

*На правах рукописи*

**Бусько Екатерина Александровна**

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ  
В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология  
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук **Семиглазов Владислав Владимирович**  
доктор медицинских наук, профессор **Рожкова Надежда Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Демидов Сергей Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и лучевой диагностики, заведующий

**Бит-Сава Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», отделение опухолей молочной железы, заведующая

**Гажонова Вероника Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_:\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.052.01,  
доктор медицинских наук

**Филатова  
Лариса Валентиновна**

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире более 2,1 млн женщин заболевает раком молочной железы (РМЖ), что составляет 25% от всех злокачественных новообразований [Семиглазов В. Ф., 2015, 2017, Мерабишвили В. М., 2016, Рожкова Н.И., 2019]. При этом максимальный стандартизованный показатель (6% заболеваемости) регистрируется в странах Северной Америки, Западной Европы, в Австралии и Новой Зеландии. Минимальный стандартизованный показатель (2% заболеваемости) отмечен на Кубе, в Турции, Японии, Индии и странах Африки. Российская Федерация, страны Восточной и Центральной Европы занимают промежуточное положение по частоте возникновения рака молочной железы [Семиглазов В. В., 2017; Беляев А.М., 2016; Каприн А.Д., 2016]. Выявление I стадии РМЖ обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость – более 90%, II стадии – более 80% [Семиглазов В. Ф., 2017; Каприн А.Д., 2016]. Учитывая неуклонную тенденцию к росту заболеваемости и смертности от РМЖ, одной из приоритетных задач противораковой борьбы становится ранняя диагностика на доклинической стадии развития заболевания, когда РМЖ может быть излечен [Рожкова Н.И., 2019; Каприн А.Д., 2017].

Сложность решения этой проблемы обусловлена множеством факторов, влияющих на молочную железу, включая возрастные индивидуальные особенности анатомического строения железы, а также многоликость проявлений злокачественных новообразований разных морфологических типов, часть из которых характеризуется клинически оккультным течением. Данные факты обуславливают и разнообразие признаков лучевой визуализации рака молочной железы, который может проявляться в виде узлового образования, участка перестройки структуры ткани молочной железы, скоплением микрокальцинатов.

Рентгеновская маммография (МГ) в силу высокой разрешающей способности является безальтернативным методом ранней диагностики самых начальных проявлений как неинвазивного, так и раннего инвазивного РМЖ. Однако наряду с достоинствами имеет ряд ограничений, в частности при высокой маммографической плотности (тип плотности  $ACR_D$  и  $ACR_C$ ), которая снижает эффективность дифференциальной диагностики до 40%-60% [Tabar L., 2015, Корженкова Г.П., 2016, Меских Е.В., 2016]. Также дозовая нагрузка ограничивает скрининг РМЖ у женщин моложе 40 лет. Кроме того, на основании данных МГ невозможно определить состояние надключичных, подключичных и парастернальных лимфатических узлов, ограничена визуализация аксиллярных лимфатических узлов, что затрудняет объективную оценку степени распространения рака молочной железы [Tabar L., 2017, 2018].

Все это диктует необходимость использования ультразвукового исследования (УЗИ), снимающего ограничения метода, обеспечивая высокую эффективность дифференциальной диагностики за счет мультимодального подхода с использованием широкого спектра новейших ультразвуковых технологий - В-режима, доплерографии, соноэластографии, эхоконтрастирования [Vourtsis A., 2018]. Совершенствование ультразвуковых технологий делает перспективным УЗИ не только в качестве дополнительного способа визуализации очага при высокой маммографической плотности, состояниях после операции, но и в качестве самостоятельного диагностического метода [Evans A., 2018].

Вместе с тем, метод также не лишен недостатков, связанных с операторозависимостью, недостаточной разрешающей способностью для выявления всех известных вариантов непальпируемого рака, в том числе выявления микрокальцинатов [Stavros A.T., 2017], что исключало его применение для скрининга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением применяется в дополнение к стандартным диагностическим исследованиям, поскольку позволяет оценить характер васкуляризации новообразований молочной железы, свидетельствующего о природе заболеваний, о распространенности РМЖ за счет визуализации мультицентричности и мультифокальности, а также всех групп регионарных лимфатических узлов [Leithner D., 2018, Vinnicombe S., 2016]. МРТ эффективна для оценки состояния имплантов после реконструктивно-пластических операций [Kontoes P., 2017].

МРТ рекомендована для обследования женщин из группы риска с отягощенной онкологической наследственностью (US Preventive Task Force, 2016; (NCCN), 2018; American Cancer Society (ACS), 2017; American College of Radiology (ACR), 2017; American Society of Breast Surgeons, 2015). Вместе с тем, специфичность МРТ низка и колеблется в интервале 37–77% за счет искаженной картины при высокой маммографической плотности (МП), которая активно захватывает контрастное вещество, с одной стороны, симулируя опухоль, с другой стороны, наоборот, избыток контрастирования при высокой МП может маскировать опухоль [Leithner D., 2018, Серебрякова С.В., 2016, Карпова М. С., 2017].

В целом, многолетнее использование широкого спектра лучевых методов диагностики заболеваний молочной железы показало многообразие их возможностей и ряд ограничений, что требует детального изучения их эффективности для повышения результатов скрининга.

Сравнительно новая технология контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУЗИ) получила широкое распространение в мировой практике, однако не используется в России из-за ряда нерешенных вопросов, касающихся необходимости адаптации ее к условиям отечественной медицины, оптимизации методических приемов, уточнению ряда семиотических признаков заболеваний молочной железы, а также определения ее места в диагностическом алгоритме [Сенча А.Н., 2015, Бикеев Ю.В., 2018].

Ввиду чрезвычайной актуальности проблемы ранней диагностики РМЖ на различных этапах лечебно-диагностического процесса, настоящая работа отвечает требованиям поиска новых инструментальных методов визуализации, путей их усовершенствования и рационального использования в диагностическом алгоритме, что в целом повысит общую эффективность мультимодальной диагностики.

### **Степень разработанности темы**

В здравоохранении стран мирового сообщества активно ведутся исследования по применению КУЗИ (англ.: contrast-enhanced ultrasound – CEUS) в онкомаммологии [Leng X., 2017, Wang Y., 2017, Zhang Q., 2017, Wubulihassimu M., 2018, Lee, S. C., 2019], что способствовало широкому использованию метода в Европе, Китае, Корее, Гонконге, Сингапуре, Индии, Новой Зеландии и Бразилии.

Успешные результаты зарубежных коллег обнадеживают, но оставляют ряд вопросов, требующих своего разрешения, касающихся методологических особенностей получения оптимального изображения и особенностях ультразвуковой семиотики, специфичной для разных заболеваний, в том числе для самых ранних проявлений множества морфологических и молекулярных вариантов РМЖ.

Учитывая большие возможности новой технологии, нет четких сведений о ее использовании для обнаружения сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), не определены критерии отбора пациентов для выполнения процедуры, что диктует необходимость разработки отечественных рекомендаций и интеграции их в работу онкологических учреждений страны. Не до конца использованы возможности метода в оценке степени патоморфологического регресса опухоли. Полностью отсутствуют работы о диагностической эффективности КУЗИ в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений после комплексного лечения РМЖ.

Ограниченность и противоречивость имеющейся литературы по этим вопросам и определили цель настоящего исследования.

**Цель исследования** – повышение эффективности мультимодальной лучевой диагностики рака молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса с использованием новейших ультразвуковых технологий, включающих контрастное усиление.

#### **Задачи исследования**

1. Разработать диагностические критерии и методические приемы повышения информативности ультразвукового исследования с контрастным усилением для раннего выявления злокачественных новообразований молочных желез. Сформировать унифицированный протокол исследования для работы в единой информационной системе.

2. Определить корреляцию между морфологическими, иммуногистохимическими характеристиками рака молочной железы и показателями васкуляризации по данным ультразвукового исследования с контрастным усилением.

3. Провести сравнительный анализ эффективности ультразвукового В-режима, цветового доплеровского картирования, эластографии и контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы.

4. Оценить эффективность ранней диагностики рака молочной железы на основании сравнительного анализа мультипараметрического ультразвукового исследования с эластографией и контрастным усилением с маммографией, магнитно-резонансной томографией и автоматизированным ультразвуковым исследованием.

5. Разработать методические приемы повышения информативности контрастно-усиленного ультразвукового исследования в поиске сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы.

6. Изучить эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке результатов неоадьювантного лечения рака молочной железы на основе разработки объективных критериев.

7. Оценить в сравнительном аспекте возможности мультипараметрического ультразвукового исследования и МРТ в диагностике локального рецидива и реактивных изменений после проведения комбинированного лечения рака молочной железы.

8. Разработать и проанализировать валидность алгоритмической модели принятия диагностического решения на основании данных

мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса.

### **Научная новизна исследования**

Работа является первым обобщающим научным трудом по мультипараметрической ультразвуковой диагностике с применением соноэластографии и контрастного усиления в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы.

На большом клиническом материале впервые разработана и описана методология контрастно усиленного ультразвукового исследования образований молочной железы.

Всесторонне изучена семиотика образований молочной железы в режиме эхоконтрастирования и разработана классификация паттернов контрастирования.

Определена взаимосвязь между типом сосудистого рисунка и молекулярным подтипом, индексом пролиферации и степенью злокачественности рака молочной железы.

Разработана методика применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в поиске сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы.

Разработаны предиктивные показатели полного ответа на неоадьювантную химиотерапию по данным контрастно усиленного ультразвукового исследования.

Впервые определена эффективность КУЗИ в сравнении с МРТ при диагностике постоперационных реактивных изменений и локального рецидива рака молочной железы.

Определены мультипараметрические и мультимодальные алгоритмы обследования пациенток и наиболее эффективные комбинации методов при ранней диагностике рака молочной железы.

Впервые на основании показателей диагностической информативности, себестоимости, доступности и безопасности определена и проанализирована ценность методов лучевой диагностики в онкомаммоскрининге.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработана и внедрена в клиническую практику новая методика мультипараметрического УЗИ с применением эластографии и контрастного усиления и оптимизирован процесс ранней диагностики рака молочной железы.

Определена семиотика различных заболеваний молочной железы в режиме контрастирования. Получены объективные данные о взаимосвязи между типом сосудистого рисунка и морфологическим и молекулярным подтипом опухоли и ее степени агрессивности.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований молочной железы, основанный на различиях сосудистого рисунка по данным КУЗИ (Патент № 2634783 от 03.11.2017. «Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких

тканей»), позволяющий значительно повышать общую диагностическую эффективность мультипараметрического УЗИ и применять КУЗИ для ранней диагностики рака молочной железы.

Доказана диагностическая эффективность КУЗИ в ранней диагностике рака молочной железы.

На основании сравнительного анализа различных режимов мультипараметрического ультразвукового исследования показана информативность В-режима, СЭГ и КУ для разных клинических ситуаций, которая использована в разработанной алгоритмической модели принятия диагностического решения с целью повышения точности диагностики, исключения неоправданных инвазивных манипуляций и назначения адекватной терапии.

Определена диагностическая эффективность и проведен сравнительный анализ мультипараметрического УЗИ, МГ, АУЗИ и МРТ и на основании принципов доказательной медицины усовершенствован и дополнен мультимодальный диагностический алгоритм, определена ценность и эффективная комбинация методов онкомаммоскрининга, что позволяет определить оптимальный объем диагностической помощи и исключить нецелесообразные и дублирующие исследования.

Разработана методика обнаружения сигнального лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования с контрастным усилением для планирования прицельной биопсии, оптимизирующая хирургические подходы, позволяющая избежать неоправданную лимфодиссекцию, снизить лучевую нагрузку на пациентку и уменьшить затраты учреждения.

Доказана эффективность КУЗИ в оценке результатов неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. Разработаны прогностические признаки полного лечебного патоморфоза по данным мультипараметрического УЗИ с применением СЭГ и КУ, что обеспечивает своевременную коррекцию тактики лечения.

Доказана эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ. Проведен сравнительный анализ диагностической эффективности КУЗИ и МРТ, что исключает неоправданные биопсии, хирургические вмешательства и психологический стресс пациентки.

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

1. Разработанная классификация паттернов контрастирования и количественные показатели перфузии при КУЗИ эффективны в ранней диагностике рака молочной железы и могут быть предикторами определения суррогатного молекулярного подтипа РМЖ.

2. Разработанная методика КУЗИ эффективна для поиска сигнальных лимфатических узлов при низкой себестоимости и отсутствии лучевой нагрузки.

3. КУЗИ по диагностической эффективности сопоставима с МРТ в ранней диагностике унифокального рака молочной железы, оценке эффективности НХТ местно-распространенного РМЖ и дифференциальной диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ, что позволяет в некоторых случаях заменить МРТ на КУЗИ и тем самым уменьшить затраты учреждений здравоохранения на проведение обследования пациенток.

4. Предложенная математическая модель принятия решений на основании данных КУЗИ и мультимодальный алгоритм онкомаммоскрининга, основанный

на данных диагностической эффективности и ценности методов МГ, УЗИ, АУЗИ и МРТ способствуют раннему выявлению рака молочной железы.

### **Личный вклад соискателя**

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны автором лично на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснована актуальность темы диссертации, цель, задачи, определены этапы научного исследования, методический подход к их выполнению, а также положения, выносимые на защиту. Автором лично производился сбор литературных данных, их анализ и обобщение. Автором осуществлена разработка первичных учетных документов, лично проведены все мультипараметрические ультразвуковые исследования с соноэластографией и контрастным усилением, и интервенционные процедуры под ультразвуковым наведением. Автором лично проанализированы и интерпретированы данные цифровой МГ и МРТ с ДКУ, лично отработана методика поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью КУЗИ. На основании принципов доказательной медицины определена диагностическая эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением соноэластографии и контрастного усиления в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы и разработан оптимальный алгоритм его применения. Проведенный автором анализ позволил сделать выводы и сформулировать практические рекомендации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (1203 пациентки, 1289 исследований), применением современного метода диагностики (мультипараметрическое ультразвуковое исследование с использованием соноэластографии и контрастного усиления, выполненное на аппаратах экспертного класса), сопоставлением полученных данных с результатами цифровой маммографии, МРТ с ДКУ и морфологического исследования, а также обработкой полученных данных современными методами статистического анализа.

Основные результаты диссертации представлены общественности на научных мероприятиях: European Congress of Radiology (Austria, Vienna. March 2018); ВIT's 6 International Congress of Gynaecology and Obstetrics-2018/Fukuoka (Japan/July 30-August 1, 2018); V Юбилейный Всероссийский конгресс. XX МЕРОПРИЯТИЕ РООМ (6-8 сентября 2018 г., Сочи); Первый международный форум онкологии и радиологии (23-28 сентября 2018 г., Москва); Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов (8-10 ноября 2018 г., Москва); European Congress of Radiology (March 2019, Vienna, Austria); Научно-образовательное мероприятие РООМ Школа «Актуальные вопросы диагностики и лечения РМЖ» (Внедрение научных достижений, в практическую онкологию) (85 заседание РООМ (19 апреля 2019 г., Санкт-Петербург); VI Ежегодный Всероссийский конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (РООМ) «Современная диагностика и лечение рака молочной железы» XXIV МЕРОПРИЯТИЕ РООМ (05–07 сентября 2019 г., Сочи); XXXI Всероссийская школа по клинической маммологии (20 апреля – 24 апреля 2020 года, Москва); Конференция «Рак молочной железы: современный подход к диагностике и лечению (15 июня 2020, Москва); VI Петербургский международный онкологический форум



«Белые ночи». Курс мультимодальной визуализации молочной железы (22-23 июня 2020, Санкт-Петербург); VII Ежегодный Всероссийский конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (РООМ) «Инновации 2020 в диагностике и лечении Рака Молочной Железы (03–05 сентября 2020, г. Сочи); Конференция и Школа «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2020» (10-12 сентября, Санкт-Петербург); Конгресс «Радиология – 2020» (16-18 сентября, Москва); Форум «III EAF0 Breast Cancer Forum (10-11 октября 2020, Москва); Ежеквартальная научно-практическая конференции «ОнкоТех» (29 октября 2020 г., Екатеринбург); Конгресс Российского общества Рентгенологов и Радиологов (11 ноября 2020 г., Москва); RSNA “Multimodal approach in breast imaging. How it works in Russia” (29 of November 2020 Chicago II. USA).

