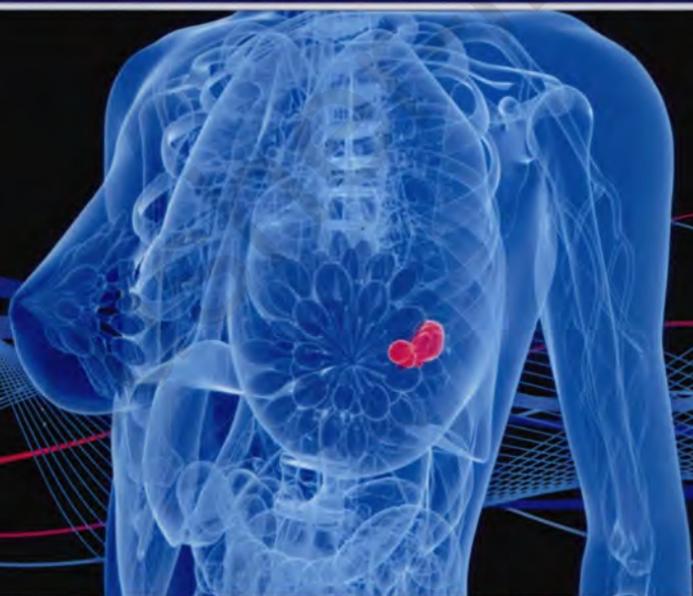


Е.П. КУЛИКОВ, А.П. ЗАГАДАЕВ

НЕПАЛЬПИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ



20 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

80-

Е.П. КУЛИКОВ, А.П. ЗАГАДАЕВ

НЕПАЛЬПИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

акusher-lib.ru



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

*Издание одобрено и рекомендовано к печати Клиническим советом
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования*

*«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Рецензенты:

В.И. Соловьев — д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ;

С.В. Козлов — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ.

Куликов, Е. П.

К90 Непальпируемые опухоли молочных желез / Е. П. Куликов, А. П. Загадаев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 152 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3426-0

Издание посвящено наиболее часто встречаемой опухоли у женщин — раку молочной железы. Приведена рентгенологическая классификация маммографических симптомов непальпируемых опухолей молочных желез Американского колледжа рентгенологов, которая в России практически не применяется. Уточнены рентгенологические и ультразвуковые признаки непальпируемых опухолей молочных желез, их соотношение с результатами предоперационной биопсии, гистологическим исследованием операционного материала, а также динамического контроля. Выработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у данной категории пациенток.

Книга предназначена практикующим врачам-онкологам и акушерам-гинекологам, а также может быть полезна интернам, клиническим ординаторам онкологического профиля.

УДК 618.19-006
ББК 55.6+57.15

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Куликов Е.П., Загадаев А.П., 2015

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2015

ISBN 978-5-9704-3426-0

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	6
Введение	7
Глава 1. Современные методы диагностики непальпируемого рака молочной железы	9
1.1. Эпидемиология рака молочной железы	9
1.2. Концепция о «естественной истории» роста рака молочной железы	10
1.3. Проблемы скрининга рака молочной железы	11
1.4. Патоморфологическая характеристика непальпируемого рака молочной железы	21
1.5. Возможности маммографии в диагностике непальпируемого рака молочной железы	22
1.6. Возможности сонографии в диагностике непальпируемого рака молочной железы	31
1.7. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике непальпируемого рака молочной железы	36
1.8. Роль <i>cor</i> -биопсии в диагностике непальпируемого рака молочной железы	38
1.9. Вакуум-ассистированная биопсия в диагностике непальпируемого рака молочной железы	41
1.10. Лечебная тактика при непальпируемых опухолях молочных желез	42
Заключение	43
Глава 2. Характеристика наблюдаемых больных и методика работы	45
2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных	45
2.2. Методика общеклинического обследования	48
2.3. Методика проведения маммографии и ультразвукового исследования молочных желез	49
2.4. Методика тонкоигольной пункционной биопсии под контролем ультразвукового исследования и стереотаксической биопсии под контролем маммографии	50
2.5. Статистическая обработка	52
Глава 3. Результаты исследования	54
3.1. Результаты обследования и лечения пациенток, подвергнутых тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с последующим оперативным лечением (группа 1)	54
3.2. Результаты обследования пациенток, оставленных под динамическим наблюдением (группа 2)	66

3.3. Результаты обследования и лечения пациенток, подвергнутых стереотаксической биопсии под контролем маммографии (группа 3)	77
3.4. Сравнительный анализ результатов обследования, оперативного лечения и динамического наблюдения за пациентками с непальпируемыми опухолями	104
Практические рекомендации	131
Список литературы	133

akusher-lib.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДЗ — дисплазия
ИР — индекс резистентности
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
МГц — мегагерц
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОПЗ — отрицательное предсказывающее значение
ППЗ — положительное предсказывающее значение
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РМЖ — рак молочной железы
ТПАБ — тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФДПО — факультет дополнительного профессионального образования
ФКМ — фиброзно-кистозная мастопатия
ЦДК — цветное доплеровское картирование
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ACR — Американский колледж рентгенологии (от *American College of
Rentgenology*)
BI-RADS — система интерпретации и протоколирования визуализации
молочной железы (от *the Breast Imaging Reporting And Data System*)
CIS — неинвазивная карцинома (от *Carcinoma In Situ*)
DCIS — протоковая неинвазивная карцинома (от *Ductal Carcinoma In
Situ*)
LCIS — дольковая неинвазивная карцинома (от *Lobular Carcinoma
In Situ*)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая читателю монография посвящена выявлению и определению лечебной тактики при непальпируемых опухолевидных образованиях молочных желез. Речь идет о возвращении довольно большой категории женщин к полноценному образу жизни, что имеет огромное психологическое, семейное и социально-экономическое значение.

Сложности в ранней диагностике рака молочной железы обусловлены не только трудностями в организации скрининговых программ, но и широким распространением доброкачественных заболеваний: очагового фиброза, склерозирующего аденоза, фибroadеном, кист, внутрипротоковых папиллом.

Методики предоперационной морфологической верификации узловых образований молочной железы зачастую недоступны для широкого круга пациенток, что приводит к необоснованному росту количества диагностических секторальных резекций, что далеко небезразлично для женщины. До сих пор в практике отечественной медицины нет устоявшихся общепризнанных подходов к диагностике и лечению пациенток при обнаружении непальпируемой опухоли молочной железы.

На эти и другие вопросы авторы попытались ответить в данной работе. В книге дана оценка чувствительности, специфичности и точности различных методов диагностики непальпируемых образований молочных желез. Предложен алгоритм лечебно-диагностических действий у данной категории пациенток, что позволяет у ряда из них отказаться от оперативного вмешательства, в то же время увеличить выявляемость рака молочной железы в I стадии до 70–80%, повысив продолжительность и качество их жизни.

Личный опыт и труды сотрудников Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (ректор — профессор Р.Е. Калинин) и Рязанского областного клинического онкологического диспансера (главный врач — М.Е. Рязанцев) легли в основу этой книги. Это диссертации и научные работы наших учителей, учеников и коллег: А.М. Лебедева, И.Б. Судакова, Б.М. Варенова, Н.И. Веркина, С.Д. Хохлова, И.Л. Викторова, Ю.Д. Каминского, М.В. Шомовой, И.Д. Бубликова, И.Ю. Виноградова, А.С. Мирчетича, Е.Л. Сашиной и др., которым авторы весьма признательны за их труд и помощь при создании монографии.

Предлагая ее читателю, авторы осознают, что она не лишена недостатков, и будут признательны за возможные критические замечания.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли молочной железы являются ведущей онкологической патологией у женского населения и составляют 20,5% среди всех злокачественных новообразований (Чиссов В.И. и др., 2012). С каждым годом заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) продолжает увеличиваться. Наиболее высокая заболеваемость РМЖ отмечается в Соединенных Штатах Америки (США) и Западной Европе, а самая низкая — в Азии. Россия по уровню заболеваемости занимает промежуточное положение. До сих пор в нашей стране остаются высокими показатели выявления запущенных форм РМЖ (Рожкова Н.И., 2009). В настоящее время не подвергается сомнению эффективность скрининговой маммографии, позволяющей снизить смертность от РМЖ на 20–40% и повысить частоту выявления доклинических форм РМЖ, в том числе и неинвазивных (Duffy S.W. et al., 2007; Рожкова Н.И., 2009). Большое количество доброкачественных заболеваний молочной железы, возрастные особенности строения, омоложение контингента женщин, больных раком молочной железы, затрудняют раннюю диагностику. С внедрением в клиническую практику современной рентгеновской и ультразвуковой аппаратуры появилась возможность комплексного обследования женщин на предмет обнаружения заболеваний молочной железы. Однако проведение скрининга сопряжено с выявлением большого количества доброкачественных узловых образований, требующих дифференциальной диагностики с раком молочной железы. Доклинический рак молочной железы не имеет патномоничных рентгенологических и ультразвуковых симптомов, что затрудняет дифференциальную диагностику (Власов П.В. и др., 1984). Именно поэтому в диагностике заболеваний молочной железы стандартным подходом считается тройной тест, включающий клинический осмотр, применение визуализационных методов [маммографии, ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)] и биопсию подозрительного участка (Захарова Н.А. и др., 2012). В практике отечественного здравоохранения отсутствует единая система описания и классификации маммографических симптомов непальпируемых опухолей, что затрудняет выбор лечебно-диагностической тактики. Недостаточная точность диагностики и высокий риск пропуска онкологической патологии ведут к большому количеству неоправданных хирургических вмешательств при доброкачественных заболеваниях молочных желез.

Все шире применяются методы биопсии непальпируемых образований под рентгенологическим и ультразвуковым контролем. Тем не

менее диагностическая секторальная резекция остается методом выбора для морфологической верификации непальпируемых образований во многих лечебных учреждениях нашей страны.

Очевидно, что такая тактика не отвечает современным требованиям и не оправдана ни с медицинских, ни с экономических позиций. Большинство непальпируемых образований, определяемых при скрининге, являются доброкачественными (Комарова Л.Е., 2006). Ежегодно увеличивается охват населения профилактическими маммографическими исследованиями, следовательно, будет расти и число женщин с непальпируемыми образованиями молочных желез.

Основные методы дооперационной морфологической верификации непальпируемых опухолей — тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ), которую чаще всего проводят под контролем УЗИ, и биопсия системой «пистолет-игла», которую можно осуществлять как под контролем сонографии, так и с помощью стереотаксической рентгеновской системы. В отечественной литературе отсутствуют рекомендации по выбору оптимального способа биопсии непальпируемых опухолей. Данные о чувствительности, специфичности и точности различных методов биопсии существенно разнятся как у зарубежных, так и у отечественных авторов (Brant W., 1996; Понедельникова Н.В. и др., 2011; Диксон А.М., Рожкова Н.И., 2011). До сих пор не выработаны четкие показания к оперативному лечению и динамическому наблюдению при получении доброкачественного результата биопсии непальпируемого образования.

Уточнение рентгенологической и сонографической семиотики непальпируемых опухолей молочных желез и их соотношения с результатами предоперационной биопсии, гистологического исследования операционного материала, а также динамического контроля необходимы для выработки обоснованного алгоритма диагностики и лечения. Рациональная последовательность и комплексное применение неинвазивных и инвазивных диагностических методик позволяют увеличить выявляемость РМЖ в I стадии до 70–90%, увеличить 20-летнюю продолжительность жизни больных РМЖ до 92% и повысить качество жизни за счет использования щадящих органосохраняющих операций (Рожкова Н.И. и др., 2000).

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В структуре заболеваемости женского населения России рак молочной железы стоит на первом месте. В 2010 г. этот показатель составил 20,5% от всех злокачественных опухолей у женщин. Абсолютное количество больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ составило в 2010 г. 57 241 человек. Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в том же году составил 45,75 на 100 000 населения. Прирост заболеваемости за 10 лет — 19,1%. Среднегодовой темп прироста заболеваемости — 1,8%. Кумулятивный риск развития РМЖ на протяжении жизни женщины также увеличился за период с 2000 по 2010 г. с 4,2 до 5,2%.

Как причина смертности женского населения, рак молочной железы занимает первое место среди онкологических заболеваний, составляя 17,2%. Умерло от РМЖ в 2010 г. 23 282 человека. Стандартизованный показатель смертности за период с 2000 по 2010 г. снизился с 17,24 до 16,93 на 100 000 населения (*Чиссов В.И. и др.*, 2012).

Показатели выживаемости, как известно, зависят от стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость больных РМЖ с IV стадией не превышает 10%, в то время как при I стадии — 90–95% (*Высоцкая И.В. и др.*, 1998; *Семиглазов В.В., Крживицкий П.И.*, 2001). В настоящее время не существует эффективных способов первичной профилактики рака молочной железы, и единственным способом улучшить отдаленные результаты лечения является ранняя диагностика, которая позволяет снизить смертность от этой патологии на 20–40% (*Голов Л.Б.*, 1985; *Бурдина Л.М., Наумкина Н.Г.*, 2000; *Рожкова Н.И., Харченко В.П.*, 2000; *Комарова Л.Е.*, 2006).

По данным Американского противоракового общества, снижение смертности от РМЖ в США начиная с 1990 г. составило 24%. Эксперты считают, что снижение смертности от РМЖ на 70% связано с ранним обнаружением опухоли благодаря маммографии и на 30% — современными терапевтическими мероприятиями (*Axmaker L.*, 2005). Эффект от скрининга носит отсроченный характер и проявляется спустя 5–7 лет

(*Tabar L. et al.*, 1999). Именно поэтому проблема ранней диагностики рака молочной железы особенно актуальна и востребованна.

В последние годы благодаря более широкому внедрению маммографии как метода скрининга в России снизился удельный вес больных с III–IV стадией заболевания и растет количество пациентов с бессимптомным непальпируемым РМЖ, который не определяется клинически (*Рожкова Н.И.*, 2009). В настоящее время в странах, где налажен скрининг около 20% случаев РМЖ диагностируется на преинвазивной стадии (*Callida et al.*, 1994). Минимальный размер узловых образований, выявляемых при маммографии, составляет от 2 до 5 мм (*Bassett L.W., Gold R.H.*, 1988; *Семиглазов В.Ф. и др.*, 1992; *Веснин А.Г. и др.*, 1993; *Ли Л.А., Мартынюк В.В.*, 1998). Наиболее четко узловые образования визуализируются на фоне инволютивных молочных желез, но при этом они зачастую не видны при УЗИ. При обследовании пациенток с выраженными проявлениями диффузной фиброзно-кистозной мастопатии преимущество имеет ультразвуковой метод (*Ветшев П.С. и др.*, 1997; *Савелло В.Е., Власова М.М.*, 2000).

В литературе существует несколько терминов с различным толкованием рака молочной железы на ранней стадии. В 1971 г. *H.S. Gallager* ввел понятие «минимальный РМЖ», под которым понимал опухоли размером менее 1 см. Образования такого диаметра, как правило, не пальпируются и не имеют других клинических проявлений, поэтому их еще называют непальпируемыми или доклиническими. Однако уже при диаметре опухоли 1–2 мм начинается ангиогенез и опухоль может давать отдаленные метастазы. Так, при 10-летнем наблюдении за больными, имеющими опухоль до 0,5 см в диаметре, у 9% из них определяют отдаленные метастазы (*Сидоренко Ю.С. и др.*, 2010). Кроме того, в ряде случаев непальпируемая опухоль молочной железы может проявляться увеличением регионарных лимфатических узлов при их метастатическом поражении. Понятию «ранний рак» (*early cancer*) традиционно соответствуют локализованные опухоли без регионарных и отдаленных метастазов. Таким образом, понятия «минимальный рак» и «ранний рак» не тождественны (*Высоцкая И.В. и др.*, 1998).

1.2. КОНЦЕПЦИЯ О «ЕСТЕСТВЕННОЙ ИСТОРИИ» РОСТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно современным представлениям о «естественной истории» роста РМЖ, опухоль может быть определена с помощью пальпации в большинстве случаев при диаметре не менее 1 см, при этом число клеток в ней составляет 10⁹. Для достижения этого размера требуется более

30 удвоений клеток (*Henderson C., Harris J., 1991*). Если принять экспоненциальный характер роста и средний период удвоения 100 дней, то можно подсчитать, что продолжительность «естественной истории» роста до момента клинической манифестации составляет 10 лет. При этом опухоль уже прожила 3/4 своей «естественной истории», и количество клеток, равное 10^{13} , соответствующее 1 кг опухолевой ткани, несовместимо с жизнью. Именно это обстоятельство позволило В. Fisher предположить, что уже к моменту клинической манифестации заболевания опухоль по существу является системным заболеванием (*Fisher B., Fisher E., 1965*). Продолжительность «естественной истории» в каждом конкретном случае определяется скоростью роста опухоли. Она может колебаться от 1,75 года при скорости удвоения менее 35 дней до 18,4 года при времени удвоения больше 110 дней (*Моисеенко В.М., 2002*). По всей видимости, многие опухоли молочной железы растут так медленно, что не успевают достичь клинически определяемого размера на протяжении всей жизни женщины. Так, при гистологическом исследовании послойных срезов молочных желез женщин, умерших от различных причин, у 25,3% удалось выявить рак, в том числе у 8,3% — инвазивный (*Henderson C. et al., 1989*).

