



005060637

*На правах рукописи*

7

Бусько Екатерина Александровна

**ЗНАЧЕНИЕ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ  
МИНИМАЛЬНЫХ И НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

30 МАЙ 2013

Санкт-Петербург

2013

25

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:** д.м.н. Семиглазов Владислав Владимирович  
д.м.н. Мищенко Андрей Владимирович

**Официальные оппоненты:**

Урманчиева Адилия Феттеховна

Доктор медицинских наук, профессор  
ФГБУ «НИИ онкологии им.  
Н.Н.Петрова» Минздрава России,  
ведущий научный сотрудник отделения  
онкогинекологии

Поздняков Александр Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор,  
«Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологической)», руководитель  
отделения лучевой диагностики

**Ведущее научное учреждение:** Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических  
технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «11» июня 2013 года в 14 часов на заседании  
диссертационного совета Д208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии  
им.Н.Н..Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул.  
Ленинградская, д.68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке «НИИ онкологии  
им.Н.Н..Петрова» Минздрава России, по адресу, Санкт-Петербург, Песочный, ул.  
Ленинградская, д.68

Автореферат разослан « » 2013 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н. Бахидзе Елена Вилльевна**

## Актуальность темы

Рак молочной железы по данным общемировой статистики онкологических заболеваний, по-прежнему является одной из ведущих проблем в онкологии. Сохраняются высокие показатели заболеваемости практически во всем мире. В ряде Европейских стран и США удалось стабилизировать, а в некоторых странах и снизить смертность от рака молочной железы (РМЖ). Этому способствовало применение эффективного системного лечения, а также совершенствование и внедрение методов ранней диагностики заболевания.

Современная маммографическая и ультразвуковая техника обладает высокой чувствительностью и позволяет выявить образования молочных желез на доклинической стадии их развития. Однако дифференциальная диагностика некоторых патологических процессов затруднена, поскольку малые размеры и неясные лучевые характеристики зачастую не позволяют высказаться о характере патологии (Семиглазов В.Ф. Семиглазов В.В. 2010). Это нередко приводит к ложным заключениям и соответственно к длительному наблюдению при злокачественной опухоли или необоснованной биопсии при доброкачественном процессе. В большинстве случаев такие проблемы возникают при лучевой диагностике непальпируемых и минимальных форм РМЖ.

Кроме того не всегда удается на основании традиционных методов лучевой диагностики определить истинные размеры опухоли, что необходимо для планирования объема хирургического вмешательства. Недооценка степени местного распространения на диагностическом этапе в ряде случаев является причиной выполнения нерадикальных операций.

В настоящее время всесторонне изучается новая ультразвуковая методика – соноэластография (СЭГ), способная оценить механические свойства изучаемых тканей (Зубарев А.В. 2008). СЭГ – это параметрическая опция визуализации, основанная на расширенном комбинированном автокорреляционном методе, который позволяет провести сравнительную обработку традиционных эхографических изображений деформируемых тканей. Картирование деформации осуществляется в режиме реального времени. Применение этой методики при неясной клинико-инструментальной картине дает дополнительную информацию о жесткости и характере структуры как исследуемого образования, так и окружающих его тканей. Сегодня недостаточно изучены СЭГ характеристики минимальных опухолей, а также различных морфологических вариантов РМЖ. Однако по предварительным данным использование СЭГ в совокупности с результатами маммографии (МГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) может повысить эффективность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований молочных желез (Рожкова Н.И. 2011).

В результате становится актуальным изучение соноэластографии, которая позволит определить степень местного распространения и характер выявленного очага в молочной железе на доклинической стадии его развития, что является необходимым для верификации диагноза и определения лечебной тактики.

**Цель исследования:** повысить эффективность лучевой диагностики минимальных и непальпируемых форм рака молочной железы с помощью соноэластографии.

#### **Задачи:**

1. Оценить эффективность маммографии, эхографии и соноэластографии (СЭГ) в диагностике непальпируемых образований молочной железы. Сопоставить полученные данные с результатами лучевой диагностики пальпируемых образований в зависимости от менопаузального статуса.

2. Определить информативность качественного и количественного СЭГ критериев оценки жесткости образований молочной железы. Рассчитать пороговое значение коэффициента жесткости Strain Ratio (StR) с целью повысить эффективность дифференциальной диагностики РМЖ.

3. Определить соноэластографические характеристики минимальных и непальпируемых образований молочной железы и установить показания к выполнению СЭГ.

4. Оценить возможности СЭГ в визуализации и дифференциальной диагностике образований молочной железы в зависимости от их структуры и глубины расположения.

5. Определить возможности СЭГ в оценке эффективности проведения неоадьювантной химиотерапии первичного РМЖ.

6. Разработать алгоритм диагностики минимальных и непальпируемых образований молочной железы на основании использования сочетания маммографии и ультразвукового исследования с соноэластографией и прицельной биопсией.

#### **Научная новизна**

Впервые изучена эффективность комбинации МГ, УЗИ и СЭГ в диагностике минимальных и непальпируемых форм РМЖ.

На основе проведенного исследования рассчитано достоверное пороговое значение коэффициента жесткости, улучшающее эффективность дифференциальной диагностики образований молочных желез.

Впервые установлена информативность эластографии в дифференциальной диагностике инвазивного протокового рака и локализованного фиброаденоматоза,

а также инвазивного долькового рака и воспалительных процессов различной этиологии.

Впервые определена эффективность СЭГ в оценке степени ответа опухоли на неоадьювантное лечение.

### **Практическая значимость**

Разработан алгоритм диагностики минимальных и непальпируемых форм РМЖ, включающий новую методику лучевой визуализации – соноэластографию.

Представлены СЭГ характеристики различных новообразований, позволяющие установить показания к выполнению биопсии.

Предложена методика выполнения диагностической пункции под контролем СЭГ.

Определены СЭГ критерии эффективности неоадьювантной химиотерапии.