По теме диссертации опубликованы 69 научных работ, из них 27 статей в рецензируемых научных изданиях (ВАК) и 12 учебно-методических пособий для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. По результатам диссертационного исследования оформлено 3 патента на изобретения. Получено 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в федеральном государственном научном учреждении «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО.

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют пп. 3,4 паспорта специальности 14.01.12 Онкология и п. 1 паспорта специальности 14.01.13 Лучевая диагностика и лучевая терапия.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти глав собственных результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 328 страницах машинописного текста, включает 88 таблиц и 95 рисунков. Список литературы состоит из 303 источников, из них 30 отечественных и 273 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа основана на анализе комплексного клинико-лучевого обследования 1203 женщин в возрасте от 18 до 84 лет с различной патологией молочной железы, включая впервые выявленные заболевания доброкачественной природы, гистологически подтвержденный рак и злокачественные заболевания после комбинированного лечения. Работа проводилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017–2019 гг.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 15.02.2018 года, протокол заседания № 4/224 от 09.12.2019 года).

В ходе работы использовались рекомендации профессиональных медицинских ассоциаций: Российского Общества Онкомаммологов (РООМ), American College of Radiology (ACR), World Health Organization (WHO), European Society of Breast Imaging (EUSOBI), European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB).

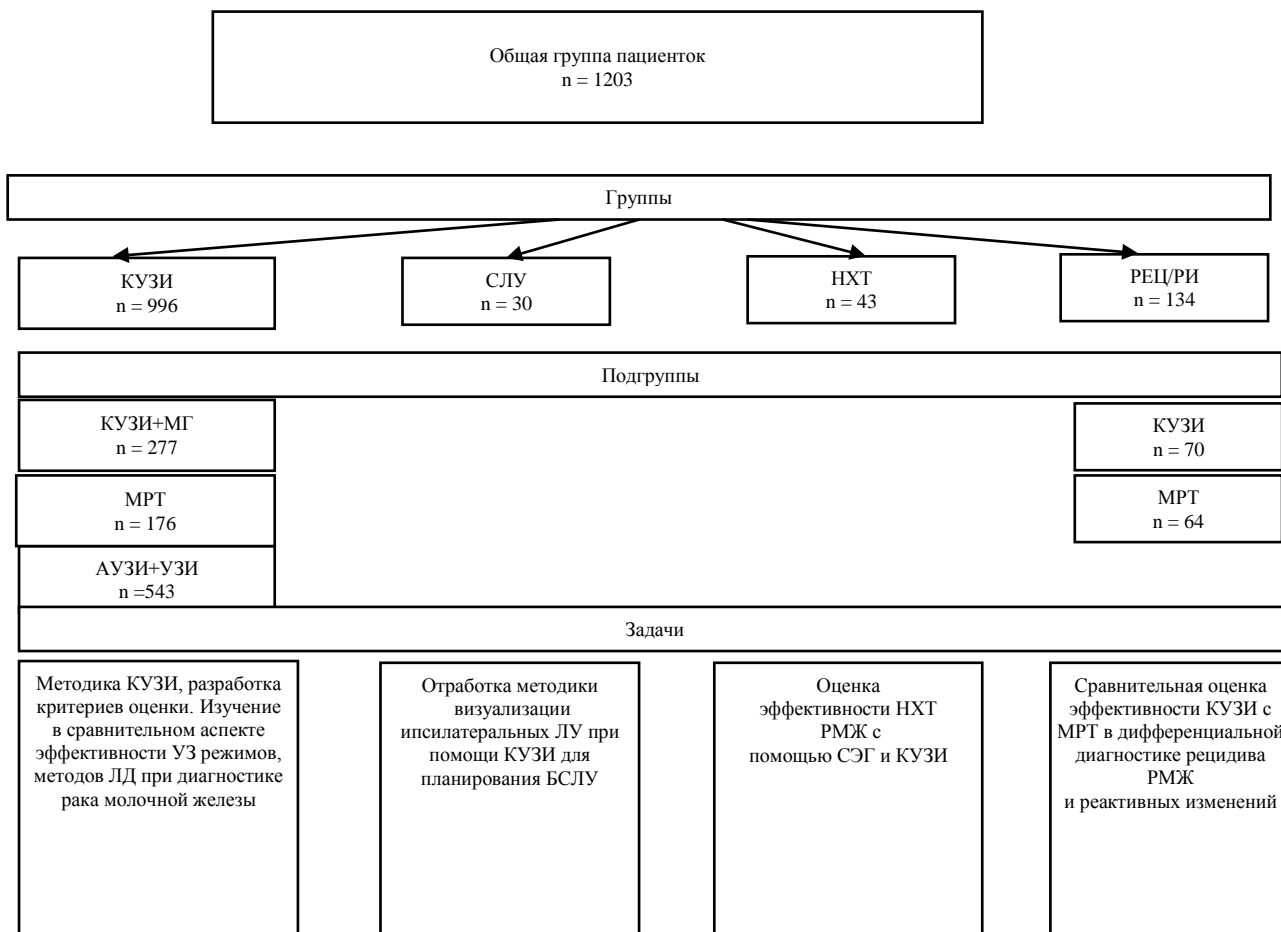


Рисунок 1 – Стратификация пациенток на группы и подгруппы в зависимости от поставленных задач исследования

В зависимости от поставленных задач было проведено поперечное и когортное проспективное исследование со стратификацией пациенток на группы и подгруппы (Рисунок 1). Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование для каждой группы и подгруппы представлена в разделе основные результаты исследования.

Работа выполнялась на современном цифровом оборудовании. Рентгеновскую маммографию выполняли на аппарате Senographe DS «GE», УЗИ молочных желез на сканерах экспертного класса HITACHI HI-VISION AVIUS и ASCENDUS. Автоматизированное ультразвуковое исследование молочных желез производилось на специализированном ультразвуковом сканере Invenia ABUS «GE» с помощью высокочастотного вогнутого датчика шириной сканирующего поля 15 см. МРТ молочных желез проводилось на аппарате Magnetom Aera («Siemens») и Signa Excite HD («GE») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и специальной поверхностной катушкой breast coil. Методика выполнения МГ, МРТ и АУЗИ проводилась согласно рекомендациям медицинских профессиональных ассоциаций. В ходе

исследования нами были разработаны и усовершенствованы методики ультразвукового исследования с контрастным усилением на различных этапах лечебно-диагностического процесса:

**Усовершенствованная методика КУЗИ.** Методика выполнялась врачом-оператором и врачом-ассистентом. Перед проведением КУЗИ пациентка информировалась о противопоказаниях к применению КУЗИ, в случае их отсутствия подписывалось согласие на проведение исследования путем внутривенного введения контрастного препарата.

Перед исследованием ассистент устанавливал пациентке периферический венозный катетер в кубитальную вену, предпочтительно в левую.

Приготовление микропузырькового контрастного вещества (МКВ) (эхоконтраст соновью (Bracco SonoVue) производилось путем добавления к содержимому флакона (леофилизата для приготовления суспензии) через пробку 5 мл растворителя для достижения концентрации микропузырьков серы гексафторида – 8 мкл/мл. После разведения леофилизата раствор энергично встряхивался в течение 20 секунд до полного смешивания содержимого.

Далее ассистент присоединял шприц с МКВ (2,5 мл) к венозному тройнику (кран для инфузионной терапии) продольно в соответствии с направлением кубитальной вены. Второй шприц с 5 мл физиологического раствора присоединялся к тройнику перпендикулярно.

Врач-оператор переводил УЗ-сканер в режим контрастной гармоник. После настройки УЗ-сканера оператором ассистент болюсно вводил МКВ, незамедлительно переводил кран проводника и сразу же вводил физиологический раствор. Врач-оператор активировал таймер и запись видеофайла.

Оценка васкуляризации и перфузии зоны интереса производилась с помощью количественного и качественного критериев.

В первую минуту исследования производилась запись видеофайла. Для анализа динамики притока и оттока МКВ с помощью кинетических кривых на первом кадре видеофайла устанавливалась зона интереса ROI (Region of Interest), стараясь захватить максимальный объем образования.

Далее с помощью специализированных программ из пакета программного обеспечения ультразвукового сканера происходило построение кинетических кривых с измерением показателя пиковой интенсивности (ПИ). Анализ изменения интенсивности УЗ сигнала в зоне интереса от времени производился аналогичным способом, разработанным С.К. Kuhl с соавт. в 1998 году (Рисунок 2).

**Усовершенствованная методика визуализации сигнальных лимфатических узлов с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением.** КУЗИ проводилось за несколько часов до хирургического вмешательства на ультразвуковом сканере экспертного класса фирмы Hitachi Avius с эхоконтрастным веществом фирмы BRACCO SonoVue. В качестве контрольного метода всем пациенткам за день до операции была выполнена радионуклидная визуализация лимфатических узлов (ЛУ) с помощью внутриопухолевого введения  $^{99m}\text{Tc}$  Технефита – радиоколлоида.

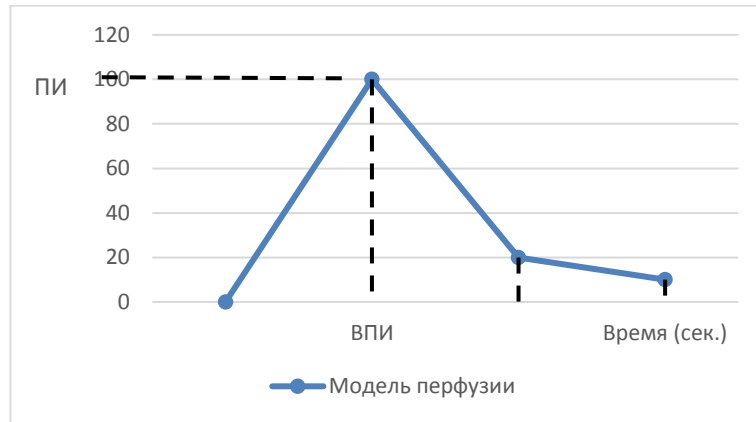
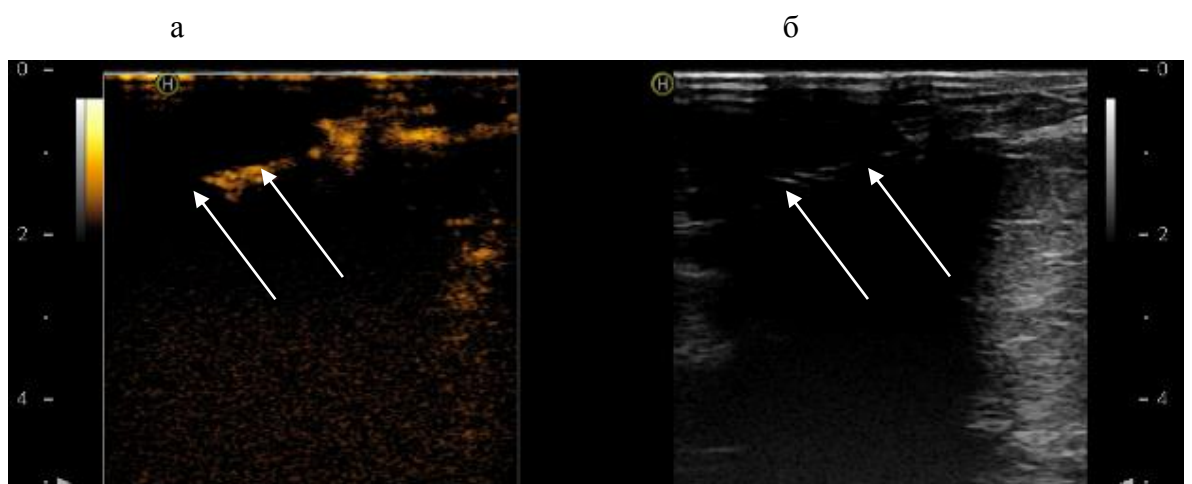


Рисунок 2 – Модель перфузии: Кривая зависимости интенсивности от времени. Пиковая интенсивность (ПИ).

Аксиллярная область пациентки обследовалась с помощью нативного УЗИ в В-режиме с ЦДК. Критериями отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов являлись следующие ультразвуковые характеристики: овальная/бобовидная форма, преобладание продольного размера над поперечным, сохранение кортико-медуллярной дифференцировки, равномерность кортикального слоя, хилусный симметричный кровоток. При отсутствии данных за метастатическое изменение аксиллярных лимфатических узлов по данным нативного УЗИ пациентке производился поиск сигнального лимфатического узла с помощью МКВ – SonoVue.

После анестезии 2 мл 1% лидокаином, введенным в субареолярную зону со стороны верхне-наружного квадранта заинтересованной молочной железы, в ту же область проводилась подкожная инъекция 0,5 мл SonoVue с помощью туберкулинового шприца. После инъекции SonoVue определялся поступательный ток эхоконтраста по лимфатическим сосудам в направлении к аксиллярной области с помощью контрастного ультразвукового режима (Рисунок 3).



а – лимфатический сосуд в режиме контрастной гармоники (указано стрелкой)

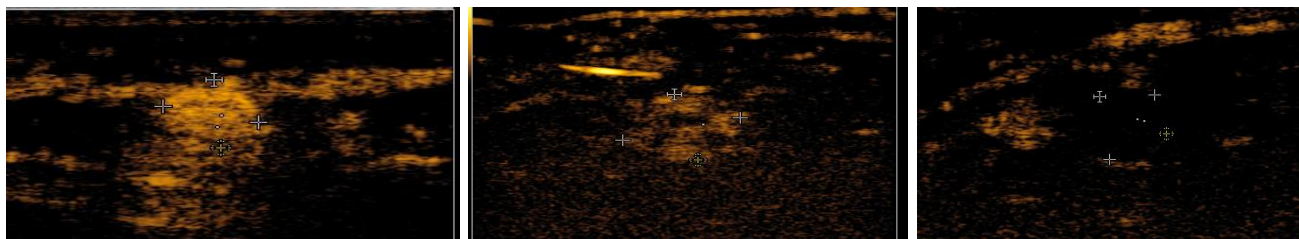
б – тот же лимфатический сосуд в серошкальном В-режиме (указано стрелкой)

Рисунок 3 – Контрастное усиление от лимфатических сосудов, после субареолярного введения эхоконтраста

Для уменьшения разрушения микропузырьков во время УЗИ на ультразвуковом сканере понижался механический индекс до значений  $MI=0,1-0,4$ . В случае, когда контрастное усиление лимфатических сосудов и узлов не наступало, производился легкий массаж околоареолярной области для стимуляции лимфоттока. После массажа датчик незамедлительно устанавливался в ипсилатеральную аксиллярную область. Первая зона аккумуляции контрастного вещества в ипсилатеральной аксиллярной области расценивалась как сигнальный лимфатический узел.

По характеру контрастирования ЛУ различали следующие паттерны контрастирования: гомогенный, гетерогенный, аконтрастный: 1) гомогенный паттерн регистрировался при равномерном интенсивном контрастировании ЛУ, что принималось за хорошую визуализацию ЛУ; 2) гетерогенный паттерн, когда в структуре ЛУ определялись гипо- или неконтрастируемые области, что принималось за частичную визуализацию ЛУ; 3) аконтрастный паттерн, когда контрастирование ЛУ не происходило, характеризовалось как отсутствие визуализации ЛУ (Рисунок 4).

