

На правах рукописи

УЛЬЯНОВА РОКСАНА ХАЧИКОВНА

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

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

Научные руководители:

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

ЧЁРНАЯ Антонина Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

КРИВОРОТЬКО Пётр Владимирович

Официальные оппоненты:

МЕСКИХ Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник

ТОПУЗОВ Эльдар Эскендерович – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, главный врач

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится « 07 » июня 2023 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.08 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, стр. 7 (помещение кафедры истории медицины)

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте: <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.016.08,
кандидат медицинских наук, доцент

ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире. Заболеваемость РМЖ с каждым годом неуклонно растет на 1-2%, и в 2021 г. в мире было зарегистрировано более 2 млн новых случаев [А.Д. Каприн, В.В. Старинский, 2021 г.]. Поэтому любые аспекты усовершенствования диагностики РМЖ сохраняют свою актуальность.

Известно, что пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастной интервал от 55 до 69 лет, а средний возраст составляет 61,3 года [А.Д. Каприн, В.В. Старинский, 2021 г.]. В то же время, за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости среди женщин 19-39 лет на 34%, что ставит еще одну проблему перед диагностами – выявление образований на фоне высокой рентгеновской плотности тканей молочной железы (МЖ) [Н.И. Рожкова, И.И. Бурдин, 2015 г.].

В последнее десятилетие в качестве перспективного дополнения к стандартным методам диагностики рассматривается контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (КСДМ). Важное достоинство КСДМ, которое отличает её от цифровой маммографии (ЦММГ), заключается в том, что её информативность не зависит от рентгеновской плотности тканей МЖ [М.А. Эрштейн, Е.В. Меских, 2019 г.].

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

Степень разработанности темы

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

КСДМ является новым перспективным методом визуализации патологических изменений МЖ, который сочетает в себе стандартное маммографическое исследование и функциональную оценку васкуляризации выявленных образований с помощью внутривенного контрастирования. Йодсодержащие контрастные препараты (КП) увеличивают контрастность между опухолью и неизмененными тканями МЖ, что позволяет улучшить выявление РМЖ.

Существует много работ, посвященных изучению возможностей КСДМ, в большинстве из которых утверждается превосходство данной методики в сравнении с ЦММГ [M. Mori et al., 2017; E. Luczyńska et al., 2014].

Накопленный опыт свидетельствует, что КСДМ хорошо переносится пациентами, доступнее в сравнении с такими методами как МРТ с ДКУ, ОФЭКТ-КТ, маммосцинтиграфия и может быть выполнена ряду пациентов, которым МРТ противопоказана. Однако разрозненная нестандартизированная интерпретация полученных снимков приводит к снижению преимущества, а опыт использования КСДМ по-прежнему ограничен и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

изменений молочной железы»).

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Методология и методы диссертационного исследования

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

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п.1 паспорта специальности 3.1.25. – «лучевая диагностика» и п. 3 паспорта специальности 3.1.6. – «онкология, лучевая терапия».

Личный вклад автора

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

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

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативным объемом изученного материала, включающего результаты обследования 438 пациентов, воспроизводимостью результатов и применением корректных современных методов

статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации аргументированы фактическими данными, отражены в публикациях.

Связь работы с научными программами, планами, темами

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

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

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

Апробация работы

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 08.09.2022 г. на объединённом расширенном заседании научного отделения диагностической и интервенционной радиологии и хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Материалы исследования используются в учебном процессе на циклах тематического усовершенствования и повышения квалификации врачей, в обучении клинических ординаторов на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Обсуждение основных положений диссертации

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

- IX Всероссийский Конкурс молодых ученых России, СПб, 18.06.2019;
- LXXX научно-практическая конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019 г.» СПб, 18.04.2019;
- Европейский конгресс радиологов, постерные доклады, Вена, 2020 и 2022;

- 1-й национальный междисциплинарный конгресс «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста», Москва, 22.10.2020;
- IV межрегиональная научно практическая онлайн конференция с международным участием «Лучевая диагностика - Смоленск 2020: конкурс молодых ученых», 25.09.2020;
- заседания Санкт-Петербургского радиологического общества, СПб, 13.10.2020 и 16.11.2021;
- международный конгресс Невский радиологический форум, СПб, 07.04.2021 и 21.04.2022;
- конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 08.11.2021.

Публикации

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

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

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

Структура и объём диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе отделения лучевой диагностики и хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

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

Критерии включения:

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

Критерии исключения:

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

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

Данные ЦММГ для сравнительного анализа были получены из трех источников:

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

КСДМ осуществлялась на цифровом маммографе Senographe DS GE Healthcare с функцией КСДМ.

Низкоэнергетические изображения были получены при пиковых значениях в диапазоне от 26 до 31 кВп, гарантируя, что весь рентгеновский спектр был ниже k-порога йода, который равен 33,2 кэВ. Высокоэнергетические изображения были получены при 45-49 кВп, чуть выше k-порога йода, что приводит к резкому увеличению вероятности поглощения рентгеновских фотонов (для йода примерно в 5 раз). Субтракционные изображения, которые отображают области с повышенным поглощением йодсодержащего КП, были автоматически получены в результате постпроцессинговой обработки изображений с низкой и высокой энергией (рис. 1).