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

1. Маммография, ультразвуковое исследование и соноэластография эффективны в диагностике как пальпируемых, так и непальпируемых опухолей молочной железы вне зависимости от менопаузального статуса женщины. Комбинация традиционных методов лучевой визуализации с соноэластографией позволяет уменьшить число ложных заключений.

2. Качественные и количественные СЭГ критерии жесткости имеют одинаково высокую эффективность в диагностике как непальпируемых, так и пальпируемых образований молочной железы вне зависимости от локализации.

3. Применение СЭГ в диагностике дольковой и медуллярной форм рака, воспалительных изменений и локализованного фиброаденоматоза позволяет поставить правильный диагноз, тем самым снизить число неоправданных пункционных биопсий.

4. Изменение СЭГ показателей жесткости РМЖ на фоне проведения неоадьювантной химиотерапии отражают степень ответа опухоли на проводимое лечение.

### **Апробация диссертации**

Основные результаты диссертации представлены на заседании научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области от 27 ноября 2008 года, на IX Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», Санкт-Петербург, 19 июня 2012 года, на Европейском конгрессе радиологов ECR (Вена март 2013 года), на Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург апрель 2013 года), на научно-практической конференции ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург апрель 2013 года).

## Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, включает 50 таблиц и 93 рисунка. Список литературы состоит из 109 источников.

## Содержание работы

### Материалы и методы исследования

Научное исследование проведено на базе отделения лучевой диагностики и отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова МЗ РФ». В период с 2008 по 2012 год в исследование было включено 211 больных, направленных в институт с подозрением на опухоль молочной железы.

Основной критерий включения больных в исследование – отсутствие четких клинико-рентгенологических симптомов, позволяющих точно установить характер патологии в молочной железе. Наибольшую часть составили больные с непальпируемыми образованиями – 146 больных (размер менее 2 см), меньшую – с пальпируемыми – 65 больных (размер опухоли более 2 см). Возраст пациенток обеих групп был сопоставим, составляя в среднем 54±4 и 55±5 лет, соответственно (табл. 1,2).

Диссертация включает в себя три основные части. В первой части изучены эффективность диагностики непальпируемых образований молочных желез с помощью МГ. Во второй части была дана оценка эффективности УЗИ в диагностике непальпируемых образований. В третьей изучена диагностическая эффективность СЭГ, дана оценка качественным и количественным критериям оценки жесткости образований, определено пороговое значение StR. Определена информативность СЭГ в оценке эффективности неoadьювантного лечения РМЖ.

Таблица 1

Общая характеристика больных

Параметр	Непальпируемые образования		Пальпируемые образования	
	N	%	N	%
Число больных	146		65	
Средний возраст	54±4		55±5	
Менопаузальный статус				
Репродуктивный период.	45	33,4	27	45,7
Менопауза	90	66,6	32	54,3

Таблица 2

## Гистологическая характеристика изменений молочной железы

Параметр	Непальпируемые образования	Пальпируемые образования
Злокачественные образования:	98	41
Протоковый рак	81	34
Дольковый рак	17	7
Доброкачественные образования:	48	24
Фиброаденома	11	9
Папиллома	3	2
Киста	4	1
Цистаденопапиллома	3	1
Локализованный фиброаденоматоз	16	5
Фиброзные изменения	7	2
Воспалительные изменения	4	4

Все больные вне зависимости от первоначального диагноза подвергались комплексному обследованию, включающему маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов, а также соноэластографию (СЭГ). Окончательный диагноз ставился на основании результатов биопсии патологических очагов, выявленных при обследовании.

**Комплексная лучевая диагностика****Рентгенологическое исследование молочных желез**

МГ проводилась всем пациенткам старше 35 лет. Больные моложе 35 лет подвергались МГ только в случае подозрений на наличие злокачественного образования (особенно при отсутствии ультразвуковых данных).

Исследование выполнялось в двух проекциях: краниокаудальной и боковой (косой). При анализе маммограмм оценивались: а) характеристики опухоли – размеры, плотность, структура, контуры, наличие микро- и макрообызвествлений, связь с окружающими тканями; б) состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, ткани железы и регионарных лимфатических узлов. Оценка характера микрообызвествлений производилась в соответствии с современной классификации Le Gal.

**Ультразвуковое исследование молочных желез**

Ультразвуковое исследование проводилось всем пациенткам без исключения. При анализе эхографической картины оценивали размеры, экзогенность образования, экоструктуру, контуры, форму; наличие каймы

инфильтрации, а также ободка дорсальной тени, состояние премаммарной клетчатки, связок Купера и кожи.

После получения информации в В-режиме использовалась опция цветового и/или энергетического доплеровского картирования. Рамка устанавливалась на объект исследования с захватом окружающих тканей не менее 1 см.

### **Соноэластография молочных желез**

После обследования образования в В и ЦДК режимах активировалась опция – T-Elasto. Производилась компрессия датчиком ткани молочной железы. Контроль правильности выполнения данной манипуляции осуществлялся с помощью шкалы компрессии, показания которой не должны были превышать 4. Если показатели шкалы равнялись 5-6, то исследование проводилось с излишней компрессией (что могло привести к ложным результатам).

Полученную эластограмму оценивали с помощью системы анализа цветовой шкалы, разработанную Itoh et al.

В обязательном порядке всем пациенткам был определен коэффициент жесткости StR. Для этого на статической эластограмме выделяли область по внутреннему контуру исследуемого образования (В), затем выбирали идентичную по размеру область в премаммарной клетчатке (А), тем самым определяли степень жесткости образования (В) и референтной ткани (премаммарной клетчатки) (А) в условных единицах. Отношение величин этих показателей рассматривали в качестве коэффициента жесткости ( $StR=B/A$ ).

Для оценки ответа опухоли на неoadьювантное лечение была сформирована дополнительная группа больных (n=36), которым проводилось измерение размера первичной опухоли, эластографических показателей жесткости и определение типа васкуляризации. Показатели фиксировались до начала проведения неoadьювантной химиотерапии, после 2 циклов химиотерапии и непосредственно перед операцией. В заключении патоморфологического исследования операционного материала данных больных указывалась не только морфологическая структура опухоли и ее биологические характеристики, но и степень лечебного патоморфоза по I.D. Miller (2002 г.). После получения окончательного гистологического заключения был проведен анализ градиента ультразвуковых и эластографических характеристик опухоли на разных этапах неoadьювантной химиотерапии для каждой степени лечебного патоморфоза.