1.3. ПРОБЛЕМЫ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предложено множество различных видов скрининга РМЖ: самообследование, физикальное обследование молочных желез, ультразвуковое исследование, радиотермометрия, электроимпедансная томография и др. (*Летягин В.П. и др., 1994; Бурдина Л.М. и др., 1998; Арзуманова Н.В., 1999; Манихас А.Г. и др., 2002; Baker S.G. et al., 1995; Ohuchi N. et al., 1995; Vincent A.L. et al., 1995*). Несмотря на многообразие методов скрининга РМЖ, общепризнанным эффективным методом во всем мире считается рентгеновская маммография (*Рожкова Н.И. и др., 2000; Семиглазов В.Ф. и др., 2001; Margolese R., 1996*). В литературе встречается большое количество публикаций, доказывающих возможность снижения смертности от РМЖ на 20–40% благодаря применению скрининговой маммографии (*Tabar L. et al., 1999; Luke C. et al., 2006*).

История рентгеновской маммографии насчитывает уже около 100 лет. В 1913 г. немецкий ученый Salomon, изучив 3000 препаратов удаленных молочных желез, доказал возможность выявления опухолей молочной железы с помощью рентгенографии. Он впервые описал микрокальцинаты, однако их диагностическое значение не оценил. М.Д. Anderson, исследовав 2522 маммограммы в 1962 г., показал возможности маммографии в дифференциальной диагностике

доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы. Точность диагностики в его исследовании приближалась к 90%, что позволило рекомендовать маммографию для диагностики заболеваний молочной железы (*Terauchi M. et al.*, 1993). Американский ученый J. Gershon-Cohen впервые продемонстрировал возможности маммографии в диагностике непальпируемого РМЖ (*Croll Y.*, 1978).

С внедрением в клиническую практику маммографии число пациенток с неинвазивными опухолями выросло в 6 раз (*Egan R.L.*, 1971). Постоянное совершенствование маммографической техники позволило повысить диагностическую ценность и одновременно снизить лучевую нагрузку на пациентку (*Корженкова Г.П. и др.*, 2011). В настоящее время большинство исследователей считают оптимальным скрининговые маммографические обследования у женщин начиная с 35–40 лет 1 раз в 2 года, а после 50 лет — ежегодно (*Рожкова Н.И.*, 1993; *Линденбатен Л.Д. и др.*, 1997; *Школьник Л.Д. и др.*, 1999; *Duffy S.W. et al.*, 1991).

В ходе выполнения маммографических скрининговых программ РМЖ выявляют в 0,2–0,5% случаев, удельный вес доброкачественных непальпируемых образований различной этиологии составляет от 3 до 25% (*Высоцкая И.В.*, 2010; *Duijm L. et al.*, 1998; *Varas X. et al.*, 2002; *Yasmeen S. et al.*, 2003). Выявление пациенток с узловыми образованиями в молочных железах требует консультации онколога и дополнительных диагностических мероприятий, учитывая опасность пропуска злокачественной опухоли. До сих пор в практике отечественной медицины нет устоявшихся общепризнанных подходов и алгоритмов диагностики и лечения при обнаружении непальпируемой опухоли молочной железы. Методики предоперационной морфологической верификации зачастую недоступны для широкого круга пациенток, что приводит к росту количества диагностических секторальных резекций пропорционально увеличению числа скрининговых маммографий. Кроме того, до сих пор дискутируется вопрос о функциях и задачах врача-маммолога, который должен обладать широкими знаниями в различных сферах медицины и реализовывать мультидисциплинарный подход в своей работе. Предложение переложить ответственность за верификацию непальпируемых опухолей на плечи врачей лучевой диагностики (рентгенолога или врача УЗИ-диагностики) вряд ли реализуемо в условиях типового онкологического диспансера.

Сложности в ранней диагностике РМЖ обусловлены широким распространением доброкачественных заболеваний: диффузной мастопатии, доброкачественных узловых образований (очагового фиброза, склерозирующего аденоза, фиброаденом, кист, внутрипротоковых папиллом). Распространенность диффузной мастопатии среди женщин различных возрастных групп составляет до 80% (*Рожкова Н.И. и др.*,

1995; Мезин В.Я., 1997; *Dershav D.D. et al.*, 1989). Рост заболеваемости доброкачественной патологией молочных желез объясняется значительной распространенностью гинекологических и эндокринных болезней в современном обществе (*Бубликов И.Д.*, 1998; *Бурдина Л.М.*, 2000; *Auchus R.J. et al.*, 1994).

Значительное количество пациенток с доброкачественной патологией молочных желез приводит к увеличению числа хирургических биопсий, которые носят диагностический характер и являются необоснованными (*Попова Т.Н.*, 2007). Подтверждение злокачественности по результатам секторальной резекции образований, подозрительных по данным маммографии на рак, отмечается лишь в 10–30% случаев (*Gajdos C. et al.*, 1999). Около 75% образований, выявленных при маммографическом скрининге, по результатам биопсии оказываются доброкачественными (*Комарова Л.Е.*, 2006). Недостаточно широко используется метод динамического маммографического контроля, который позволяет во многих случаях избежать неоправданных секторальных резекций (*Школьник Л.Д. и др.*, 1999). Нередко после секторальной резекции развиваются такие послеоперационные осложнения, как гематома, нагноение послеоперационной раны, рецидив доброкачественного образования, грубый фиброз в области рубца, рак оперированной молочной железы (*Баталина Л.Д.*, 1990; *Burbank F. et al.*, 1996; *Duffy S.W. et al.*, 2007). В течение 3 лет после секторальной резекции у 22,6% больных проводят повторную секторальную резекцию молочной железы (*Зубкин В.И.*, 2004). Любое оперативное вмешательство на молочной железе повышает риск рака данной локализации в будущем (*Баталина Л.Д.*, 1990). Не стоит забывать также, что секторальная резекция — дорогостоящее инвазивное вмешательство.

И.А. Куклин и соавт. (2006) проанализировали результаты 3593 секторальных резекций, выполненных по поводу доброкачественных опухолей или при подозрении на РМЖ. Авторы установили, что у 34% пациенток имелась непролиферативная форма мастопатии и пришли к выводу, что у данной категории больных оперативное вмешательство носило диагностический характер.

Основной параметр для оценки эффективности скрининга — снижение смертности от той патологии, для выявления которой он проводится. Кроме того, необходимо оценивать возможные негативные последствия и обоснованность затрат на проведение скрининговых мероприятий. Чувствительность маммографического скрининга зависит от множества факторов, в том числе от квалификации врача, качества оборудования и рентгенологической плотности молочной железы. При повышении рентгенологической плотности ткани железы чувствительность маммографии снижается с 98 до 55% (*Silva O.E. et al.*,

2005). Количество ложноположительных заключений с увеличением возраста уменьшается: в группе женщин 40–49 лет — 7–10%, а в группе 50–59 лет — 4,5–8% (Miller A.B. et al., 1992).

Основная задача маммографического скрининга — выявление доклинических форм РМЖ. При скрининге около 50% выявленных образований составляет инвазивный рак диаметром менее 1 см (Левшин В.Ф., 1999; Silva O.E. et al., 2005). Доля раков *in situ*, выявляемых в ходе маммографического скрининга, по разным данным, составляет от 15 до 20–30% (Давыдов М.И., 2006; Silva O.E. et al., 2005). В США за период с 1973 по 1993 г. благодаря внедрению маммографии как метода скрининга количество протокового неинвазивного рака выросло на 54,9% (Ernster V.I. et al., 1996).

Среди всех раков, выявленных в ходе маммографического скрининга, 2/3 составляют опухоли без регионарных или отдаленных метастазов (Cody Hiram S., 1995). Размеры непальпируемых опухолей молочной железы, обнаруженных при маммографии, значительно варьируют. Опухоли размером 10 мм и менее составляют 30–40% всех выявленных РМЖ (Мусеенко В.М., 1998). В Австралии за последние 20 лет благодаря скрининговой маммографии заболеваемость раком *in situ* молочной железы увеличилась в 7 раз (Luke C. et al., 2006).

Итальянские исследователи A. Barchielli и соавт. (2005) установили, что из 2022 выявленных в ходе скрининга раков за период с 1988 по 1999 г. доля протоковой неинвазивной карциномы (DCIS) составила 11%, а заболеваемость РМЖ в период скрининга была на 39% выше, чем до скрининга. При этом доля DCIS среди неинвазивных форм РМЖ составила 89%, а дольковой неинвазивной карциномы (LCIS) — только 11%. Рост показателей заболеваемости протоковой CIS по сравнению с дольковой демонстрирует доминирующую роль маммографии в выявлении протокового неинвазивного рака (Комарова Л.Е., 2008).

Американский колледж рентгенологии (ACR) для стандартизации терминологии, используемой для описания маммограмм, и оптимизации дальнейшей тактики рекомендовал использовать систему BI-RADS (the Breast Imaging Reporting And Data System — систему интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы). Согласно требованиям системы BI-RADS, протокол должен включать описание структуры молочных желез (I), патологических находок (II) и заключение с выставлением категории BI-RADS (III).

I. По структуре выделяют 4 + 1 тип молочных желез:

- тип I — молочные железы с преимущественным жировым компонентом, наличие фиброгландулярной ткани менее 25% площади маммограммы (рис. 1.1);

- тип 2 — есть очаги фиброглангулярной ткани, занимающие от 25 до 50% площади маммограммы (рис. 1.2);
- тип 3 — молочные железы с гетерогенными плотностями (фиброглангулярными тканями), занимающими от 51 до 75% площади маммограммы (рис. 1.3);
- тип 4 — очень плотные молочные железы, доля фиброглангулярных тканей — более 75% площади маммограммы (рис. 1.4). [Рис. 1–4 заимствованы из атласа ACR BI-RADS (2013).];
- тип 5 — наличие протезов молочных желез.

Под типами 3 и 4 подразумевается, что интерпретация таких маммограмм затруднена и при чтении могут быть пропущены некоторые образования.

II. Терминология описания патологических находок, или лексикон (BIRADS Lexicon).

1. Masses — объемное образование. Если патологическая плотность видна только на одной проекции, это не образование. Аналогичного мнения придерживается также и Г.П. Корженкова (2004). При определении патологического очага только на одной проекции его нельзя назвать объемным образованием, и в данном случае правомерно

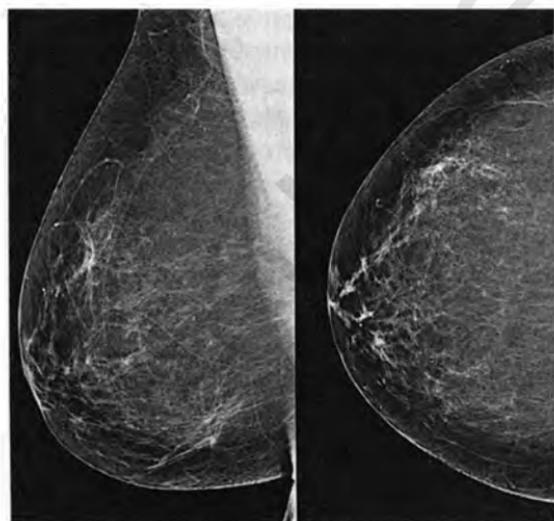


Рис 1.1. Тип 1 по American College of Radiology. Молочные железы с преимущественным жировым компонентом, наличие фиброглангулярной ткани менее 25% площади маммограммы



Рис. 1.2. Тип 2 по American College of Radiology. Есть очаги фиброглангулярной ткани, занимающие от 25 до 50% площади маммограммы



Рис. 1.3. Тип 3 по American College of Radiology. Молочные железы с гетерогенными плотностями (фиброглангулярными тканями), занимающими от 51 до 75% площади маммограммы

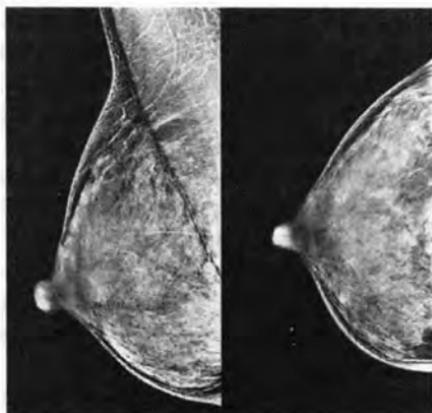


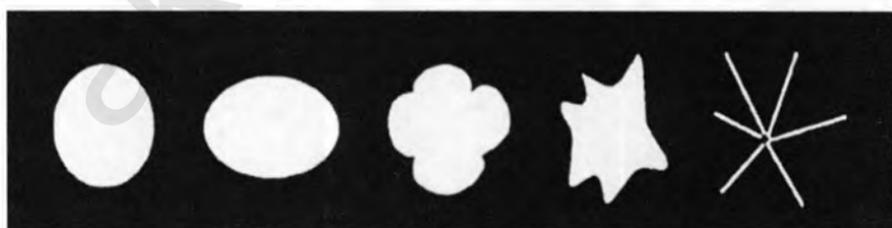
Рис. 1.4. Тип 4 по American College of Radiology. Очень плотные молочные железы, доля фиброглангулярных тканей — более 75% площади маммограммы

использовать термин «плотность» (density/abnormal density) с указанием ее локализации. В таких случаях необходимо либо доказать, что это образование, либо опровергнуть. В любом случае необходимо дополнительное исследование (таргетные снимки с компрессией, УЗИ).

Объемное образование должно быть описано следующим образом.

А. Форма:

- округлая (round);
- овальная (oval);
- лобулярная (lobulated);
- иррегулярная (неправильная — irregular) (рис. 1.5).



Округлая Овальная Лобулярная Иррегулярная Нарушение
(неправильная) структуры

Рис. 1.5. Варианты формы объемного образования по the Breast Imaging Reporting And Data System

Б. Края:

- хорошо определяемые (четкие, ровные);
- нечеткие, частично перекрытые окружающими тканями;
- микролобулярные (ровные, с небольшими втяжениями по контуру);
- плохо определяемые, неопределяемые (образование более похоже на инфильтрацию);
- спикулы (рис. 1.6).



Рис 1.6. Варианты краев объемного образования по the Breast Imaging Reporting And Data System

В. Плотность образования — описывается в сравнении с окружающей тканью железы:

- жировой плотности;
- гиподенное образование, т.е. низкой плотности, но не плотности жира;
- изоденное образование, плотность образования соответствует таковой окружающих фиброглангулярных тканей железы;
- гиперденное, плотность образования превышает таковую окружающих тканей железы.

Г. Размер образования.

Кальцинаты:

А. Типично доброкачественные:

- кальцинаты кожи;
- сосудистые кальцинаты;
- кальцинаты по типу попкорна (инволютивные кальцинированные фиброаденомы);
- крупные (>1 мм) палочковидные кальцинаты (иногда могут быть ветвящимися или иметь просветления), соответствуют отложению кальция в расширенных протоках;

- круглые кальцинаты, как правило, очень мелкие, менее 1 мм в размере, зачастую множественные и сгруппированные (отложения кальция в ацинусах);
- сферические с просветлением в центре, размером от 1 мм до 1 см, с ровными, четкими контурами;
- кольцевидные или по типу яичной скорлупы;
- milk of calcium — «молочко кальция», соответствуют отложению кальция в кистах, хорошо выявляются в косой проекции;
- кальцинация в кожном рубце (после операций на молочной железе);
- дистрофические кальцинаты — в месте перенесенной травмы или после облучения. Как правило, неправильной формы, более 0,5 мм в размере.

Б. Нетипичные кальцинаты, которые невозможно интерпретировать однозначно как доброкачественные; как правило, это мелкие кальцинаты с нечеткими или плохо определяемыми контурами, которые невозможно отнести к определенной группе.

В. Кальцинаты, подозрительные на наличие злокачественного процесса:

- плеоморфные, или гетерогенные (гранулярные), кальцинаты различной формы и размера, как правило менее 0,5 мм в размере;
- мелкие линейные, точечные или ветвящиеся кальцинаты в виде прерывающейся (или пунктирной) линии толщиной менее 1 мм. Соответствуют заполнению пораженных раком протоков солями кальция.

Описание распределения кальцинов следующее.

А. Сгруппированные кальцинаты, или кластер (cluster), — множество кальцинов, сгруппированные на маленькой площади (<2 см³).

Б. Линейное распределение — в виде дорожки или линии с разветвлением.

В. Сегментарное распределение — в пределах долики.

Г. Региональное распределение — на большом участке железы.

Д. Разбросанные, или диффузные, кальцинаты — в разных участках железы.

Е. Распределение в виде множественных групп/кластеров.

3. Очаговая асимметрия — участок или плотность в молочной железе, определяемые на обеих проекциях, без наличия определенных границ и которые нельзя описать как образование (нет всех критериев определения объемного образования). Может оказаться как нормальным участком ткани молочной железы или доброкачественной находкой (например, рубцом после биопсии), так и признаком злокачественного

процесса. Раньше использовался термин «асимметричная плотность», но потом от этого термина отказались, так как плотность отнесли к описательной части объемных образований.

4. Нарушение архитектоники — это понятие используется при описании фокального участка тканей молочной железы с нарушением привычной анатомической структуры. Наглядным примером может служить так называемый радиальный рубец, при котором определяется центральная точка с расходящимися линиями, или лучами. Такая презентация может указывать и на злокачественный процесс (например, многие авторы связывают нарушение архитектоники с инвазивной протоковой карциномой).