При выполнении КСДМ использовались неионные йодсодержащие КП, объем которых предварительно рассчитывался на массу тела, при дозировке йода 370 мг/мл — 1,3 мл/кг, при дозировке 350 мг/мл — 1,5 мл/кг. Внутривенный доступ осуществлялся через кубитальные вены или вены тыла кисти без приверженности к какой-либо стороне. Исключением были пациентки с аксиллярной лимфодиссекцией в анамнезе, которым доступ осуществлялся через контралатеральную руку. КП вводился с помощью инъектора контрастной среды со скоростью

2,5-3 мл/сек в зависимости от размера установленного периферического венозного катетера и состояния вен пациента.

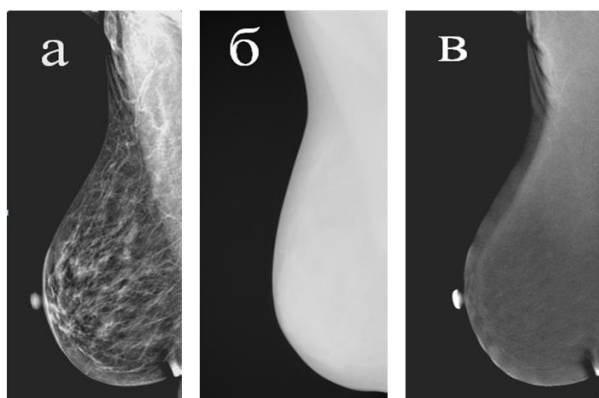


Рисунок 1 – Принцип получения изображений при КСДМ: а – низкоэнергетический снимок (соответствует ЦММГ); б – высокоэнергетический снимок; в – субтракционный снимок

Через 2 минуты после начала введения КП выполнялась последовательная съёмка МЖ, начиная с краниокаудальной проекции заинтересованной железы, затем контралатеральной железы, следом медиолатеральная проекция заинтересованной железы и далее незаинтересованной железы (рис. 2).

После выполнения исследования осуществлялось описание полученных МГ-снимков двумя рентгенологами отделения лучевой диагностики, с выставлением в заключение категории BI-RADS.

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

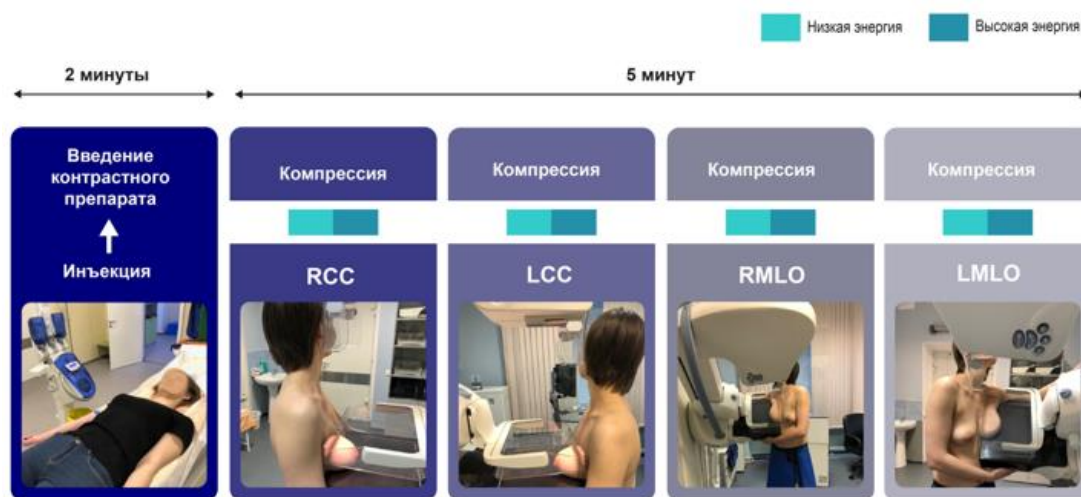


Рисунок 2 – Методика выполнения КСДМ

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, проводилась в программной среде пакетов STATISTICA ver. 10 (©StatSoft. Inc., USA) и MS Excel (©Microsoft Corporation, USA).

При статистическом анализе качественных показателей (номинальных и ранговых) строилось распределение частот на основе таблиц сопряженности, включающих все градации изучаемых показателей, с вычислением критерия χ^2 Пирсона или (при доказанном отсутствии его устойчивости при вычислении таблиц ожидаемых частот) точного критерия Фишера.

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

Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ были определены по следующим показателям: чувствительность, специфичность, точность диагностического метода, прогностическая точность положительных результатов (ПТПР), прогностическая точность отрицательных результатов (ПТОР). Для углубленного сравнительного анализа диагностической эффективности методов КСДМ и ЦММГ построены характеристические кривые при выполнении ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с августа 2018 г. по февраль 2021 г. была сформирована база пациентов, удовлетворяющих критериям включения и исключения количеством 438 человек, разделенная нами на исследуемые группы (рис. 3).