Данный раздел работы выполнен совместно с врачами химиотерапевтического отделения к.м.н. Семиглазовой Т.Ю., отделения патоморфологии к.м.н. Е.А.Туркевич и аспирантом НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Клименко В.В.

### **Статистические методы обработки полученных данных**

Статистическую обработку результатов исследования проводили на основе специально созданной базы данных. В качестве программного обеспечения использованы пакеты прикладных программ Statistica for Windows 6.1 и табличный процессор Excel.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При малых объемах выборок распределение оценивалось как близкое к нормальному при приблизительном равенстве среднего арифметического и медианы, симметричности минимальных и максимальных значений относительно среднего значения и при условии, что стандартизованные коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине значительно не превышали 2. Методы описательной статистики количественных признаков включали оценку среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих нормальное распределение, медианы и индекса квартильного размаха – в остальных случаях. В зависимости от вида распределений изучаемых выборочных совокупностей для оценки значимости их различий использовали критерий Стьюдента или Манна – Уитни.

Статистический анализ качественных показателей проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  и точного метода Фишера. Для оценки тесноты взаимосвязи изучаемых номинативных показателей с типом опухоли вычислялся скорректированный коэффициент взаимной сопряженности  $S_k$ , основанный на статистике  $\chi^2$ . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

### **Результаты исследования**

#### **Маммографические характеристики минимальных и непальпируемых образований молочной железы**

Из всех обследованных женщин с непальпируемыми и минимальными образованиями, размер которых не превышал 20 мм в диаметре (n=146) маммографическое исследование было проведено у 107 женщин (68,0%), а с пальпируемыми образованиями молочной железы (более 20 мм) – у 38 (38%). Все выявляемые образования были охарактеризованы по следующим критериям: размер, форма, рентгеновская плотность, контур, структура (в т.ч. наличие микрообызвествлений).

В результате проведенного исследования были выявлены следующие статистически значимые МГ признаки непальпируемого РМЖ: высокая плотность образования, неоднородная структура, спикuloобразный контур, наличие

множественных (10-20) сгруппированных микрообызвествлений. Сопряженность данных признаков со злокачественностью процесса была высокой ( $p < 0,0001$ ).

При оценке эффективности МГ в диагностике непальпируемых образований молочной железы было установлено, что ложные результаты чаще были зарегистрированы при высокой рентгеновской плотности молочной железы, когда на фоне диффузного фиброаденоматоза очаговых изменений не выявлялось и при локализованном фиброаденоматозе.

Были рассчитаны показатели эффективности МГ при исследовании непальпируемых и пальпируемых образований в зависимости от менопаузального статуса женщин. Для оценки достоверности различий между этими показателями были рассчитаны доверительные интервалы.

Таблица 3

Показатели эффективности маммографии в выявлении пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы в зависимости от менопаузального статуса

Группы	Непальпируемые образования			Пальпируемые образования		
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
Общая	82,0 [72,1; 89,0] (n = 107)	79,3 [61,6; 90,2] (n = 107)	81,3 [72,9; 87,6] (n = 107)	92,6 [76,6; 97,8] (n = 38)	81,8 [52,3; 94,9] (n = 38)	89,5 [75,9; 95,8] (n = 38)
Репродуктивный возраст	81,8 [61,5; 92,7] (n = 32)	80,0 [49,0; 94,3] (n = 32)	81,2 [64,7; 91,1] (n = 32)	90,9 [62,3; 98,4] (n = 15)	75,0 [30,1; 95,4] (n = 15)	86,6 [62,1; 96,3] (n = 15)
Менопауза	82,1 [70,2; 90,0] (n = 75)	78,9 [56,7; 91,5] (n = 75)	81,3 [71,1; 88,5] (n = 75)	93,8 [71,7; 98,9] (n = 23)	85,71 [48,7; 97,4] (n = 23)	91,3 [73,2; 97,6] (n = 23)

Примечание. В квадратных скобках приведены 95% доверительные интервалы, вычисленные методом Уилсона.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что различия оценок эффективности МГ в выявлении непальпируемых и пальпируемых образований в зависимости от менопаузального статуса пациенток статистически не значимы, так как доверительные интервалы перекрываются более чем на 30%.

### Ультразвуковые характеристики образований молочной железы

Для оценки эффективности УЗИ в диагностике образований молочных желез (n=211) в зависимости от размера выявляемого образования было сформировано 2 группы: в первую вошли непальпируемые образования (n=146),

во вторую пальпируемые образования (n=65). Во всех случаях выявленные при УЗИ образования характеризовались по следующим параметрам: размер, глубина залегания, форма, структура, экзогенность, контур, наличие ободка, а также дополнительные акустические феномены, такие как дорзальная акустическая тень и дорзальное усиление эхосигнала. Также оценивались окружающие ткани: премаммарная клетчатка, кожа над образованием. Размер выявляемых при ультразвуковом исследовании непальпируемых образований не превышал 20 мм.

В результате проведенного исследования были выявлены следующие статистически значимые УЗ признаки непальпируемого РМЖ: неровный, нечеткий контур, кайма инфильтрации, гиперваскулярный смешанный или перинодулярный кровоток. Сопряженность данных признаков со злокачественностью процесса была высокой ( $p < 0,0001$ ).

При оценке эффективности УЗИ в диагностике непальпируемых образований молочной железы было установлено, что причинами ложных результатов чаще служили изменения, имеющие схожие признаки с локализованным фиброаденоматозом, фиброзными и воспалительными изменениями, медуллярной формой рака и дольковым раком.

Были рассчитаны показатели эффективности УЗИ в В-режиме при исследовании непальпируемых и пальпируемых образований в зависимости от менопаузального статуса женщин. Для оценки достоверности различий между этими показателями были рассчитаны доверительные интервалы.