Для идентификации в проекции предполагаемого СЛУ по данным МКВ ставилась красная кожная метка. Далее с помощью гамма-детектора проводился поиск СЛУ с наибольшим накоплением РФП. Метка черного цвета на коже являлась местом предполагаемого СЛУ, выявленного с помощью РФП. Если проекции кожных меток совпадали, то тест считался положительным. Если нет, то данные, полученные с помощью КУЗИ, считались ошибочными.



а – гомогенный паттерн, когда ЛУ равномерно, интенсивно контрастировался, хорошая визуализация ЛУ;

б – гетерогенный паттерн, когда в структуре ЛУ определялись гипо- или неконтрастируемые области, частичная визуализация ЛУ;

в – аконтрастный паттерн, когда контрастирование ЛУ не происходило, отсутствие визуализации ЛУ.

Рисунок 4 – Паттерны контрастирования лимфатического узла, после субареолярного введения эхоконтраста в режиме контрастной гармоники

Затем пациентка доставлялась в операционную. Интраоперационный поиск СЛУ проводился с помощью гамма-детектора с последующим срочным гистологическим исследованием.

В связи с ограниченными возможностями исследования из-за отсутствия контрастного препарата SonoVue в обращении на территории РФ после завершения первого этапа визуализации ЛУ и лимфатических сосудов при субареолярном введении МКВ этап маркировки выявленных ЛУ с последующим гистологическим исследованием не проводился.

Таким образом, для визуализации сигнальных лимфатических узлов с применением контрастного усиления нами была оптимизирована и стандартизирована методика, которая включала в себя: использование

одинаковой дозы МКВ (0,5 мл SonoVue), одинаковой области введения МКВ (субареолярно), обязательный массаж места введения МКВ.

**Методика оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии больных местно-распространенным раком молочной железы при помощи мультипараметрического ультразвукового исследования.** Для оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии мультипараметрическое УЗИ с применением соноэластографии и эхоконтрастирования выполнялось три раза: до начала лечения; после 2 циклов НХТ (или в середине курса НХТ) и в конце лечения перед операцией. После получения окончательного гистологического заключения был проведен анализ корреляции васкуляризации опухоли на разных этапах неоадьювантной химиотерапии для каждой степени лечебного патоморфоза. В группе пациентов со 2-3 стадиями РМЖ на первом этапе лечения проводилось неоадьювантная химиотерапия.

**Неоадьювантная системная терапия.** Пациенткам проводилась неоадьювантное лечение: у 11 (25%) – по схеме FAC (5- фторурацил 600мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин – 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup>); у 18 пациенток (42%) по схеме AC (доксорубицин – 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup>), далее неоадьювантная монокимиотерапия препаратом паклитаксел (паклитаксел – 80мг/м<sup>2</sup>); 8 пациенток (19%) получили неоадьювантную полихимиотерапию по схеме доцетаксел+карбоплатин (доцетаксел – 75мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин AUC 6) в комбинации с анти – HER 2 таргетной терапией препаратом трастузумаб (нагрузочная доза-8мг/кг, поддерживающая – 6мг/кг); 3 пациентки (7%) по схеме паклитаксел+карбоплатин (паклитаксел – 175мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин AUC 6); 3 пациентки (7%) по схеме AC (доксорубицин-60мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид – 600мг/м<sup>2</sup>), далее неоадьювантная монокимиотерапия препаратом паклитаксел в комбинации с анти – HER 2 таргетной терапией (паклитаксел – 175мг/м<sup>2</sup>, трастузумаб: нагрузочная доза-8мг/кг, поддерживающая – 6мг/кг).

«Лучевой» ответ опухоли на лечение оценивался по системе **RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors)**, разработанной Европейской организацией по исследованию и лечению рака (**European Organization for Research and Treatment of Cancer**), включающей четыре критерия ответа: частичный регресс (уменьшение наибольшего диаметра опухоли не менее чем на 30%); полный регресс (исчезновение опухолевого узла на фоне лечения); прогрессирование (увеличение размеров опухоли не менее чем на 20%); стабилизация (сохранение размеров).

**Патоморфологический ответ оценивался с помощью классификации по Miller & Payne.** Согласно которой, выделено пять степеней патоморфоза опухоли:

I степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;

II степень – незначительное уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли остается высокой;

III степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%;

IV степень – на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявляются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток;

V степень или полный патоморфологический регресс (англ. – pathological complete response, pCR) – опухолевые клетки отсутствуют в первичной опухоли и лимфатических узлах.

После получения окончательного гистологического заключения был проведен анализ корреляции васкуляризации опухоли на разных этапах неоадьювантной химиотерапии для каждой степени лечебного патоморфоза.

**Иммуногистохимический анализ** проводился согласно критериям ВОЗ, с определением экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста (HER2/neu) и индекса пролиферативной активности (Ki67). Столбики ткани, полученные при трепан-биопсии, фиксировались в 10% забуференном формалине. Далее осуществлялась заливка материала в парафиновые блоки. Толщина гистологических срезов составляла 3-4 мкм. После проведения иммуногистохимической реакции, готовые материалы изучали при помощи световых микроскопов. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов определяло молекулярный подтип РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный, трижды-негативный).

**Статистический анализ** результатов исследования базировался на использовании методов параметрической и непараметрической статистики в соответствии с типом анализируемых данных, близостью выборочных распределений непрерывных количественных показателей теоретическому распределению Гаусса и в соответствии с целью и задачами исследования.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты применения мультипараметрического ультразвукового исследования с соноэластографией и контрастным усилением в ранней диагностике рака молочной железы

Для решения поставленных задач были изучены возможности различных ультразвуковых режимов в ранней диагностике РМЖ в зависимости от структурных характеристик различных заболеваний молочной железы по данным В-режима и гистологического заключения. Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных больных с помощью мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования ( $\leq 15$ мм)		Пальпируемые образования ( $> 15$ мм)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Число больных	181		96		277	
Средний возраст, лет (M $\pm$ $\sigma$ )	45,6 $\pm$ 11,2		42,5 $\pm$ 13,5		44,5 $\pm$ 12,1	
Репродуктивный период	120	66,3	67	69,8	187	67,5
Менопауза	61	33,7	29	30,2	90	32,5

Распределение заболеваний по гистологической характеристике представлено в таблице 2, по молекулярному подтипу в таблице 3.

Таблица 2 – Распределение больных по гистологической характеристике

<b>Заболевания злокачественной природы</b>	<b>n=76</b>	<b>27,5%</b>
1	2	3
Лимфома	1	0,4
Метапластический рак	2	0,7
Метастаз меланомы	1	0,4
Муцинозный рак	2	0,7
Нейроэндокринный рак	1	0,4
Неспецифицированный рак	57	20,6
Папиллярный рак	2	0,7
Протоковая карцинома in situ	5	1,8
Саркома	2	0,7
Тубулярный рак	1	0,4
Филлоидная опухоль, злокачественный тип	2	0,7
<b>Заболевания доброкачественной природы</b>	<b>n= 201</b>	<b>72,5%</b>
Аденоз	9	3,2
Внутрипротоковая папиллома	3	1,1
Воспалительные изменения	2	0,7
Гранулема	6	2,2
Локализованный фиброаденоматоз	28	10,1
Пролиферативные изменения протоков	7	2,5
Склерозирующий аденоз	3	1,1
Сложная киста	42	15,2
Фиброаденома	77	27,8
Фиброз	6	2,2
Фибролипома	2	0,7
Филлоидная опухоль доброкачественный тип	5	1,8
Цистаденопапиллома	11	4,0
Итого	277	100,0

Таблица 3– Распределение заболеваний злокачественной природы по суррогатному молекулярному подтипу

Молекулярный подтип	n	%
Люминальный А	21	32,3
Люминальный В	33	50,7
Her2+	4	6,2
Трижды негативный	7	10,8
Всего	65	100,0



В ходе исследования сложности диагностики возникали из-за схожести ряда неспецифических визуальных признаков. Так, в изученной выборке, состоящей из 277 пациенток, локализованный фиброаденоматоз, фиброз, воспалительные изменения (n=28; 10,1%) имитировали злокачественный процесс за счет таких структурных характеристик, как неправильная форма, нечеткий, неровный контур и вертикальная ориентация. В свою очередь, инвазивный неспецифицированный рак: трижды негативный, люминальный В подтипы (n=40; 17,6%); медуллярная, муцинозная, метапластическая карцинома, саркома, лимфома, метастаз меланомы, злокачественная филоидная опухоль (n=11; 4,8%) симулировали доброкачественный процесс за счет овальной или округлой формы, четких контуров и наличия псевдокапсулы.

Полученные результаты продемонстрировали низкую эффективность совместного использования В-режима и ЦДК в первичной диагностике заболеваний молочной железы: чувствительность = 77,6%; специфичность = 51,7%; точность = 58,8%; ПЦПР = 37,8%; ПЦОР = 86,0%. Watanabe с соавт. (2019 г.) получили схожие результаты чувствительности и специфичности В-режима - 97,6% и 38,3% соответственно. Дополненные ЦДК данными, показатели увеличились незначительно – чувствительность до 97,9% и специфичность до 41,5%.

Полученные результаты продиктовали необходимость поиска дополнительных ультразвуковых признаков при соноэластографии (СЭГ).

Дифференциально-диагностическая эффективность соноэластографии составила: чувствительность = 85,5%; специфичность = 84,6%; точность = 84,8%; ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 93,9%. Рассчитанные нами показатели в среднем на 10% были ниже данных Thomas с соавт. (2010 г.) и Umemoto с соавт. (2014 г.), в исследовании которых чувствительность СЭГ составила 91,8%, а специфичность 91,5%.

Таким образом, СЭГ показала более высокую эффективность дифференциальной диагностики образований разной природы по сравнению с УЗИ В и ЦДК режимами. Вместе с тем, были выявлены и ограничения данной методики при «жестких» доброкачественных образованиях (n=11; 3,9%) и «мягких» злокачественных образованиях (n=31; 11,2%). Это заставило нас искать дополнительные признаки при сложных клинических ситуациях.

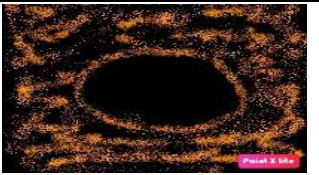
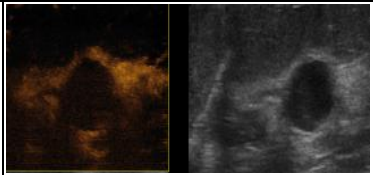

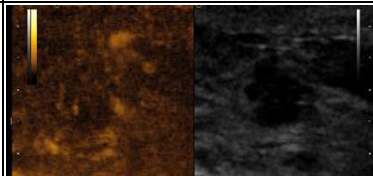

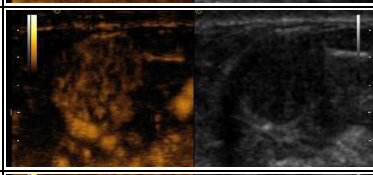

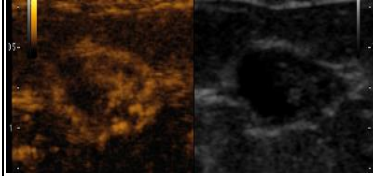

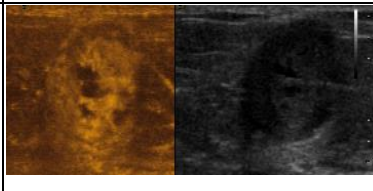


Особый интерес представляла новая технология КУЗИ для диагностики заболеваний молочной железы (выборка n=277, из них злокачественные n=76; 27,5% и доброкачественные n=201; 72,5%). Полученные результаты позволили разработать специфическую классификацию паттернов сосудистых рисунков. При УЗИ с контрастным усилением (2,5 мл SonoVue) детально оценивалась ангиоархитектоника образований молочной железы, равномерность ветвления сосудов, их пространственное соотношение в режиме реального времени. Анализ выделил 6 наиболее часто встречающихся типов сосудистого рисунка (сосудистые паттерны) различных заболеваний молочной железы. Оценка осуществлялась двумя независимыми экспертами в ультразвуковой диагностике, при совпадении их суждения результат засчитывался и подвергался дальнейшему статистическому анализу (Таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Распределение паттернов злокачественных и доброкачественных образований молочной железы

Паттерн контрастирования	Гистологическое заключение						Всего			p
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)						
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
0 паттерн кольцевидный	3	3,9	1,4-11,0	56	27,9	22,1-34,4	59	21,3	16,9-26,5	< 0,001
1 паттерн изоконтрастный	1	1,3	0,2-7,1	37	18,4	13,7-24,3	38	13,7	10,2-18,3	< 0,001
2 паттерн древовидный	0	0,0	0,0-4,8	88	43,8	37,1-50,7	88	31,8	26,6-37,5	< 0,001
3 паттерн кольцевидный с пристеночным компонентом	0	0,0	0,0-4,4	11	5,5	4,7-9,5	11	4,0	2,2-7,0	0,0039
4 паттерн спиралевидный	25	32,9	23,4-44,1	3	1,5	0,5-4,3	28	10,1	7,1-14,2	< 0,001
5 паттерн спиклообразный	47	61,8	50,6-71,9	6	3,0	1,4-6,4	53	19,1	14,9-24,2	< 0,001
<b><math>\chi^2 = 217,63</math>; <math>p &lt; 0,001</math>; <math>C = 0,73</math></b>										

Была выявлена статистически высокозначимая сопряженность ( $\chi^2 = 217,63$ ;  $C = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ) между сосудистыми паттернами и гистологическим заключением. Паттерны 0, 1, 2, 3 статистически значимо чаще встречались при доброкачественных образованиях (значение p варьировало от 0,001 до 0,0039). Паттерны 4 и 5 определялись у большинства (32,9% и 61,8% соответственно) злокачественных опухолей при минимальном их количестве в случае доброкачественных образований (1,5% и 3,0%,  $p < 0,001$ ). Диагностическая эффективность КУЗИ на основании классификации паттернов сосудистого рисунка составила чувствительность = 94,7%; специфичность = 95,5%; точность = 95,3%. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность КУЗИ, описанную и другими авторами – He Liu с соавт. (2009 год) и Xiao Xiaoyun с соавт. (2014 год), где диагностическая точность, специфичность и чувствительность системы паттернов составляли 90,8%, 88,7% и 93,7% соответственно. Вместе с тем, полученные нами результаты опровергли данные Ritsuko Fujimitsu с соавт. (2016 год) о низкой информативной КУЗИ. Полученные нами данные совпадают с литературными классификациями, где учитываются такие признаки, как наличие и равномерность контрастного усиления в зоне интереса, контуры и разница размеров патологического очага в режиме КУ и в В-режиме.

Таблица 5 – Классификация паттернов – типов сосудистых рисунков образований молочной железы

Схематическое изображение	Описание	Эхограмма в режиме контрастной гармоники
	<p>Паттерн № 0 Кольцевидный. Характеризуется единичными сосудами с одинаковым диаметром и равномерным распределением по периферии образования, визуализация сосудов в структуре образования отсутствует (простые кисты, сложные кисты, кисты с признаками перифокального воспаления, олеонекроз)</p>	
	<p>Паттерн № 1 Изоконтрастный окружающей ткани. Характеризуется одинаковым контрастным усилением от сосудов образования и окружающей ткани (локализованный фиброаденоматоз, фиброз, гиалинизированные фиброаденомы)</p>	
	<p>Паттерн № 2 Древоподобный. Сосудистый рисунок характеризуется множественными сосудами с одинаковым диаметром, равномерным ветвлением и распределением в структуре образования (миксоидные фиброаденомы, липомы, фибролипомы)</p>	
	<p>Паттерн № 3 Кольцевидный, с пристеночным компонентом. Характеризуется единичными сосудами по капсуле образования и неравномерным усилением от сосудов пристеночного солидного компонента (папилломы, цистаденопапилломы)</p>	
	<p>Паттерн № 4 Спиралевидный. Характеризуется множественными сосудами с различным диаметром и неравномерным асимметричным распределением. Сосудистый рисунок напоминает различные по диаметру спирали. Часто в центре определяются аконтрастные зоны некроза. Характерен для злокачественных образований с экспансивным типом роста, характеризующихся четким контуром, инвазивного NST (трижды негативный и HER2 позитивный подтипы)</p>	
	<p>Паттерн № 5 Спикулообразный. Сосудистый рисунок характеризуется множественными сосудами по периферии образования, имеющими хаотичное спикулообразное распределение. В центре часто визуализируется гипо- или аконтрастная зона. Характерен для злокачественных образований с инфильтративным типом роста, характеризующихся нечетким контуром: инвазивный NST и инвазивный дольковый РМЖ (люминальный А и В подтипы)</p>	

Вместе с тем, особенностью разработанной нами классификации является то, что она основана на различиях ангиоархитектоники или сосудистого рисунка, который отображает ход сосудов, их диаметр и распределение в структуре патологического очага и в прилегающих тканях.