5. Описание локализации патологических признаков — общепринятой схемой для локализации патологии в молочной железе является деление ее на квадранты (верхний наружный, верхний внутренний, нижний наружный и нижний внутренний); по глубине определяют передний, срединный (центральный) и задние отделы, а также субареоларную зону. Для более точного указания локализации рекомендуется пользоваться схемой часового циферблата.

6. Утолщение кожи.

7. Интрамаммарный лимфатический узел — округлое, четко ограниченное образование с центральным участком просветления или тонким рентгенопрозрачным *halo*.

8. Аксиллярная аденопатия.

9. Втяжение соска.

10. Утолщение трабекул — уплотнение фиброзных перегородок молочной железы.

11. Асимметричная тубулярная структура, или одиночный расширенный проток, — как видно из названия, указывает на расширенный одиночный млечный проток, визуализируемый на нативных маммограммах.

III. На основании анализа всех перечисленных симптомов формулируют заключение. Согласно системе BI-RADS, выделяют следующие категории:

- 0 — незавершенное исследование. Необходимо дополнительное исследование или сравнение маммограмм в динамике. Данное заключение применимо при скрининговых исследованиях;
- 1 — нормальная маммограмма, то есть нет патологических образований, кальцинатов;
- 2 — доброкачественное поражение (см. рис. 1.14, 1.15);
- 3 — вероятно доброкачественное поражение (рис. 1.7). Вероятность злокачественного характера опухоли не превышает 2%.

Пациентки могут быть отнесены к этой категории максимум в течение 6 мес. Далее по результатам контрольного обследования пациентка должна быть отнесена к категории 2 или 4;

- 4 — подозрение на злокачественное поражение (рис. 1.8) — гетерогенная группа маммографических изменений. Вероятность злокачественного роста лежит в пределах от 2 до 95%. BI-RADS 4 принято подразделять на три подгруппы (4а — слабое подозрение на злокачественность; 4в — промежуточное подозрение на злокачественность; 4с — умеренная обеспокоенность по поводу злокачественности). Необходима морфологическая верификация;

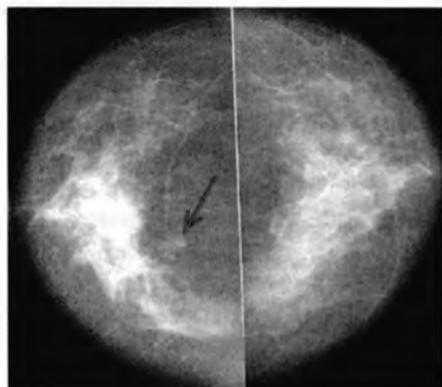


Рис. 1.7. Непальпируемое образование (the Breast Imaging Reporting And Data System 3) (стрелка). Левая молочная железа, краниокаудальная проекция

- 5 — скорее всего злокачественное поражение (рис. 1.9). Это образование с классическими маммографическими признаками РМЖ. Вероятности наличия у пациентки злокачественной опухоли — более 95%;

- 6 — злокачественное поражение, подтвержденное при биопсии (*Barlow W.E. et al., 2004; Geller B.M. et al., 2002*).

В исследовании американских авторов оценивалось положительное предсказывающее значение (ППЗ) категорий 0–5 для

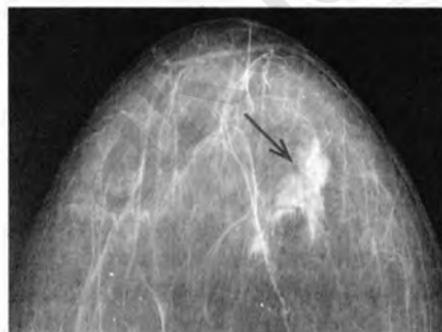


Рис. 1.8. Непальпируемое образование (the Breast Imaging Reporting And Data System 4) (стрелка). Левая молочная железа, краниокаудальная проекция

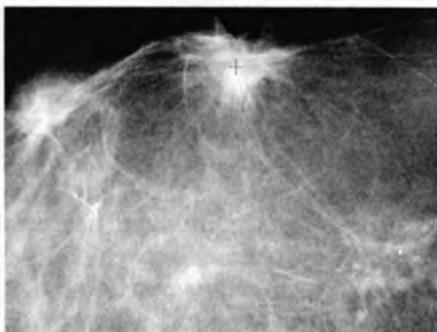


Рис. 1.9. Непальпируемое образование (the Breast Imaging Reporting And Data System 5). Левая молочная железа, краниокаудальная проекция

диагностики РМЖ путем сравнения данных маммографии с результатами гистологического исследования послеоперационного материала. Оказалось, что из 40 опухолей BI-RADS 2 все были доброкачественными, из 141 опухоли BI-RADS 3 злокачественными оказались 2% (3), из 936 образований BI-RADS 4 злокачественными были 30% (279), а из 170 опухолей BI-RADS 5 злокачественными были 97% (Orel S.Q. et al., 1999).

Данная классификация полезна для практикующих врачей, так как позволяет определить лечебно-диагностическую тактику при непальпируемых патологических изменениях, выявляемых при маммографии. Разработана также классификация BI-RADS для УЗ-диагностики и МРТ молочных желез. Однако в нашей стране классификация BI-RADS не получила широкого распространения.

1.4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди непальпируемых образований могут встречаться как различные доброкачественные изменения, так и РМЖ. Как правило, непальпируемый РМЖ имеет размер менее 1,5 см и по классификации TNM соответствует внутрипротоковому раку *in situ* — *ductal carcinoma in situ*, дольковому раку *in situ* — *lobular carcinoma in situ*, преинвазивному раку Педжета — Tis Paget's, а также инвазивным опухолям: T_{1mic} — микроинвазивный рак размером менее 0,1 см в наибольшем измерении; T_{1a} — опухоль от 0,1 до 0,5 см; T_{1b} — опухоль размером более 0,5 см, но до 1 см в наибольшем измерении; T_{1c} — более 1 см, но до 2 см в наибольшем измерении. Морфологически инвазивные карциномы делятся на протоковые и дольковые, а также на более редкие формы: слизистые, медулярные, папиллярные, анапластические и др. (Виттекинд К., 2007).

Диагноз долькового рака *in situ* чаще всего ставят при оперативных вмешательствах по поводу доброкачественных заболеваний. Характерным рентгенологическим проявлением дольковой *carcinoma in situ* (LCIS) являются тень узла, либо едва уловимая неоднородная плотность, или искажение тяжистого рисунка на каком-либо участке молочной железы. В 10–17% случаев LCIS не визуализируется при маммографии, но отчетливо выявляется при УЗИ (Семиглазов В.В. и др., 2001). Дольковый рак *in situ* часто бывает билатеральным — в 10–30% случаев, а также мультицентричным (Семиглазов В.Ф., 1996).

Клинически дольковая *carcinoma in situ* характеризуется относительной благоприятностью. Частота перехода LCIS в инвазивный рак

молочной железы составляет от 5,3 до 25% (Волчков А.В. и др., 1993). Дольковый неинвазивный рак можно рассматривать как предопухоловое заболевание, повышающее риск возникновения инвазивного рака молочной железы.

Протоковая *carcinoma in situ* (DCIS) представляет собой опухоль, развившуюся из эпителия выводных протоков молочной железы без инвазии за пределы базальной мембраны. Неинфильтративный протоковый рак диагностируется чаще долькового. Отсутствие признаков инвазивного роста при исследовании операционного материала или биоптатов молочной железы не исключает инвазивного роста, и в ряде случаев у пациенток с диагнозом «неинвазивный протоковый рак молочной железы» могут быть диагностированы регионарные или отдаленные метастазы. Показатель выявленных в ходе скрининга DCIS на 1000 маммограмм увеличивается с возрастом женщины — от 0,56 для пациенток 40–49 лет до 1,07 для женщин 70–84 лет (Комарова Л.Е., 2008).

Наиболее часто DCIS диагностируется при маммографических исследованиях. Рентгенологическими признаками неинвазивного протокового рака являются в 75% случаев локальное скопление микрокальцинатов, а в 25% случаев — участки локальной тяжистой перестройки структуры молочной железы (Корженкова Г.П., 2004). По данным В.В. Семиглазова и П.И. Крживицкого (2001), DCIS примерно в 72% случаев проявляется лишь очагами микрокальцинации, в 12% наблюдений микрокальцинация сочетается с очагом уплотнения, в 10% — имеется только уплотнение и, наконец, в 6% случаев неинвазивный внутрипротоковый рак протекает совершенно бессимптомно.

1.5. ВОЗМОЖНОСТИ МАММОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как указывает Н.И. Рожкова (1993), непальпируемый РМЖ рентгенологически проявляется в четырех вариантах:

- в виде узла;
- локального скопления микрокальцинатов;
- локальной тяжистой перестройки структуры молочной железы;
- внутрипротокового рака, характеризующегося синдромом патологических выделений из соска и выявляемого при дуктографии.

Для непальпируемого рака наиболее характерно наличие узла с неровными, нечеткими контурами и спикулообразными краями



Рис. 1.10. Рентгенограмма правой молочной железы в прямой проекции. Непальпируемый рак молочной железы в виде узла (стрелка)

(рис. 1.10). Однако существует ряд признаков, отличающих непальпируемый РМЖ: отсутствие грубой тяжистости по периферии узла, отсутствие перестройки структуры окружающих тканей, деформации сосудистого рисунка (Власов П.В. и др., 1984) (рис. 1.11).

С этим обстоятельством отчасти связано снижение точности дифференциальной диагностики непальпируемых изменений. По мнению Г.П. Корженковой (2004), при наличии на маммограмме затемнения только в одной проекции следует говорить лишь об уплотнении, если же образование определяется в обеих проекциях, то можно говорить об объемном образовании.

Наибольшее диагностическое значение имеют форма и контуры образования. Общеизвестно, что для доброкачественных образований наиболее характерны округлая или овальная форма, неправильная чаще встречается при раке. В ряде случаев РМЖ имеет на маммограмме правильную форму, симулируя фиброаденому или кисту. Четкость контура свидетельствует о доброкачественной природе заболевания и является признаком экспансивного роста. Нечеткость контура связывают с инфильтративным ростом, что указывает на злокачественный характер образования. Наличие ободка просветления вокруг опухоли свидетельствует о доброкачественности процесса.

Е.П. Шевченко (1997), исследуя возможности дифференциальной диагностики непальпируемого РМЖ, отмечает, что при наличии синдрома узлового образования с неровными, нечеткими контурами в сочетании с микрокальцинатами вероятность рака значительно увеличивается: положительное предсказывающее значение для



Рис. 1.11. Рентгенограмма обеих молочных желез в косой проекции. Узловое образование левой молочной железы диаметром 7 мм с тяжистыми контурами (стрелка) — инвазивный протоковый рак

непальпируемых образований составляет 0,5, для пальпируемых — 0,9. Как отмечают G. Hermann и соавт. (1990), среди злокачественных опухолей 88% имели нечеткие контуры, тогда как доброкачественные образования имели в рентгеновском изображении нечеткий контур только в 40% случаев.

По мнению Г.П. Корженковой (2004), непальпируемый РМЖ наиболее часто проявляется на маммограммах в виде маленьких звездчатых структур. При этом возможны два варианта: «черная звезда» — отсутствует плотный центр, лучистые контуры имеют множество параллельных мелких линий, которые никогда не достигают кожи; «белая звезда» — плотная центральная часть, выраженные спиккулы во всех направлениях, которые могут достигать кожи. Наличие «белой звезды» наиболее характерно для РМЖ и требует морфологической верификации. Обнаружение «черной звезды» требует дифференциальной диагностики между стеатонекрозом и РМЖ. На рис. 1.12 приведена маммограмма пациентки со стеатонекрозом (олеогранулемой).

Диагноз установлен на основании гистологического исследования операционного материала (рис. 1.13).

Кальцинаты при РМЖ и доброкачественных новообразованиях дифференцируют по плотности, размеру, форме, количеству и распределе-

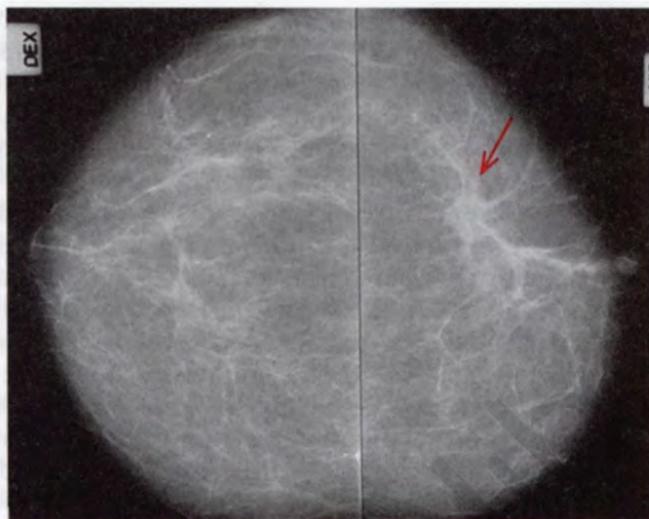


Рис. 1.12. На маммограммах в прямой проекции в левой молочной железе определяется узловое образование с тяжистыми контурами (стрелка). В анамнезе — секторальная резекция слева

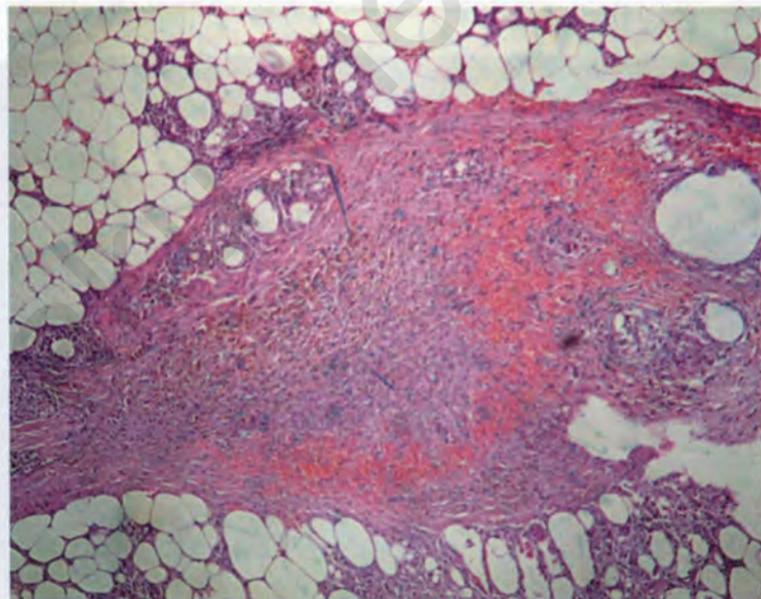


Рис. 1.13. Гистологический микропрепарат операционного материала — олеогранулема (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

нию. Сложность диагностики рака при наличии кальцинатов связана с тем обстоятельством, что кальцинаты отмечаются и при многих доброкачественных заболеваниях молочной железы: склерозирующем аденозе, фиброаденомах, олеогранулемах, кистах, внутритротоковых папилломах, плазмоцитарном мастите, послеоперационных изменениях (Battistini G. et al., 1993).

Н.И. Рожкова (2010) предлагает рентгенологическую классификацию кальцинатов. Автор выделяет четыре варианта: мелкоточечные (пылевидные) кальцинаты, округлые, неправильной формы и вытянутые (игольчатые, ветвистые), характерные для внутритротоковой локализации. Для карциномы наиболее характерна полиморфность микрокальцинатов. Наибольшую диагностическую ценность имеют именно очаговые скопления микрокальцинатов различной формы, плотности и размеров, особенно в сочетании с синдромом узлового образования. Относительно специфичным симптомом является наличие не менее 15 кальцинатов на 1 см² ткани молочной железы (Семглазов В.Ф. и др., 1992).

При доброкачественных заболеваниях очаги обызвествления выглядят иначе. Плазмоцитарный мастит характеризуется отложением известковых включений равного калибра и плотности, с четкими контурами (рис. 1.14).

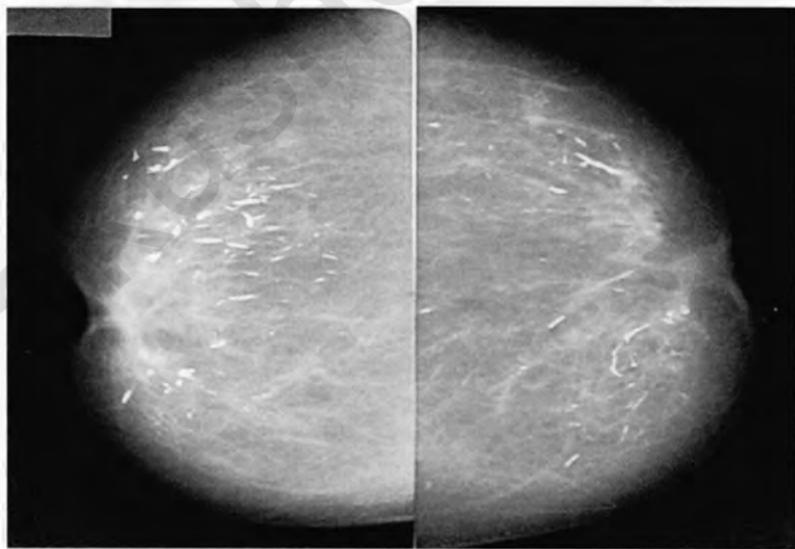


Рис. 1.14. Рентгенограммы обеих молочных желез в прямой проекции. Кальцинаты при плазмоцитарном мастите

Однако и крупные очаги обызвествлений могут обнаруживаться при раке (Островская И.М., 1989). Микрокальцинаты при камедокарциноме неровные, различные по плотности. При криброзной, микропапиллярной и слизеобразующей формах неинвазивного протокового рака на маммограмме определяются небольшие группы микрокальцинатов различной формы и плотности, с нечеткими контурами.