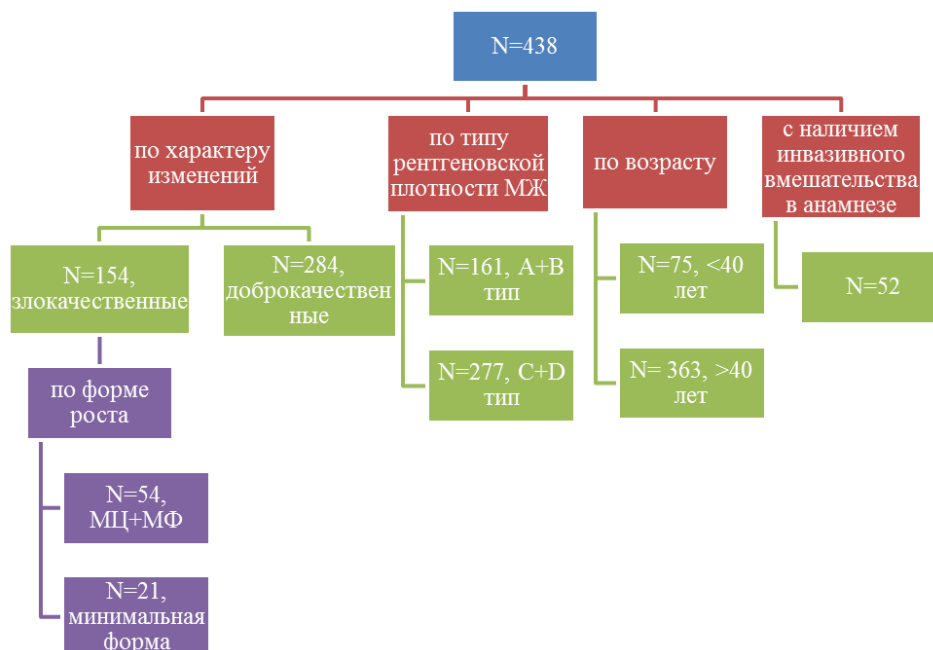


Рисунок 3 – Принцип формирования исследуемых групп, где МЦ – мультицентричная форма РМЖ; МФ – мультифокальная форма РМЖ; А, В, С, D – типы рентгеновской плотности МЖ в соответствии с классификацией BI-RADS

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

В результате анализа 438 серий субтракционных маммограмм, полученных при выполнении КСДМ, были выделены следующие типы накопления КП (рис. 4):

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

Сравнительный анализ КСДМ без учёта и с учётом типов накопления КП выполнен у всей группы пациенток (N=438). Критериями оценки КСДМ без учёта типа накопления КП образованиями были данные, полученные на низкодозовых снимках, совместно со степенью контрастирования на субтракционных изображениях.

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

- при выявлении зернистого, сетчатого, точечного, кольцевидного, хлопковидного типов накопления изменения носят доброкачественный характер;
- при выявлении облаковидного и неоднородно-кольцевидного типов накопления образования являются злокачественными;

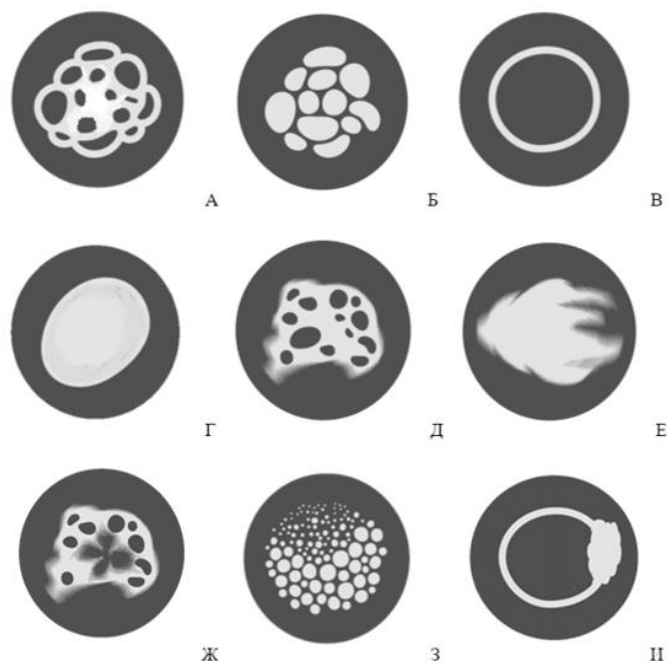


Рисунок 4 – Типы накопления контрастного препарата образованиями МЖ при КСДМ: А – сетчатый, Б – зернистый, В – кольцевидный, Г – диффузно-сферический, Д – лакунарный, Е – облаковидный, Ж – хлопковидный, З – точечный, И – неоднородно-кольцевидный

- при выявлении образования с диффузно-сферическим типом накопления следует определить его контуры на низкодозовом изображении и при выявлении чёткого контура с ободком просветления диагностируют доброкачественное образование, при отсутствии визуализации образования или нечётких контуров диагностируют злокачественное образование;
- при выявлении лакунарного типа накопления диагностируется злокачественное образование или крупная внутрипротоковая папиллома, которая маммографически неотличима от злокачественных вариантов внутрипротоковых папиллярных карцином и требует морфологической верификации.