Таблица 4

Показатели диагностической эффективности УЗИ  
в выявлении непальпируемых и пальпируемых образований  
женщин в зависимости от менопаузального статуса

Группы	Непальпируемые образования			Пальпируемые образования		
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
Общая	95,9 [90,0; 98,4] (n = 146)	64,6 [50,4; 76,6] (n = 146)	85,6 [79,0; 90,4] (n = 146)	95,1 [83,9; 98,6] (n = 65)	75,0 [55,1; 88,0] (n = 65)	87,7 [75,6; 93,6] (n = 65)
Репродуктивный возраст	100,0 [86,7; 100,0] (n = 45)	70,0 [48,1; 85,4] (n = 45)	86,6 [73,8; 93,7] (n = 45)	85,7 [60,1; 96,0] (n = 27)	76,9 [49,7; 91,8] (n = 27)	81,5 [63,3; 91,8] (n = 27)
Менопауза	94,0 [85,6; 97,6] (n = 90)	56,5 [36,8; 90,5] (n = 90)	84,4 [75,6; 90,5] (n = 90)	100,0 [85,1; 100,0] (n = 32)	70,0 [39,7; 89,2] (n = 32)	90,6 [75,8; 96,8] (n = 32)

Примечание. В квадратных скобках приведены 95% доверительные интервалы, вычисленные методом Уилсона.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что различия оценок эффективности УЗИ в выявлении непальпируемых и пальпируемых образований в зависимости от менструального статуса пациенток статистически не значимы, так как доверительные интервалы перекрываются более чем на 30%.

Наличие ложных заключений при УЗИ и МГ и отсутствие четких лучевых характеристик, которые дифференцировали медуллярную карциному, дольковую карциному, локализованный фиброаденоматоз, воспалительные изменения, диктуют необходимость изучения соноэластографических признаков.

### **Соноэластографические характеристики образований молочной железы**

После анализа выявленного непальпируемого образования в ультразвуковом В-режиме производилась оценка его жесткости на основе определения качественных и количественных соноэластографических показателей. При анализе цветовой кодировки изображения также оценивалась возможность визуализации заднего контура, возможность адекватного определения жесткости образований, расположенных глубже 2 см. Кроме того, анализировалась зона инфильтрации вокруг образования.

Для определения эффективности СЭГ в диагностике непальпируемых образований молочной железы была поставлена задача вначале оценить эффективность качественного и количественного СЭГ критериев.

Установлено, что использование СЭГ на основе качественного определения жесткости имеет чувствительность =92,8%; специфичность =83,3%; точность = 86,9%. ПЦПР= 91,9%; ПЦОР= 85,1%.

Для оценки эффективности количественного показателя жесткости образований молочной железы было рассчитано пороговое значение коэффициента жесткости ( $StR_{пор.}$ ), разделяющее показатели жесткости доброкачественных и злокачественных образований.

Для определения порогового значения показателя  $StR$  была рассчитана чувствительность и специфичность количественной оценки жесткости у всех определяемых образований вне зависимости от их размера, глубины расположения и наличия обызвествлений ( $n=211$ ) при различных дискриминационных значениях (рис. 1).



В ходе исследования была произведена оценка факторов, которые могут влиять на эффективность СЭГ.

Так по данным литературы глубококорасположенные образования (на глубине 20 мм) не доступны для исследования в режиме СЭГ [Thomas A. et. al], в ходе исследования было выявлено, что отмечается умеренное снижение эффективности СЭГ, но до допустимых значений: чувствительность 95,2%; специфичность 75,0%; точность 88,7%; ПЦПР = 88,9%; ПЦОР = 88,2%. При этом наиболее выраженным было снижение специфичности – на 11,5%.

В литературе также были приведены данные, что наличие обызвествлений в структуре образования может повышать показатели жесткости и тем самым приводить в ложноположительным заключениям [Zhi H. et. al]. В ходе исследования была установлена тенденция к более высоким значениям коэффициента жесткости StR у образований с наличием обызвествлений в структуре, но эти различия не имели статистически значимого характера ( $p > 0,05$ ).

Произведен расчет общей эффективности соноэластографии на основе качественных и количественных характеристик жесткости образований, вне зависимости от их размера. Чувствительность составила 97,8%; специфичность 83,3%; Точность 92,9%; ПЦПР = 91,9%; ПЦОР = 95,2%.

В результате проведенного исследования можно заключить, что СЭГ имеет высокую эффективность в диагностике РМЖ, как на основе качественного так и количественного критериев жесткости по отдельности. При использовании в диагностике образований молочных желез двух критериев жесткости отмечается умеренное повышение общей эффективности СЭГ.

В ходе исследования была поставлена задача, выяснить, можно ли с помощью СЭГ дифференцировать изменения, которые вызывали наибольшие трудности при МГ и УЗИ в В-режиме. Данный раздел выполнялся совместно с врачом СПГМУ имени акад. И.П. Павлова Табагуа Т.Т.

Локализованный фиброаденоматоз ( $n = 21$ ) определялся в виде гипозоногенного инфильтрата, преимущественно однородной структуры с нечеткими, местами спиклообразными контурами, неправильной формы. Схожую УЗ-картину в нашем эксперименте имели протоковые карциномы. СЭГ позволила дифференцировать данные изменения за счет различия показателей их жесткости (рис.2).