Кальцинаты при фиброаденомах располагаются по периферии опухоли и имеют правильную округлую форму в виде кукурузных зерен (рис. 1.15). В ряде случаев мелкие кальцинаты линейной формы, расположенные по ходу протока, указывают на наличие внутрипротоковой папилломы. В кистах отложение кальция может отмечаться как в стенке, так и в полости кисты (Семиглазов В.В. и др., 2001). Иногда у пожилых женщин можно видеть кальциноз стенок подкожных вен (рис. 1.16).

Особые трудности в дифференциальной диагностике представляют микрокальцинаты при склерозирующем аденозе и раннем раке, которые располагаются на ограниченном участке. В.П. Харченко и соавт. (1997), обследовав 39 женщин с локальным скоплением микрокальцинатов, сгруппированных на ограниченном участке без видимого опухолевого узла, выявили в 28 наблюдениях рак, в 11 — склерозирующий аденоз. Во всех случаях имелось гистологическое подтверждение

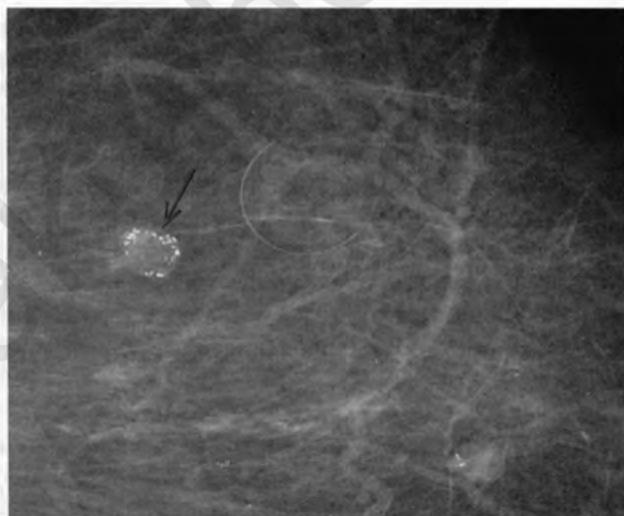


Рис. 1.15. Фрагмент маммограммы правой молочной железы в прямой проекции, на которой определяется тень фиброаденомы с включением кальцинатов в виде кукурузных зерен по периферии образования (стрелка)

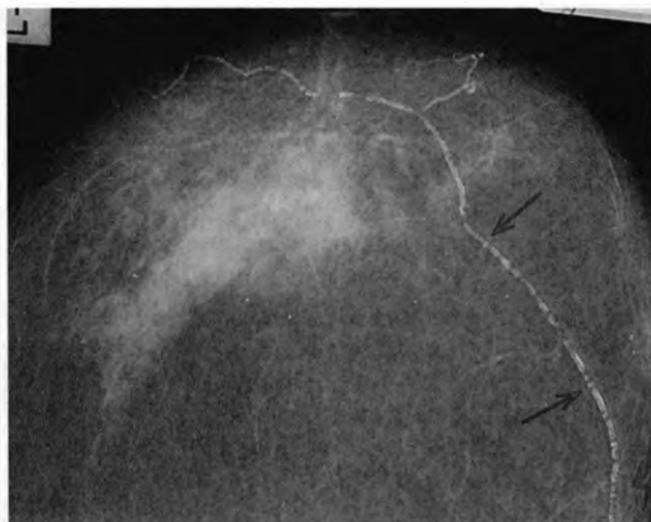


Рис. 1.16. Маммограмма левой молочной железы в прямой проекции. Определяется кальциноз стенки вены (стрелка)

диагноза. При УЗИ микрокальцинаты такого малого размера не визуализировались, однако в 24 из 28 случаев (78%) рака в месте скопления микрокальцинатов выявлялись типичные сонографические признаки злокачественности — участки сниженной эхогенности, неоднородной структуры, с нечеткими контурами, по протяженности близкие или несколько меньшие, чем площадь с микрокальцинатами. При этом на маммограммах узловые образования не дифференцировались. В 11 случаях был выявлен склерозирующий аденоз. Из них при УЗИ лишь в 2 случаях (18,2%) отмечался участок снижения эхогенности с четкими границами. Для рака более характерными были червеобразные кальцинаты или глыбки, имеющие неправильную форму, как отпечатки на промокательной бумаге, а также скученность кальцинатов на единицу площади. Также авторы отмечают, что для рака более характерны мелкие кальцинаты размером до 500 мкм и их сочетание с пылевидными известковыми включениями.

В исследовании финских радиологов сонография не позволяла выявлять микрокальцинаты в большинстве случаев (*Rissanen T. et al., 1998*).

Маммография остается основным методом, позволяющим выявлять микрокальцинаты. Морфологическая диагностика дает возможность установить характер образований в виде скопления микрокальцинатов (рис. 1.17).

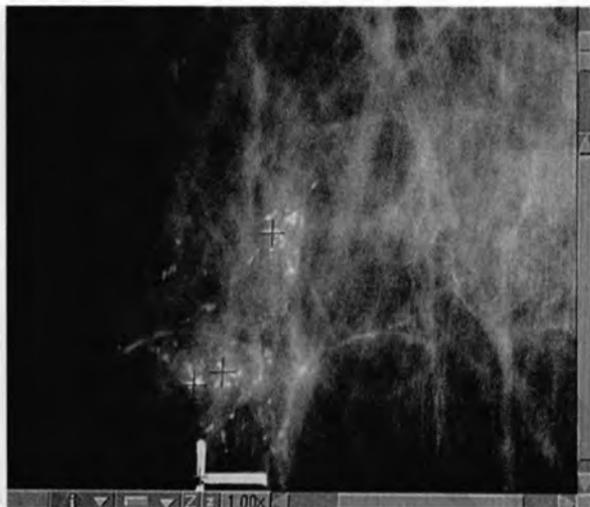


Рис. 1.17. Прицельная цифровая маммограмма участка скопления микрокальцинов. Морфологически — пролиферативная мастопатия

Биопсия участка скопления микрокальцинов показана при сгруппированных дольковых кальцинатах (по типу битого камня, наконечников стрел, комочков ваты) и прерывистых протоковых (по типу змеиной кожи) микрокальцинатах (Понедельникова Н.В., 2011).

Одна из наиболее сложных в диагностике непальпируемых форм РМЖ — локальная тяжистая перестройка структуры молочной железы. Данная патология не проявляется при УЗИ и требует проведения прицельной маммографии для уточнения диагноза. На рис. 1.18 представлена маммограмма злокачественного образования в виде участка тяжистой перестройки структуры с вкраплением микрокальцинов.

Участок тяжистой перестройки может соответствовать как раннему РМЖ, так и доброкачественной патологии: поствоспалительным, посттравматическим изменениям или аберрациям нормального развития и предопухолевым состояниям (дисплазии и пролиферативной мастопатии) (Кулик Л.А. и др., 2005) (рис. 1.19).

Для морфологической верификации участков тяжистой перестройки предпочтительно использовать биопсию со вспомогательным вакуумом (Понедельникова Н.В., 2011). По данным Л.Д. Школьника и А.Ф. Карташевой (1999), непальпируемые образования, проявляющиеся участками тяжистой перестройки или микрокальцинатами, визуализируются при УЗИ только в 2% случаев.

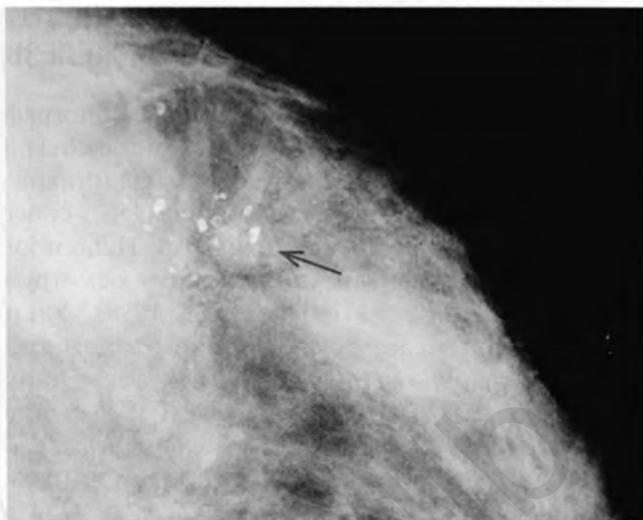


Рис. 1.18. Фрагмент маммограммы правой молочной железы в прямой проекции. Участок тяжелой перестройки с вкраплением микрокальцинатов. Гистологически — инвазивный протоковый рак (стрелка)



Рис. 1.19. Прицельная цифровая маммограмма участка тяжелой перестройки. Гистологически — фиброзная мастопатия с очагом тяжелой дисплазии

1.6. ВОЗМОЖНОСТИ СОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С конца 1980-х гг. отмечается бурное развитие сонографии в диагностике патологии молочной железы. Это связано с совершенствованием аппаратуры, появлением высокочастотных датчиков (от 5 МГц и выше) с изменяемым фокусным расстоянием, что способствовало повышению разрешающей способности метода. Использование УЗИ дополнительно к маммографии и клиническому осмотру стало обязательным с конца 1980-х гг. (*Ten W. et al.*, 1998). Ультразвуковая картина рака молочной железы чрезвычайно вариабельна, что не позволяет дать усредненную картину опухоли и ведет к диагностическим ошибкам. Точность УЗИ в диагностике РМЖ составляет от 78 до 94% (*Saitoh R. et al.*, 1994; *Kamio T. et al.*, 1996; *Ozdemir A. et al.*, 1997). Чувствительность УЗИ в выявлении РМЖ лежит в пределах от 63 до 100%, а специфичность — от 65 до 97% (*Ветшев П.С. и др.*, 1995; *Шевченко Е.П.*, 1997; *Ozdemir A. et al.*, 1997). При непальпируемых опухолях чувствительность сонографии не превышает 69% (*Cressa C. et al.*, 1994). Причем точность УЗИ возрастает по мере увеличения диаметра узла от 87% при размере узла до 10 мм до 100% при узлах более 5 см (*Saitoh R. et al.*, 1994). Е.П. Шевченко (1997) подчеркивает значительную субъективность УЗИ и влияние опыта и квалификации врача на результат исследования.

Типичными сонографическими признаками РМЖ считаются неоднородность внутренней структуры, нечеткие, неровные контуры, неправильная форма, дистальные акустические тени различной интенсивности, преобладание вертикального размера опухоли над горизонтальным (*Ветшев П.С. и др.*, 1997; *Kamio T. et al.*, 1996) (рис. 1.20).

Иногда встречаются карциномы, напоминающие кисты, — почти анэхогенные, с четкими контурами и дорсальным усилением. Некоторые карциномы определяются как гиперэхогенные, с ровными, четкими контурами образования, что затрудняет дифференциальную диагностику с фиброаденомами.

По данным некоторых авторов, УЗИ — наиболее точный метод для оценки размера опухоли, и определяемые при УЗИ размеры наиболее точно соответствуют истинным размерам образования (*Forouhi P. et al.*, 1994; *Yang W.T. et al.*, 1997). Другие авторы указывают, что УЗИ несколько занижает истинные размеры новообразования, что следует учитывать при планировании органосохраняющего лечения (*Пасынков Д.В. и др.*, 2007).

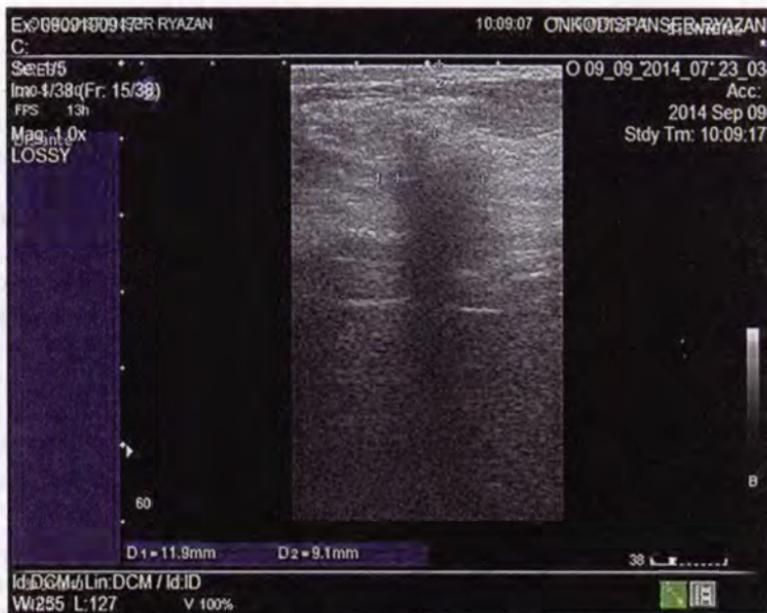


Рис. 1.20. Сонограмма в В-режиме. Рак молочной железы

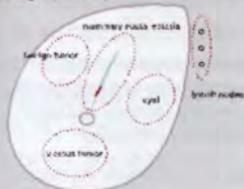
Общепризнано, что УЗИ предпочтительно при плотном рентгенологическом фоне молочной железы (Цесарский М.А. и др., 2002). В ряде случаев наблюдаются сложности в диагностике узловых образований молочных желез на фоне выраженных фиброзных изменений. При пальпируемом образовании у большой мастопатией УЗИ незаменимо: оно позволяет выявлять узловые образования дополнительно после маммографии у 12% пациенток (Jacob D. et al., 1997). Чувствительность сонографии при этом составляет 77,7%. Значение УЗИ снижается у пациенток с инволютивными молочными железами, при больших размерах молочных желез (Ветшев П.С., 1997).

М. Costantini и соавт. (2007) проанализировали возможности УЗИ в дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей и РМЖ. По мнению авторов, наиболее важными дифференциальными признаками рака являются соотношение горизонтального и вертикального диаметров образования, ориентация опухоли, нечеткие края, ободок *halo*, гипоехогенность опухоли, дорзальная акустическая тень и изменения окружающих тканей. Совокупный риск злокачественного роста для опухолей, оцененных при УЗИ как BI-RADS 5 и BI-RADS 4, был соответственно в 64 и 10 раз выше, чем для образований, расцененных как BI-RADS 3.

ФАНТОМ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ НАВЫКОВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ «BREAST FAN» KKUS-6



Emulated targets (Front view)



ХАРАКТЕРИСТИКА

«Breast FAN» — уникальный фантом для обучения ультразвуковому исследованию молочной железы. В фантом молочной железы встроены модели различных патологических узлов. Визуализация следующих анатомических образований: подкожной жировой клетчатки, паренхимы молочной железы, млечных протоков, связки Купера, ретромаммарной жировой клетчатки, ребер, ключицы, большой грудной мышцы, легкого, подмышечных лимфатических узлов.

СОДЕРЖАНИЕ

- Фантом молочной железы — 1
- Сет для хранения — 1
- Бумажное руководство (DVD) — 1

Размер: 19×22×7 см, 6 кг

Размер в упаковке: 35×36×24 см, 6 кг



Злокачественная опухоль



Эктазия млечных протоков



Лимфатические узлы



Доброкачественная опухоль



Киста



ГЕОТАР

МЕДИЦИНСКИЕ УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ

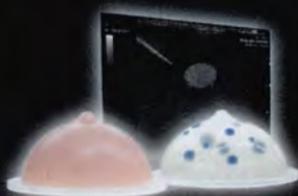
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4,
тел./факс: (495) 921-39-07, 8 (916) 876-98-03,
e-mail: info@geotar-med.ru, www.geotar-med.ru

ФАНТОМ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ НАВЫКОВ БИОПСИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ

KKUS-9

Сочетание в одном фантоме двух типов молочной железы позволяет поэтапно разрабатывать навыки игольчатой биопсии

Ultrasound-guided breast biopsy



НАВЫКИ

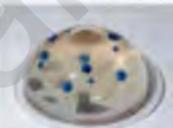
- Зрительно-моторная координация при ультразвуковой биопсии
- Локализация целевых тканей при ультразвуковом контроле
- Получение образца целевой ткани



ХАРАКТЕРИСТИКА

- Фантом позволяет выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию, толстоигольную биопсию и биопсию маммотомом под контролем ультразвука
- Ткани фантома воспроизводят воссоздают мягкость и сопротивление тканей молочной железы
- Отличное качество изображения
- При успешном получении образца меняется цвет целевой ткани
- Игольчатой биопсии можно обучаться под различными углами и с разной глубиной

Основной



Прозрачный

Зрительно-моторная координация



Размер целей: диаметр 6 мм и диаметр 10 мм
Тип целей: гиперэхогенные (синие)
Количество целей: 12 штук

Продвинутый



Непрозрачный

Приобретение навыков безопасной и надежной игольчатой биопсии



Размер целей: диаметр 6 мм и диаметр 10 мм
Тип целей: гиперэхогенные (синие)
гипоэхогенные (красные)
Количество целей: 12 штук



ГЭОТАР

МЕДИЦИНСКИЕ УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
тел./факс: (495) 921-39-07, 8 (916) 876-98-03
e-mail: info@geotar-med.ru, www.geotar-med.ru

И.В. Ключкин и соавт. (2007) исследовали возможности УЗИ как метода скрининга РМЖ после маммографии у пациенток с III–IV степенью рентгенологической плотности паренхимы молочной железы (по классификации ACR, 2005) при отрицательном результате маммографии. Из 2815 обследованных по такой методике пациенток удалось выявить 43 рентгенонегативных образования, 14 из которых оказались злокачественными. Все они были непальпируемы. Чувствительность УЗИ при этом составила 99,5%, специфичность — 32,6%.