Также нами проводилась объективная количественная обработка данных КУЗИ, которая включала:

- характер кривых зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени;
- пиковую интенсивность (ПИ);
- время пиковой интенсивности (ВПИ).

В отличие от работ Р. Каретас с соавт. (2019 г.) и Z. Cai с соавт. (2018 г.), использующих большое количество различных параметров перфузии (медиана интенсивности; восходящая кривая; нисходящая кривая; время нарастания; начальный момент времени перфузии; среднее транзитное время), нами доказана достаточность только самых значимых из них.

Выявлена высокозначимая сопряженность между типом кинетических кривых и гистологическим заключением ( $\chi^2 = 107,92$ ;  $C = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ). Так, третий тип кинетической кривой значимо чаще – в 86,8% (ДИ 77,4-92,7) – встречался при злокачественных образованиях, в то время как первый и второй тип кинетической кривой статистически значимо чаще встречался при доброкачественных образованиях – 58,7%, ДИ 51,8–65,3 и 21,9%, ДИ 16,7–28,1 соответственно. Полученные результаты коррелировал с данными Kuhl С. К. с соавт. (1999 г.) и Leng с соавт. (2017 г.).

Для повышения достоверности результатов в ходе работы с помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение для пиковой интенсивности ПИ = 5,5, обеспечившее чувствительность 82,9 % и специфичность 71,6%, которое коррелировало с результатами Ji с соавт. (2017 г.) и Yong Mei Wang с соавт. (2016 г.), которые также отмечают статистически достоверную значимость ПИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы. Согласно их данным для злокачественных образований характерны более высокие значения ПИ, однако определение порогового значения ПИ в литературных источниках нам не встречалось (Рисунок 5).

Для определения порогового значения времени пиковой интенсивности был также произведен ROC-анализ, который показал, что показатель ВПИ не обладает операционными характеристиками, необходимыми для использования в качестве диагностического критерия типа опухоли – злокачественный или доброкачественный. Полученные нами результаты отличаются от литературных, так по данным Yong Mei Wang с соавт. (2016 г.) более короткое ВПИ статистически значимо чаще наблюдалось при РМЖ.

Проведенный сравнительный анализ показал, что 3 тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности выше порогового значения 5,5 являются высокозначимыми диагностическими маркерами злокачественного процесса, в то время как 1 тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности ниже порогового значения 5,5 являются высоко значимыми диагностическими маркерами доброкачественного процесса.

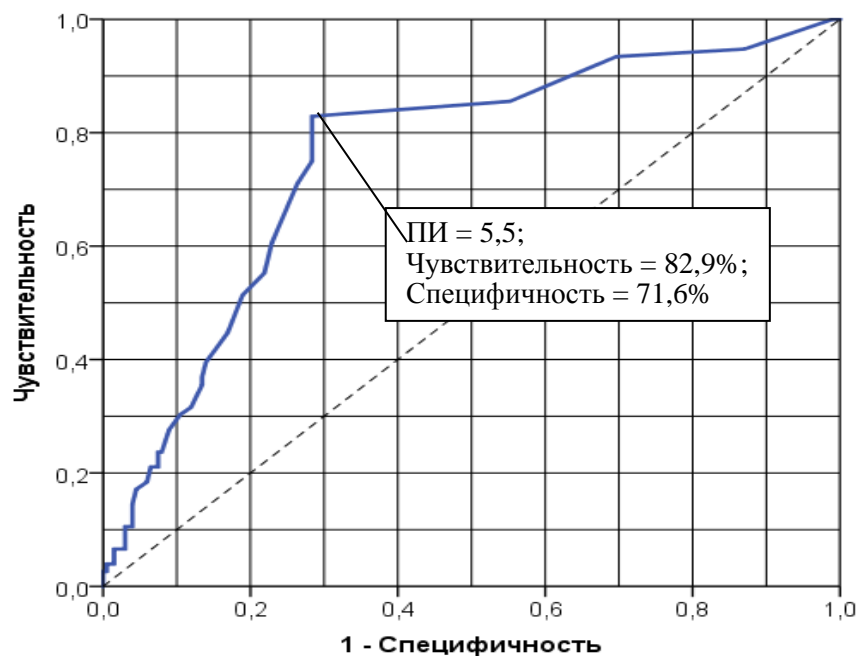


Рисунок 5 – ROC-кривая для пиковой интенсивности ультразвукового сигнала образований молочной железы

Согласно поставленным задачам, в настоящей работе была проанализирована зависимость между молекулярным подтипом и сосудистым паттерном инвазивного рака молочной железы (Таблица 6).

По результатам анализа были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между спикурообразным и спиралевидным паттернами контрастирования и молекулярным подтипом рака молочной железы.

При диагностике опухолей люминального А молекулярного подтипа наиболее часто регистрировался спикурообразный тип сосудистого рисунка (87,0%; ДИ 67,9–95,5), спиралевидный тип сосудистого рисунка наблюдался в 5 раз реже (13,0%; ДИ 4,5–32,1), в то время как кольцевидный и изоконтрастный паттерны не определялись ( $p < 0,05$ ).

Для трижды негативных опухолей наблюдалась следующая зависимость: спиралевидный тип рисунка встречался в 80,0% (ДИ 53,0–94,3) случаев, а спикурообразный в 20,0% (ДИ 5,7–51,0) ( $p < 0,05$ ).

Для люминального В и HER2 положительного молекулярных подтипов значимой диагностической сопряженности с типом сосудистого рисунка в настоящем исследовании выявлено не было.

Таблица 6 – Распределение молекулярного подтипа инвазивного рака молочной железы в зависимости от типа сосудистого рисунка по данным контрастно усиленного ультразвукового исследования

Паттерн контрастирования	Молекулярный подтип рака молочной железы												Всего		
	Люминальный А (1)			Люминальный В (2)			Her2+ (3)			Трижды негативный (4)					
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Спикулообразный	20	87,0 (2, 3, 4)	67,9-95,5	17	50,0 (1)	34,1-65,9	1	20,0 (1)	3,6-62,4	2	20,0 (1)	5,7-51,0	40	55,6	44,1-66,5
Спиралевидный	3	13,0 (2, 3, 4)	4,5-32,1	14	41,2 (1)	26,4-57,8	4	80,0 (1)	37,6-96,4	8	80,0 (1)	53,0-94,3	29	40,3	29,7-51,8
Кольцевидный	0	0,0	0,0-14,3	2	5,9	1,6-19,1	0	0,0	0,0-43,4	0	0,0	0,0-27,8	2	2,8	0,8-9,6
Изоконтрастный	0	0,0	0,0-14,3	1	2,9	0,5-14,9	0	0,0	0,0-43,4	0	0,0	0,0-27,8	1	1,4	0,2-7,5
Итого	23	100,0		34	100,0		5	100,0		10	100,0		62	100,0	

Примечание. В скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при  $p < 0,05$ .

Таким образом, спикулообразный тип сосудистого рисунка может указывать на опухоль люминального А подтипа, в то время как спиралевидный паттерн контрастирования можно считать диагностическим маркером трижды негативных опухолей. В связи с тем, что молекулярный подтип опухоли указывает не только на степень ее агрессивности, но и на прогноз, то определение спикулообразного паттерна контрастирования может служить благоприятным прогностическим признаком, в то время как определение спиралевидного паттерна свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Ограниченное количество публикаций по данной теме Liu с соавт. (2018 г.) показали диагностическую точность около 70%-80% при сравнении возможностей КУЗИ и МРТ с ДВИ в определении молекулярного подтипа РМЖ. В то же время совместное использование данных методов повышает диагностическую точность до 80%-90%. Работ, посвященных определению взаимосвязи сосудистого рисунка опухоли, молекулярного подтипа, индекса пролиферации и степени злокачественности опухоли (Grade), не найдено.

Нами был проведен анализ зависимости паттернов контрастирования КУЗИ от индекса пролиферации Ki67 инвазивного РМЖ (Таблица 7).

У больных РМЖ была выявлена высоко значимая сопряженность ( $p < 0,001$ ) между типом сосудистого рисунка и индексом пролиферации опухоли. Злокачественные образования с индексом пролиферации Ki67 до 15 % ( $n=36$ ; 54,5%) имели спикулообразный сосудистый паттерн контрастирования в 77,8 % случаев (ДИ 61,9–88,3), спиралевидный в 16,7% (ДИ 7,9-31,9). У злокачественных образований с индексом пролиферации свыше 15% ( $n=30$ ; 45,5%) превалировал спиралевидный паттерн контрастирования в 70,0% случаев (ДИ 52,1–83,3), спикулообразный в 26,7% (ДИ 14,2-44,4).

Таблица 7 – Распределение значений индекса пролиферации инвазивного рака молочной железы в зависимости от типа сосудистого рисунка по данным КУ-УЗИ

Паттерн контрастирования	Ki-67						Всего			p
	< 15%			≥ 15%			n	%	95% ДИ	
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ				
Спикулообразный	28	77,8	61,9-88,3	8	26,7	14,2-44,4	36	54,5	42,6-66,0	< 0,001
Спиралевидный	6	16,7	7,9-31,9	21	70,0	52,1-83,3	27	40,9	29,9-53,0	< 0,001
Кольцевидный	1	2,8	0,5-14,2	1	3,3	0,6-16,7	2	3,0	0,8-10,4	1,0 <sup>#</sup>
Изоконтрастный	1	2,8	0,5-14,2	0	0,0	0,0-11,4	1	1,5	0,3-8,1	1,0 <sup>#</sup>
Итого	36	100,0		30	100,0		66	100,0		

Примечание. <sup>#</sup> – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия  $\chi^2$ .

Одновременно была выявлена корреляционная зависимость между типом сосудистого рисунка опухоли (паттерна контрастирования) и степенью злокачественности рака молочной железы Grade ( $p < 0,05$ ) (Таблица 8).

Спикулообразный паттерн в 75,0% и 77,8% встречался у неагрессивных и умеренно-агрессивных злокачественных эпителиальных опухолей со степенью злокачественности G1 (n=8; 13,1%) и G2 (n=27; 44,3%) соответственно. Эпителиальные высоко агрессивные злокачественные опухоли со степенью злокачественности G3 (n=26; 42,6%), значимо чаще имели спиралевидный тип сосудистого рисунка в 69,2%, а спикулообразный только в 26,9%.

Таблица 8 – Распределение степеней злокачественности Grade инвазивного рака молочной железы в зависимости от типа сосудистого рисунка по данным контрастно усиленного ультразвукового исследования

Паттерн контрастирования	Степень злокачественности G									Всего		
	G1			G2			G3			n	%	95% ДИ
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Спикулообразный	6	75,0 (3)	40,9-92,9	21	77,8 (3)	59,2-89,4	7	26,9 (1,2)	13,7-46,1	34	55,7	43,3-67,5
Спиралевидный	2	25,0 (3)	7,1-59,1	4	14,8 (3)	5,9-32,5	18	69,2 (1,2)	50,0-83,5	24	39,3	28,1-51,9
Кольцевидный	0	0,0	0,0-32,4	1	3,7	0,7-18,3	1	3,8	0,7-18,9	2	3,3	0,9-11,2
Изоконтрастный	0	0,0	0,0-32,4	1	3,7	0,7-18,3	0	0,0	0,0-12,9	1	1,6	0,3-8,7
Итого	8	100,0		27	100,0		26	100,0		61	100,0	

Примечание. В скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при  $p < 0,05$ .

Одновременно, полученные аналитические данные показали, что инвазивный трижды негативный РМЖ с высоким индексом пролиферации Ki67 и высокой степенью злокачественности G3, имеющий неблагоприятный прогноз в 80,0% случаев имел спиралевидный тип сосудистого рисунка по данным КУЗИ. Инвазивный люминальный А РМЖ с низким индексом пролиферации Ki67 и низкой степенью злокачественности G1, имеющий благоприятный прогноз в 87,0% случаев демонстрировал спикурообразный тип сосудистого рисунка по данным КУЗИ.

В итоге, диагностическая эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы на основании разработанных критериев оценки составила: чувствительность = 94,7%; специфичность = 95,5%; точность = 95,3%; ПЦПР = 88,9%; ПЦОР = 98,0%, что коррелировало с данными Li C с соавт. (2018 г.), согласно которым чувствительность КУЗИ составляла 90,14%, специфичность 95,92%, точность 92,52%, и в среднем превышали показатели данные Qiao Hu с соавт. (2015 год.) на 10% с чувствительностью 86,4%, специфичностью 79,5%. Полученные нами результаты позволяют с высокой степенью достоверности использовать разработанные критерии.

### **Сравнительная оценка эффективности различных ультразвуковых режимов в ранней диагностике рака молочной железы**

Для сравнительного анализа диагностических возможностей различных ультразвуковых режимов 277 пациенткам одновременно проводилось исследование зоны интереса в В-режиме, режиме ЦДК, СЭГ и КУ.

Самые низкие показатели диагностической эффективности продемонстрировали В-режим и ЦДК – чувствительность = 77,6%; специфичность = 51,7%; точность = 58,8%; ПЦПР = 37,8%; ПЦОР = 86,0%. При добавлении соноэластографии эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования повышалась до следующих значений: чувствительность = 85,5% (+7,9%); специфичность = 84,6% (+32,9%); точность = 84,8% (+32,9%); ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 93,9%.

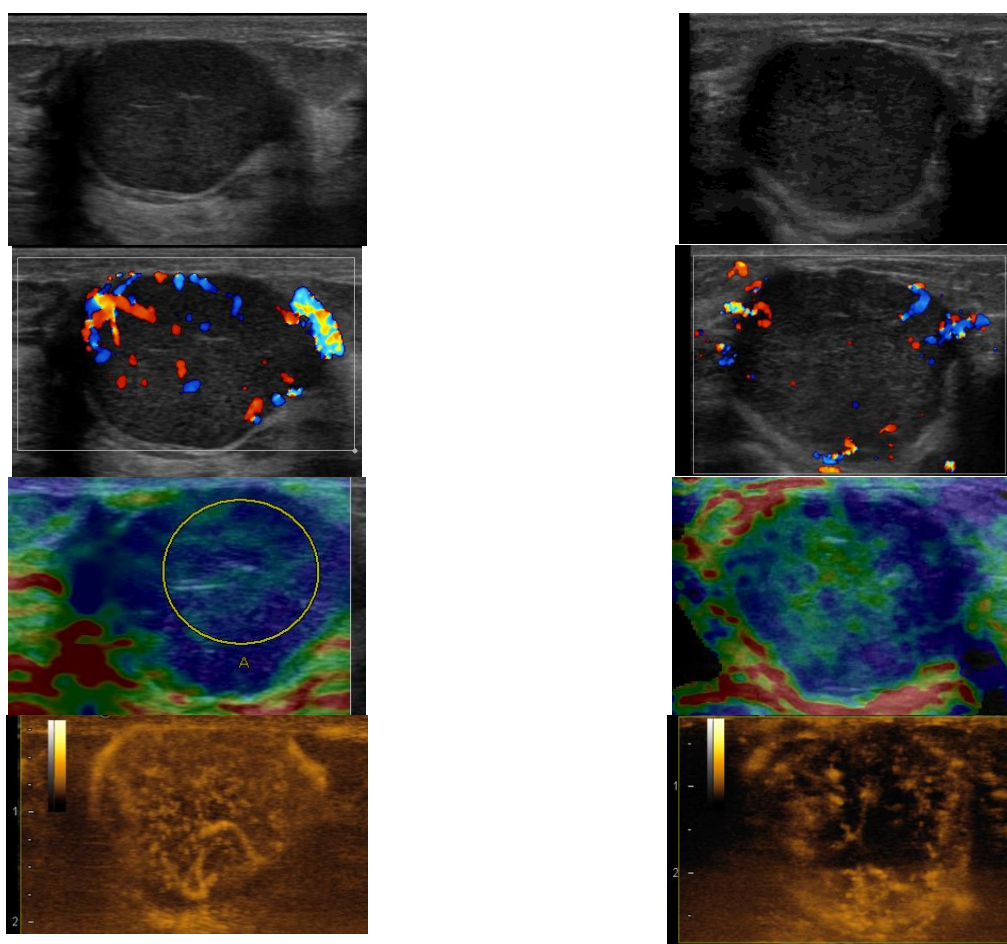
При расширении ультразвукового протокола контрастным усилением отмечалось повышение общей диагностической эффективности до следующих значений: чувствительность до 94,7% (В режим +17,1%; СЭГ +9,2%); специфичность 95,5% (В режим +43,8%; СЭГ +10,9%); точность 95,3% (В режим +36,5%; СЭГ +10,5%). Показатели чувствительности, специфичности и точности КУЗИ были статистически значимо выше В-режима, ЦДК и СЭГ ( $p < 0,05$ ).