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

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

В общей группе пациенток ($N=438$) при КСДМ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ составили 96,8 %, 93,3 %, 94,5 %, соответственно. ПТПР – 88,7 %, ПТОР КСДМ – 98,1 %. При ЦММГ ($N=438$) показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода составили

85,7 %, 87,3 %, 86,8 %, соответственно, ПТПР – 78,6 %, ПТОР – 91,9 % (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ эффективности КСДМ и ЦММГ в диагностике РМЖ (N=438)

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

Для углубленного сравнительного анализа эффективности методов КСДМ и ЦММГ и графического представления полученных результатов построены характеристические кривые при выполнении ROC-анализа, основанные на категориях BI-RADS (рис. 5).

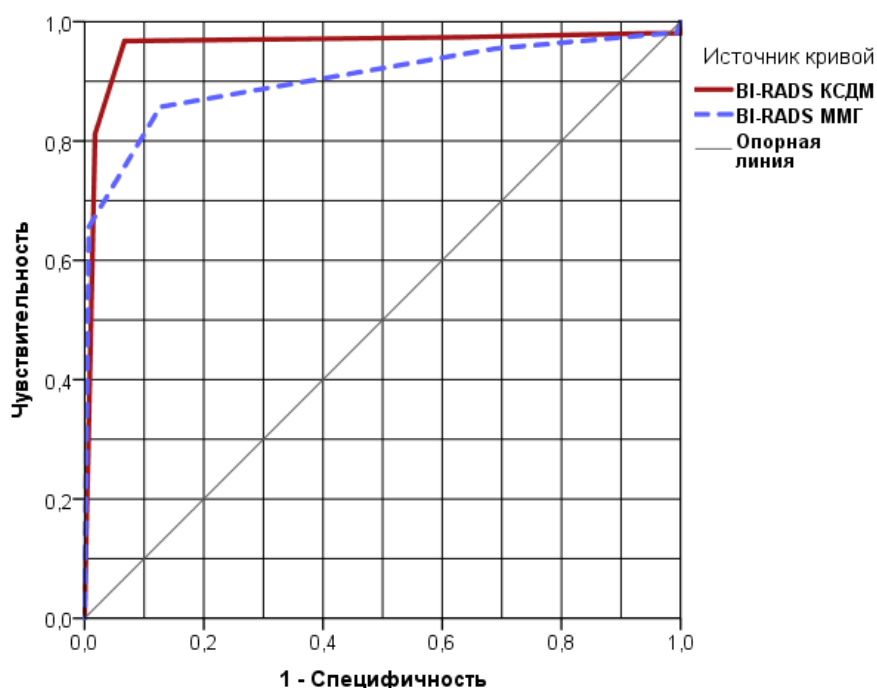


Рисунок 5 – Сравнительный анализ ROC-кривых методов КСДМ и ЦММГ

Визуализация взаимосвязи доли ИП и ЛП результатов, представленная на характеристических кривых, подтвердила более высокие диагностические показатели КСДМ в сравнении с ЦММГ. Количественным подтверждением результатов визуального анализа характеристических кривых являются результаты статистического анализа AUC: для метода КСДМ оценка площади под кривой (AUC) выше (0,96 [0,94 – 0,98]), чем для метода ЦММГ

(0,90 [0,87 – 0,94]). Различия показателей AUC статистически значимы, поскольку 95 % доверительные интервалы для AUC обоих методов не перекрываются.

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

У **161 женщины с низкой рентгеновской плотность тканей МЖ (А+В тип по классификации АСР)** показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ по данным КСДМ составили 95,9 %, 93,8 %, 94,4 %, при ЦММГ – 89,8 %, 86,6 %, 87,6 %, соответственно. ПТПР в данной группе при КСДМ составила 87,0 %, а при ЦММГ – 74,6 %. ПТОР КСДМ – 98,1 % и превысила результат ЦММГ – 95,1 % (рис. 6).