С.В. Канаев и соавт. (2011), анализируя возможности УЗИ в диагностике раннего РМЖ, под которым авторы понимали опухоли диаметром 10 мм и менее, установили, что чувствительность составила 57%, специфичность — 100%, точность — 82%.

Попытки некоторых авторов по ультразвуковым симптомам образования предсказать его гистологическую структуру не увенчались успехом. Как отмечают П.С. Ветшев и соавт. (1997), экзогенность опухоли и наличие дорзальной акустической тени зависят от преобладания соединительнотканного или железистого компонента в опухоли. Опухоли, содержащие много соединительной ткани, поглощают ультразвуковой луч и, следовательно, дают ультразвуковую тень. Опухоли с преобладанием железистого компонента содержат большое количество воды, поэтому они не поглощают эхо-сигнал и не имеют в ультразвуковом изображении тени. Так, дорзальная акустическая тень была наиболее типична для инвазивного протокового рака (92,9%), скirrа (95%), долькового рака (77,8%). Отсутствие акустической тени характерно для медуллярного (80%) и слизистого (75%) рака.

Обязательным дополнением к стандартному сканированию молочной железы в В-режиме является доплеросонография, позволяющая оценить характеристики кровотока в опухоли (рис. 1.21). При оценке васкуляризации опухоли разные авторы сравнивали кровоснабжение внутри опухолевого узла и вокруг него, подсчитывали число артерий в узле (*Bloher J.U. et al.*, 1995; *Madjar H. et al.*, 1995; *Tonutti M. et al.*, 1997). Некоторые авторы рассматривали различные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость, минимальную диастолическую скорость, пульсационный индекс, индекс резистентности и индекс ускорения.

Ультразвуковая доплерография позволяет оценить только макро-васкуляризацию опухоли (*Saitoh R. et al.*, 1994). Предполагается, что изменения кровоснабжения опухоли зависят от ее злокачественности (*Lee W.J. et al.*, 1995).

Е.П. Фисенко (2009) указывает на возможность повышения точности сонографической диагностики РМЖ на 4,5% с помощью цветовой

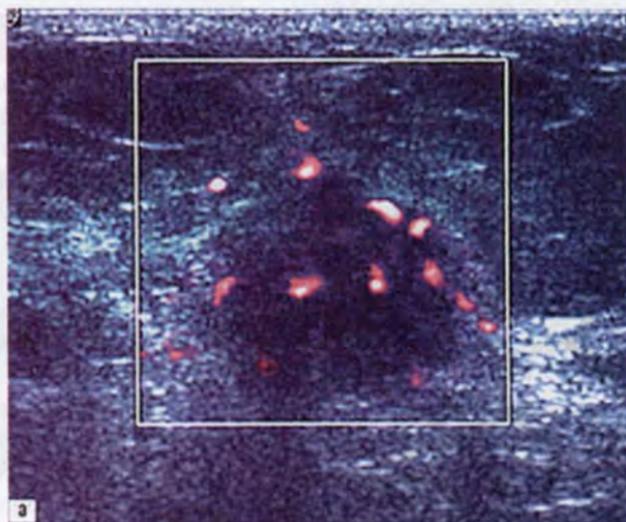


Рис. 1.21. Сонограмма рака молочной железы в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Отмечается выраженная васкуляризация опухолевого узла

доплеросонографии. Высокоспецифичным признаком рака молочной железы автор считает локальное усиление сосудистого рисунка в опухоли.

Диагностическое значение максимальной систолической скорости разными авторами оценивалось неоднозначно. Lee и соавт. (1995) не установили корреляции между увеличением максимальной систолической скорости и наличием РМЖ. Другие исследователи указывают на высокую корреляцию между максимальной систолической скоростью и размером опухоли (*Peters-Engl C. et al.*, 1995; *Orel S.Q. et al.*, 1999).

По данным *F. Callida* и соавт. (1994), сосудистая система опухоли характеризуется чередованием узких и широких участков сосудов, неравномерным диаметром сосудов, кольце- и спиралевидной формой. Тем не менее отсутствие сосудов в образовании не исключает его злокачественности. При малом диаметре узла выявление сосудов чрезвычайно подозрительно на РМЖ.

По мнению *П.С. Ветшева* и соавт. (1997), для РМЖ наиболее характерно увеличение максимальной систолической скорости кровотока в опухоли до 0,3 м/с и более.

W. Ten и соавт. (1998) в своих исследованиях установили, что для злокачественных опухолей наиболее характерна максимальная систолическая скорость от 0,05 до 0,34 м/с.

W.J. Lee и соавт. (1995) указывают, что в 67% злокачественных новообразований молочной железы значение максимальной систолической скорости не превышает 0,15 м/с.

Большое значение уделяется измерению индекса резистентности (ИР) в сосудах опухоли. А. Hollerweger и соавт. (1997) заключают, что ИР менее 0,8 наиболее характерен для доброкачественных опухолей. Значение ИР более 0,8 свидетельствовало о злокачественной природе опухоли с чувствительностью 5% и специфичностью 96%.

В работе S. Youssefzadeh et al. (1996) сравнивались значения ИР в фиброаденоме и раковой опухоли. ИР в фиброаденоме составил в среднем 0,62, а при раке — 0,7. Хотя значения оказались близкими, авторы отмечают, что в 81% случаев рака молочной железы ИР превышал 0,6. Ряд авторов считают, что ИР имеет четкую тенденцию к увеличению при раке молочной железы (Tonutti M. et al., 1997; Madjar H. et al., 1994).

Таким образом, доплерография дополняет данные УЗИ в В-режиме и повышает возможности диагностики. Особенно оправдано применение доплерографии при небольших образованиях, неясной сонографической картине.

В последние годы появились сообщения об использовании нового метода в ультразвуковой диагностике — соноэластографии. Принцип метода состоит в определении коэффициента деформации образования путем сравнения жесткости жировой ткани и ткани образования (рис. 1.22).

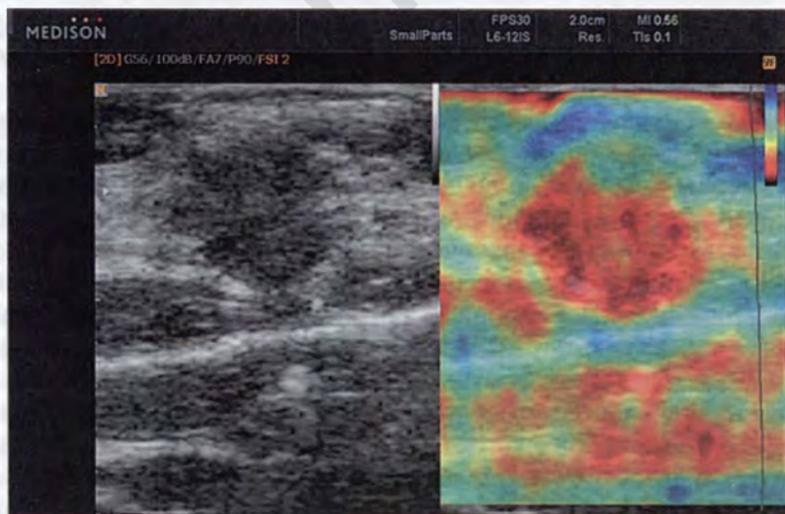


Рис. 1.22. Сонограмма в В-режиме (слева) и соноэластограмма (справа). Рак молочной железы

При обследовании 183 больных с применением соноэластографии Е.А. Хохлова и соавт. (2009) продемонстрировали чувствительность — 81%, специфичность — 96%, точность — 91% в дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей и РМЖ. Авторы убеждены, что соноэластография позволит расширить возможности УЗИ в диагностике РМЖ.

1.7. РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основным вопросом при обнаружении непальпируемой опухоли молочной железы является вопрос о природе образования. В течение многих лет при подозрении на РМЖ проводилась секторальная резекция с удалением непальпируемого очага вслепую. При этом часто не удавалось удалить опухоль, что приводило к ошибкам в диагностике и требовало повторных вмешательств (Корженкова Г.П., 2007). Были предложены методики с использованием специальных приспособлений, позволяющих проводить разметку непальпируемой опухоли путем наложения на молочную железу специальных координатных перфорированных пластин и введения в ткань железы красителя (Худченко Е.В., 2003). Подобные методики не удовлетворяют современным требованиям, так как не отличаются высокой точностью, не позволяют проводить дооперационную дифференциальную диагностику и не дают возможность динамического наблюдения за пациентками с доброкачественной патологией.

В настоящее время разработаны минимально инвазивные диагностические технологии, позволяющие проводить как цитологическую, так и гистологическую дооперационную верификацию непальпируемых образований. Для навигации в ткани железы чаще всего используют ультразвук или стереотаксический принцип.

Наиболее простой метод верификации непальпируемых опухолей — ТПАБ. Тонкоигльной принято считать пункцию с использованием игл, внутренний диаметр которых не превышает 1 мм. Данный метод прост, безопасен и нетравматичен. К недостаткам ТПАБ относят низкую чувствительность метода, невозможность определения гистологической формы рака. Метод не позволяет надежно провести дифференциальную диагностику между раком *in situ* и инвазивной карциномой, нельзя выполнить иммуногистохимическое исследование для определения биологических характеристик опухоли. Кроме того, часто невозможно высказаться в категоричной форме о типе полученных клеток

(Диксон А. М., 2011). Примерно в 25–40% случаев при ТПАБ не удается получить достаточного количества материала для постановки диагноза (Корженкова Г. П., 2007; Понедельникова Н. В., 2011).

В работе Г. Косјан (2006) количество ложноположительных результатов ТПАБ составило 1,7%, ложноотрицательных — 7,1%, недостаточное количество материала получено в 15,1% наблюдений. Ряд авторов считают ТПАБ наиболее оптимальным методом (Homesh N.A. et al., 2005).

В.С. Заблотский и соавт. (1999) на основе сонографического обследования 132 пациенток с доброкачественными и злокачественными образованиями молочных желез заключают, что в 18 наблюдениях правильный диагноз удалось установить только благодаря применению ТПАБ под УЗИ-контролем в дополнение к стандартному ультразвуковому исследованию.

А.О. Saarela и соавт. (1996) проанализировали результаты ТПАБ 90 непальпируемых опухолей под контролем УЗИ, сравнивая их с данными послеоперационного гистологического исследования. Чувствительность ТПАБ под УЗИ-контролем составила 84%, специфичность — 93%, точность — 90%, положительное предсказывающее значение (ППЗ) — 94%, отрицательное предсказывающее значение (ОПЗ) — 95%.

S.S. Buchbinder и соавт. (2001) представили данные ТПАБ 117 непальпируемых образований под контролем сонографии. Чувствительность метода в диагностике непальпируемого РМЖ составила 93%. Авторы указывают на большую роль квалификации врача-цитолога в диагностическом процессе и считают, что ТПАБ под УЗИ-контролем в сочетании с динамическим маммографическим контролем является методом выбора при доброкачественных непальпируемых опухолях.

Другие авторы отдают предпочтение более современным методикам, считая, что ТПАБ показана только для аспирации кист (Понедельникова Н. В., 2011).

L.J. Layfield и соавт. (1991) опубликовали результаты 71 прицельной стереотаксической ТПАБ под контролем маммографии. Всем пациенткам после биопсии проводилось определение локализации опухоли с помощью проволочного зонда и секторальная резекция. Чувствительность ТПАБ под контролем маммографии составила 78%, специфичность — 94%. Авторы указывают на невозможность полной замены секторальной резекции тонкоигльной аспирационной биопсией из-за недостаточной чувствительности метода.

L.L. Fajardo и соавт. (1990) также анализировали результаты ТПАБ непальпируемых опухолей молочных желез под контролем маммографии.

При обследовании 100 пациенток в 30% случаев диагностирован РМЖ. Наилучшие результаты ТПАБ под контролем маммографии получены при опухолях категорий 2 и 3 по системе BI-RADS: чувствительность — 77%, специфичность — 100%. Исследователи заключают, что ТПАБ под рентгеновским контролем может сократить количество хирургических биопсий, выполняемых при доброкачественных опухолях.

При исследовании возможностей ТПАБ большое значение уделяется качеству анализа цитологического материала. В связи с этим Американский национальный институт рака предложил классифицировать тонкоигольные аспираты на доброкачественные, злокачественные, неопределенные (атипичные) и неадекватные (*Boerner S. et al.*, 1999).

В 1999 г. S. Voegner и соавт. представили результаты 1885 тонкоигольных аспирационных биопсий непальпируемых опухолей, выполненных под контролем УЗИ. Было продемонстрировано, что 480 случаев составили доброкачественные кисты, остальные 1405 аспиратов были классифицированы на основании ТПАБ как доброкачественные — 41%, злокачественные — 36%, остальные 23% относились к атипичным (неопределенным), подозрительным или неадекватным. В последующем при анализе результатов секторальных резекций и динамическом наблюдении выяснилось, что среди образований, расцененных по данным ТПАБ как доброкачественные, доля рака составила 3,7%, среди злокачественных — 99%, 53% — при получении атипичных аспиратов, 76% — при подозрительных аспиратах и 34% — при неадекватных результатах ТПАБ.

Таким образом, в литературе нет четких указаний и общепринятого мнения о роли и месте ТПАБ в диагностике непальпируемых опухолей молочной железы, и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Результаты исследований у разных специалистов в различных центрах сильно отличаются друг от друга.

1.8. РОЛЬ СОЯ-БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Биопсия с использованием системы «пистолет-игла» впервые была произведена в начале 1980-х гг. в Швеции. Сегодня на рынке представлен широкий спектр автоматических режущих игл и пружинных устройств для биопсии, как одноразовых, так и многоразового использования. Метод позволяет получать образцы ткани для гистологического исследования и определения рецепторного статуса опухоли.

Трепан-биопсию при непальпируемых опухолях выполняют как под контролем УЗИ, так и под контролем маммографии. Впервые стереотаксическая биопсия под рентгеновским контролем системой «пистолет-игла» была осуществлена американским радиологом S.H. Parker в 1988 г. Автоматизированную чрескожную биопсию под ультразвуковым наведением с использованием иглы 14 G также предложил Parker в 1993 г.

В основе работы стереотаксической системы лежит принцип рентгеностереометрии. Через специальную диафрагму, ограничивающую зону интереса, осуществляется рентгенография участка молочной железы, где ориентировочно располагается образование, в двух проекциях — под углом $+10^\circ$ и -10° . Примерная локализация опухоли предварительно определяется при анализе стандартных маммограмм в двух проекциях. При использовании цифровой системы на мониторе рабочей станции оператор отмечает цели биопсии на полученных изображениях (стереопара), и компьютер автоматически высчитывает локализацию цели биопсии по трем осям координат и передает их на блок биопсии. Существует два основных типа устройств для стереобиопсии молочной железы: с вертикальным положением пациентки или с горизонтальным. Преимущества горизонтального позиционирования: возможность лучшего выведения ретромаммарной зоны, удобный доступ ко всем квадрантам железы, лучшая переносимость процедуры пациенткой, так как все манипуляции происходят вне поля зрения больной, уменьшаются вазовагальные реакции.

Методика стереотаксической *cor*-биопсии применяется для верификации непальпируемых узловых образований, участков скопления микрокальцинатов и локальной тяжелой перестройки молочной железы. Чувствительность *cor*-биопсии в диагностике непальпируемых узловых образований лежит в пределах от 86 до 100% (Харченко В.П. и др., 2000; Понедельникова Н.В., 2011).

При анализе 1899 трепан-биопсий путем сравнения с результатами оперативных вмешательств установлено, что они соответствовали в 90–99% случаев при условии использования игл диаметром 14 G и заборе не менее 5 образцов (Brant W., 1996). *Cor*-биопсия позволяла предсказывать инвазивный рост опухоли в 98% и неинвазивный — в 80% случаев. Неадекватные образцы ткани при *cor*-биопсии были получены менее чем в 1% наблюдений.

В 1993 г. S.H. Parker и соавт. представили результаты 181 прицельной *cor*-биопсии, выполненной иглой 14 G под контролем сонографии. Авторы отмечают, что 49 пациенток в конечном счете оперированы, в том числе 34 пациентки с диагностированным РМЖ. Данные

предоперационной биопсии полностью согласовались с результатами оперативного лечения и динамического наблюдения, составившего от 12 до 36 мес.