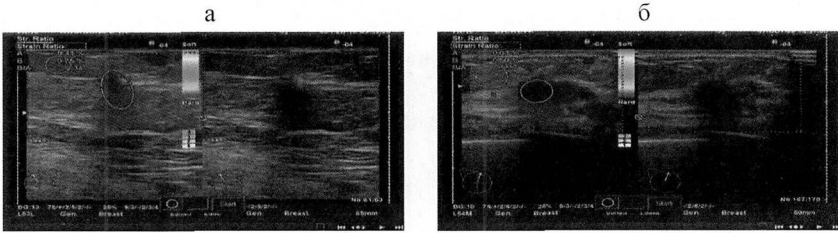


Рис. 2. Новообразования молочной железы

- (а) – в В-режиме гипоэхогенное образование с нечеткими, неровными контурами, при СЭГ определяется 2 эластотип,  $StR = 1,34$ . Локализованный фиброаденоматоз.
- (б) – в В-режиме гипоэхогенное образование с нечеткими, неровными контурами, при СЭГ определяется 5 эластотип,  $StR = 15,17$ . Протоковая карцинома

При воспалительных изменениях молочной железы ( $n = 8$ ) при УЗИ выявлялся гипоэхогенный инфильтрат с нечеткими, неровными контурами с широкой зоной гиперэхогенной, «нежной» инфильтрации, которая была схожа с эхографическими проявлениями дольковой карциномы (рис. 3). А вот СЭГ картина отличалась от выявляемой при дольковой карциноме: определялся 0–3 эластотип,  $StR = 1,09 - 4,25$ , что соответствовало доброкачественному образованию.

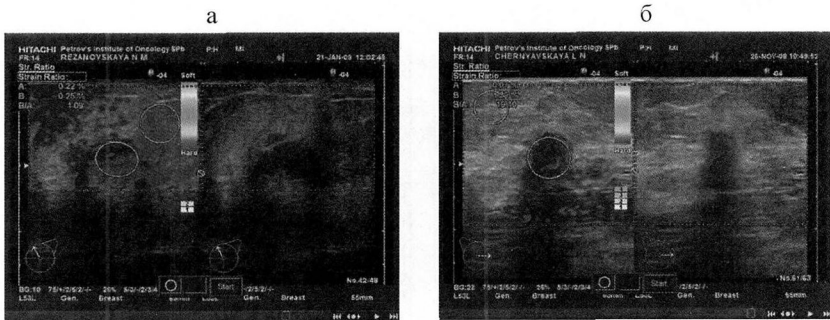


Рис. 3. Новообразования молочной железы

- (а) – в В-режиме гипоэхогенный инфильтрат с нечеткими, неровными контурами, при СЭГ определяется 0 эластотип,  $StR = 1,09$ . Воспалительные изменения.
- (б) – в В-режиме гипоэхогенный инфильтрат с нечеткими, неровными контурами, при СЭГ определяется 5 эластотип,  $StR = 19,10$ . Дольковый рак.

Кроме того был произведен анализ УЗ и СЭГ картины редких форм РМЖ, который показал, что медуллярные карциномы ( $n=3$ ) на эхограммах имели схожую картину с доброкачественными кистозными, воспалительными

образованиями: четкий, ровный контур, неоднородное (густое) содержимое, дорзальное усиление эхосигнала за образованием, в режиме ЦДК выявлялся гиповаскулярный перинодулярный тип кровотока. При СЭГ в данных случаях определялся 3 и 5 эластотип, показатели коэффициента жесткости превышали пороговое значение 4,0, что соответствовало злокачественному новообразованию (Рис. 4,5).

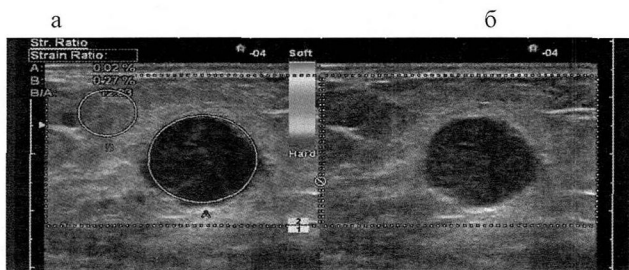


Рис. 4. Эластограмма (а) 5 эластотип, StrR=12,03;

В-режим (б) четко очерченное образование с дорзальным усилением эхосигнала. Медуллярная карцинома.

Тем не менее, несмотря на небольшое количество проанализированных случаев медуллярных карцином (n=3) можно предположить, что определение качественных и количественных показателей жесткости позволит дифференцировать их от доброкачественных образований.

### Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии

При анализе показателей коэффициента жесткости у злокачественных образований обратил на себя внимание тот факт, что у женщин после проведения неoadьювантной химиотерапии вместе с уменьшением размеров образования наблюдалось снижение показателей жесткости и изменение типа васкуляризации опухоли. Для детального изучения возможностей СЭГ в оценки эффективности неoadьювантного лечения была сформирована группа женщин (n=36), которым проводилось измерение параметров первичной опухоли: размера, СЭГ показателей жесткости, типа васкуляризации до начала проведения неoadьювантной химиотерапии, после 2 циклов химиотерапии и перед операцией.

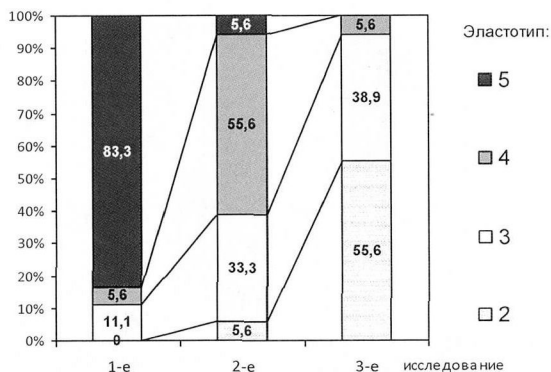


Рис. 5. Распределение эластотипов на фоне проведения химиотерапии

Было установлено, что до начала проведения химиотерапии (рис. 5) у 83,3% женщин определялся 5 эластотип, после проведения 2-х циклов жесткость образований существенно уменьшилась: 5 эластотип определялся только в 5,6% случаев ( $p < 0,001$ ). Значимое снижение жесткости после проведения химиотерапии до 4 и 3 эластотипов выявлено в 55,6% и 33,3% случаев соответственно.

При третьем исследовании 5 эластотип не определялся, жесткость РМЖ снизилась до 3 (38,9%) и 2 эластотипов (55,6%). Различия соответствующих показателей были значимы ( $p < 0,05$ ).

