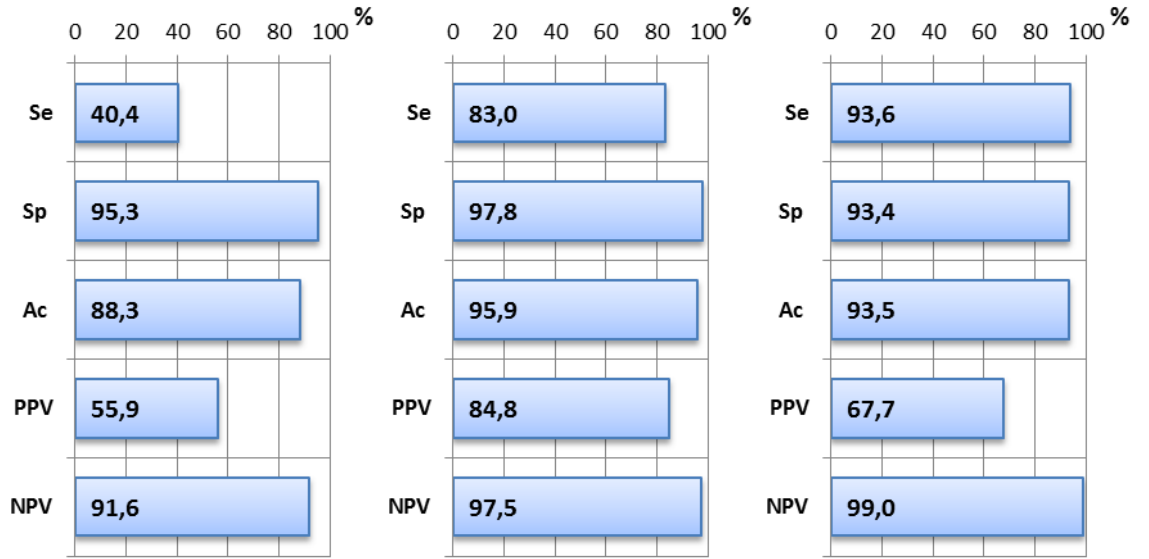
Используемый метод

ММГ

МСГ

ММГ+МСГ

не
учитывалась



повышенная
(C+D типы)

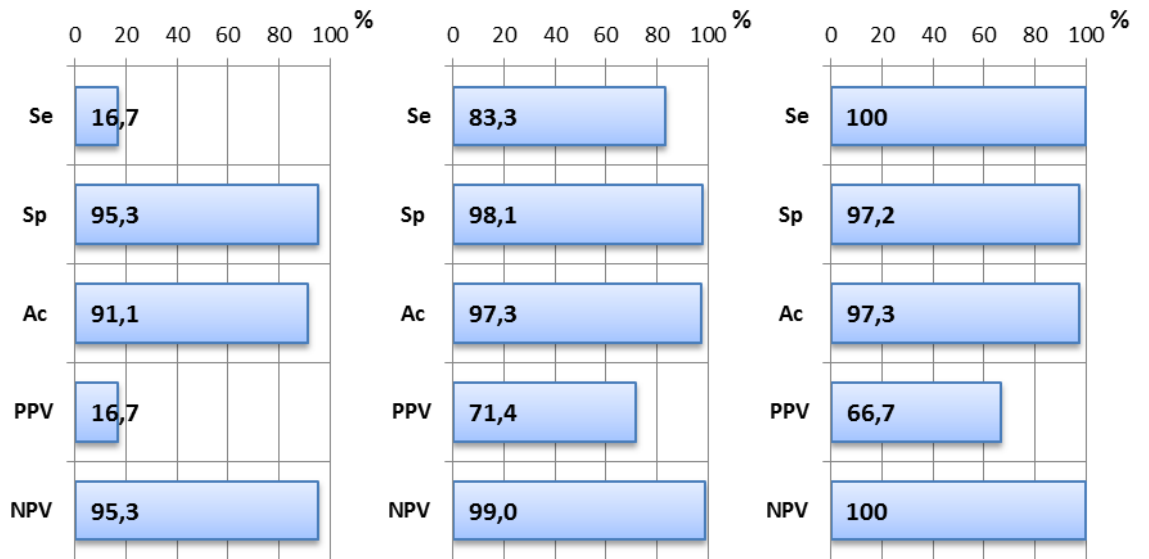


Рисунок 30 – Сравнительная диагностическая эффективность цифровой ММГ и МСГ с ^{99m}Tc-тех-нетрилом в диагностике мультицентричного РМЖ при разной рентгеновской плотности тканей МЖ (%)