Chare и соавт. (1996) представили результаты *cor*-биопсии непальпируемых опухолей, выполненных у 125 пациенток под контролем УЗИ с применением иглы 16 G. По результатам биопсии только у 88 (70%) пациенток могло быть принято определенное решение о дальнейшей тактике ведения. Остальные 37 больных были подвергнуты оперативному лечению, и у 12 дополнительно был выявлен рак. Недостаточная точность диагностики в этом исследовании, возможно, была связана с применением иглы малого диаметра.

Д.Г. Бухарин (2008) на основании результатов стереотаксической биопсии под контролем маммографии непальпируемых опухолей молочных желез у 80 пациенток показал чувствительность метода 96% при специфичности 88% и точности 69%.

Х.М. Губайдуллин и соавт. (2001) при обследовании 54 больных добились верификации непальпируемых опухолей с помощью стереотаксической *cor*-биопсии с точностью 100%. Авторы определили также некоторые противопоказания к проведению стереотаксической *cor*-биопсии: малый размер молочной железы, расположение патологического образования около грудной стенки.

Недостаточно информативна трепан-биопсия при верификации участков скопления микрокальцинатов. Так, по результатам исследований 20 медицинских центров США число ложноотрицательных заключений при использовании *cor*-биопсии для верификации скопления микрокальцинатов было в 4 раза выше, чем при наличии узлового образования (*Parker S.H.*, 1996).

Выбор способа позиционирования иглы при биопсии с использованием системы «пистолет-игла» зависит от возможностей визуализации опухоли. При сонографически позитивных опухолях предпочтение отдается биопсии под ультразвуковым наведением как более простому и быстрому способу, чем стереотаксическая биопсия.

L.L. Fajardo и соавт. (2004) сравнили результаты 1681 *cor*-биопсии непальпируемых опухолей под контролем ультразвука и маммографии. Чувствительность, специфичность и точность *cor*-биопсии для любого из методов наведения существенно не отличались (91, 100 и 98% соответственно). Вместе с тем авторы подчеркивают, что чувствительность, прогностическое отрицательное значение и точность *cor*-биопсии в диагностике узловых образований (96, 99 и 99%) были достоверно выше ($p < 0,001$), чем в диагностике микрокальцинатов (84, 94 и 96% соответственно).

1.9. ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Последним достижением в области предоперационной верификации непальпируемых образований стало использование чрескожной биопсии со вспомогательным вакуумом. Высокоскоростной коаксиальный нож, размещенный в игле, вращается с большой скоростью и обеспечивает получение материала, который с помощью вакуума вытягивается в собирательную камеру (рис. 1.23).

Таким образом можно получать несколько биоптатов, не меняя положение иглы в молочной железе. Устройство иглы позволяет получать в 8 раз большие кусочки материала, чем при биопсии пружинным пистолетом (Корженкова Г.П., 2007). Позиционирование иглы возможно с помощью УЗИ или по стереотаксическому принципу. С помощью вакуумной биопсии возможно удаление небольших доброкачественных опухолей до 2 см диаметром (Parker S.H. et al., 2001). Больше

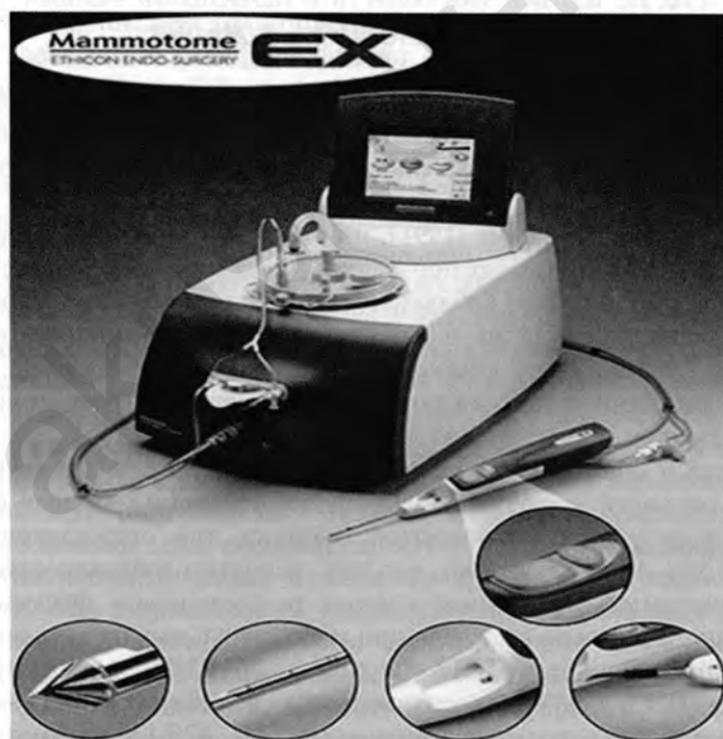


Рис. 1.23. Аппарат для вакуумной биопсии «Маммотом»

количество материала обуславливает более высокую диагностическую точность вакуумной биопсии по сравнению с *cor*-биопсией.

Метод вакуумной биопсии предпочтителен в диагностике микрокальцинатов, участков тяжистой перестройки. Так, Н.В. Понедельникова и соавт. (2011) по результатам обследования 94 женщин с микрокальцинатами указывают на чувствительность, специфичность и точность биопсии со вспомогательным вакуумом 96,3; 100 и 98% соответственно, тогда как для *cor*-биопсии эти показатели составили 50, 100 и 62,5%.

Вместе с тем сравнение результатов *cor*-биопсии и вакуумной биопсии под ультразвуковым контролем не выявило существенных различий (*Philpotts L.E. et al.*, 2003). Вакуумная биопсия — более дорогостоящая процедура. Риск развития осложнений составляет 1–7% (*Fine R.E. et al.*, 2003).

1.10. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Ключевым и наиболее значимым в практическом плане, безусловно, является вопрос о выборе адекватной схемы обследования пациентки с непальпируемой опухолью и определении показаний к оперативному лечению.

По мнению Е.А. Sickles (1991), при наличии «вероятно доброкачественных» непальпируемых поражений на маммограмме следует рекомендовать динамическое наблюдение. При динамическом наблюдении за 3184 непальпируемыми «вероятно доброкачественными» образованиями РМЖ удалось диагностировать в 17 случаях (0,5%). Автор считает, что данная тактика позволит избежать большого количества неоправданных хирургических биопсий.

А. Vega и соавт. (1995) проанализировали 619 случаев непальпируемых опухолей молочных желез путем сравнения данных маммографии с результатами открытой биопсии или стереотаксической *cor*-биопсии. Авторы считают, что при «вероятно доброкачественных» непальпируемых поражениях следует рекомендовать динамическое наблюдение. Биопсия показана при подозрительных на злокачественные микрокальцинатах (ППЗ для рака — 26–93%), звездчатых образованиях (ППЗ — 93%), паренхиматозных искажениях (ППЗ — 92%), затемнениях с нечеткими границами (ППЗ — 42%) и асимметричной плотностью ткани молочной железы (ППЗ — 19%). Соотношение

доброкачественных и злокачественных опухолей в данном исследовании составило 4:1.

С.Н. Lee и соавт. (1999) обобщили результаты динамического наблюдения 298 опухолей, диагностированных на основании стереотаксической *cor*-биопсии как доброкачественные. На контрольных маммограммах отрицательная динамика зафиксирована в 21 случае, что потребовало проведения биопсии дополнительно у 18 больных. Злокачественные опухоли при этом были диагностированы у 2 пациентов. Авторы заключают, что контрольная маммография через 6 мес после стереотаксической биопсии доброкачественных непальпируемых опухолей является разумной тактикой ведения.

ЗАКЛУЧЕНИЕ

Большинство исследователей считают, что при «доброкачественных» и «вероятно доброкачественных» (BI-RADS 2 и 3) образованиях достаточно проводить ТПАБ, и при получении доброкачественного или неадекватного аспирата следует рекомендовать динамическое наблюдение (*Clough K.B. et al.*, 1998; *Buchbinder S.S. et al.*, 2001). По мнению американских авторов, стереотаксическая *cor*-биопсия показана при опухолях категорий 4 и 5 по классификации BI-RADS (*Terauchi M. et al.*, 1993). Тем не менее отсутствие в нашей стране единой системы классификации непальпируемых поражений молочной железы затрудняет выбор оптимальной диагностической тактики.

В большинстве работ отечественных авторов (*Куплевацкая Д.И.*, 2004; *Поляков К.В.*, 2006; *Артеменко Л.И.*, 2008) рассмотрены вопросы диагностики и лечения доброкачественных непальпируемых опухолей либо непальпируемого РМЖ, тогда как на практике основная задача врача — дифференциальная диагностика этих патологических процессов у конкретного пациента. Недостаточно разработаны вопросы сонографической и рентгенологической семиотики непальпируемых опухолей молочной железы — как рака, так и доброкачественных новообразований. Нет понимания того, какие образования следует подвергать аспирационной пункционной биопсии, а какие можно оставлять под динамическим наблюдением, без инвазивного диагностического вмешательства. Как часто при наличии «доброкачественных» и «вероятно доброкачественных» непальпируемых опухолей наблюдаются процессы дисплазии и пролиферации, являющиеся показанием к секторальной резекции? Каковы возможности ТПАБ и *cor*-биопсии в диагностике этих предопухолевых изменений?

Анализируя литературные данные о диагностической точности прицельной стереотаксической *core*-биопсии, авторы не встретили четких рекомендаций о тактике ведения пациенток с непальпируемыми опухолями BI-RADS 5 (скорее всего, злокачественными) при получении доброкачественного результата *core*-биопсии. Кого из них следует оперировать, а кого можно оставить под динамическим наблюдением?

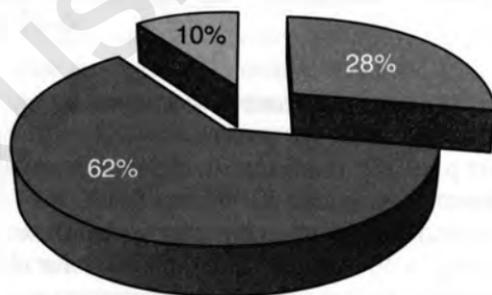
Данные вопросы требуют всестороннего изучения. Решение этих проблем должно повысить качество диагностики доклинического рака молочной железы и позволит отказаться от неоправданных и дорогостоящих диагностических секторальных резекций.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДИКА РАБОТЫ

2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ

В исследование вошли 166 пациенток с непальпируемыми образованиями молочных желез, выявленными при маммографии или ультразвуковом исследовании. Обследование и лечение проводили в Рязанском областном клиническом онкологическом диспансере с сентября 2009 по июль 2012 г. Пациенток направляли на консультацию к онкологу из лечебных учреждений города Рязани и области для уточнения диагноза и лечения в связи с выявленными новообразованиями молочных желез. На рис. 2.1 представлены причины обращения к онкологу пациенток с непальпируемыми опухолями молочных желез.

В 28% случаев непальпируемые образования выявляли при динамическом наблюдении за пациентками с различными заболеваниями молочных желез, но наиболее часто — диффузной фиброзно-кистозной



- Динамическое наблюдение с заболеваниями молочных желез
- Профилактические обследования
- Другие причины

Рис. 2.1. Причины обращения к онкологу пациенток с непальпируемыми опухолями молочных желез

мастопатией. У 62% больных новообразования были обнаружены при профилактических маммографических или ультразвуковых исследованиях молочных желез в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) общей лечебной сети. У 10% пациенток опухоли обнаруживали при обследовании по поводу пальпируемых образований молочных желез другой локализации либо обследовании по иным причинам [подготовка к экстакорпоральному оплодотворению (ЭКО), масталгия вертеброгенного генеза и др.].

Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 2.2.

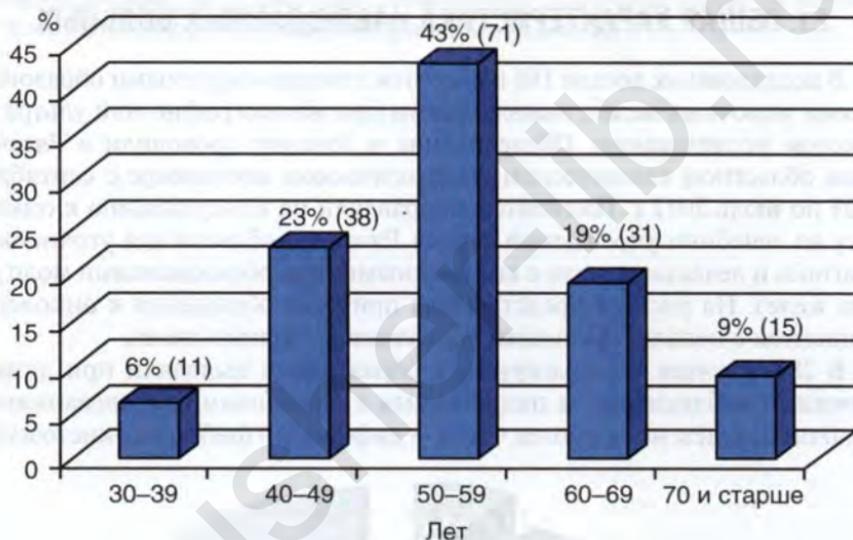


Рис. 2.2. Возрастная структура пациенток с непальпируемыми опухолями молочных желез

Как видно из рис. 2.2, наиболее часто непальпируемые образования диагностировались в возрасте 50–59 лет (43%, или 71 пациентка). Несколько реже непальпируемые опухоли молочных желез наблюдались в возрастных группах 40–49 лет (23%) и 60–69 лет (19%). Относительно редко непальпируемые опухоли диагностировали у женщин моложе 40 лет (6%) и старше 70 лет (9%).

Всего выявлено 168 непальпируемых образований. У одной пациентки два образования располагались в одной молочной железе, еще у одной больной — по одному образованию в каждой молочной железе. В правой железе опухоли располагались в 53,6%, в левой — в 46,4% случаев.

Локализация непальпируемых образований по квадрантам молочных желез представлена на рис. 2.3.



Рис. 2.3. Локализация непальпируемых опухолей по квадрантам молочной железы

Наиболее часто непальпируемые опухоли локализовались в верхне-наружном квадранте (40%), на границе верхних квадрантов (23%), в центральном квадранте (10%). Несколько реже опухоли располагались в нижне-внутреннем квадранте (7%), на границе наружных (6%), в верхне-внутреннем и на границе нижних квадрантов (по 5%), в нижне-наружном и на границе внутренних квадрантов (по 2%).

В зависимости от применяемых методов диагностики и лечения все пациентки с непальпируемыми опухолями молочных желез были разделены на три группы (рис. 2.4).

В первую группу вошли 30 женщин с непальпируемыми опухолями, которым проводилась ТПАБ под контролем сонографии с последующим оперативным лечением.

Вторую группу составили 97 пациенток с непальпируемыми опухолями, которым было рекомендовано динамическое наблюдение. Из них 56 больным проведена ТПАБ под контролем УЗИ, а 41 больной пункция не проводилась. Пациенткам третьей группы, составившей 39 человек, осуществляли прицельную стереотаксическую биопсию под контролем маммографии системой «пистолет-игла». Оперативное лечение проведено 27 больным из этой группы. В 11 случаях было рекомендовано динамическое наблюдение.



Рис. 2.4. Распределение пациенток с непальпируемыми опухолями молочных желез по группам

Во всех наблюдениях результаты маммографии, ультразвукового исследования и предоперационной биопсии сравнивались с результатами окончательного гистологического исследования операционного материала. При верификации РМЖ проводили иммуногистохимическое исследование для определения рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2-*new* и индекса пролиферативной активности Ki-67.

Динамический контроль осуществляли через 3–6 мес после первичного обследования. Оценку динамики проводили на основании данных контрольного ультразвукового или маммографического исследования. Динамика прослежена у 74 пациенток. Средний срок наблюдения составил $10,3 \pm 5,0$ мес ($p < 0,05$).

2.2. МЕТОДИКА ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациенткам проводилось клиническое обследование: выяснение жалоб, сбор анамнеза, выявление факторов риска заболеваний молочной железы, перечисленных в приказе Минздравсоцразвития России от 15.03.2006 г. № 154, осмотр, пальпация молочных желез и зон регионарного лимфооттока. Обследование женщин с сохранной менструальной функцией проводили с 5-го по 14-й день менструального цикла. Осмотр и пальпацию молочных желез осуществляли в начале в положении больной стоя с поднятыми за голову руками. При осмотре обращали внимание на форму и симметричность молочных желез, изменения кожных

покровов, наличие рубцов на коже, состояние сосково-ареолярного комплекса, наличие выделений из сосков. При пальпации определяли консистенцию тканей молочной железы, их однородность, наличие уплотнений, болезненность при пальпации. Затем пациентку просили поставить руки на пояс и проводили пальпацию аксиллярных областей. Оценивали состояние регионарных лимфатических узлов, их симметричность, консистенцию, контуры, подвижность. В положении больной стоя с опущенными вниз вдоль туловища руками пальпировали надключичные лимфатические узлы. После этого проводили пальпацию молочных желез в положении пациентки лежа на спине с поднятыми за голову руками. Молочные железы пальпировали, начиная с верхне-наружного квадранта, по часовой стрелке — от периферических отделов к центральной части.