Значимое различие эффективности нативного и контрастного УЗИ, вероятно, можно объяснить тем, что дифференциальная диагностика в В-режиме основана на различии акустических свойств и структурных характеристик образований, а контрастное усиление позволяет определить различия в их васкуляризации и сосудистой архитектоники. Режим ЦДК не позволяет визуализировать микрососуды с медленным кровотоком и поэтому значимо уступает в эффективности КУЗИ.



КУЗИ, с использованием качественных и количественных критериев позволяет поставить правильный диагноз в случае неполных либо неверно интерпретированных данных В-режима, ЦДК и СЭГ. Клиническое наблюдение (Рисунок 6) наглядно демонстрирует, что доброкачественное и злокачественное образования в В-режиме, режиме ЦДК и СЭГ в некоторых случаях могут иметь одинаковые характеристики, а в режиме контрастного усиления характеризоваться принципиально разными типами сосудистого рисунка, что позволяет поставить правильный диагноз.

На основании полученных результатов, нами была разработана алгоритмическая модель постановки диагноза по данным мультипараметрического ультразвукового исследования, эффективность которой составила: чувствительность – 90,9%; специфичность – 96,5%; точность – 94,9%; ПЦПР – 88,5%; ПЦОР – 96,4% (Рисунок 7).



а – образование: в В-режиме имеет четкий контур, в режиме ЦДК гиперваскулярный кровоток; в режиме СЭГ картируется 4 эластотипом; при КУ определяется древовидный паттерн контрастирования  
ГЗ: тубулярная аденома;

б – образование: в В-режиме имеет четкий контур, в режиме ЦДК гиперваскулярный кровоток; в режиме СЭГ картируется 3-4 эластотипом; при КУ определяется спиралевидный паттерн контрастирования  
ГЗ: нейроэндокринный РМЖ.

Рисунок 6 – Клиническое наблюдение: Мультипараметрическая ультразвуковая картина доброкачественного и злокачественного образований молочной железы с одинаковыми структурными характеристиками и различными паттернами контрастирования

В целом, проведенный анализ эффективности мультипараметрического УЗИ обследования молочных желез определил показания к КУЗИ, выделил его как наиболее информативный лучевой метод выявления и дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы, в том числе относящихся к категории BI-RADS-3, 4, 5, а также определения молекулярного подтипа РМЖ с высокой степенью достоверности.



\*пат. - паттерн контрастирования; \*ЛФ – локализованный фиброаденоматоз;  
\* ФА – фиброаденома; \* ЦАП – цистаденопапиллома; \* Cr – рак.

Рисунок 7 – Блок-схема принятия диагностического решения при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании образований молочной железы

### Сравнительный анализ эффективности различных методов визуализации в ранней диагностике рака молочной железы

Для решения поставленных задач был проведен сравнительный анализ возможностей различных лучевых методов в ранней диагностике РМЖ, на основании которого разрабатывалась алгоритмическая модель принятия решения.

С этой целью были определены основные показатели диагностической эффективности:

Для МГ – чувствительность 65,1%; специфичность – 70,9%; точность – 68,9%. ПЦПР = 54,9%; ПЦОР = 78,9%.

Для МРТ с ДКУ – чувствительность – 91,8%; специфичность – 85,8%; точность – 87,5%; ПЦПР – 71,4%; ПЦОР – 96,4%.

Для АУЗИ – чувствительность – 86,6%; специфичность – 97,6%; точность – 95,9%; ПЦПР – 86,6%; ПЦОР – 97,6%.

Следующий этап работы включал сравнение эффективности мультипараметрического УЗИ с контрастным усилением с МГ, МРТ и АУЗИ. С

этой целью был произведен ROC анализ, при котором графические признаки ROC-кривой КУЗИ, расположенной ближе к левому верхнему углу координатной сетки, что подтверждает ее наибольшую диагностическую значимость, были сопоставимы с МРТ и АУЗИ и значимо превышали УЗИ в В-режиме, МГ и СЭГ. С этой целью произведен ROC анализ (Таблица 9, рисунок 8).

Таблица 9 – Показатели эффективности УЗИ, СЭГ, КУЗИ, МГ, МРТ, АУЗИ в диагностике заболеваний молочной железы

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Показатель площади под кривой (AUC)	Качество метода
УЗИ	77,6% (n=277)	51,7% (n=277)	58,8% (n=277)	AUC = 0,647 ДИ 0,682–0,814	Среднее Poor test
СЭГ	87,0% (n=277)	79,5% (n=277)	81,6% (n=277)	AUC = 0,836 ДИ 0,816–0,928	Очень хорошее Good test
КУЗИ	94,7% (n=277)	95,5% (n=277)	81,6% (n=277)	AUC = 0,952 ДИ 0,933–0,993	Отличное Excellent test
МГ	65,1% (n=122)	70,9% (n=122)	68,9% (n=122)	AUC = 0,680 ДИ 0,659–0,762	Среднее Poor test
МРТ	91,8% (n=176)	85,8% (n=176)	87,5% (n=176)	AUC = 0,912 ДИ 0,863–0,972	Отличное Excellent test
АУЗИ	86,6% (n=543)	97,6% (n=543)	95,9% (n=543)	AUC = 0,921 ДИ 0,919–1,0	Отличное Excellent test

\* Качество метода оценивалось при помощи экспертной шкалы для значений AUC: интервал AUC 0,9-1,0 – отличное; интервал AUC 0,8-0,9 – очень хорошее; интервал AUC 0,7-0,8 – хорошее; интервал AUC 0,6-0,7 – среднее.

Среднюю диагностическую эффективность (AUC от 0,60 до 0,70) показали УЗИ в В-режиме (AUC = 0,6469) и МГ (AUC = 0,6800), что обусловлено их ограничениями, в частности, для МГ – высокая МП у женщин в репродуктивном возрасте и при мастопатии в менопаузе. Для УЗИ сложность в диагностике РМЖ с экспансивным типом роста, симулирующим доброкачественный рост, и напротив – локализованный фиброаденоматоз, локальный фиброз и воспалительный инфильтрат, которые по своим характеристикам в В-режиме могут быть похожи на РМЖ с инфильтративным типом роста. Также при УЗИ ограничена визуализация зон микрокальцинатов и участков нарушения архитектоники ткани молочной железы, которые могут встречаться при внутрипротоковых формах РМЖ.

Полученные результаты определяли необходимость комплексного использования МГ и УЗ В-режиме для оценки всех структурных элементов молочной железы.

Высокую эффективность (AUC от 0,80 до 0,90) продемонстрировала СЭГ (AUC = 0,8363), статистически значимо превышая эффективность УЗИ,

МГ (доверительные интервалы не перекрывались ( $p < 0,05$ ). Это обусловлено наличием дополнительной возможности за счет отображения жестких и эластичных участков, позволяющей дифференцировать природу заболеваний. Наш опыт клинической работы показал особую важность данного критерия при дифференциальной диагностике локализованного фиброаденоматоза и рака молочной железы с инфильтративным типом роста.

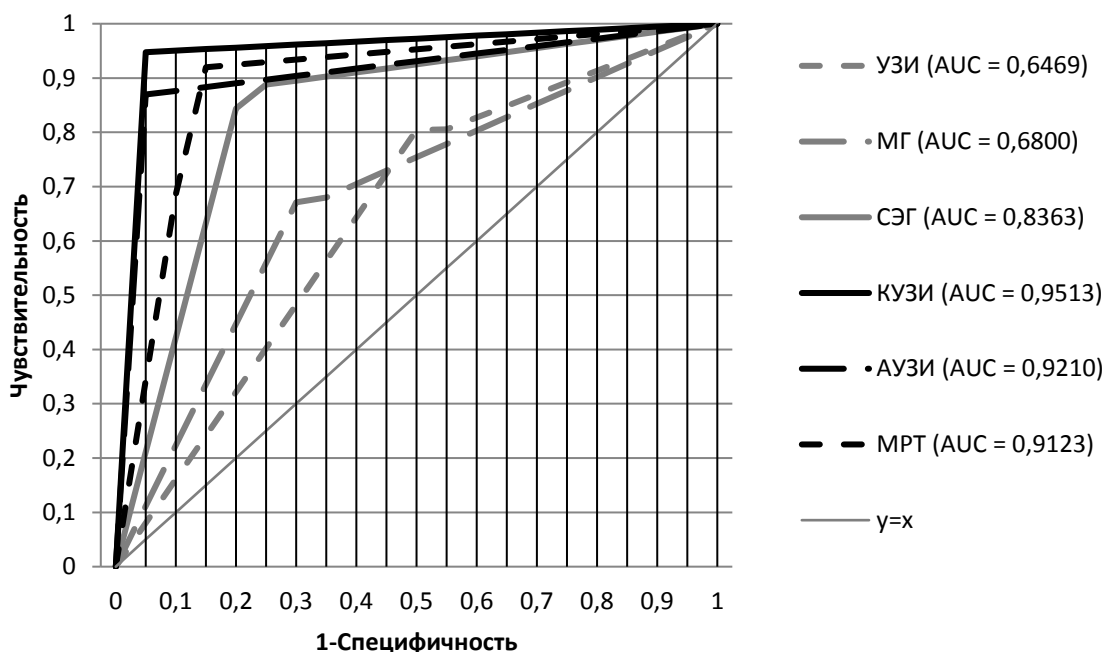


Рисунок 8 – Сравнительный анализ ROC-кривых методов лучевой диагностики в онкомамологии

Отличную эффективность, превышающую  $AUC > 0,90$ , в нашем исследовании демонстрировало КУЗИ, МРТ и АУЗИ.

Диагностическая эффективность КУЗИ ( $AUC = 0,9513$ ) статистически значимо превышала остальные ультразвуковые режимы В-режим и СЭГ, а также МГ, так как доверительные интервалы не перекрывались ( $p < 0,05$ ). Согласно нашим исследованиям, особое достоинство КУЗИ - в повышении диагностической эффективности за счет визуализации различий сосудистого рисунка при заболеваниях молочной железы различной природы, даже в случаях злокачественных образований с экспансивным типом роста (с четким контуром) и при наличии участков нарушения архитектоники, скопления микрокальцинатов в ткани молочной железы.

АУЗИ в данном исследовании показала отличную диагностическую эффективность ( $AUC = 0,9210$ ), значимо превышающую «ручное» УЗИ в В-режиме и МГ. Статистически значимых различий между эффективностью СЭГ и АУЗИ выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались. В данном исследовании АУЗИ показала эквивалентную МРТ и КУЗИ диагностическую эффективность. В сравнении с МГ и УЗИ в ручном режиме сканирования – АУЗИ обладает наибольшей способностью выявлять дополнительные опухолевые фокусы и множественные доброкачественные образования, при этом более точно оценивать их пространственное расположение и размеры.

МРТ с ДКУ по своей эффективности ( $AUC = 0,9123$ ) статистически значимо превышает МГ и УЗИ в В-режиме, так как доверительные интервалы не перекрывались ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий между эффективностью СЭГ и МРТ выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались и, как упоминалось, эффективность МРТ эквивалентна эффективности КУЗИ и АУЗИ.

Следующим этапом работы был проведен анализ наиболее эффективной комбинации методов лучевой диагностики для разработки диагностических алгоритмов у женщин до 40 лет и старше. В анализ были включены женщины, которым выполнялся весь комплекс исследований: МГ, АУЗИ, мультипараметрическое УЗИ с соноэластографией и КУ, МРТ.

Независимо от возраста наиболее эффективна комбинация методов МГ-АУЗИ (Ч – 87,65%; С – 92,3%; Т – 90,5%); СЭГ-АУЗИ (Ч – 93,3%; С – 93,3%; Т – 94,1%) и МРТ-АУЗИ (Ч – 100,0%; С – 90,0%; Т – 91,7%).

Заключительным этапом сравнительного анализа возможностей разных методов лучевой диагностики по отдельности и в комплексе явилось определение показателя ценности методов, включающей, такие критерии как, диагностическая эффективность (чувствительность, специфичность и точность метода), себестоимость, доступность и безопасность. Показатель ценности метода рассчитывался математическим методом последовательных уступок.

В результате проведенных расчетов, оптимальному методу лучевой диагностики, с высокими показателями диагностической эффективности при низкой себестоимости, низкой временной затратности, высокой безопасности и доступности соответствует СЭГ.

Таким образом, в целях оптимизации диагностики РМЖ алгоритм онкомаммоскрининга общепринято начинается с МГ, которая является безальтернативной и обязательной при обследовании женщин старше 40 лет. Однако, метод имеет ограничения при высокой МП. Для повышения общей эффективности ее следует комбинировать с СЭГ. Если комбинация данных методов не дает исчерпывающих результатов, то следующим этапом следует включать высокоэффективные, но дорогостоящие, времязатратные и малодоступные методы диагностики МРТ, АУЗИ или КУЗИ. Полученные результаты касались оптимизации ранней диагностики РМЖ.

### **Результаты ультразвукового исследования с контрастным усилением для визуализации сигнальных лимфатических узлов**

Противоречивость литературных данных об эффективности технологий поиска СЛУ при помощи КУЗИ и субареолярного введения микропузырьковых контрастных веществ (МКВ) определила необходимость усовершенствования методики исследования с учетом потребностей современной клиники.

Данное исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с октября по декабрь 2018 года, включало 30 пациенток в возрасте от 32 лет до 71 года с весом в пределах от 51 до 110 кг ( $71,7 \pm 15,7$ ) с клинической стадией РМЖ  $T_{1-2}N_0M_0$ , которым была

показана БСЛУ. К критериям исключения относились: воспалительный РМЖ, предшествующая операция в ипсилатеральной подмышечной области, морфологически подтвержденное метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов, а также больные, получавшие неоадьювантную терапию.

В качестве контрольного метода всем пациенткам за день до операции была выполнена радионуклидная визуализация ЛУ с помощью внутритропухолового введения коллоидного РФП.

Впервые в РФ нами оптимизирована методика субареолярного введения МКВ у больных с ранней стадией РМЖ, позволившая визуализировать ЛУ в 90,0% случаев. Отток МКВ по лимфатическим сосудам от места введения контрастного вещества визуализировался в 100% случаях.