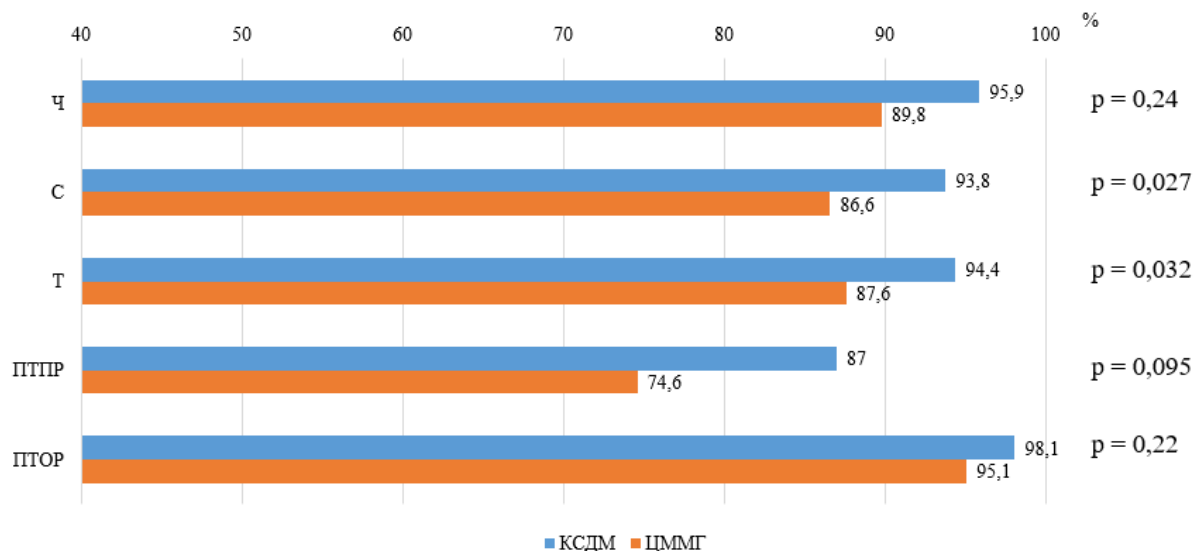


Рисунок 6 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин с плотностью МЖ по классификации АСР А+В (N = 161)

В группе **277 женщин с высокой рентгеновской плотность тканей МЖ (С+D тип по классификации АСР)**, было выявлено 105 злокачественных образований МЖ и 172 доброкачественных изменения в МЖ. При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении РМЖ при КСДМ составили 97,1 %, 93,0 %, 94,6 %, соответственно, при ЦММГ – 83,8 %, 87,8 %, 86,3 %, соответственно (табл. 2). ПТПР в данной группе при КСДМ составила 89,5 %, а при ЦММГ – 80,7 %. ПТОР КСДМ соответствует 98,2 % и превышает данные ЦММГ – 89,9 %.

Таблица 2 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в группе женщин с высокой плотностью тканей МЖ (C+D тип МЖ по классификации ACR) (N = 277)

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

Сравнительный анализ возможностей КСДМ и ЦММГ в выявлении минимальных, мультифокальных и мультицентричных форм злокачественных образований МЖ

При анализе **154 женщин** со злокачественным образованием МЖ было выявлено **21 минимальное (наибольший размер до 10 мм) образование**. При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ при выявлении минимального РМЖ показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при КСДМ составили 95,2 %, 94,0 %, 94,2 %, соответственно, при ЦММГ – 71,4 %, 91,0 %, 88,3 %, соответственно. ПТПР в данной группе при КСДМ составила 71,4 %, а при ЦММГ – 55,6 %. ПТОР КСДМ составило 99,2 % и превысило данные ЦММГ – 95,3 % (рис. 7).

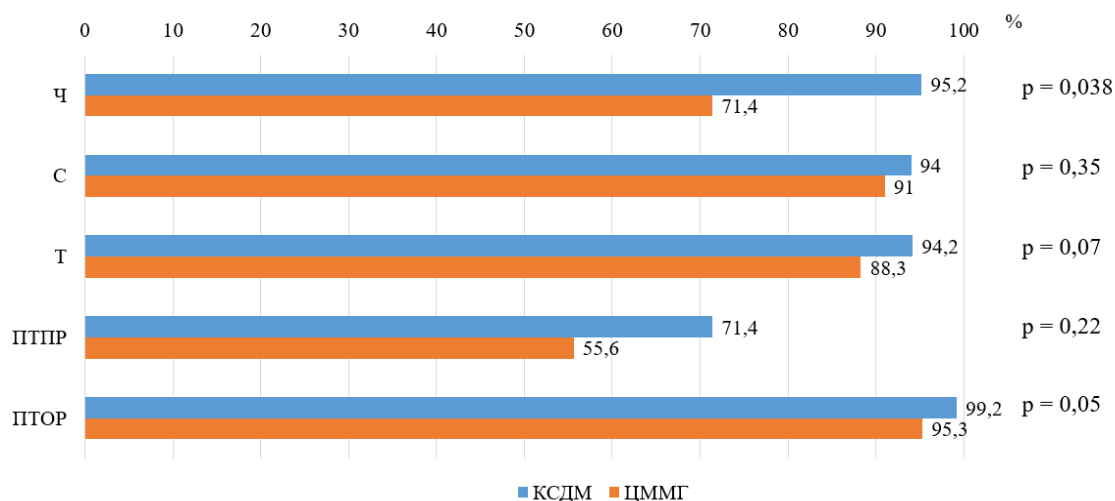


Рисунок 7 – Диагностическая эффективность КСДМ и ЦММГ в диагностике минимального РМЖ (N = 154)

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

При сравнительном анализе информативности КСДМ и ЦММГ показатели

чувствительности, специфичности и точности диагностического метода при выявлении этих форм РМЖ при КСДМ составили 90,7 %, 91,0 %, 90,9 %, соответственно, что статистически значимо превысило данные ЦММГ – 46,3 %, 99,0 %, 80,5 %, соответственно ($p < 0,001$, $p = 0,0094$, $p = 0,0092$). ПТПР в данной группе при КСДМ составила 84,5 %, а при ЦММГ – 96,2 % ($p = 0,13$). ПТОР КСДМ составило 94,8% и значимо превысило данные ЦММГ – 77,3 % ($p < 0,001$).