При анализе взаимосвязи между снижением жесткости образования и ответом опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение было установлено, что при 5 степени патоморфоза при первом исследовании жесткость РМЖ в 4 случаях была ниже пороговых значений и соответствовала 3 эластотипу. При других степенях патоморфоза жесткость РМЖ в большинстве случаев соответствовала 4 и 5 эластотипу (рис. 6). При 5-ой степени лечебного патоморфоза первичные опухоли исходно были менее жесткими, чем при других вариантах ответа.

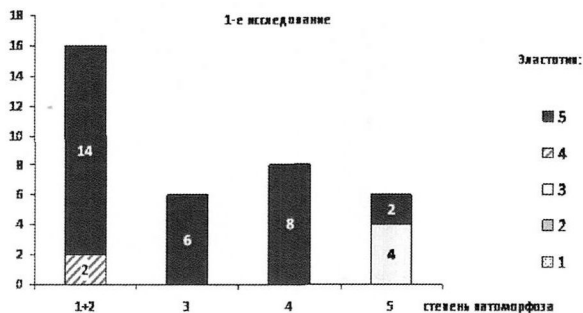


Рис. 6. Распределение эластотипов перед проведением химиотерапии при разных степенях патоморфоза (абс.)

После проведения 2-х циклов химиотерапии определялась следующее распределение эластотипов (рис. 7): при 5 степени патоморфоза снижение жесткости происходило до 4, 3 и 2 эластотипов, при этом при других степенях патоморфоза значимое снижение жесткости происходило до 4 эластотипа, а 2 эластотип не определялся.

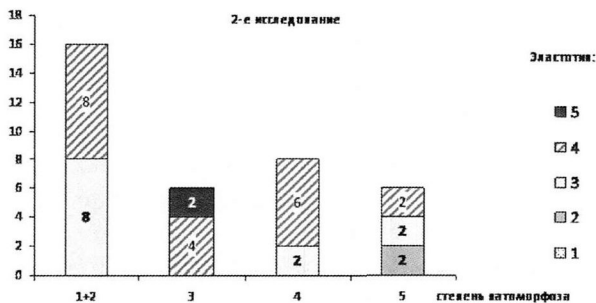


Рис.7. Распределение эластотипов после двух циклов химиотерапии при разных степенях патоморфоза (абс.)

После проведения неoadъювантной химиотерапии при 4 и 5 степенях патоморфоза отмечалось снижение жесткости до 2 эластотипа в 100% случаев, при 1+2 степенях патоморфоза жесткость снизилась до 3 эластотипа в 75% (рис. 8).

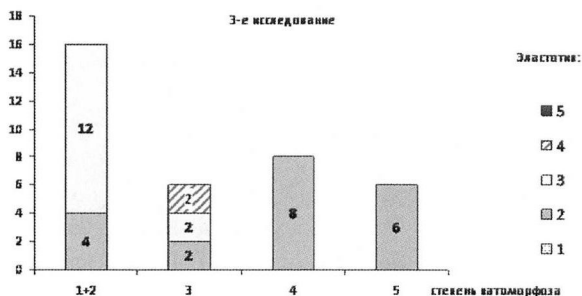


Рис. 8. Распределение эластотипов после проведения химиотерапевтического лечения при разных степенях патоморфоза (абс.)

Было отмечено высокозначимое ( $p < 0,001$ ) снижение показателей коэффициента жесткости РМЖ и размера опухоли на фоне проведения химиотерапии. При 2-м и 3-м исследованиях динамика уменьшения значений StR была более выраженной, чем динамика уменьшения размера опухоли (рис. 9-10). Различия этих показателей были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

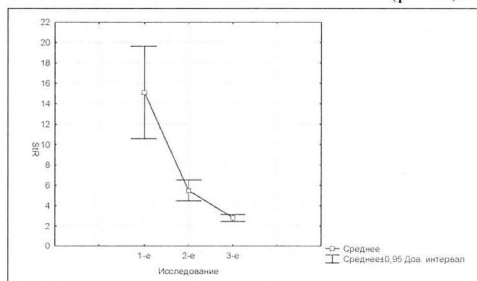


Рис. 9. Динамика изменения коэффициента жесткости на фоне проведения химиотерапии

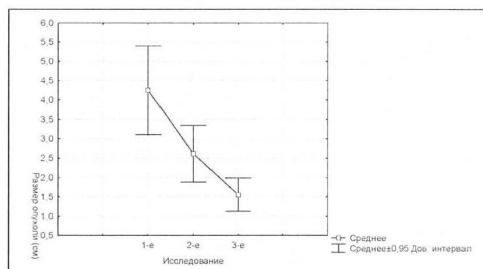


Рис. 10. Динамика изменения размера опухоли на фоне проведения химиотерапии

При этом средние значения StR опухоли молочной железы, которые определялись при 2 исследовании, значительно отличались у пациенток с разной степенью патоморфоза.

При снижении StR после проведения 2 циклов химиотерапии ниже порогового значения 4,0 – можно говорить о тенденции вероятного ответа опухоли на лечение, которая характеризуется 4 и 5 степенью патоморфоза. И наоборот, ответ опухоли на проводимое лечение в виде 1, 2 и 3 степеней патоморфоза отмечался при средних значениях коэффициента жесткости во втором исследовании, превышающих пороговое значение в 1,5 раза и более (5,94 и 6,94) (рис. 11).

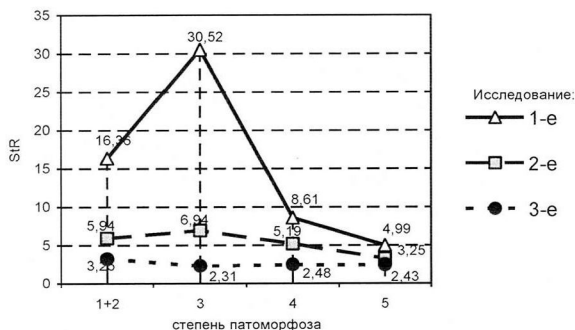


Рис. 11. График изменения коэффициента жесткости на фоне проведения химиотерапии у пациенток с разной степенью патоморфоза

Примечание. Ввиду малого объема группы с 1 степенью патоморфоза она объединена с группой со 2 степенью патоморфоза.