Итог проведённой работы, позволяет с уверенностью сказать, что совместное использование цифровой ММГ и МСГ существенно увеличивает эффективность выявления минимального и мультицентричного РМЖ, особенно у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ. Обеспечивая высокую чувствительность при определении мультицентричного характера опухолевого процесса, вносит значительный вклад в решение вопроса о целесообразности проведения органосохраняющего лечения РМЖ и выбора оптимальной тактики послеоперационной радиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Совместное применение цифровой маммографии (ММГ) и маммосцинтиграфии (МСГ) с отечественным туморотропным препаратом « ^{99m}Tc -технетрил» способствует повышению эффективности диагностики рака молочной железы.
2. При диагностике минимального РМЖ у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+ D тип), цифровая маммография в комбинации с маммосцинтиграфией имеет более высокую чувствительность (90,9%), по сравнению с маммосцинтиграфией (81,8%) ($p < 0,001$) и цифровой маммографией (36,4%) ($p < 0,001$). При этом предсказательная точность отрицательных результатов, при совместном применении цифровой маммографии и маммосцинтиграфии, достигает 94,1%.
3. В тоже время у женщин с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) цифровая маммография представляет собой наиболее точный метод диагностики минимального РМЖ. Специфичность, как и предсказательная точность положительных результатов цифровой маммографии составляет – 100%, чувствительность – 80,0% и общая точность – 81,8%.
4. У женщин с мультицентричным РМЖ, выявленным на фоне низкой рентгеновской плотности тканей МЖ (А+В тип), сочетание цифровой маммографии и маммосцинтиграфии имеет чувствительность (92,7%) выше ($p < 0,001$), чем при маммосцинтиграфии (82,9%) и цифровой маммографии (43,9%). Предсказательная же точность отрицательных результатов (98,5%) достоверно ($p < 0,001$) выше, чем при проведении только цифровой маммографии (89,9%).
5. При диагностике мультицентричного РМЖ на фоне повышенной рентгеновской плотности тканей МЖ (С+D тип) комбинация цифровой маммографии и

маммосцинтиграфии имеет чувствительность - 100%, специфичность - 97,2% и общую точность - 97,3%, а предсказательная точность отрицательных результатов при совместном применении цифровой маммографии и маммосцинтиграфии достигает 100%.

6. При совместном использовании цифровой маммографии и маммосцинтиграфии у женщин, имеющих рак молочной железы размерами более 10 мм в диаметре, с низкой рентгеновской плотностью тканей МЖ (А+В тип) чувствительность, специфичность и общая точность заключений составляют 98,8%, 54,5%, и 97,0%, соответственно, а предсказательная точность положительных результатов – 98,1%.
7. При одновременном применении цифровой маммографии и маммосцинтиграфии у женщин с повышенной рентгеновской плотностью тканей МЖ (С+D тип) чувствительность, специфичность и общая точность составляют 98,2%, 49,2% и 81,3%, соответственно, а у пациенток с самой высокой плотностью тканей молочной железы (D тип) чувствительность возрастает до 100%. Предсказательная точность отрицательных результатов 93,5%, при самой высокой плотности тканей молочной железы (D тип) - 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Наиболее чувствительным методом диагностики РМЖ у женщин является сочетанное применение цифровой маммографии и маммосцинтиграфии с отечественным туморотропным препаратом «^{99m}Tc-технетрил».
- Для уменьшения количества ошибок в диагностике минимального и мультицентричного рака молочной железы, необходимо применять не только цифровую маммографию, но и маммосцинтиграфию.
- Необходимо учитывать, что при самой высокой рентгеновской плотности тканей МЖ (D тип) при диагностике РМЖ прогностическая точность отрицательных результатов, если используются два диагностических метода вместе (цифровая маммография и маммосцинтиграфия) равняется 100%. Прогностическая точность положительных результатов при цифровой маммографии, маммосцинтиграфии и комбинации этих методов существенно не различаются. Колеблясь в пределах 70,3% (ММГ+МСГ) до 83,3% (МСГ).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

^{99m}Tc – 99m технеций

Ac – точность

ACR- (American College of Radiology) – Американская коллегия радиологов

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) – система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы

NPV- прогностичность отрицательного результата

PPV- прогностичность положительного результата

Se – чувствительность

Sp – специфичность

ИО – истинноотрицательные

ИП – истинноположительные

ЛО – ложноотрицательные

ЛП – ложноположительные

МЖ – молочная железа

ММГ – цифровая маммография

МРТ – магнитно – резонансная томография

МСГ – маммосцинтиграфия

МЦ – мультицентричность

РМЖ – рак молочной железы

РФП – радиофармпрепарат

УЗИ – ультразвуковые исследования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдураимов, А.Б. Новые возможности лучевой диагностики рака молочной железы / А.Б. Абдураимов, С.И. Терновой // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 3. – С. 24–28.
2. Айвазян, С.А. Прикладная статистика в задачах и упражнениях / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. – М.: Юнити, 2001. – 270 с.
3. Андерссон, И. Визуализация молочных желез: Общее руководство по радиологии / И. Андерссон, Б.Ф. Сигфуссон; под ред. Х. Петтерсона // Институт NICER. – 1995. – С. 627–669.
4. Банержи, А. Медицинская статистика / А. Банержи. – М., 2014. – С. 112–146.
5. Борисова, М.С. Рентгеновская маммография в диагностике рака молочной железы [Эл. ресурс] / М.С. Борисова, Н.В. Мартынова, С.Н. Богданова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2013. -Т.3. -№13.
6. Бурдина, Л.Л. Методы и средства современной рентгенодиагностики заболеваний МЖ: практическое руководство / Л.Л. Бурдина, Д.В. Мановкин. – М., 2003. – 184 с.
7. Бухарин, Д. Г. Маммография в диагностике «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Бухарин Дмитрий Геннадьевич. – 2013. – 22 с.
8. Васильев, А.Ю. Сложности дифференциальной диагностики непальпируемого образования молочной железы в амбулаторно-поликлинической практике/ А.Ю. Васильев, Т.В. Павлова, О.О. Мануйлова [и др.] // Радиология – практика. – 2016. – № 5. – С. 47–52.

9. Гажонова, В.Е. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы / В.Е. Гажонова, М.П. Ефремова, Е.А. Дорохова // РМЖ. – 2016. – №5. – С. 321–324.
10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Давыдов, М.И. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей / М.И. Давыдов, Г.Л. Вышковский: ред. – М.: РЛС-2004, 2004. – 1536 с.
12. Диагностика рака молочной железы / под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Козлова, В.Н. Богатырева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 240 с.
13. Захарова, Н.А. Ранняя диагностика рака молочной железы с использованием скрининговой программы: автор. дис. д-ра мед. наук: 14. 1.12 / Захарова Наталья Александровна. – Уфа, 2012. – С. 15–16.
14. Илькевич, А.Г. Маммография в комплексной диагностике рака молочной железы / А.Г. Илькевич // Новости лучевой диагностики. – 2001. – Т. 1–2. – С. 29–31.
15. Канаев, С.В. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 622–626.
16. Канаев, С. В. Значение методов ядерной медицины для определения тактики лучевого лечения у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, М.М. Гиршович [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 189–193.
17. Канаев, С. В. Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ⁹⁹МТс-технетрила / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, П.В. Криворотько [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 6. – С. 768–772.

18. Канаев, С.В. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, П.В. Криворотько [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 90–94.
19. Канаев, С.В. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, О.В. Зотова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 61. – С. 661–670.
20. Каприн, А.Д. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей / А.Д. Каприн, А.Х. Трахтенберг // Практическая медицина. – М., 2014. – С. 441–446.
21. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017. – 250с.
22. Кеслер, М.С. Современные методы ядерной медицины в комплексной диагностике рака молочной железы/ М.С. Кеслер // Russian electronic journal of radiology. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 12–19.
23. Клиническая маммология (практическое руководство) / под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. – М.: АБВ-пресс, 2010. – 154 с.
24. Комарова, Л.Е. Скрининговая МГ РМЖ. За и против? / Л.Е. Комарова // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Приложение №2. – С. 9.
25. Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе/ Г.П. Корженкова // Радиология – практика. – 2013. – № 2. – С. 16–24.
26. Корженкова Г.П., Долгушин Б.И. Опыт использования цифровой маммографии. // Радиология – практика. – М., 2009. – № 6. – С. 42–48.
27. Криворотько, П.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы / П.В. Криворотько // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 59–64.

28. Куклин, И.А. Эффективность различных методов диагностики при подозрении на злокачественную патологию МЖ / И.А. Куклин, Е.В. Панферова, Л.Д. Кислицина // Бюллетень ВосточноСибирского НЦСОРАМН – 2006. – № 6 (52). – С. 616–671.

29. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии/ под ред. В.М.Моисеенко, А.Ф.Урманчевой, К.П.Хансона. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. –С. 213-221.

30. Мальчугина, Е.Л. Маммосцинтиграфия в алгоритме лучевой диагностики рака молочной железы/ Е.Л. Мальчугина, В.Н. Диомидова, Т.В. Агафонкина // Вестник Чувашского Университета. – 2013. – № 3. – С. 465–471.

31. Мануйлова, О.О. Диагностические возможности стереомаммографии / О.О. Мануйлова, К.А. Елисеев // Материалы юбилейного конгресса общества рентгенологов и радиологов. – М., 2016. – С. 125-126.

32. Мануйлова, О.О. Дифференциальная диагностика непальпируемых образований молочных желез методом томосинтеза / О.О. Мануйлова, Т.В. Павлова // Медицинский вестник МВД. – 2013. – Т.LXVI. - №5. – С.55.

33. Материалы VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов «Алгоритмы в лучевой диагностике и программы лучевого и комплексного лечения больных». – М., 2001.

34. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном Округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) / В.М. Мерабишвили; под редакцией А.М. Беяева. – СПб., 2017. – С. 202.

35. Портной, С.М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение): автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.14 / Портной Сергей Михайлович. – М., 1997. – 40 с.

36. Практическая маммология / под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. – М.: Практическая медицина, 2007. – 425с.

37. Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск, 2004. – С. 249.
38. Рак молочной железы / под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 480 с.
Режим доступа:http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/borisova1_v13.htm.
39. Рожкова, Н.И. Диагностическое значение контрастного исследования протоков молочной железы (дуктографии) / Н.И. Рожкова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1979. – № 1. – С. 65.
40. Рожкова, Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Н.И. Рожкова. – М.: Медицина, 1993. – 222 с.
41. Розин, Д.Л. Опухоли молочных протоков / Д.Л. Розин. – Баку, 1989. – 332 с.
42. Рудас, М.С. Современные возможности позитронно-эмиссионной томографии в онкологии / М.С. Рудас, В.А. Манукова, В.Б. Сергиенко, Г.Г. Матякин // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №1. – С. 57–59.
43. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез / под ред. Г.Е. Труфанова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2009. – 351 с.
44. Семиглазов, В.В. Минимальные формы рака молочной железы / В.В. Семиглазов, В.Ф. Семиглазов, А.М. Ермаченкова // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 702–706.
45. Семиглазов, В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
46. Семиглазов, В.Ф. Минимальный рак молочной железы / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Веснин, В.М. Моисеенко. – СПб.: Гиппократ, 1992. – С. 46–77.
47. Семиглазов, В.Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клецель. – М.: ЗАО Объединённая редакция «Боргес», 2006. – С. 69–84.

48. Семиглазов, В.Ф. Скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов // Практическая онкология. – 2010. – №2. – С. 61–62.
49. Терновой, С.К. Лучевая маммология / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов. – М. ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – С.128.
50. Тицкая, А.А. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом в планарном и томографическом режимах / А.А. Тицкая, В.И. Чернов, Е.М. Слонимская [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность – 2008. – № 5. – С. 51–59.
51. Тицкая, А.А. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. Маммосцинтиграфия / А.А. Тицкая, В.И. Чернов, И.Г. Синилкин [и др.] // Библиотека практического радиолога. – М., Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда», 2014. – 32 с.
52. Труфанов, Г.Е. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез / Г.Е. Труфанов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – С. 7–44.
53. Труфанов, Г.Е. УЗИ с эластографией в маммологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Л.И. Иванова. – СПб.: ЭЛСБП-СПб, 2013. – 256 с.
54. Усов, В.Ю. Маммосцинтиграфия: краткий очерк современного клинического применения / В.Ю. Усов, В. Обрадович, Н.А. Костенников // Радиология – практика. – 2001. – № 3. – С. 10–23, 152.
55. Шершнева, М.А. Роль и место современных радиологических и ультразвуковых технологий в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез: дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Шершнева Мария Андреевна. – М., 2016. – С. 123–126.
56. (99M)Technetium-sestamibi scintimammography in non-palpable breast lesions found on screening X-ray mammography / G.M. Gommans [et al.]. // Eur. J. Surg. Oncol. - 2007. - Vol. 33. - P. 23-27.
57. [^{99m}Tc -mibi scintigraphy compared to mammography in the diagnosis of breast cancer in dense, operated and young women breasts / F. Mulero [et al.]. // Rev. Esp. Med. Nucl. - 2000. - Vol. 19. - P. 344-349.

58. ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-MDP scintimammography for detecting breast carcinoma / S. Chen [et al.]. // Chin. Med. J. – 2000. – Vol. 113. – P. 400-403.
59. ^{99m}Tc sestamibi breast imaging for the examination of patients with dense and fatty breasts: multicenter study / I. Khalkhali [et al.]. // Radiology. - 2002. - Vol. 222. - P. 149-155.
60. ^{99m}Tc sestamibi scintimammography. Screening mammographic non-palpable suspicious breast lesions: preliminary results / R. Bekis [et al.]. // Nuklearmedizin. - 2004. - Vol. 43. - P. 16-20.
61. ^{99m}Tc-MIBI scintimammography as a complement of the mammography in patients with suspected breast cancer. A multicentre experience / E. Prats [et al.]. // Breast. - 2001. - Vol. 10. - P. 109-116.
62. ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the evolution of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis / N. Arslan [et al.]. // Nucl. Med. Commun. – 1999. – Vol. 20. – P. 317-325.
63. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases / U. Veronesi [et al.]. // Ann. Oncol. - 2007. - Vol. 18. - P. 474-478.
64. A review of the cost-effectiveness of Tc-99m sestamibi scintimammography in diagnosis of breast cancer in Taiwanese women with indeterminate mammographic ally dense breast / Y.S. Chen [et al.]. // Surg. Oncol. - 2002. - Vol. 11. - P. 151-155.
65. A three-center study on the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography / F. Scopinaro [et al.]. // Anticancer Res. - 1997. - Vol. 17. - P. 1631-1634.
66. Adler, D. New methods for imaging the breast: techniques, findings and potential / D. Adler, R.L. Wahl // AJR. – 1995. – Vol. 164. – P. 19–30.
67. Aktolun, C. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors: Preliminary results and comparison with Tl-201 / C. Aktolun // Clin. Nucl. Med. – 1992. – № 17. – P. 171–176.