2.3. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ МАММОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Маммография проводилась на аналоговом аппарате Mammomat 3000 nova фирмы Siemens в двух стандартных проекциях: краниокаудальной и медиолатеральной под углом 45°. Маммография проведена 160 пациенткам, что составляет 96% общего количества. У 6 женщин рентгенологическое исследование было признано нецелесообразным, учитывая молодой возраст и наличие выраженной диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Рентгенологическое исследование молочных желез назначали всем пациенткам старше 40 лет, а также женщинам моложе 40 лет по показаниям (подозрение на РМЖ, жировая инволюция, большие размеры молочных желез, затрудняющие выполнение УЗИ). При анализе маммограмм оценивали максимальный диаметр, локализацию опухоли, форму, края, контуры, наличие кальцинатов, степень рентгенологической плотности молочных желез по критериям ACR (2005), толщину и симметричность каждой полоски. Также определяли категорию непальпируемого образования по системе BI-RADS.

УЗИ молочных желез проводили в реальном масштабе времени на аппарате Siemens Sonoline G60S линейным датчиком с меняющейся частотой 5–10 МГц. У всех пациенток проводили цветовую доплерографию и оценку максимальной систолической скорости кровотока в опухоли. УЗИ молочных желез проведено 159 женщинам. В 7 случаях УЗИ было признано нецелесообразным ввиду больших размеров молочных желез, полной жировой инволюции и малого диаметра непальпируемого образования. Ультразвуковое исследование проводили по стандартной методике в положении пациентки лежа на спине с поднятыми

за голову руками. Сканирование осуществляли от периферических отделов к ареоле в радиальном направлении, начиная с верхне-наружного квадранта и далее по часовой стрелке. Выполняли также сонографическое исследование аксиллярных областей для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

При формулировании заключения отражали сонографическую структуру тканей молочных желез, локализацию опухоли, ее диаметр, экзогенность, однородность, форму, края, контуры. При ЦДК определяли наличие кровотока и измеряли максимальную систолическую скорость кровотока в опухоли.

2.4. МЕТОДИКА ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ МАММОГРАФИИ

ТПАБ под контролем УЗИ выполнена 86 пациенткам. Процедуру биопсии осуществляли простой инъекционной иглой диаметром 20 G со скошенным концом, соединенной со шприцем объемом 20 мл. Для биопсии глубоко расположенных образований использовали иглы для спинальной анестезии длиной 10 см. Биопсию проводили методом свободной руки (рис. 2.5).

Перед вмешательством осуществляли дезинфекцию ультразвукового датчика, молочной железы и рук врача. Образование выводили на монитор аппарата, после чего определяли оптимальное место для введения иглы. Иглу продвигали соответственно плоскости сканирования по направлению к образованию. При этом осуществляли непрерывную визуализацию иглы в режиме реального времени. Как только кончик иглы оказывался в центре образования, оттягивали поршень шприца и совершали 6–10 штопорообразных колющих движений. После этого иглу извлекали и содержимое выдавливали на предметное стекло. Мазки высушивали на воздухе и отправляли на цитологическое исследование. Место пункции обрабатывали антисептиком и заклеивали бактерицидным пластырем. Цитологические заключения классифицировали согласно рекомендациям Американского национального института рака на доброкачественные, злокачественные, неопределенные и неинформативные в зависимости от полученного материала.

Прицельную стереотаксическую биопсию под контролем маммографии выполняли на аппарате Mammomat 3000 (Siemens) со стереотаксической приставкой Ordima (рис. 2.6).

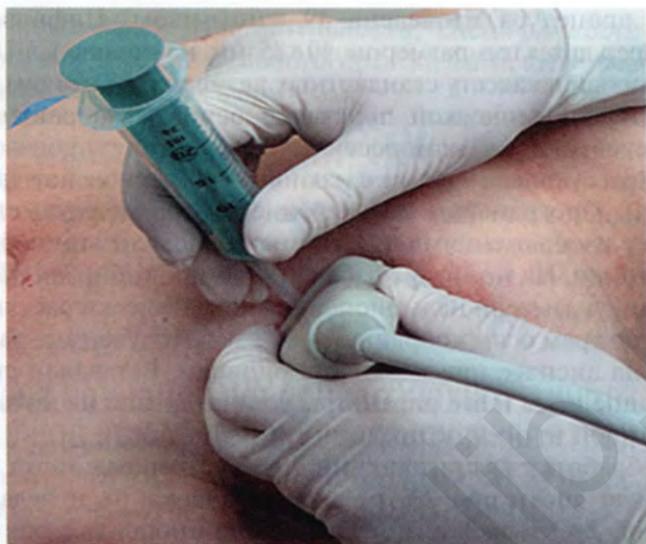


Рис. 2.5. Методика тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии молочной железы под контролем ультразвукового исследования



Рис. 2.6. Цифровая приставка Ordima для стереобиопсии

Данная процедура проведена 39 пациенткам. Цифровая камера Ordima имеет детектор размером 49×85 мм на основе ССD-технологии, встроенный в кассету стандартных размеров (18×24 см). Принцип действия стереотаксической приставки основан на рентгеностереометрии. Через окно в компрессионной пластине производили два снимка интересующего участка с наклоном рентгеновской трубки $\pm 10^\circ$ (стереопара). Программное обеспечение позволяет осуществлять манипуляции с изображениями для уточнения локализации образования и его симптомов. На мониторе рабочей станции выбирали размер иглы для пункции, указывали цель биопсии. Автоматически рассчитывались параметры по трем осям координат — x , y и z . Полученные данные отображались на дисплее приставки для биопсии. Вставляли стерильные направляющие иглы и все параметры устанавливали на ноль. Погрешность по каждой из осей не превышает 0,1 мм.

После обработки места пункции 70% раствором спирта осуществляли местную анестезию 2% раствором новокаина и делали надрез кожи длиной 2–3 мм. Затем осуществляли биопсию с обязательным рентгенологическим контролем положения иглы. Применялись одноразовые стерильные иглы диаметром 14 G для автоматической биопсии пружинным пистолетом многоразового использования. С полученного столбика ткани делали мазки-отпечатки на предметное стекло и материал отправляли на гистологическое и цитологическое исследование. В процессе биопсии забирали от одного до пяти гистологических образцов. После окончания процедуры на место пункции накладывали асептическую давящую повязку и холод на 30 мин.

2.5. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Вся информация о каждом включенном в исследование больном была занесена в индивидуальную карту больного, а затем зарегистрирована в электронной базе данных, созданной на персональном компьютере на основе программы Microsoft Excel 2010. Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере Pentium-5 с помощью статистической программы Statistica 6.0.

Обработка клинических данных и полученных результатов проводена с использованием методов непараметрической статистики. Достоверность различий показателей чувствительности, точности и специфичности определяли по двустороннему точному критерию Фишера, средних величин — по критерию Манна–Уитни. Разница двух средних или относительных величин считалась достоверной при вероятности ошибки $p < 0,05$, недостоверной — при $p > 0,05$.

Расчет показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного и отрицательного предсказывающего значения теста проводили по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = (\text{ИП}^* / \text{ИП} + \text{ЛО}^*) \times 100\%;$$

$$\text{специфичность} = (\text{ИО}^* / \text{ИО} + \text{ЛП}^*) \times 100\%;$$

$$\text{точность} = (\text{ИО} + \text{ИП} / \text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{ППЗ} = (\text{ИП} / \text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%;$$

$$\text{ОПЗ} = (\text{ИО} / \text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

где ИП* — истинно положительный результат; ЛО* — ложноотрицательный результат; ИО* — истинно отрицательный результат; ЛП* — ложноположительный результат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК, ПОДВЕРГНУТЫХ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ОПЕРАТИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ (ГРУППА 1)

В группу пациенток с непальпируемыми узловыми образованиями молочных желез, подвергнутых ТПАБ под контролем УЗИ с последующим оперативным лечением, вошли 30 женщин в возрасте от 33 до 72 лет; средний возраст — $53,9 \pm 10,4$ года ($p < 0,05$). В состоянии менопаузы на момент обследования находились 23 женщины (77%). Средняя продолжительность менопаузы составила $10,7 \pm 9,3$ года ($p < 0,05$).

У 1 пациентки два образования располагались в одной молочной железе, еще у 1 — по одному образованию в каждой молочной железе (всего 32 опухоли). В правой молочной железе опухоли располагались у 62,5% больных, в левой — у 37,5%.

Маммография была выполнена 28 пациенткам (93%). При этом удалось визуализировать 29 непальпируемых образований у 27 больных. У 2 женщин моложе 35 лет выполнение маммографии было признано нецелесообразным. Наиболее часто опухоли определялись в виде узловых образований (92,6%), в двух случаях узловые образования сочетались с кальцинатами (7,4%). Еще у 1 больной опухоль визуализировалась только при УЗИ, но не была видна на маммограммах. Всем больным проводили УЗИ молочных желез, при котором удалось выявить опухоли у 100% пациенток. РМЖ диагностирован у 9 больных. У 21 женщины имелись доброкачественные опухоли.

Были проанализированы различные маммографические признаки доброкачественных непальпируемых опухолей и рака молочной железы (табл. 3.1).

Для непальпируемого рака были характерны неправильная форма (75% всех случаев РМЖ), нечеткие (37,5%) или лучистые (62,5%)

контуры и преимущественно неровные края (87,5%). Сочетание узлового образования с вкраплениями кальцинатов отмечено в 1 случае непальпируемого РМЖ, что составляет 12,5%.

Таблица 3.1

Рентгенологические характеристики доброкачественных непальпируемых опухолей и рака молочной железы (группа 1)

Рентгенологический симптом		РМЖ (n=8)		Доброкачественные образования (n=21)	
		абс.*	%	абс.	%
Форма	Правильная	2	25	20	95
	Неправильная	6	75	1	5
Контуры	Четкие	0	0	17	81
	Нечеткие	3	37,5	4	19
	Лучистые	5	62,5	0	0
Края	Ровные	1	12,5	12	57
	Неровные	7	87,5	9	43
Кальцинаты	Есть	1	12,5	1	5
	Нет	7	87,5	20	95
BI-RADS	2	0	0	18	86
	3	1	12,5	3	14
	4	6	75	0	0
	5	1	12,5	0	0
Средний диаметр опухоли, мм		14,0		20,1	
Всего		8	28	21	72

* Абс. — абсолютное количество.

По системе BI-RADS непальпируемые раки наиболее часто относились к категории 4 (75%), реже — к 3 (12,5%) и 5 (12,5%). Не наблюдалось ни одного случая непальпируемого РМЖ, расцененного по данным маммографии как доброкачественное образование (BI-RADS 2).

Для доброкачественных опухолей наиболее характерными признаками были правильная форма (95%), четкие контуры (81%) и ровные края (57%). При анализе контуров опухоли удалось установить, что лучистость контуров при доброкачественных опухолях не отмечалась. Кальцинаты имелись только у 5% больных доброкачественными

непальпируемыми опухолями. Распространенность кальцинатов в доброкачественных и злокачественных опухолях статистически достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

По системе BI-RADS доброкачественные новообразования наиболее часто оценивались как «доброкачественные» (86%) или как «вероятно доброкачественные» (14%).

Обращает на себя внимание разница в среднем диаметре доброкачественных опухолей (20,1 мм) и РМЖ (14 мм), различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

В табл. 3.2 приведены ультразвуковые характеристики непальпируемых опухолей. В ультразвуковом изображении непальпируемый РМЖ характеризовался преимущественно неправильной формой (56%), нечеткими контурами (67%) и неровными краями (89%). Все 100% раковых опухолей имели неоднородную гипоехогенную внутреннюю структуру. Увеличение линейной скорости кровотока свыше 5 см/с отмечено в 44% наблюдений непальпируемого РМЖ. Показатель максимальной линейной скорости кровотока в среднем составил $16,3 \pm 4,8$ см/с ($p < 0,05$).

Доброкачественные непальпируемые опухоли имели правильную форму в 78%, четкие контуры — в 70%, ровные края — в 61% случаев. Для них также были характерны пониженная эхогенность (91%) и неоднородность внутренней эхоструктуры (96%).

Увеличение линейной скорости кровотока зафиксировано в 17% доброкачественных опухолей. Линейная скорость кровотока в среднем составила $13,8 \pm 11,1$ см/с, что статистически достоверно не отличается от средней скорости кровотока в злокачественных образованиях.

Таким образом, наиболее специфичным ультразвуковым симптомом непальпируемого РМЖ является неровность краев опухоли. Полученные результаты согласуются с данными литературы о неспецифичности сонографической картины непальпируемого РМЖ.

Всем пациенткам рассматриваемой группы проведена ТПАБ непальпируемых узловых образований под контролем УЗИ с последующим оперативным лечением.

Для упорядочения анализа полученных данных все цитологические заключения были классифицированы в соответствии с рекомендациями Американского национального института рака на доброкачественные, злокачественные, неопределенные и неинформативные.

Для доброкачественных опухолей истинно положительными считали доброкачественные и неопределенные результаты тонкоигольной биопсии доброкачественных опухолей. Ложноположительными — доброкачественные и неопределенные результаты, полученные при

Таблица 3.2

Сонографические характеристики доброкачественных непальпируемых опухолей и рака молочной железы (группа 1)

Ультразвуковой симптом		РМЖ (n=9)		Доброкачественные образования (n=23)	
		абс.	%	абс.	%
Форма	Правильная	4	44	18	78
	Неправильная	5	56	5	22
Контур	Четкие	3	33	16	70
	Нечеткие	6	67	7	30
Края	Ровные	1	11	14	61
	Неровные	8	89	9	39
Эхогенность	Анэхогенное	0	0	0	0
	Гипоэхогенное	9	100	21	91
	Изоэхогенное	0	0	2	9
	Гиперэхогенное	0	0	0	0
Однородность	Однородное	0	0	1	4
	Неоднородное	9	100	22	96
Кровоток >5 см/с	Да	4	44	4	17
	Нет	5	56	19	83
Средняя скорость кровотока, мм/с		16,3		13,8	
Диаметр, мм		14,8		16,3	
Всего		9	28	23	72

* Абс. — абсолютное количество. Средний диаметр непальпируемого РМЖ и доброкачественных опухолей по данным сонографии существенно не отличался и составил для рака $14,8 \pm 6,7$ мм, а для доброкачественных опухолей — $16,3 \pm 4,6$ мм.

биопсии злокачественных опухолей. Истинно отрицательными — злокачественные и неинформативные результаты, полученные при биопсии раковых опухолей. Ложноотрицательными — неинформативные и злокачественные аспираты, полученные при биопсии доброкачественных новообразований.

Для РМЖ за истинно положительные результаты ТПАБ принимали злокачественные аспираты, полученные при биопсии злокачественных опухолей. Ложноположительными считали злокачественные аспираты,

полученные при биопсии доброкачественных опухолей (таких случаев не отмечено). За истинно отрицательные принимали неинформативные, доброкачественные и неопределенные аспираты, полученные при биопсии доброкачественных новообразований. Ложноотрицательными считали доброкачественные, неопределенные и неинформативные аспираты, полученные при биопсии непальпируемого РМЖ. Данные о ТПАБ непальпируемых опухолей молочной железы представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Результаты тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии непальпируемых узловых образований молочных желез под ультразвуковым контролем в зависимости от гистологического строения опухоли (группа 1)

Результат ТПАБ	Доброкачественные опухоли ($n=23$)	РМЖ ($n=9$)	Достоверность различий
Неинформативный	11	3	—
Неопределенный	3	1	—
Доброкачественный	9	1	—
Злокачественный	0	4	—
Чувствительность, %	52,2	44,4	$p > 0,05$
Специфичность, %	77,8	100,0	$p > 0,05$
Точность, %	59,4	84,4	$p < 0,05$

При пункционной биопсии доброкачественных опухолей цитологические заключения, свидетельствующие о доброкачественности процесса, удалось получить у 9 больных (39%), у 11 женщин (48%) получен неинформативный результат (кровь, жир и т.п.). У 3 пациентов (13%) имелись неопределенные цитологические заключения (дисплазия и пролиферация клеток). Чувствительность ТПАБ под контролем УЗИ в диагностике доброкачественных непальпируемых опухолей молочной железы составила 52,2%, специфичность — 77,8%, точность — 59,4%.

При биопсии злокачественных новообразований предоперационную верификацию злокачественного процесса удалось получить у 4 больных. Неинформативный и доброкачественный результат ТПАБ имелся также у 4 больных. Неопределенный результат получен у 1 пациентки. Таким образом, чувствительность ТПАБ под контролем УЗИ в диагностике непальпируемого РМЖ составила 44,4%, специфичность — 100%, точность — 84,4%. Различия чувствительности

и специфичности ТПАБ в диагностике доброкачественных опухолей и рака статистически недостоверны ($p > 0,05$). Точность диагностики в указанных группах отличалась статистически достоверно ($p < 0,05$). Это связано в первую очередь с большей специфичностью цитологической диагностики в отношении РМЖ, чем в диагностике доброкачественных опухолей.

Всем пациенткам проведено оперативное лечение с гистологическим исследованием удаленных опухолей ($n=32$). Результаты гистологического исследования после оперативного лечения представлены на рис. 3.1.