Кроме того в ходе исследования проведен анализ изменения типов васкуляризации опухоли на фоне химиотерапии (рис. 12).

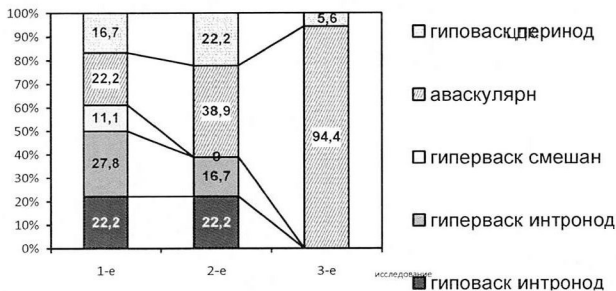


Рис. 12. Распределение типов васкуляризации на фоне проведения химиотерапии

Было установлено, что гиперваскулярный смешанный тип кровотока в РМЖ определялся в 11,1% только до начала проведения химиотерапии, при втором и третьем исследованиях отмечалось значимое увеличение аваскулярного типа кровотока с 22,2% до 38,9% и 94,4% соответственно.

На основе проведенного анализа можно заключить, что СЭГ может использоваться в мониторинге проведения неoadъювантной химиотерапии. С помощью качественных и количественных СЭГ показателей можно прогнозировать степень ответа опухоли на проводимое лечение. Так при снижении жесткости РМЖ при 2-м исследовании до 2 эластотипа и при снижении StR ниже порогового значения 4,0 можно прогнозировать 5 степень лекарственного патоморфоза. И наоборот, если при 2 исследовании показатели жесткости остаются без динамики или происходит снижение жесткости РМЖ до 4 эластотипа, а StR до величин, превышающих пороговое значение в 1,5 и более раза, можно говорить об отсутствии эффекта от проводимого лечения.

При оценке эффективности СЭГ в диагностике непальпируемых образований молочной железы было установлено, что причинами ложных результатов чаще служили фиброаденомы.

Были рассчитаны показатели эффективности УЗИ в режиме СЭГ при исследовании непальпируемых и пальпируемых образований в зависимости от менопаузального статуса женщин. Для оценки достоверности различий между этими показателями были рассчитаны доверительные интервалы.

Таблица 5

Показатели диагностической эффективности СЭГ  
выявлении непальпируемых и пальпируемых образований  
у женщин в зависимости от менопаузального статуса

Группы	Непальпируемые образования			Пальпируемые образования		
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
Общая	99,0 [94,4; 99,8] (n = 146)	83,3 [70,4; 91,3] (n = 146)	93,8 [88,7; 96,7] (n = 146)	95,1 [83,9; 98,6] (n = 65)	83,3 [64,2; 93,3] (n = 65)	90,8 [81,3; 95,7] (n = 65)
Репродуктивный возраст	100,0 [86,7; 100,0] (n = 45)	90,0 [69,9; 97,2] (n = 45)	95,6 [85,2; 98,8] (n = 45)	93,3 [70,2; 98,8] (n = 26)	75,0 [46,8; 91,1] (n = 26)	88,9 [71,9; 91,1] (n = 26)
Менопауза	98,5 [92,0; 99,7] (n = 90)	73,9 [53,5; 87,4] (n = 90)	92,2 [84,8; 96,2] (n = 90)	95,2 [77,3; 99,2] (n = 31)	90,0 [59,6; 98,2] (n = 31)	93,6 [79,3; 98,2] (n = 31)

Представленные данные свидетельствуют о том, что различия оценок эффективности СЭГ в выявлении непальпируемых и пальпируемых образований в зависимости от менструального статуса пациенток статистически не значимы, так как доверительные интервалы перекрываются более чем на 30%.

Произведен сравнительный анализ эффективности УЗИ с применением СЭГ, УЗИ в В-режиме и МГ, на основании которого, можно заключить, что применение СЭГ позволяет повысить эффективность комплексной лучевой диагностики непальпируемых образований молочных желез. Использование СЭГ позволяет повысить специфичность на 19%(рис. 13).

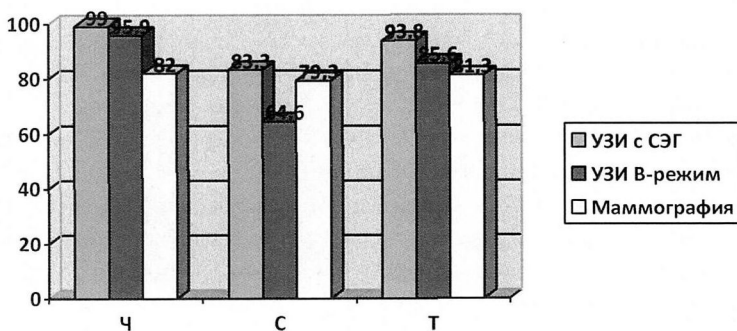


Рис. 13. Сравнительная оценка эффективности комплексного исследования непальпируемых образований молочной железы.

### Выводы

1. Использование СЭГ в алгоритме лучевой диагностики непальпируемых образований молочной железы позволяет повысить специфичность на 19%.

2. Пороговое значение коэффициента жесткости StR равно 4,0 позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования молочной железы.

3. Данные соноэластографии имеют принципиальное значение в дифференциальной диагностике между дольковым раком и воспалительными изменениями, между медуллярной карциномой и кистозными образованиями молочной железы, а также между протоковой формой рака и локализованным фибroadеноматозом.

4. Снижение СЭГ показателей жесткости РМЖ на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии является наиболее ранним признаком ее

эффективности. При этом изменение качественных и количественных параметров жесткости коррелирует со степенью лекарственного патоморфоза.

5. Глубина расположения образования и его экоструктура существенно не изменяет эффективность СЭГ в дифференциальной диагностике РМЖ (чувствительность 95,2%; специфичность 75,0%; точность 88,7%).