68. Alonso, O. 99m Tc-Sestamibi scintimammography complementary to conventional mammography for detecting breast cancer in patients with palpable masses? / O. Alonso, T. Massardo // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1614–1620.
69. Arslan, N. 99Tcm-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis / N. Arslan // *Nucl. Med. Commun.* – 1999. – Vol. 20. – P. 317–325.
70. Atkolun, C. Clinical experience with Tc-99m MIBI in patients with malignant tumors: preliminary results and comparison with Tl-201 / C. Atkolun, H. Bayhan, M. Kir // *Clin. Nucl. Med.* – 1992. – Vol. 17 – P. 171–176.
71. Bagni, B. Scintimammography with 99mTc-MIBI and magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1383–1388.
72. BASO (2006) NHS Breast Screening Programme and Association of Breast Surgery at the British Association of Surgical Oncology. An audit of screen detected breast cancers for the year of screening April 2005 to March 2006. – Режим доступа: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/ba05-06.html>.
73. Bekis, R. 99mTc sestamibi scintimammography. Screening mammographic non-palpable suspicious breast lesions: preliminary results / R. Bekis, E. Derebek, P. Balci, [et al.] // *Nuklearmedizin.* – 2004. – Vol. 43(1). – P. 16–20.
74. Bekis, R. Correlation between 99mTc-MIBI uptake and angiogenesis in MIBI-positive breast lesions / R. Bekis // *Nucl. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 32, N 5. – P. 465–472.
75. Benard, F. Imaging in breast cancer: single-photon computed tomography and positron-emission tomography / F. Benard, E. Turcotte // *Breast Cancer Res.* – 2005. – Vol. 7. – P. 153-162.
76. Ben-Haim, S. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response / S. Ben-Haim, P. Ell // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 99–99.

77. Berg, W.A. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer / W.A. Berg, L. Gutierrez, M.S. Ness Aiver [et al.] // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233. – P. 830–849.
78. Berg, W.A. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation / W.A. Berg, P.L. Gilbreath // *Radiology*. – 2000. – Vol. 214. – P. 59–66.
79. Bird, R.E. Analyses of cancer missed at screening mammography / R.E. Bird, T.W. Wallace, B.C. Yankaskas // *Radiology*. – 1992. – Vol. 184. – P. 297–301.
80. Brem, R.F. Detection of ductal carcinoma in situ with mammography, breast specific gamma imaging, and magnetic resonance imaging: a comparative study / R.F. Brem, M. Fishman, J.A. Rapelyea // *Acad. Radiol.* - 2007. - Vol. 14. - P. 945-950.
81. Brem, R.F. Occult breast cancer: scintimammography with high-resolution breast specific gamma camera in women at high risk for breast cancer / R.F. Brem, J.A. Rapelyea, G. Zisman [et al.] // *Radiology*. – 2005. – Vol. 280. – P. 274–280.
82. Buchberger, W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population – based screening program / W. Buchberger, S. Geiger-Gritsch, R. Knapp [et al.]. *Eur J Radiol.* 2018. Apr, 101 24-29. DOI 10.1016/j. ejrad.2018.01.22.
83. Buscombe, J.R. Position of nuclear medicine in the diagnostic work-up of breast cancer / J.R. Buscombe, B. Holloway, N. Roche [et al.] // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2004. – Vol. 48. – P. 109–118.
84. Chen, G. Evaluation of Tc-99m-3PRGD2 Integrin Receptor Imaging in the Differential Diagnosis of Breast Lesions and Comparison With Mammography / G. Chen, Z. Ouyang, F. Wang [et al.] // *Cancer Invest.* – 2017. – Vol. 35 (2). – P. 108–115.
85. Chen, S. 99m Tc-MIBI and 99m Tc-MDP scintimammography for detecting breast carcinoma / S. Chen, [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2000. – Vol. 113(5). – P. 400-403.

86. Chen, Y.S. A review of the cost-effectiveness of Tc-99m sestamibi scintimammography in diagnosis of breast cancer in Taiwanese women with indeterminate mammographic ally dense breast / Y.S. Chen, W.H. Wang, T. Chan, [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 11(3). – P. 151-155.

87. Comparison of SPECT and planar Tc-99m sestamibi (MIBI) imaging in patients with carcinoma of the breast / N. Nagaraj [et al.]. // *J. Nucl. Med.* - 1994. - Vol. 35. - P. 934.

88. Even-Sapir, E. Breast Imaging Utilizing Dedicated Gamma Camera and 99mTc-MIBI: Experience at the Tel Aviv Medical Center and Review of the Literature Breast Imaging / E. Even-Sapir, O. Golan, T. Menes [et al.] // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2016. – Vol. 46. – P. 286–293.