Маркировка зоны предполагаемого СЛУ совпала у 25 пациенток (83,3%), у 2-х пациенток визуализируемые с помощью МКВ СЛУ не показали повышенный счет импульсов при измерении гамма-щупом, что было расценено как расхождение с данными радионуклидного метода. К выявленным ограничениям данной методики относилась плохая визуализация ЛУ у пациенток в менопаузе и с избыточной массой тела.

В итоге, общая чувствительность определения СЛУ с помощью субареолярного введения МКВ составила 83,3% (25 / 30 пациенток), что совпадало с результатами Sever A. с соавт. (2009, 2010, 2011), по данным которых чувствительность КУЗИ в поиске СЛУ составляла 89%.

Очевидным преимуществом эхоконтрастного метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал (Sever A. с соавт., 2009-2011 гг.), простота выполнения, мобильность процедуры, которая может проводиться до и во время операции (Сох К. с соавт., 2019), доступность ультразвуковых сканеров большинству ЛПУ, минимальный расход контрастного вещества 0,5 мл, позволяющий экономично использовать флакон 5 мл для обследования 10-ти пациенток.

### **Результаты оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы по данным ультразвукового исследования с соноэластографией и контрастным усилением**

Согласно литературным данным для оценки эффективности НХТ местно-распространенного РМЖ были изучены возможности КУЗИ, МГ, УЗИ, МРТ (Corcioni V. с соавт., 2008; Zhang Q. с соавт., 2017; Kim с соавт., 2018) и высказано мнение о возможной взаимозаменяемости методов МРТ и КУЗИ.

Для определения эффективности различных УЗ режимов, включая СЭГ и КУ в предсказании полного лечебного патоморфоза в соответствии с системой Miller and Payne в ходе исследования были проанализированы данные мультипараметрического УЗИ 43 пациенток на фоне проведения НХТ по схемам: FAC; AC; доцетаксел+карбоплатин в комбинации с анти – HER 2 таргетной терапией препаратом трастузумаб; паклитаксел+карбоплатин; AC + паклитаксел в комбинации с анти – HER 2 таргетной терапией.

Результаты ИГХ анализа показали следующее распределение молекулярных подтипов рака молочной железы: Люминальный А – 3 (7%), Люминальный В – 25 (58%), Her2/neu – 9 (21%) и трижды негативный – 6 (14%).

Результаты патоморфологического исследования ложа опухоли после НХТ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение степеней и классов патоморфологических ответов у больных после проведения НХТ

Патоморфологический ответ по системе Miller & Payne	n	%
1 степень	7	16,3
2 степень	4	9,3
3 степень	16	37,2
4 степень	6	13,9
5 степень	10	23,3
Итого	43	100

В настоящем исследовании 5 степень патоморфологического регресса по Miller and Payne, отображающая полный патоморфологический регресс с полным исчезновением опухолевых клеток в ложе, определялась у 10 из 43 пациенток. Из них, по данным нативного УЗИ в В-режиме только у 5-ти – удалось предугадать полный патоморфологический регресс по динамике уменьшения размеров первичной опухоли. В данном случае за остаточную опухолевую ткань, возможно, были приняты участки фиброза и жировой дегенерации, которые сформировались под воздействием НХТ на опухолевую ткань.

При помощи СЭГ удалось предугадать полный патоморфологический регресс первичной опухоли по динамике уменьшения показателей жесткости до 2 эластотипа у 9-ти.

При КУЗИ удалось предугадать полный патоморфологический регресс первичной опухоли по исчезновению контрастного усиления в проекции опухоли во всех 10-ти случаях.

Впервые в РФ была определена эффективность КУЗИ в предсказании полного лечебного патоморфоза по определению аконтрастного паттерна и снижению показателей ПИ до 0 значений, которая составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 87,9%; точность – 90,7%; ПЦПР – 71,4%; ПЦОР – 100,0%, что превысило показатели Jia с соавт. (2018 г.), где чувствительность была 87%, специфичность – 84%.

В таблице 11 представлены показатели В-режима, СЭГ и КУЗИ в оценке эффективности НХТ рака молочной железы.

Таблица 11 – Показатели эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ в оценке эффективности НХТ рака молочной железы.

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
В-режим <sup>(1)</sup>	50,0 <sup>(3)</sup> [23,6; 71,3]	97,0 <sup>(2)</sup> [84,6; 99,8]	86,0 [71,3; 94,2]	83,3 [36,4; 99,12]	86,5 [72,0; 94,9]
СЭГ <sup>(2)</sup>	90,0 [59,5; 98,2]	69,7 <sup>(1)</sup> [52,6; 82,6]	74,4 [59,7; 85,07]	47,4 [27,3; 68,2]	95,8 [79,7; 99,2]
КУЗИ <sup>(3)</sup>	100,0 <sup>(2)</sup> [72,2; 100,0]	87,9 [72,6; 95,2]	90,7 [78,4; 96,3]	71,4 [45,3; 88,3]	100,0 [85,6; 100,0]

Примечание. В круглых скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при  $p < 0,05$ . Пример: <sup>(2)</sup> – в сторону увеличения; <sup>(1)</sup> – в сторону уменьшения.

Из таблицы 10 следует, что чувствительность КУЗИ в оценке эффективности НХТ местно-распространенного рака молочной железы статистически значимо превышала показатели чувствительности В-режима, так как доверительные интервалы не перекрывались ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели диагностической эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ сопоставимы, так как доверительные интервалы перекрывались ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, мультипараметрическое использование ультразвуковых режимов (В-режим, СЭГ и КУЗИ) обеспечило общую высокую диагностическую эффективность.

Полное отсутствие визуализации первичной опухоли после НХТ явилось достоверным показателем полного ответа. Вместе с тем, визуализация остаточной ткани в В-режиме при отсутствии жестких участков в режиме СЭГ и контрастного усиления в режиме контрастной гармоник также свидетельствовало о полном ответе на НХТ.

### **Эффективность ультразвукового исследования с соноэластографией и контрастным усилением в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений ткани молочной железы после проведения комбинированного лечения**

Реактивные изменения ткани молочной железы в виде гранулем, участков фиброза, лимфокист в стадии организации зачастую имеют многоликие неспецифические визуальные проявления, сходные с картиной локального рецидива, что крайне затрудняет их дифференциальную диагностику. Обзор имеющейся литературы показал отсутствие публикаций на данную тему.

Для оценки дифференциально-диагностической эффективности КУЗИ и МРТ нами был проведен сравнительный анализ результатов обследования 134 пациенток, 70 из которых произведено КУЗИ, 64 - МРТ (таблица 12).



Таблица 12 – Характеристика обследованных КУЗИ и МРТ

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования ( $\leq 15$ мм)		Пальпируемые образования ( $> 15$ мм)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Группа КУЗИ						
Число больных	52		18		70	
Средний возраст, лет ( $M \pm \sigma$ )	53,4 $\pm$ 11,3		46,7 $\pm$ 11,0		51,7 $\pm$ 11,5	
Репродуктивный период	19	35,3	9	50,0	27	39,1
Менопауза	33	64,7	9	50,0	42	60,8
Группа МРТ						
Число больных	34		30		64	
Средний возраст, лет ( $M \pm \sigma$ )	51,6 $\pm$ 10,2		47,6 $\pm$ 10,5		49,7 $\pm$ 10,5	
Репродуктивный период	19	55,9	19	63,3	38	59,4
Менопауза	15	44,1	11	36,7	26	40,6

Распределение новообразований в зависимости от гистологического заключения и метода обследования представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Выявленные заболевания в группах КУЗИ и МРТ

Нозологическая форма заболевания	КУЗИ		МРТ	
	n	%	n	%
Фиброз	23	32,9	13	20,3
Лимфатическая киста	7	10,0	6	9,4
Гиперплазированный лимфоузел	1	1,4	-	-
Воспалительные изменения	2	2,9	2	3,1
Локальный фиброаденоматоз	2	2,9	12	18,8
Гранулема	12	17,1	12	18,8
Склерозирующий аденоз	1	1,4	6	9,4
Рецидив РМЖ	22	31,4	13	20,3
Всего	70	100,0	64	100,0

Задачей данного раздела было сопоставление показателей диагностической эффективности СЭГ и КУЗИ в дифференциальной

диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы. Результаты расчетов представлены в таблице 14.

Таблица 14– Показатели эффективности различных ультразвуковых режимов в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
СЭГ <sup>(1)</sup>	95,5 [78,2; 99,2] (n = 70)	47,9 <sup>(2)</sup> [34,5; 61,7] (n = 70)	62,9 <sup>(2)</sup> [51,1; 73,2] (n = 70)	45,7 [32,1; 60,8] (n = 70)	95,8 [79,7; 99,8] (n = 70)
КУЗИ <sup>(2)</sup>	95,5 [78,2; 99,2] (n = 70)	83,3 <sup>(1)</sup> [70,4; 91,3] (n = 70)	87,1 <sup>(1)</sup> [77,3; 93,1] (n = 70)	72,4 [54,3; 85,3] (n = 70)	97,4 [87,4; 99,6] (n = 70)

Примечание. В круглых скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при  $p < 0,05$ . Пример: <sup>(2)</sup> – в сторону увеличения; <sup>(1)</sup> – в сторону уменьшения.

Показатели диагностической эффективности КУЗИ, такие как специфичность и точность, значительно превышали аналогичные показатели эффективности СЭГ, так как их доверительные интервалы не перекрываются ( $p < 0,05$ ). Данное исследование показало, что применение контрастного усиления в комплексной ультразвуковой диагностике значительно превышает эффективность СЭГ, а именно, специфичность на 35,4% и точность на 24,2%. Значимых различий между такими показателями диагностической эффективностью как чувствительность, ПЦПР и ПЦОР выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались.

Такое различие в показателях диагностической эффективности СЭГ и КУЗИ в пользу последнего, возможно, объясняется тем фактом, что большинство реактивных изменений ткани молочной железы, таких как рубцовые изменения и гранулемы в области послеоперационного шва, имеют высокие показатели жесткости за счет наличия фиброзной ткани. При использовании контрастного усиления фиброзная ткань аконтрастна или изоконтрастна по отношению к окружающей ткани молочной железы, в отличие от рецидива РМЖ, который в большинстве случаев является гиперконтрастным и характеризуется спикурообразным паттерном контрастирования.

Так как сравнение эффективности КУЗИ и МРТ производилось на основании анализа данных разных групп пациентов, из группы КУЗИ подбирались соответствующие им пары из группы МРТ.

Для подбора пар наблюдений был использован метод псевдорандомизации (PSM – «propensity score matching»). Применялся следующий вариант данного метода: к наблюдению одной из групп подбиралась пара из другой группы – наблюдение с наиболее близким значением параметра PS, которое укладывалось в пределы заданного числового отрезка (так называемого «калипера»). Результаты балансировки характеристик наблюдений между группами представлены на рисунке 9.

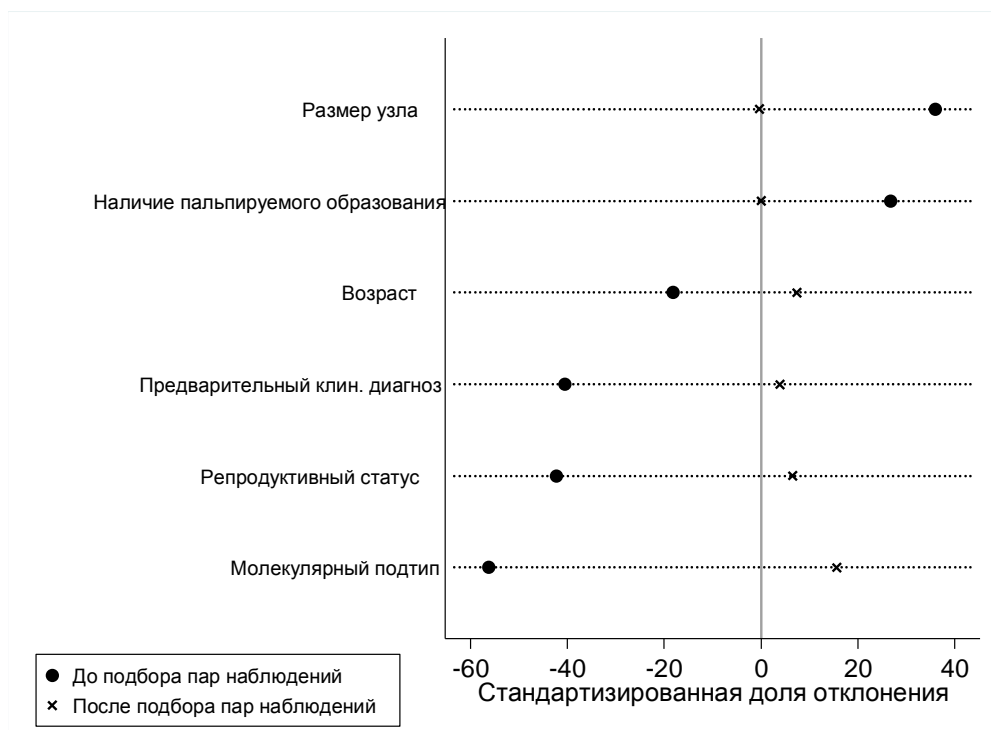


Рисунок 9 – Результат балансировки характеристик наблюдений между группами с использованием метода PSM.

Как видно из рисунка 9, степень уменьшения стандартизированной доли отклонения, отражающей дисбаланс характеристик наблюдений между группами, после использования метода подбора пар уменьшилась и в результате использования метода PSM удалось добиться максимально возможного в данном наборе переменных баланса характеристик между группами. Далее были проведены расчеты диагностических показателей на исходной выборке пациентов и на выборке, полученной после подбора пар после применения псевдорандомизации (таблицы 15 и 16).

Таблица 15 – Оценка показателей диагностической эффективности КУЗИ

Характеристика	До подбора пар (n = 70)		После подбора пар (n = 31)	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
Чувствительность	95,5%	78,2%-99,2%	<b>85,7%</b>	<b>48,7%-97,4%</b>
Специфичность	83,3%	70,4%-91,3%	<b>83,3%</b>	<b>64,1%-93,3%</b>
ПЦПР	72,4%	54,3%-85,3%	<b>60,0%</b>	<b>31,3%-83,2%</b>
ПЦОР	97,4%	87,4%-99,6%	<b>95,2%</b>	<b>77,3%-99,2%</b>
Точность	87,1%	77,3%-93,1%	<b>83,9%</b>	<b>67,4%-92,9%</b>

Таблица 16 – Оценка показателей диагностической эффективности МРТ

Характеристика	До подбора пар (n = 64)		После подбора пар (n = 31)	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
Чувствительность	100,0%	77,2%-100%	<b>100,0%</b>	<b>67,6%-100,0%</b>
Специфичность	80,4%	67,5%-89,0%	<b>69,6%</b>	<b>49,1%-84,4%</b>
ПЦПР	56,5%	36,8%-74,4%	<b>53,3%</b>	<b>30,1%-75,2%</b>
ПЦОР	100,0%	91,4%-100,0%	<b>100,0%</b>	<b>80,6%-100,0%</b>
Точность	84,4%	73,6%-91,3%	<b>77,4%</b>	<b>60,2%-88,6%</b>

Выделенные жирным шрифтом значения соответствуют тем, что были получены в результате расчетов после проведения псевдорандомизации и последующей логистической регрессии.

Некоторые показатели снизились, а доверительные интервалы расширились (так как объем выборки уменьшился более чем вдвое).

Перекрытие 95% ДИ при сравнении данных двух методов также свидетельствует в пользу отсутствия различий между их эффективностью.

Таким образом, впервые проведенный сравнительный анализ диагностической эффективности КУЗИ и МРТ показал, что ни один из методов не имел преимуществ перед другим в отношении точности определения природы заболевания. КУЗИ и МРТ продемонстрировали высокую эквивалентную эффективность в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений молочной железе после лечения РМЖ.