6. Использование СЭГ в алгоритме диагностики непальпируемых образований молочной железы позволяет снизить количество неоправданных пункционных биопсий. При значении  $StR < 4,0$  и определении 1 и 2 эластотипов, биопсия образований молочной железы не целесообразна.

### **Практические рекомендации**

При обнаружении по данным МГ и УЗИ непальпируемых образований молочной железы, относящихся к категории 3 по системе BI-RADS, а так же при выявлении патологии, маммографические и ультразвуковые характеристики которой соответствуют локализованному фибroadеноматозу, воспалительным изменениям, дольковому или медуллярному РМЖ необходимо выполнение соноэластографии, которая позволяет уточнить генез данных изменений.

При оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии следует использовать СЭГ, так как изменения показателей жесткости коррелирует со степенью лечебного патоморфоза. При снижении жесткости РМЖ до 2 эластотипа, а показателя  $StR$  ниже порогового значения 4,0 – можно говорить о тенденции выраженного ответа опухоли на проводимое лечение. При стабилизации показателей жесткости или при их незначительном снижении до  $StR < 4,0$  можно предположить неэффективность проводимого лечения.

При исследовании глубоко расположенных образований в режиме СЭГ следует учитывать, что может быть незначительное снижение показателей чувствительности и специфичности. Для того чтобы избежать этого, нужно выполнить серию измерений показателей жесткости и выбрать наиболее оптимальное измерение, ориентируясь на шкалу компрессии.

При исследовании образований с обызвествлениями в структуре в режиме СЭГ нужно учитывать, что их наличие повышает показатели коэффициента жесткости, что может привести к ложноположительным заключениям.

Традиционная биопсия гетерогенных опухолей молочной железы, в том числе диффузных форм РМЖ не позволяет зачастую получить информативный материал. Проведение пункционной биопсии или трепан-биопсии таких образований под контролем СЭГ дает возможность определить наиболее плотный участок и позволяет выполнить процедуру с наибольшим эффектом.

## Список опубликованных работ.

1. Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В. Возможности соноэластографии в диагностике опухолей молочных желез размерами до 2 см. // Вопросы онкологии.-2012.- № 3-vol- 58.-С. 359-362.

2. Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Зайцев А.Н., Семенов И.И. Оптимизация диагностики непальпируемых образований молочной железы // Вопросы онкологии №3, 2009г.-С. 387-388.

3. Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Веснин А.Г., Семиглазов В.В. Собственный опыт рентгеноэхографической диагностики внутрикистозных новообразований молочной железы // Амбулаторная хирургия №3(27) 2007г.-С.-25-26.

4. Рак молочной железы / Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., Семиглазов В.Ф., Бусько Е.А., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Митрофанова Н.А., Орлов А.А., Петровский С.Г., Палтуев Р.М., Пташников Д.А., Семенов И.И. Под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.Ф.Семиглазова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176с.

5. Бусько Е.А., Зайцев А.Н. К лучевой диагностике рецидива рака молочной железы // Тезисы. Невский радиологический форум, апрель 2007г. - С. 376.

6. Берштейн Л.М., Семенов И.И., Ковалевский А.Ю., Котов А.В., Бусько Е.А. Доля жира в молочной железе: способ маммографической оценки и сопоставление со свойствами жировой ткани // Тезисы. Невский радиологический форум, апрель 2009 г. - С. 67-68.

7. Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В., Зайцев А.Н., Негусторов Ю.Ф., Костроминна Е.В. Применение эластографии в диагностике новообразований молочных желез // Тезисы. Невский радиологический форум, апрель 2009 г. - С. 106-107.

8. Бусько Е.А., Зайцев А.Н. Липомы молочной железы в дифференциальной ультразвуковой диагностике рака и фиброаденом. // 7-я международная ежегодная научная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». Материалы конференции. СПб., 2010. – С. 33-34.

9. Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В., Зайцев А.Н. Возможности эластографии при исследовании глубоко расположенных образований молочных желез. // Тезисы. Невский радиологический форум. Сборник научных работ. СПб, 2011. –С.36.

10. Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В., Зайцев А.Н. Лучевая диагностика локализованного фиброаденоматоза. // Тезисы. Невский радиологический форум. Сборник научных работ. СПб, 2011. –С.37.

11. Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В. Значимость атипичных жировых долек (без интенсивного фиброза, гиалиноза) и липом молочной железы в современной дифференциальной ультразвуковой диагностике

рака и фиброаденом. Невский радиологический форум. Сборник научных работ. СПб, 2011. – С.82

12. Зайцев А.Н., Темерова А.Д., Бусько Е.А., Хорошилов Ю.Д. Применимость и значимость эластографии при диффузных опухолях молочной железы.// Евразийский конгресс по заболеваниям молочной железы. Москва, 6-9 сентября 2011 г.

13. Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Место соноэластографии в диагностике долькового рака молочной железы// IX международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». Материалы конференции. – 2012. – С.9-15.

14. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Соноэластография - новая ультразвуковая технология. Коэффициент жесткости в дифференциальной диагностике образований молочной железы // Тезисы. Бюллетень сибирской медицины 2012 г. №5.

15. Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V.; Cutoff value of Sonoelastography Strain-Ratio for differentiation between benign and malignant breast lesions // European Congress of Radiology, March 7<sup>th</sup> – 11<sup>th</sup> 2013, Vienna, Austria.

### **Благодарность**

Выражаю искреннюю благодарность научным руководителям – доктору медицинских наук В.В. Семиглазову и доктору медицинских наук А.В. Мищенко.

Моему учителю доктору медицинских наук, профессору И.И. Семенову.

Выражаю благодарность за помощь в работе сотруднику кафедры онкологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Т.Т. Табагуа, врачу отделения патоморфологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» к.м.н. Е.А.Туркевич, врачу отделения химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Т.Ю. Семиглазовой, аспиранту ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» В.В. Клименко, а также сотрудникам отделения лучевой диагностики и отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России.