89. Fenlon, H.M. Benign versus malignant breast disease: comparison of contrast enhanced MR imaging and Tc-99m Tetrofosmin scintimammography / H.M. Fenlon, N.C. Phelan, P. O'Sullivan [et al.] // *Radiology.* – 1997. – Vol. 205(1). – P. 214–220.

90. Fisher, E. What is early breast cancer / E. Fisher // *Early breast cancer* / ed. by L. Zander and L. Baltzen. – Berlin ET: Springer-Verlag, 1985. – P. 7–73.

91. Fogelman, E. Positron emission tomography and bone metastases / I. Fogelman, G. Cook, O. Israel, H. Van der Wall // *Semin. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 35. – P. 135–142.

92. Fuster, D. Tetrofosmin as predictors of tumor response / D. Fuster, N. Viñolas, C. Mallafré [et al.] // *Q. J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 47. – P. 58-62.

93. Goldsmith, S.J. SN practice guideline for breast scintigraphy with breast-specific gamma-cameras / S.J. Goldsmith, W. Parsons, M.J. Guiberteau [et al.] // *J. Nucl. Med. Technol.* – 2010. – Vol. 38. – P. 219–224.

94. Gommans, G.M. (99M) Technetium-sestamibi scintimammography in non-palpable breast lesions found on screening X-ray mammography / G.M. Gommans, F.M. van der Zant, A. van Dongen, [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 23–27.

95. Green, V.L. Mammographic Breast Density and Breast Cancer Risk: Implications of the Breast Density Legislation for Health Care Practitioners / V.L. Green // *Clin. Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 59(2). – P. 419–438.
96. Hofvind, S. Comparing Screening Mammography for Early Breast Cancer Detection in Vermont and Norway / S. Hofvind, P.M. Vasek, L. Skellg, D.L. Weaver, B.M. Geller // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1082–1091.
97. Hortobagyi, G.N. Multimodality treatment of loco regionally advanced breast cancer / G.N. Hortobagyi, G.R. Blumenschein, W. Spanos [et al.] // *Cancer.* – 1983. – Vol. 51. – P. 763–768.
98. Hruska, C.B. Diagnostic workup and costs of a single supplemental molecular breast imaging screen of mammographic ally dense breasts / C.B. Hruska, A.L. Connors, K.N. Jones [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1345–1353.
99. Hulka, C.A. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging / C.A. Hulka [et al.] // *Radiology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 203–205.
100. Humphrey, L.L. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / L.L. Humphrey, M. Helfand, B.K. Chan, S.H. Woolf // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 137 – P. 347–351. 180.
101. Hussain, R. A meta-analysis of scintimammography: an evidence-based approach to its clinical utility / R. Hussain, J.R. Buscombe // *Nucl. Med. Commun.* - 2006. - Vol. 27. - P. 589-594.
102. Jackson, V.P. Imaging of radiographic ally dense breast / V.P. Jackson, R.E. Hendrick, S.A. Feig [et al.] // *Radiology.* – 1993. – Vol. 188. – P. 297–301.
103. Jimenez, A. La gammagrafia de mama con MIBI-99mTc en la valoración de la patología tumoral. Resultados preliminares / A. Jimenez, E. Merono, J.L. Carreras [et al.] // *Rev. ESP Med. Nucl.* – 1994. – Vol. 13. – P. 269–274.
104. Kao, C.H. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses / C.H. Kao, S.J. Wang, T.J. Liu // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 21. – P. 432–436.

105. Kessler, R. Negative predictive value of breast-specific gamma imaging in low suspicion breast lesions: a potential means for reducing benign biopsies / R. Kessler, J.B Sutcliffe, L. Bell [et al.] // *Breast J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 319–321.
106. Khalkhali, I. 99mTc sestamibi breast imaging for the examination of patients with dense and fatly breasts: multicenter study / I. Khalkhali, J.K. Baurn, J. Villanueva-Meyer, [et al.] // *Radiology.* – 2002. – Vol. 222. – P. 149–155.
107. Khalkhali, I. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast / I. Khalkhali, I. Mena, E. Jouanne [et al.] // *J. Am. Col.l Surg.* – 1994. – Vol. 178. – P. 491–497.
108. Khalkhali, I. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi / I. Khalkhali, I. Mena, I. Diggles // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 21. – P. 357–362.
109. Khalkhali, I. Technetium-99m sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up / I. Khalkhali, J.A. Cutrone, I. Mena [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 36. – P. 1784–1789.
110. Kim, B.S. A comparative study of breast-specific gamma imaging with the conventional imaging modality in breast cancer patients with dense breasts / B.S. Kim, B.I. Moon, E.S. Cha // *Ann. Nucl. Med.* - 2012. - Doi: 10.1007/s12149-012-0649-5.
111. Laszlo, T. Teaching Atlas of Mammography / T. Laszlo, U. Fischer, F. Baum // Theime. Stuttgart – New York – 2006. – P. 33- 339.
112. Liberman, M. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a metaanalysis and review of the literature / M. Liberman, F. Sampalis, D.S. Mulder, J.S. Sampalis // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2003. – Vol. 80. – P. 115-126.
113. Lind, P. Tc99m-tetrofosmin-mammoszintigraphie: eine prospective studied bei primaren mammatumoren / P. Lind, H.J. Gallowitsch, E. Krensnik, P. Mikosch // *Nuklearmedizin.* – 1996. – Vol. 35. – P. 225–229.
114. Lumachi, F. Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients.