В итоге настоящее исследование позволило сделать вывод о высоком диагностическом потенциале и конкурентоспособности КУЗИ не только в ранней диагностике рака молочной железы, но и в обнаружении сигнальных лимфатических узлов, оценки эффективности неoadъювантного лечения и в диагностике локального рецидива рака молочной железы.

## ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованная методика ультразвукового исследования с контрастным усилением, разработанная классификация паттернов, тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности  $\geq 5,5$  - позволяют проводить раннюю диагностику рака молочной железы с высокой эффективностью: Ч – 94,7%; С – 95,5%; Т – 95,3%.

2. Существует значимая сопряженность между сосудистым рисунком опухоли и молекулярным подтипом, индексом пролиферации и степенью злокачественности рака молочной железы ( $p < 0,05$ ). Прогностически неблагоприятные трижды негативные опухоли в 80,0% характеризуются спиралевидным паттерном сосудистого рисунка и только в 20% случаев спикулообразным, в отличие от благоприятного люминального А подтипа,

который в 87,0% характеризуется спиколообразным паттерном, а в 13% спиралевидным ( $p < 0,001$ ).

3. Диагностическая эффективность КУЗИ (Ч = 94,7%; С = 95,5%; Т = 95,3%) статистически значительно превышает эффективность В-режима, ЦДК (77,6%; С = 51,7%; Т = 58,8%) и СЭГ (85,5%; С = 84,6%; Т = 84,8%) в ранней диагностике РМЖ ( $p < 0,05$ ).

4. Диагностическая эффективность КУЗИ (Ч = 94,7%; С = 95,5%; Т = 95,3%) статистически значительно превышает эффективность МГ (Ч = 65,1%; С = 70,9%; Т = 68,9%), но сопоставима по эффективности с высокотехнологичными методами МРТ (Ч = 91,8%; С = 85,8%; Т = 87,5%) и АУЗИ (Ч = 86,6%; С = 97,6%; Т = 95,9%) в ранней диагностике рака молочной железы ( $p < 0,05$ ).

5. Использование микропузырьковых контрастных веществ в поиске сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы при субареолярном введении позволяет визуализировать лимфатические сосуды в 100% случаев, ипсилатеральные лимфатические узлы в 90%, с чувствительностью 83,3% (25 / 30 пациенток), с ограничениями визуализации у пациенток в менопаузе и с избыточной массой тела.

6. Диагностическая эффективность КУЗИ, основанная на отсутствии контрастирования опухоли, определении аконтрастного паттерна и снижении показателей пиковой интенсивности до 0 значений в предсказании полного лечебного патоморфоза составила: (Ч – 100,0%; С – 87,9%; Т – 90,7%) и значительно превышает В-режим (Ч – 50,0%; С – 97,0%; Т – 86,0%) и СЭГ (Ч – 90,0%; С – 69,7%; Т – 74,4%) ( $p < 0,05$ ).

7. КУЗИ имеет высокую эффективность (Ч = 95,5%; С = 83,3%; Т = 87,1%), сопоставимую с МРТ (Ч = 100,0%; С = 80,4%; Т = 84,4%) в дифференциальной диагностике реактивных изменений после комбинированного лечения рака молочной железы и локального рецидива со специфичностью, превышающую СЭГ (Ч – 95,5%; С – 47,9%; Т – 62,9%) на 35,4% и точность на 24,2% ( $p < 0,05$ ) и сопоставимые значения чувствительности.

8. Диагностическая эффективность алгоритмической модели постановки диагноза на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования составила: Ч – 90,9%; С – 96,5%; Т – 94,9%. Наибольшую эффективность у женщин независимо от возраста, в нашем исследовании показала комбинация методов СЭГ-АУЗИ (Ч – 93,3%; С – 93,3%; Т – 94,1%); МГ-АУЗИ (Ч – 87,65%; С – 92,3%; Т – 90,5%); и МРТ-АУЗИ (Ч – 100,0%; С – 90,0%; Т – 91,7%). При этом СЭГ обладает оптимальными значениями диагностической эффективности и ценности метода (стоимость, время исследования, вредность, доступность).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и контрастного усиления, ввиду своей легкодоступности, безопасности и высокой диагностической эффективности может являться

базовым методом обследования пациенток с категорией BI-RADS 3, поставленной по данным других методов диагностики, для решения вопроса о переводе в категорию BI-RADS 2 или 4.

2. В протокол мультипараметрического УЗИ необходимо включать клинические данные (наличие или отсутствие выделений из сосков, пальпируемого образования) и данные анамнеза (наличие или отсутствие факторов риска возникновения рака молочной железы). Наличие высокого риска развития рака молочной железы влияет не только на дальнейшую тактику наблюдения, но и в определенных случаях повышает категорию BI-RADS.

3. При подозрении на рак молочной железы ультразвуковое исследование молочных желез рекомендуется проводить комплексно с учетом данных серошкального режима, цветового доплеровского картирования, эластографии и контрастного усиления с использованием 2,5 мл микропузырькового контрастного вещества.

4. Для визуализации ипсилатеральных лимфатических узлов, при планировании БСЛУ, можно использовать субареолярное введение МКВ у пациенток репродуктивного возраста с начальными стадиями рака молочной железы

5. Целесообразно использовать мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением эластографии и контрастного усиления в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с оценкой следующих параметров: размер, эластотип, коэффициент жесткости, паттерн контрастирования, тип кинетической кривой, значение пиковой интенсивности.

6. У пациенток после комбинированного лечения по поводу РМЖ целесообразно использовать мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением эластографии и контрастного усиления в дифференциальной диагностике реактивных изменений ткани молочной железы и локального рецидива рака молочной железы с оценкой следующих параметров: эластотип, коэффициент жесткости, паттерн контрастирования, тип кинетической кривой, значение пиковой интенсивности.

7. В сложных диагностических ситуациях у пациенток с рентген плотной молочной железой для повышения эффективности ранней диагностики рака молочной железы рекомендуется комбинированное использование методов медицинской визуализации (МГ и мультипараметрического УЗИ; МРТ и АБУС).

### **Перспективы разработки темы**

Полученные в ходе настоящего исследования результаты открывают перспективы для развития новых научных направлений в междисциплинарном формате, связанных с оптимизацией алгоритмов ранней диагностики и мониторинга лечения рака молочной железы:

– развитие нового направления – радиогеномики, где более целенаправленно формировать радиогеномные карты рака молочной железы, отражающие корреляцию множества признаков медицинской визуализации многоликих проявлений рака с экспрессией генов, специфичных для разных

молекулярных подтипов опухоли;

- сравнительный анализ эффективности методов лучевой диагностики с контрастным усилением в ранней диагностике рака молочной железы, а именно КУЗИ, МРТ и контрастной двуэнергетической спектральной маммографией (CESM);

– изучение перспектив использования технологий искусственного интеллекта для решения вопросов уточненной диагностики и оценки эффективности НХТ;

– разработка методики маркировки ипсилатеральных лимфатических узлов с помощью КУЗИ при субареолярном введении микропузырькового эхоконтраста для планирования биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток с клинической стадией рака молочной железы T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>;

– изучение эффективности КУЗИ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов без эхографических признаков нарушения экоструктуры для исключения микрометастазов.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

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

2. **Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Мищенко А.В., Семиглазов В.В.** Дифференциальная ультразвуковая и соноэластографическая диагностика долькового рака молочной железы // *Ученые записки СпбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2013. – Том XX, № 2. – С. 45-49.

3. **Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V., Semiglazova T.Yu., Klimenko V.V.** / Using compression sonoelastography to monitor neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. // *Radiological Society of North America, December 1<sup>th</sup> – 6<sup>th</sup> 2013, Chicago, US.*

4. **Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Костромина Е.В., Зайцев А.Н., Табагуа Т.Т.** Ультразвуковая и соноэластографическая диагностика рака молочной железы // *Тезисы «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику».* – 2013. – Том 1. – с. 264.

5. **Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Чубенко В.А., Криворотько П.В., Иванов В.Г., Туркевич Е.А., Иванцов А.О., Новиков С.Н., Семиглазов В.В., Донских Р.В., Моисеенко В.Ф., Бусько Е.А., Брянцева Ж.В., Осипов М.А., Гершанович М.Л., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф.** Маркеры эффективности предоперационной таксаносодержащей химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы // *Вопросы онкологии.* - 2013 - Том 59, № 3 – С. 363-367.

6. **Мищенко А.В., Семенов И.И., Бусько Е.А., Зайцев А.Н.** К лучевой симптоматике редких форм опухолей молочной железы // *Тезисы «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику».* – 2013. – Том 1. – С. 307-308.

7. **Табагуа Т.Т., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Воротников В.В.** Клинико-морфологические особенности и лечение долькового рака молочной железы // *Вопросы онкологии.* – 2013. – № 3. – С. 386-389.

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

9. **Табагуа Т.Т., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю.** Инвазивный дольковый рак молочной железы – клиника и лечение. // *Тезисы «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику».* – 2013. – Том 1. – С. 334-335.

10. Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Клименко В.В. Соноэластографические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // Тезисы «Конгресс Российской ассоциации радиологов». – М., 7-9 ноября 2013.

11. Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Комяхов А.В., Мищенко А.М., Семиглазов В.В. Изменение соноэластографических показателей жесткости как критерий оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 62-67.

12. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Комяхов А.В. Возможности цветного доплеровского картирования в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // Материалы Невского радиологического форума: Тезисы докладов. – Санкт-Петербург, 2014. – С 76.

13. Busko E., Mishchenko A., Semiglazov V. / Cutoff value of Sonoelastography Strain-Ratio for differentiation between benign and malignant breast lesions // ECR-2013 C-0045 European Congress of Radiology, March 6<sup>th</sup> – 10<sup>th</sup> 2014, Vienna, Austria DOI:10.1594/ecr2013/C-0045

14. Комяхов А.В., Бусько Е.А., Панайотти Л.Л. Использование МРТ и УЗИ в оценке эффекта неoadъювантного лечения у больных раком молочной железы // Сборник тезисов LXXV научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» СПб.: Издательство СПбГМУ. – 2014. – С.142.

15. Busko E., Semiglazova T., Mishchenko A., Semiglazov V., Klimenko V. / Color Doppler Sonography in Assessment of the Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer; // ECR 2014 / C-0683 European Congress of Radiology, March 6<sup>th</sup> – 10<sup>th</sup> 2014, Vienna, Austria. DOI:10.1594/ecr2014/C-0683

16. Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В., Семиглазов В.В., Филатова Л.В., Клименко В.В., Новиков С.Н., Бусько Е.А., Ульрих Е.А., Донских Р.В., Иванов В.Г., Рязанкина А.А., Карицкий А.П., Брянцева Ж.В., Комяхов А.В., Осипов М.В., Рогачев М.В., Имянитов Е.Н., Беляев А.М. Неoadъювантное системное лечение рака молочной железы / Учебное пособие. – Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России, 2014. – 35 с.

17. Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Комяхов А.В., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Снижение жесткости и уменьшение степени васкуляризации опухоли – дополнительные критерии оценки неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы. // Материалы I Ежегодного конгресса Российского общества онкомамологов (РООМ). Современная диагностика и лечение Рака Молочной Железы. (Внедрение в практическую медицину современных клинических рекомендаций по лечению РМЖ): Тезисы докладов. – Сочи, сентябрь 2014 – С. 82.

18. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., Сафронова М.А., Бусько Е.А., Иванов Ю.В., Образцова Е.Е., Козакова О.П., Мамошин А.В. Рекомендации по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований / Практическое руководство. – Смоленск, ПНИЛ СГМА, 2014. – 20 с.

19. Семиглазов В.В., Клименко В.Н., Тришкин В.А., Гафтон Г.И., Шашкова Н.Г., Корхов В.В., Ергян С.М., Харитонов М.В., Семиглазова Т.Ю., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т.: под ред. Семиглазова В.В. Клиника, диагностика и лечение рака молочной железы: рекомендации для студентов VI курса. – СПб.: Учебное пособие. – Издательство СПбГМУ, 2014. – 60 с.

20. Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Применение соноэластографии и цветового доплеровского картирования в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы // Конгресс Российской ассоциации радиологов: Тезисы. – Москва, 6-8 ноября 2014.



21. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Черная А.В., Костромина Е.В., Семиглазова Т.Ю., Зайцев А.Н., Курганская И.Х., Рогачев М.В., Борсуков А.В., Сафронова М.А. Методические рекомендации по компрессионной соноэластографии молочной железы / Учебное пособие для врачей ультразвуковой диагностики. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2014. – 20 с.

22. Криворотько П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семенов И.И., Туркевич Е.А., Бусько Е.А., Донских Р.В., Брянцева Ж.В., Пискунов Е.А., Труфанова Е.С., Черная А.В. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 418-423.

23. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., Козакова О.П., Мамошин А.В., Смысленкова М.В., Васильева Ю.Н., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Бусько Е.А., Рахимжанова Р.И., Фазылова С.А. Тенденции развития компрессионной соноэластографии поверхностных органов и эндосонографии в рамках стандартизации методики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 2. – Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf>.

24. Busko E., Semiglazov V., Kostromina E., Chernaya A., Semiglazova T., Mishchenko A. / Breast cancer: Compression Sonoelastography for Assessment of Response to Neoadjuvant Chemotherapy; // ECR 2015 / C-0638 European Congress of Radiology, March 4<sup>th</sup> – 8<sup>th</sup> 2015, Vienna, Austria. DOI:10.1594/ecr2015/C-0638

25. Busko E., Semiglazov V., Mishchenko V., Semiglazova T. / Strain Elastography for Assessment of Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer; // Nevsky Radiological Forum, April 10 – 12, 2015, St-Petersburg, Russia.

26. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Комяхов А.В., Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Зайцев А.Н., Петрова А.С. Компрессионная эластография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациенток с местнораспространенным раком молочной железы / Сборник материалов III конгресса онкологов. Узбекистана 14-16 мая 2015 г. – Ташкент. – С. 195 - 196.

27. Трофимова Т.Н., Карлова Н.А., Мищенко А.В., Яковлева Е.К., Халиков А.Д., Румянцева И.В., Бойцова М.Г., Зорин Я.П., Митрофанов Н.А., Бусько Е.А., Крашенинникова Н.В., Трофимов Е.А.: под ред. Трофимовой Т.Н. Алгоритмы лучевой диагностики в системе обязательного медицинского страхования: методические рекомендации - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. – 138 с.

28. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Черная А.В., Мищенко А.В., Криворотько П.В., Зайцев А.Н. Применение соноэластографии в комплексной диагностике непальпируемых образований молочных желез // Белые Ночи-2015. 1-й Российский онкологический научно-практический форум с международным участием: Тезисы. – Санкт-Петербург, Июнь 8-10, 2015.

29. Петрова А.С., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Семиглазов В.В. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии больных раком молочной железы // Белые Ночи-2015. 1-й Российский онкологический научно-практический форум с международным участием: Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, Июнь 8-10, 2015. – С. 356.

30. Апанасевич В.И., Семиглазов В.В., Евсеева Е.В., Бусько Е.А., Кулик Л.А., Мордвинов Ю.П., Невожай В.И. Проект клинических рекомендаций РООМ по лучевой диагностике опухолей молочной железы // Материалы II Ежегодного конгресса Российского общества онкомамологов «Инновации в диагностике и лечении рака молочной железы». – 2015. – С. 8-21.

31. Зайцев А.Н., Атавина О.А., Бусько Е.А., Темерова А.Д., Никитина М.В. Лучевое дообследование при маммографическом выявлении известковых скоплений в молочной железе // Материалы II Ежегодного конгресса Российского общества онкомамологов «Инновации в диагностике и лечении рака молочной железы». – 2015. – С. 75-75.

32. Криворотько П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Бессонов А.А., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К., Воротников В.В., Николаев К.С., Труфанова Е.С., Гиголаева Л.П., Хаджиматова Ш.М., Белобородова К.А., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 4–8.