Определение зависимости объема хирургического вмешательства от данных КСДМ

Из 154 пациенток, у которых при гистологическом исследовании верифицировано злокачественное образование МЖ, 99 женщин подверглись хирургическому лечению в нашем центре. В этой группе было 69 пациенток без предварительной неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) и 30 после проведённой НАХТ. 55 из 154 пациенток оперативное вмешательство в НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова не проводилось (рис. 8).

По данным выполненной ЦММГ мастэктомия (МЭ) планировалась 58, а органосохраняющая операция (ОСО) – 41 женщине.

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



Рисунок 8 – Формирование групп пациенток для определения зависимости объема хирургического вмешательства от данных КСДМ и оценки точности размеров

В группе больных, которым предполагалась радикальная МЭ, у 6 (10,3 %) пациенток объём хирургического вмешательства был изменен на ОСО. Напротив, в группе больных, которым планировалась ОСО, 11 (26,8 %) пациенткам в дальнейшем была выполнена радикальная МЭ. Причинами завышения распространенности опухолевого процесса при ЦММГ у 5 пациенток были вторичный отёк МЖ, эффект суммации железистой ткани с

опухолевым узлом и пролиферативные изменения. У одной пациентки было ложноположительное утверждение о мультицентричности процесса.

У 11 (26,8 %) пациенток из 41, которым после выполнении ЦММГ была рекомендована ОСО, КСДМ выявила большее распространение опухолевого процесса, что привело к увеличению объема хирургического вмешательства (смена планируемой ОСО на МЭ): в 4 случаях была диагностирована МЦ форма РМЖ, в 7 случаях определены большие размеры опухолевого процесса, связанного с подкожно-жировой клетчаткой и кожей.

Таким образом, после выполнения КСДМ в группе из 99 женщин МЭ была выполнена у 63, а ОСО у 36 женщин (рис. 9). Поэтому в 26,8 % случаев КСДМ привела к эскалации хирургического лечения и в 10,3 % – к дэскалации.

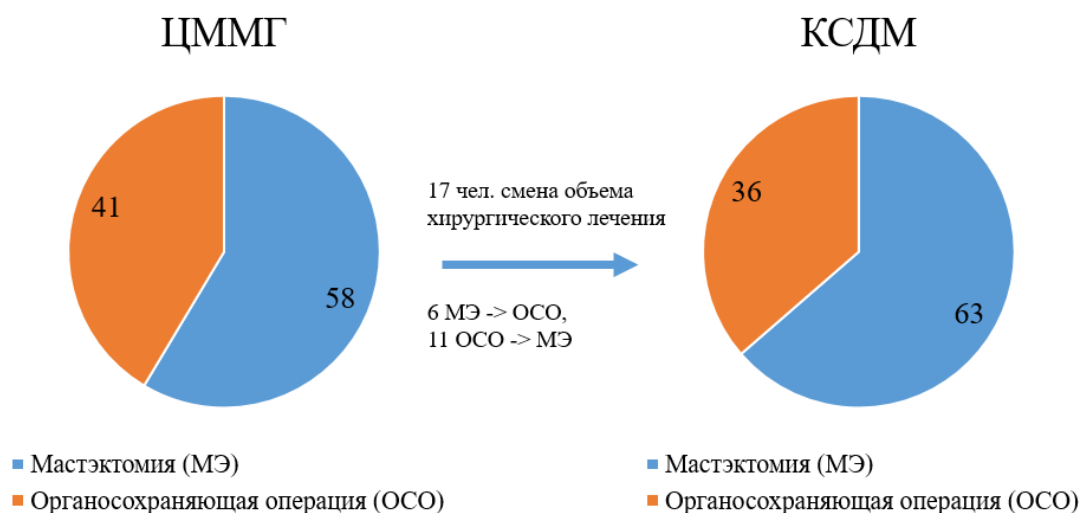


Рисунок 9 – Объем хирургического лечения по данным ЦММГ и КСДМ

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

В анализ были включены 69 из 154 пациенток со злокачественными образованиями МЖ, которым выполнялся хирургический этап лечения без предварительного проведения НАХТ.

По результатам дисперсного анализа размеры образований при ЦММГ оказались значительно меньше по сравнению с данными КСДМ ($p < 0,001$) и результатами гистологических исследований ($p = 0,0026$), что приводило к занижению T-стадии опухолевого процесса. Размеры, полученные при КСДМ, оказались очень близки к гистологическим ($p = 0,052$), что говорит о высокой точности метода в стадировании (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнение размеров при КСДМ, ЦММГ и по данным патоморфологического исследования

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

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

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

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

При сравнительном анализе чувствительность КСДМ при выявлении рецидивов статистически значимо ($p = 0,035$) превысила показатель ЦММГ – 94,4% в сравнении с 66,7%. Кроме этого стоит отметить, что ложноположительные заключения ЦММГ были исключены при выполнении КСДМ, в виду отсутствия накопления КП.