A prospective study / F. Lumachi, A. Tregnaghi, G. Ferretti [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 32. – P. 933–936.

115. Maffioli, L. Applications of ^{99}Tc -Sesta MIBI in oncology / L. Maffioli, J. Steens, E. Pauwels, E. Bombardieri // *Tumori.* – 1996. – Vol. 82. – P. 12-21.

116. Mankoff, D.A. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy // *J. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 43. – P. 500–509.

117. Massardo, T. Planar $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -sestamibi scintimammography should be consider cautiously in the axillary evaluation of breast cancer protocol: results of an international multicenter trial / T. Massardo, O. Alonso, A. Llamas-Ollier [et al.] // *BMC Nuclear Medicine.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1–7.

118. Mathieu, I. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography / I. Mathieu, S. Mazy, B. Willemar [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1574–1581.

119. Mathijssen, I.M. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer / I.M. Mathijssen, H. Strijdhorst, S.K. Kiestra, J.C. Wereldsma // *J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 94. – P. 364-367.

120. Meyer, J.E. Biopsy of occult breast lesions: analysis of 1261 abnormalities / J.E. Meyer // *JAMA.* - 1990. - Vol. 263. - P. 2341-2343.

121. Mulero, F. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mibi scintigraphy compared to mammography in the diagnosis of breast cancer in dense, operated and young women breasts / F. Mulero, F. Nicolas, M.I. Castellon, [et al.] // *Rev. Esp. Med. Nucl.* – 2000. – Vol. 19. – P. 344–349.

122. Muller, S.T. Imaging of malignant tumors with MIBI $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SPECT (abstract) / S.T. Muller, B. Guth-Tougelids, H. Creutzig // *J. Nucl. Med.* – 1987. – Vol. 28. – P. 562.

123. O'Connor, M.K. Molecular breast imaging: an emerging modality for breast cancer screening / M.K. O'Connor // *Breast Cancer Manag.* – 2015. – Vol. 4. – P. 33–40.

124. Ogston, K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival / K.N. Ogston, I.D. Miller, S. Payne [et al.] // *Breast*. – 2003. – Vol. 12. – P. 320–327.
125. Palmedo, H. Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions / H. Palmedo, A Schomburg, F. Grunwald [et al.] // *J Nucl Med*. – 1996. – Vol. 37. – P. 626–630.
126. Papanloniou, V. 99mTc-(V) DMSA scintimammography in assessment of breast lesions: comparative study with 99mTc-MIBI / V. Papanloniou, A. Stipsaneli, J. Christodoulidou [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med*. – 2001. – Vol. 28. – P. 923–928.
127. Phi, X.A. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis / X.A. Phi, A. Tagliafico, N. Houssami, M. Greuter // *BMC Cancer* – 2018. – Doi: 0.1186/s12885-018-4263-3.
128. Piccolo S. Scintimammography with 99mTc MDP in the detection of primary breast cancer / S. Piccolo, S. Lastoria, P. Muto [et al.] // *Q. J. Nucl. Med*. – 1997. – Vol. 41. – P. 225–230.
129. Pisano, E.D. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening / E.D. Pisano, C. Gatsonis, E. Hendhick [et al.] // *N. Engl. Med*. – 2005. – P. 1773–1783.
130. Pisano, E.D. Digital mammography / E.D. Pisano, M J. Yaffe // *Radiology*. – 2005. – Vol. 234 – P. 353–356.
131. Piwkowski, P. Clinical importance of (99m) Tc-MIBI mammoscintigraphy in multifocal breast lesions / P. Piwkowski // *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur*. - 2006. - Vol. 9. - P. 144-146.
132. Prats, E. 99mTc-MIBI scintimammography as a complement of the mammography in patients with suspected breast cancer. A multicentre experience / E. Prats, J. Bazo, J. Meroa [et al.] // *Breast*. – 2001. – Vol. 10. – P. 109-116.