33. Ван Шу, Артемьева А. С., Бусько Е. А., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю. Проблемы диагностики и лечения филоидных опухолей молочной железы // Ученые записки СпбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – том XXIII, № 4. – С. 69-72.

34. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Палтуев Р.М., Петрова А.С., Комяхов А.В., Семиглазов В.Ф. Корреляция соноэластографических показателей жесткости со степенью патоморфологического регресса местно-распространенного рака молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Том 12, № 4. – С. 25-31.

35. Busko E., Semiglazov V., Mishchenko A. / Changes in Elastography Strain Ratio of Primary Breast Cancer as Criteria to Evaluate Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy; // European Congress of Radiology, March 2<sup>nd</sup> – 5<sup>th</sup> 2016, Vienna, Austria.

36. Petrova A., Komiakhov A., Chernaia A., Mishchenko A., Busko E. / Role of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluation of efficacy of neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast cancer/ ECR 2017 / C-0410 // European Congress of Radiology, March 2<sup>nd</sup> – 5<sup>th</sup> 2016, Vienna, Austria. DOI:10.1594/ecr2017/C-0410

37. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А., Баранник Е.А., Васильева Ю.Н., Морозова Т.Г., Ковалев А.В. [и др.]: под ред. Борсукова А.В. Рекомендации 2016 по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии / Практическое руководство. – Смоленск, ПНИЛ СГМА, 2016. – 36 с. (Рекомендовано «ФИРО» в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования по специальности)

38. Апанасевич В.И., Семиглазов В.В., Е.В. Евсеева, Е.А. Бусько, Л.А. Кулик, Ю.П. Мордвинов, В.И. Невожай. Клинические рекомендации РООМ по лучевой диагностике опухолей молочной железы / Глава в книге «Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы» – Изд. «АБВ-пресс». – 2016. – Стр. 103-130

39. Криворотько П.В, Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Семиглазова Т.Ю., Туркевич Е.А., Черная А.В., Бусько Е.А., Труфанова Е.С., Котова З.С. Роль маммосцинтиграфии в оценке эффективности неoadъювантного лечения рака молочной железы / Учебное пособие. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. – 2016. – 40 с.

40. Борсуков А.В., Амосов В.И., Баранник Е.А., Васильева Ю.Н., Данзанова Т.Ю., Дынник О.Б., Иванов Ю.В., Изранов В.А., Ковалёв А.В., Линская А.В., Мамошин А.В., Марусенко А.И., Морозова Т.Г., Бусько Е.А. Рекомендации 2017 по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии / Практическое руководство. – Смоленск, ПНИЛ СГМА, 2016. – 36 с. (Рекомендовано «ФИРО» в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования по специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика (уровень ординатуры))

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

42. **Бусько Е.А.** Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы // Радиология - практика. – 2017. – № 4 (64). – С. 6-17.
43. Чёрная А.В., Канаев С.Н., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., **Бусько Е.А.**, Попова Н.С. Значение маммографии и маммосцинтиграфии с 99m tc-mibi в диагностике и определении местной распространенности рака молочной железы на фоне плотной ткани молочной железы / В книге: Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России. – 2017. – С. 116а-116.
44. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Жукова Л.А., **Бусько Е.А.** Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с 99m tc-mibi при выявлении минимального рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 274-280.
45. Апанасевич В.И., Семиглазов В.В., Евсеева Е.В., **Бусько Е.А.**, Кулик Л.А., Мордвинов Ю.П., Невожай В.И. Клинические рекомендации РООМ по УЗИ и лучевой диагностике / Глава в книге «Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы» / Изд. «АБВ-пресс». – 2017 – С. 39-66.
46. Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Бессонов А.А., Гиголаева Л.П., Труфанова Е.С., Черная А.В., Белобородова К.А., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Иванов В.Г., Николаев К.С., Воротников В.В., Брянцева Ж.В., Дашян Г.А., Зернов К.Ю., Донских Р.М., Палтуев Р.М., Артемьева А.С., Туркевич Е.А., **Бусько Е.А.**, Семиглазов В.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы : опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 267-273.
47. Чёрная А.В., Канаев С.Н., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., **Бусько Е.А.**, Попова Н.С. Сравнительный анализ информативности маммографии и маммосцинтиграфии с 99m tc-mibi при выявлении минимального рака молочной железы / В книге: Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России. – 2017. – С. 116.
48. Чёрная А.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., **Бусько Е.А.**, Мищенко А.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с 99m tc-mibi при выявлении минимального рака молочной железы // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 3 (8). – С. 52.
49. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., **Бусько Е.А.**, Мищенко А.В., Гриненко И.В., Гафтон И.Г. Эффективность трепан-биопсии опухолей мягких тканей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2017. – № 2. – С. 32-38.
50. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Артемьева А.С., Попова Н.С., **Бусько Е.А.**, Шумакова Т.А., Башлык В.О. Маммография и маммосцинтиграфия с 99mTc- MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, № 6. – С. 876-881.
51. Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А., Амосов В.И., Лукина О.В., Сперанская А.А., Карлова Н.А., Морозов С.П., **Бусько Е.А.**, Гаврилов П.В., Трофимов Е.А., Карпенко А.К., Бойцова М.Г., Панфиленко А.Ф., Бубнова Е.В., Худякова Е.Г., Трофимова А.С., Гележе П.Б. Современные стандарты анализа лучевых изображений / Руководство для врачей. – 2017. – С. 300. Издательство: Балтийский медицинский образовательный центр Санкт-Петербург.
52. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Комяхов А.В., **Бусько Е.А.**, Семиглазов В.В., Артемьева А.С., Клименко В.В., Кудайбергенова А.Г., Башлык В.О., Мищенко А.В., Жильцова Е.К., Труфанова Е.С., Ерещенко С.С., Целуйко А.И., Петрова А.С., Беляев А.М., Крживицкий П.И. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 289-297.

53. Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Криворотько П.В., Клименко В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Жильцова Е.К., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Николаев К.С., Косторов В.А., Аполлонова В.С., Башлык В.О., Донских Р.В., Каспаров Б.С., Новик А.В., Цырлина Е.В., Полторацкий А.Н., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Артемьева А.С., Иванов С.В., Берштейн Л.М., Анисимов В.Н., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф. Метформин и мелатонин в неoadьювантной гормонотерапии местнораспространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 612-619.

54. Чёрная А.В., Криворотько П.В., Кадырлеев Р.А., Крживицкий П.И., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В. Маммография, маммосцинтиграфия с 99m tc-mibi, ультразвуковая диагностика мультифокального / мультицентричного рака молочной железы / В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018" Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». – 2018. – С. 128.

55. Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenko A.V., Krivorotko P.V., Kostromina E.V., Chernaya A.V., Zinovev V.G. Evaluation of Breast Lesions with Patterns of Contrast-Enhanced Ultrasound / BIT's 6 International Congress of Gynaecology and Obstetrics-2018/Fukuoka, Japan / July 30-August 1, 2018.

56. Busko E., Mishchenko A., Semiglazov V., Krivorotko P., Kostromina E., Zinovev G. / Evaluation of breast lesions with contrast-enhanced ultrasound. Patterns of microvascular architecture of lesions. ECR 2018 C-0956 // European Congress of Radiology, March 2<sup>nd</sup> – 5<sup>th</sup> 2018, Vienna, Austria. DOI:10.1594/ecr2018/C-0956.

57. Chernaia A., Kanaev S., Petrova A.S., Novikov S., Krivorotko P., Krzhivitskiy P., Busko E., Mishchenko A. / Mammography and mammoscintigraphy with 99mTc-MIBI in diagnostic of multicentric breast cancer / ECR 2018 / C-0534 // European Congress of Radiology, March 2<sup>nd</sup> – 5<sup>th</sup> 2018, Vienna, Austria. DOI:10.1594/ecr2018/C-0534.

58. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А., Баранник Е.А., Васильева Ю.Н., Данзанова Т.Ю., Дынник О.Б., Иванов Ю.В., Изранов В.А., Ковалёв А.В., Линская А.В., Мамошин А.В., Марусенко А.И., Морозова Т.Г. и др. Ультразвуковая эластография: Как делать правильно / Практическое руководство. – Смоленск, ПНИЛ СГМА. – 2018. – 120 с. (Рекомендовано «ФИРО» в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования по специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика (уровень ординатуры))

59. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Шишова А.С., Смирнова В.О., Костромина Е.В., Черная А.В., Артемьева А.С., Криворотько П.В. Возможности ультразвукового цветового доплеровского картирования в ранней диагностике рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 12-19.

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

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

62. Семёнов А.Л., Беркович А.Е., Козубова К.В., Точильников Г.В., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю., Ермакова Е.Д., Змитриченко Ю.Г., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Ковалевская Е.И. Оценка возможностей использования эластографии сдвиговой волны в качестве критерия эффективности термической абляции высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком на экспериментальных моделях / В книге: Белые ночи 2019 материалы V

Петербургского международного онкологического форума: тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 468-469.

63. Busko E., Kumar P., Petrova A.S., Chernaia A., Bashlyk V., Vakhrusheva I., Kostromina E., Semiglazov V., Mishchenko A. / Multimodality Imaging of Breast Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) with Mammography, Ultrasound and MRI / ECR 2019/ C-1367 / European Congress of Radiology, March 2<sup>nd</sup> – 5<sup>th</sup> 2019, Vienna, Austria DOI:10.26044/ecr2019/C-1367.

64. Семиглазов В. Ф., Криворотько П. В., Жильцова Е. К., Канаев С. В., Труфанова Е. С., Крживицкий П. И., Комяхов А. В., Табагуа Т. Т., Николаев К. С., Бессонов А. А., Иванов В. Г., Гиголаева Л. П., Иванова О. А., Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Семиглазов В. В., Емельянов А. С., Бусько Е. А., Чёрная А. В., Артемьева. А. С., Новиков С. Н. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т 16, № 1. – С. 12-20.

65. Гончарова, А. Б., Бусько, Е. А. Программная реализация системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 137-142.

66. Бусько, Е. А., Гончарова, А. Б., Рожкова, Н.И., Семиглазов, В.В., Шишова, А.С., Жильцова, Е., Зиновьев, Г., Белобородова, К., Криворотько, П.В. Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 653-658.

67. Дитцель М., Мазо М.Л., Рожкова Н.И., Хоружик С.А., Куплевацкая Д.И., Бусько Е.А., Ходикян Г.К., Бальтцер П.А.Т. Как использовать шкалу Кайзера для принятия диагностических решений при мультипараметрической МРТ молочной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 58-76.

68. Busko Katerina / Multimodal Approach to Breast Imaging: How It Works in Russia / MSCB51C // RSNA 2020 Chicago IL. US.

#### **Монография:**

69. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы / Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г., Горбунова В.А., Орлова Р.В., Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Пожариский К.М., Кудайбергенова А.Г., Гриневич В.Н., Савелов Н.А., Сазонов С.В., Высоцкая И.В., Лягунин В.П., Черенков В.Г., Лактионов К.П., Бубликов И.Д., Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Семиглазова Т.Ю., Карахан В.Б., Половников Е.С., Белов Д.М., Насхлеташвили Д.Р., Дашян Г.А., Параконная А.А., Апаносевич В.И., Семиглазов В.В., Евсеева Е.В., Бусько Е.А. – Монография под ред. чл. –корр. РАМН проф. В.Ф. Семиглазова // - М.: АБВ – пресс, 2016. – 448с.

#### **Патенты:**

1. Патент 2634783 Российская Федерация, МПК А61В 8/08, А61В 8/08. Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей: Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Зиновьев Г.В. заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России. – № 2016127079/14 заявл. 5.07.2016; опубл. 3.11.2017, Бюл. № 31. – 23 с.

2. Патент 2662647 Российская Федерация, МПК А 61В 5/00, А61В 8/06, А61В 8/08. Способ проведения пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем. Зиновьев Г.В., Бусько Е.А., Гафтон Г.И. Кочнев В.А., Петров В.Г., Гафтон И.Г. Заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.

Петрова» Минздрава России. – № 2016128416/14 заявл. 12.07.2016; опубл. 26.07.2018, Бюл. № 21. – 25с.

3. Патент 190306 Российская Федерация, МПК А 61В 6/00 (2006.01). Устройство для фиксации молочной железы при неинвазивном способе ее исследования и/или лечения. Беркович А.Е., Бусько Е.А., Деникин Э.И. Удалова Л.М. Заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «СПбПУ». – № 2018147448 заявл. 28.12.2018; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 18. – 7с.

#### **Свидетельства о регистрации электронного ресурса:**

1. Свидетельство о регистрации электронного ресурса «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и эхоконтрастирования у пациенток с образованиями молочной железы» № 2019620435 от 6 марта 2019 г., автор: Бусько Е.А.

2. Свидетельство о регистрации электронного ресурса «Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением у пациенток с патологией молочной железы» № 2019621027 от 17 июня 2019 г., автор: Бусько Е.А., Петрова А.С.

3. Свидетельство о регистрации электронного ресурса «Автоматизированное 3D ультразвуковое сканирование пациенток с различной патологией молочной железы» № 2019621385 от 29 июля 2019 г., авторы Бусько Е.А., Мамедова С.К., Галиева Э.Р.

#### **Благодарности**

Выражаю глубокую благодарность и признательность научным консультантам диссертационного исследования доктору медицинских наук Семиглазову Владиславу Владимировичу и доктору медицинских наук, профессору Рожковой Надежде Ивановне.

Искренне признательна доктору медицинских наук, член корр. РАН, профессору Семиглазову Владимиру Федоровичу за оказанную поддержку.

Отдельная благодарность всем сотрудникам отделения лучевой диагностики (руководитель к.м.н. Шевкунов Л.Н.) и хирургическому отделению опухолей молочной железы (руководитель д.м.н. Криворотько П.В.) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, принявших участие в исследовании.

Искренне признательна доктору медицинских наук Мищенко Андрею Владимировичу за совместную научную работу.

Выражаю благодарность за неоценимую помощь в работе сотрудникам отделения патоморфологии (руководитель к.м.н. Артемьева А.С.) и отделения радиотерапии (руководитель д.м.н. Новиков С.Н.) ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова».

## Список сокращений

- АУЗИ – автоматизированное ультразвуковое сканирование (англ. – Automated Breast Ultrasound, ABUS)
- БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов
- ВПИ – время пиковой интенсивности (англ. – time to peak, TTP).
- ДИ – доверительный интервал
- ДКУ – Динамическое контрастное усиление
- КСМГ – Контрастная спектральная маммография (англ. – Contrast-enhanced spectral mammography, CESH)
- КУЗИ – Контрастно усиленное ультразвуковое исследование (англ. – Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)
- ЛУ – лимфатические узлы
- МГ – Рентгеновская маммография
- МКВ – Микропузырьковые контрастные вещества
- МРТ – Магнитно-резонансная томография
- НХТ – Неoadъювантная химиотерапия (англ. – Neoadjuvant chemotherapy, NAC)
- ПИ – пиковая интенсивность (англ. – peak intensity, PI);
- ППР – полный патоморфологический регресс (англ. – pathological complete response, pCR)
- РМЖ – Рак молочной железы
- МП – маммографическая плотность
- РФП – радио-фармпрепарат
- СЛУ – сигнальный лимфатический узел
- СЭГ – Соноэластография
- УЗИ – Ультразвуковое исследование
- ЦДК – Цветовое доплеровское картирование
- ACR – Американский колледж радиологии
- BI-RADS – Breast Imaging – Reports and Data System (Система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы)
- DCIS – Ductal Carcinoma in situ (Протоковая карцинома in situ)
- HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2)
- MI – Mechanical index (механический индекс)
- NST – invasive carcinoma of no special type (неспецифицированный тип рака молочной железы (НСТ))
- RCB – (Residual Cancer Burden)
- RECIST – (response evaluation criteria in solid tumors)
- ROI – Region of interest (область интереса)
- StR – Strain Ratio (Коэффициент жесткости)