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

ВЫВОДЫ

1. Разработана КСДМ семиотика злокачественных и доброкачественных образований молочной железы на основе типа накопления контрастного препарата опухолью. Оценка типа накопления при КСДМ повышает эффективность метода по сравнению с оценкой только интенсивности накопления: чувствительность с 91,6 % до 96,8 % ($p = 0,05$), специфичность с 89,1 % до 93,3 % ($p = 0,07$), точность с 90,0 % до 94,5 % ($p = 0,01$).

2. Доказано, что диагностические показатели КСДМ статистически значимо превышают возможности ЦММГ: чувствительность – 96,8 % против 85,7 % ($p < 0,001$), специфичность – 93,3 % против 87,3 % ($p = 0,015$), и общая точность – 94,5 % против 86,8 % ($p < 0,001$). Прогностическая точность положительных результатов при КСДМ составила 88,7 %,

при ЦММГ – 78,6 % ($p = 0,012$), прогностическая точность отрицательных результатов КСДМ – 98,1 %, при ЦММГ – 91,9 % ($p < 0,001$).

3. Выявлено, что точность КСДМ превышает точность ЦММГ как у женщин с плотной тканью молочной железы (C+D тип) 94,6 % в сравнении с 86,3 % ($p < 0,001$), так и у женщин с низкой плотностью тканей молочной железы (A+B) 94,4 % в сравнении с 87,6 % ($p=0,032$).

4. Чувствительность выявления минимальной (95,2 %) формы, мультифокального/ мультицентричного процесса (90,7 %) РМЖ методом КСДМ статистически значимо больше чувствительности ЦММГ – 71,4 % и 46,3 % ($p = 0,038$, $p < 0,001$).

5. КСДМ является более точным методом предоперационного стадирования по сравнению с ЦММГ (различия в сравнении с гистологическими размерами статистически не значимы, $p > 0,05$).

6. Дополнительная информация, полученная после проведения КСДМ, в 10,3 % случаев привела к уменьшению объема хирургического вмешательства и в 26,8 % – к увеличению.

7. Установлено, что КСДМ обладает большей чувствительностью в выявлении рецидива РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения в сравнении с ЦММГ (94,4 % и 66,7 %, соответственно, $p = 0,035$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для улучшения дифференциальной диагностики образований молочной железы при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии следует учитывать типы накопления контрастного препарата.

- При подозрении на рак молочной железы у пациенток до 40 лет и у пациенток после 40 лет с высокой рентгеновской плотностью (С и D типы по ACR) тканей молочных желез предпочтительно выполнять контрастную спектральную двухэнергетическую маммографию вместо цифровой маммографии.

- Пациенткам после органосохраняющих вмешательств на молочных железах в анамнезе сроком более 1 года для исключения рецидива целесообразно выполнять контрастную спектральную двухэнергетическую маммографию вместо цифровой маммографии ежегодно.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Данилов В.В. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (CESM) // **Медицинская визуализация.** – 2019. – № 2 – С. 49-61.

2. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Артемьева А.С., Шевкунов Л.Н., Тятков С.А., Данилов В.В. Дифференциальная диагностика

патологии молочной железы с помощью типов накопления контрастного препарата при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии // **Вопросы онкологии.** – 2020. – Т. 66. – №3. – С. 252-261.

3. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотко П.В., Артемьева А.С., Багненко С.С., Жильцова Е.К., Новиков С.Н., Данилов В.В., Крживицкий П.И., Семиглазов В.Ф. Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике мультицентричного рака молочной железы // **Опухоли женской репродуктивной системы.** – 2021. – Т.17. – № 4. – С. 20-28.

4. Chernaya A.V., Ulyanova R.H., Krivorotko P.V., Novikov S.N., Kanaev S.V., Artemieva A.S., Shevkunov L.N., Tiatkov S.A., Danilov V.V. Contrast enhancement patterns of breast lesions in dual-energy contrastenhanced spectral mammography. Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft German International Journal of Modern Science // 2020. – Vol. 1. – №3. – P. 13-21.

5. Chernaya A.V., Ulyanova R.H., Krivorotko P.V., Novikov S.N., Kanaev S.V., Artemieva A.S., Shevkunov L.N., Tiatkov S.A., Danilov V.V. Differential Diagnosis of Breast Lesions in Dual-Energy Contrast-Enhanced Spectral Mammography. Radiology and Medical Diagnostic Imaging // 2021. – №1. – P. 1-6.

6. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотко П.В., Данилов В.В., Тятков С.А. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография – точная диагностика онкопатологии // Тезисы. «Невский радиологический форум – 2020». – ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Научно-практический рецензируемый журнал «Лучевая диагностика и терапия». – 2020. – № 1S. – С. 134.

7. Ульянова Р.Х., Нижник В.И. Оценка типов контрастирования образований молочной железы с помощью контрастной спектральной маммографии // Тезисы. «LXXX научно-практическая конференция с международным участием. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины». – Отв. ред. Н.А. Гавришева, СПб. – 2019 – С. 176.

8. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Мищенко А.В., Криворотко П.В., Данилов В.В., Песоцкий Р. С. Контрастная спектральная маммография в диагностике рака молочной железы // Тезисы. XIII национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология –2019». – Москва. – 2019. – С. 181-182.

9. Гарибян С.А., Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотко П.В., Новиков С.Н., Данилов В. В. Сложность диагностики онкопатологии на фоне плотной ткани молочной железы // Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – СПб.: АНМО «Вопросы онкологии». – 2020. – С. 371.

10. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Данилов В.В., Зайцев А. Н., Гарибян С. А. Сравнительный анализ контрастной двухэнергетической спектральной маммографии и цифровой маммографии при выявлении рака молочной железы // Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – СПб.: АННМО «Вопросы онкологии». – 2020. – С. 375.

11. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Данилов В.В., Зайцев А. Н., Гарибян С. А. Сравнительная характеристика контрастной двухэнергетической спектральной маммографии и цифровой маммография в диагностике мультицентричного рака молочной железы. Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – СПб.: АННМО «Вопросы онкологии». – 2020. – С. 376.

12. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотько П.В. Оценка эффективности диагностики рака молочной железы при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии с использованием типов накопления контрастного препарата // Тезисы. IV межрегиональная научно практическая онлайн конференция с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2020: конкурс молодых ученых». – Смоленск.:2020. – С.63-64.

13. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Данилов В.В., Тятков С. А. Петрова А. С., Зайцев А. Н. Сравнение эффективности диагностики рака молочной железы контрастными методами визуализации // Тезисы. «Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов». – СПб.: Сборник тезисов, 2020. – С. 188-189.

14. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Данилов В.В., Тятков С.А. Зайцев А.Н. Новые технологические решения, позволяющие повысить эффективность выявления рака молочной железы // Тезисы. «Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов». – СПб.: Сборник тезисов, 2020. – С. 201-202.

15. Абушова Э.Р., Ульянова Р.Х. Диагностика онкопатологии на фоне плотной ткани молочной железы с помощью контрастной спектральной двухэнергетической маммографии // Тезисы. «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины, Сборник тезисов LXXXI научно-практической конференции с международным участием». – Отв. ред. Н.А. Гавришева, СПб. – 2020. – С. 162-163.

16. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотько П.В., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Петрова А. С., Данилов В. В. CESM и МРТ с ДКУ – как решение проблемы визуализации рака молочной железы на фоне плотной ткани // Тезисы. XIV национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология –2020». – Москва, 2020. – С. 54.

17. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Данилов В.В., Зайцев А.Н., Жильцова Е.К. Сравнительный анализ цифровой маммографии и контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в послеоперационной диагностике рецидива

рака молочной железы // Тезисы. Внеочередной XII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященный 25-летию I Съезда. – Минск: АДИОР, «Евразийский онкологический журнал». – 2021. – Т. 9. – № S1. – С. 75.

18. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотько П.В., Шевкунов Л.Н., Новиков С.Н., Зайцев А.Н., Данилов В.В. Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии при выявлении мультицентричной и мультифокальной формы рака молочной железы // Тезисы. «Невский радиологический форум – 2021». – ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Научно-практический рецензируемый журнал «Лучевая диагностика и терапия». – 2021. – № 12S. – С. 109-110.

19. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Багненко С.С., Зайцев А.Н., Дышлюк Т.Л., Тятков С.А. Использование контрастной спектральной маммографии для выявления РМЖ на фоне плотной ткани молочной железы // Тезисы. «Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов». – СПб.: Сборник тезисов, 2021. – С. 262.

20. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Багненко С.С., Зайцев А.Н., Дышлюк Т.Л., Тятков С.А. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография как маркер эффективности неoadъювантного лечения рака молочной железы // Тезисы. «Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов». – СПб.: Сборник тезисов, 2021. – С. 277.

21. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотько П.В., Багненко С.С., Новиков С.Н., Зайцев А.Н. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография в диагностике рака молочной железы // Тезисы. «Невский радиологический форум – 2022» – ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Научно-практический рецензируемый журнал «Лучевая диагностика и терапия». – 2022. – № 13S. – С. 113-114.

22. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Мищенко А.В., Криворотько П.В., Данилов В.В. Патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики патологических изменений молочной железы» (№ 2721887 С1 РФ, МПК А61В 6/00, зарегистрирован от 25.05.2020 г. бюллетень №15).

23. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (CESM): учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования/ Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Шевкунов Л.Н., Криворотько П.В., Рогачев М.В., Данилов В.В. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 68 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR – Американская коллегия радиологов

BI-RADS– система интерпретации и протоколирования
визуализации молочной железы

ИО – истинноотрицательные

ИП – истинноположительные

КП – контрастный препарата

КСДМ – контрастная спектральная двухэнергетическая
маммография

ЛО – ложноотрицательные

ЛП – ложноположительные

МЖ – молочная железа

МЦ – мультицентричность

МФ – мультифокальность

НАХТ – неoadьювантная химиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦММГ – цифровая маммография

Подписано в печать: 01.02.2023
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 экз.
Заказ №24011
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13