133. Prats, E. Mammography and ^{99m}Tc -MIBI scintimammography in Suspected breast cancer / E. Prats, F. Aisa // *Eur. J. Nucl. Med.* 1999. – Vol. 40. – P. 296-301.
134. Rhodes, D.J. Dedicated dual-head gamma imaging for breast cancer screening in women with mammographic ally dense breasts / D.J. Rhodes, C.B. Hruska, S.W. Phillips [et al.] // *Radiology.* – 2011. – Vol. 258. – P. 106–118.
135. Sampalis, F.S. International prospective evaluation of scintimammography with (99m) technetium sestamibi / F.S. Sampalis, R. Denis, D. Picard [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2003. – Vol. 185. – P. 544–549.
136. Schillaci, O. High-resolution gamma camera for molecular breast imaging: first clinical results / O. Schillaci, E. Cossu, P. Romano [et al.] // *Phys Med.* – 2006. – Vol. 21. – Suppl. 1. – P. 121–124.
137. Schillaci, O. Scintimammography with a hybrid SPECT/CT imaging system / O. Schillaci, R. Danieli, L. Filippi [et al.] // *Anticancer Research.* – 2007. – Vol. 27. – P. 557–562.
138. Schillaci, O. The importance of standardized interpretation of molecular breast imaging with dedicated gamma cameras / O. Schillaci // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 39, Is. 6. – P. 967–970. – doi.10/1007/s00259-012-2095-y.
139. Schilling, K. Positron emission mammography in breast cancer planning: comparisons with magnetic resonance imaging / K. Schilling [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – (epub ahead of print). DOI 10.1007/s00259-010-1588-9.
140. Schilling, K. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging / K. Schilling [et al.] // *Eur. J. Nucl Med. Mol. Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 23–36.
141. Scopinaro, F. A three center study on the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -MIBI scintimammography / F. Scopinaro, O. Schillaci, W. Ussof // *Anticancer Res.* – 1997. – Vol. 17. – P. 1631–1634.

142. Scopinaro, F. Accuracy prone scintimammography: a three center study of 305 patients / F. Scopinaro, O. Schillaci, W. Ussov [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 23, №9, – P-1091.
143. Siegel, R. Cancer statistics, 2012 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62. – P. 10-29.
144. Spanu, A. / Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection / A. Spanu, F. Chessa // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – Vol. 53. – P. 133–143.
145. Spanu, A. Scintimammography with a high resolution dedicated breast camera in comparison with SPECT/CT in primary breast cancer detection / A. Spanu, F. Chessa // *A. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – Vol. 53. – P. 271–280.
146. Spanu, A. Scintimammography with dedicated breast camera in unifocal and multifocal/multicentric primary breast cancer detection: a comparative study with SPECT / A. Spanu, P. Cottu, A. Manca [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 369–77.
147. Spanu, A. The clinical impact of breast scintigraphy acquired with a breast specific gamma camera (BSGC) in the diagnosis of breast cancer: incremental value versus mammography / A. Spanu [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 41. – P. 483–489.
148. Tafra, L. Positron emission mammography: a new breast imaging device / L. Tafra // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 372–373.
149. Taillefer, R. Clinical applications of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy / R. Taillefer // *Semin. Nucl. Med.* - 2005. - Vol. 35. - P. 100-115.
150. Taillefer, R. The role of ^{99m}Tc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis / R. Taillefer // *Semin. Nucl. Med.* - 1999. - Vol. 19. - P. 16-40.
151. Tan, H. Breast-specific gamma imaging with Tc-99m-sestamibi in the diagnosis of breast cancer and its semi quantitative index correlation with tumor

biologic markers , subtypes, and clinic pathologic characteristics / H. Tan, H. Zhang, W. Yang [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2016. – Vol. 37(8). – P.792–799.

152. Tc99m-tetrofosmin-mammoszintigraphie: eine prospective studie bei primaren mammatumoren / P. Lind [et al.]. // Nuklearmedizin. - 1996. - Vol. 35. - P. 225-229.

153. Valdes Olmos, R.A. SPECT-CT and real time intraoperative imaging: new tools for sentinel node localization and radio guided surgery. / R.A. Valdes Olmos, S. Vidal-Sicart, O.E. Nieweg // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2009. - Vol. 36. - P. 1-5.

154. Villanueva-Meyear, J. Mammoscintigraphy with technetium- 99m-sestamibi in suspected breast cancer / J. Villanueva-Meyear, M.H. Leonard, F. Briscoe [et al.] // J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 37. – P. 926–930.

155. Waxman, A.D. The role of 99mTc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer / A.D. Waxman // Semin. Nucl. Med. – 1997. – Vol. 27. – P. 40–54.

156. Weigert, J.M. Results of a multicenter patient registry to determine the clinical impact of breast-specific gamma imaging, a molecular breast imaging technique J.M. Weigert, M.L. Bertrand, L. Lanzkowsky [et al.] // AJR. Am. J. Roentgenol. – 2012. – Vol. 198. – P. 69–75.

157. Weinberg, I.N. Positron emission mammography: high-resolution biochemical breast imaging / I.N. Weinberg, D. Beylin, V. Zavarzin et al. // Technol. Cancer Res. Treat. – 2005. – P. 55-60.

158. Zhang Y. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer / Y. Zhang, H. Ren // J. Cancer Res. Ther. 2017. – Vol. 13(5). – P. 862–868. – DOI 10.4103/jcrt.JCRT-678-17.