С наибольшей частотой встречались фиброаденомы (44%). РМЖ составил 28%. У 13% женщин имелась узловая мастопатия, у 2 пациен-

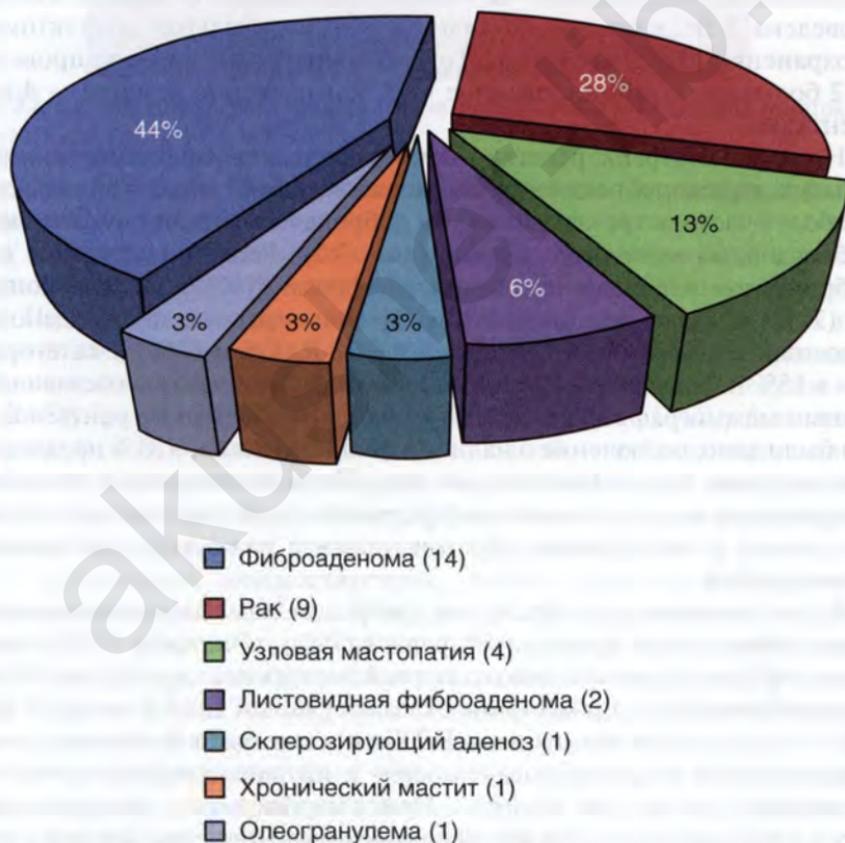


Рис. 3.1. Результаты гистологического исследования послеоперационного материала пациенток группы 1

ток — листовидные фиброаденомы. Также наблюдалось по одному случаю склерозирующего аденоза, хронического мастита и олеогранулемы молочной железы.

Непальпируемый РМЖ наиболее часто был представлен инвазивным протоковым вариантом (67%, или 6 больных), реже недифференцированным (22%, или 2 больных) и инвазивным дольковым (11%, или 1 больная) вариантами. У 2 больных диаметр опухоли был менее 1 см и соответствовал стадии T_{1b} . У 5 пациенток размер первичной опухоли соответствовал стадии T_{1c} , то есть лежал в пределах от 10 до 20 мм. У 2 женщин имелся РМЖ $T_2N_0M_0$. Во всех случаях регионарные лимфатические узлы по данным планового гистологического исследования оставались интактными. Отдаленные метастазы также отсутствовали. Радикальная секторальная резекция молочной железы проведена 3 пациенткам, остальным 6 — радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц. Только оперативное лечение проведено 2 больным, комбинированное — 3, комплексное лечение — 4 пациенткам.

Ниже рассмотрены рентгено-сонографические характеристики отдельных видов доброкачественных заболеваний молочной железы. Наиболее часто встречаемым видом доброкачественной опухоли была фиброаденома молочной железы (рис. 3.2). Рентгенологически для фиброаденом характерны правильная форма (100%), четкие контуры (77%) и неровные края (62%). Непальпируемые фиброаденомы относились к категории 2 по системе BI-RADS в 85%, к категории 3 — в 15% наблюдений. Средний диаметр фиброаденомы составил по данным маммографии $22 \pm 7,9$ мм ($p < 0,05$). В 69% случаев рентгенологом было дано заключение о наличии фиброаденомы, в 31% предположено наличие кисты. Полученные результаты согласуются с данными литературы о невозможности дифференциальной диагностики между солидными и кистозными образованиями с помощью стандартной маммографии.

В ультразвуковом изображении фиброаденомы визуализировались в виде образований правильной формы (79%), с четкими (71%), ровными (64%) контурами и гипоехогенной внутренней структурой (93%). Средний диаметр фиброаденомы оказался равным $18 \pm 4,2$ мм ($p < 0,05$). В 86% наблюдений по данным ЦДК опухоли были аваскулярными. В двух случаях визуализировался пери- и интранодулярный кровоток с линейной скоростью 10 см/с. При ультразвуковом исследовании у всех 100% пациенток с фиброаденомами было дано заключение о наличии данной патологии. При ТПАБ непальпируемых фиброаденом неопределенный или доброкачественный цитологический материал

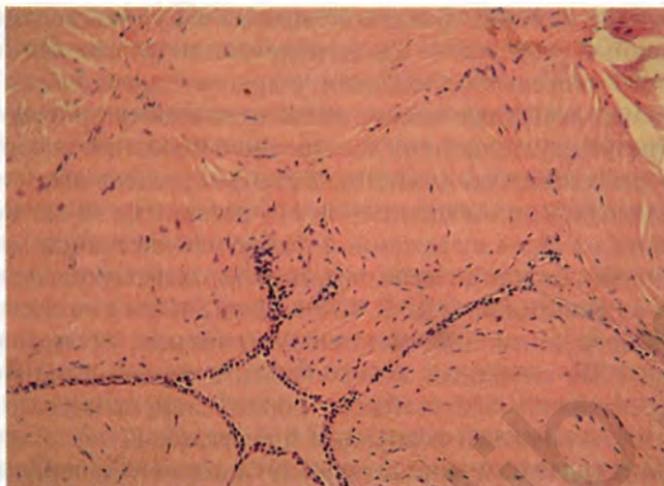


Рис. 3.2. Периканаликулярная фиброаденома молочной железы (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

получен у 50% пациенток, у остальных был получен неинформативный материал.

У 4 женщин на основании комплексного и гистологического исследований операционного материала диагностирована узловатая мастопатия. По данным рентгено-сонографического исследования у этих пациенток визуализировались узловатые образования, имеющие признаки доброкачественной опухоли. У 3 больных опухоли были расценены как BI-RADS 2, у 1 пациентки — как BI-RADS 3. При ТПАБ у 3 женщин получен неинформативный материал, у одной — доброкачественный. При гистологическом исследовании после секторальной резекции получена непролиферативная фиброзно-кистозная мастопатия, что и позволило сформулировать диагноз «узловатая мастопатия».

У 2 пациенток диагностированы листовидные опухоли. Возраст больных составил 53 и 45 лет. Женщина 53 лет находилась в состоянии менопаузы в течение 2 лет и наблюдалась у гинеколога по поводу миомы матки. Вторая пациентка была радикально прооперирована по поводу саркомы матки $T_1N_0M_0$ за 1 год до обращения. При клиническом осмотре патологии молочных желез выявлено не было.

При маммографии на фоне жировой инволюции у обеих женщин определялись узловатые образования размером 11 и 18 мм, имеющие признаки доброкачественных опухолей (BI-RADS 2). По данным сонографии также в обоих случаях выявлялись солидные образования с четкими, ровными контурами. По данным ЦДК образования были

аваскулярными. При ТПАБ под контролем УЗИ у 1 пациентки получен неопределенный результат — единичные клетки протокового эпителия с признаками умеренной дисплазии; в другом случае доброкачественный — белково-липидные массы, единичные клетки протокового эпителия. По результатам гистологического исследования операционного материала диагностированы листовидные фиброаденомы.

При склерозирующем аденозе ($n=1$) у пациентки 48 лет по данным маммографии на фоне выраженной фиброзно-кистозной мастопатии (ACR IV) с преобладанием железистого компонента узловые образования не визуализировались (BI-RADS 1). В анамнезе у пациентки 3 года назад проведена ампутация матки без придатков по поводу миомы матки. При УЗИ молочных желез справа, в верхне-внутреннем квадранте, определялось гипозоногенное образование правильной формы, с неровными, нечеткими контурами диаметром 11 мм с кровотоком 30 см/с. По результатам тонкоигольной биопсии был получен доброкачественный аспират (эритроциты, одна группа клеток протокового эпителия). Пациентке проведена секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием. Диагноз «склерозирующий аденоз» установлен на основании окончательного гистологического исследования (рис. 3.3).

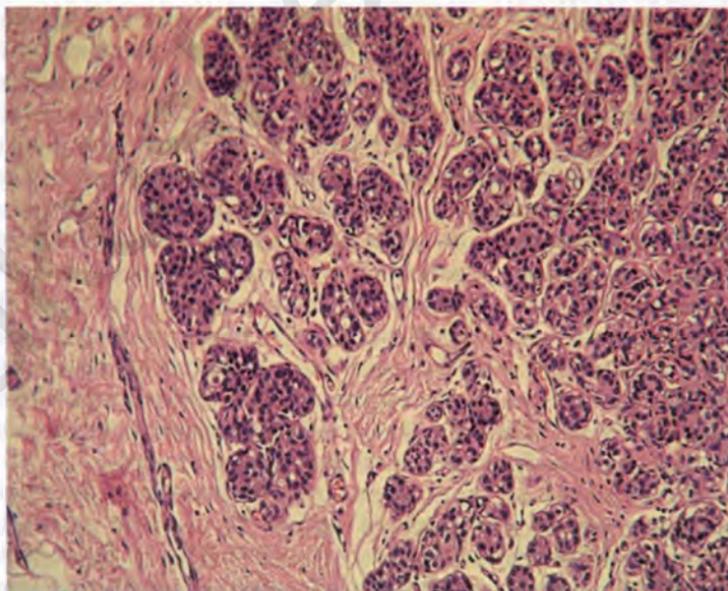


Рис. 3.3. Склерозирующий аденоз (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

В случае с хроническим маститом жалоб больная не предъявляла. На момент обращения женщине было 57 лет. Пациентка наблюдалась у гинеколога по поводу миомы матки малых размеров. Менопауза 10 лет.

При клиническом обследовании кожные покровы и сосково-ареолярный комплекс не изменены. Молочные железы диффузно уплотнены, тестоватой консистенции, без уплотнений. Аксиллярные лимфатические узлы пальпируются с обеих сторон, эластической консистенции, смещаемы, диаметром около 2 см.

При маммографии с обеих сторон определялись признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии умеренной степени (ACR 3). Узловые образования на этом фоне не определялись (BI-RADS 1).

При УЗИ в правой молочной железе выявлено гипоехогенное образование неправильной формы, с неровными, нечеткими контурами и неоднородной структурой, 15×11 мм в диаметре, без патологического кровотока. При ТПАБ под УЗИ-контролем получены единичные клетки протокового эпителия. Заключительный диагноз установлен после секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием (рис. 3.4). Ретроспективно удалось выяснить, что около 20 лет назад пациентка перенесла острый нелактационный мастит справа, после чего рецидивов заболевания больная не отмечала.

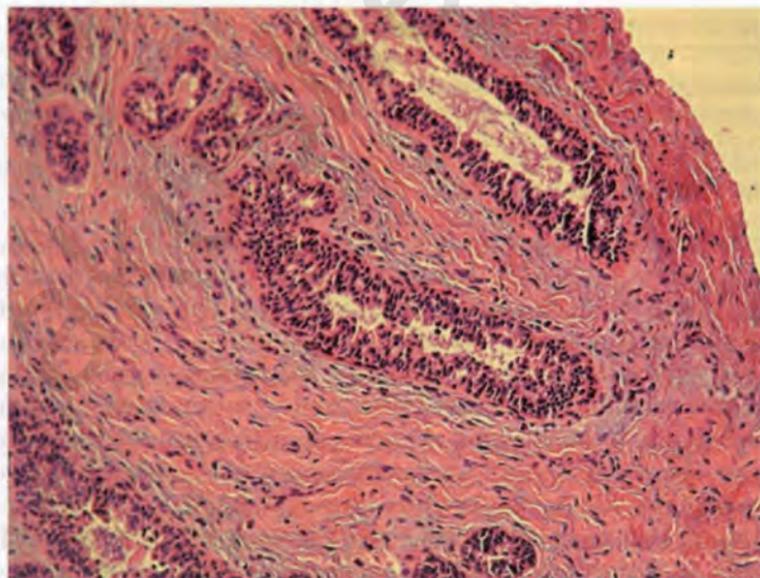


Рис. 3.4. Хронический мастит с пролиферацией эпителия протоков (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

Таким образом, различные заболевания молочной железы имеют схожие рентгенологические и сонографические проявления. Для выбора адекватной тактики ведения пациентки требуется морфологическая верификация непальпируемого образования.

При анализе возможностей рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования и комплексного метода, включающего данные маммографии, УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии, удалось установить следующее: чувствительность маммографии в диагностике РМЖ составила 87,5%, УЗИ — 66,7%, «тройного метода» — 88,9% (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Чувствительность, специфичность и точность рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования и комплексного метода в диагностике непальпируемого рака молочной железы у пациенток группы 1

Критерий, %	Маммография (n=30)	УЗИ (n=32)	Комплексная диагностика* (n=32)	Достоверность различий
Чувствительность	87,5	66,7	88,9	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Специфичность	100	95,7	100	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Точность	96,6	87,5	96,9	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей маммографии и УЗИ; p_2 — достоверность различий показателей УЗИ и комплексной диагностики; p_3 — достоверность различий показателей маммографии и комплексной диагностики.

* Комплексный метод диагностики включал совместную оценку данных маммографии, УЗИ и ТПАБ под контролем сонографии.

Специфичность маммографии составила 100%, УЗИ — 95,7%, комплексного метода — 100%. Точность маммографии в диагностике непальпируемого РМЖ оказалась равной 96,6%, УЗИ — 87,5%, комплексного метода диагностики — 96,9%.

Таким образом, наиболее высокие показатели наблюдаются при совместном использовании рентгеновской маммографии, ультразвукового метода и цитологической верификации непальпируемой опухоли. Различия чувствительности, специфичности и точности в сравниваемых группах статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Учитывая низкую чувствительность ТПАБ под контролем УЗИ в диагностике доклинического РМЖ, наличие рентгенологических и/или сонографических признаков злокачественной опухоли требует проведения секторальной резекции. Аспирационная биопсия под контролем

ультразвука целесообразна при непальпируемых опухолях, которые предположительно являются доброкачественными.

Аспирационной биопсии следует по возможности подвергать всех пациенток с впервые выявленными непальпируемыми узловыми образованиями, так как возможны редкие случаи атипично проявляющихся раков, симулирующих доброкачественные опухоли. Кроме того, ТПАБ способна дополнительно выявлять процессы пролиферации или дисплазии клеток доброкачественных образований, расширяя тем самым показания к оперативному лечению. Так, в настоящем исследовании у 13% больных с доброкачественными опухолями по данным цитологической диагностики имелась пролиферация или дисплазия клеток протокового эпителия, что послужило поводом для выполнения им секторальной резекции.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток группы 1 непальпируемый РМЖ имел в большинстве случаев типичные рентгенологические симптомы: неправильную форму (75%), нечеткие (37,5%) или лучистые (62,5%) контуры, неровные края (87,5%). Наиболее часто (87,5%) непальпируемый РМЖ относился к категории 4 или 5 по системе BI-RADS. Чувствительность маммографии в диагностике доклинического РМЖ составляла 87,5%, специфичность — 100%, точность — 96,6%.
2. Сонографическая картина непальпируемого РМЖ характеризовалась неправильной формой (56%), нечеткими контурами (67%) и неровными краями (89%). Увеличение линейной скорости кровотока отмечалось в 44% злокачественных новообразований. УЗИ позволяло выявлять доклинический РМЖ с чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,7% и точностью 87,5%.
3. ТПАБ под контролем УЗИ позволяет подтвердить злокачественную природу непальпируемого образования только у 44,4% пациенток. Именно поэтому данные цитологического исследования должны интерпретироваться в комплексе с данными маммографии и УЗИ.
4. Совместное использование маммографии, сонографии и ТПАБ под контролем УЗИ позволяет диагностировать РМЖ с чувствительностью 88,9%, специфичностью 100% и точностью 96,9%.
5. ТПАБ под контролем УЗИ нельзя рассматривать как надежный метод верификации непальпируемого РМЖ. ТПАБ под контролем УЗИ целесообразна при непальпируемых узловых образованиях, предположительно являющихся доброкачественными.

3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК, ОСТАВЛЕННЫХ ПОД ДИНАМИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ (ГРУППА 2)

Вторую группу больных составили 97 женщин с непальпируемыми опухолями молочных желез, которым после обследования проводилось динамическое наблюдение. Средний возраст в исследуемой группе больных составил $53,9 \pm 9,3$ года ($p < 0,05$).

Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 3.5. Как видно на рис. 3.5, наиболее часто непальпируемые опухоли обнаруживали у женщин в возрасте 50–59 лет (45 человек, или 46%). Примерно с одинаковой частотой непальпируемые образования диагностировались в возрастных группах 40–49 лет (25%) и старше 60 лет (24%). В возрасте моложе 40 лет непальпируемые новообразования встречались довольно редко (5%).

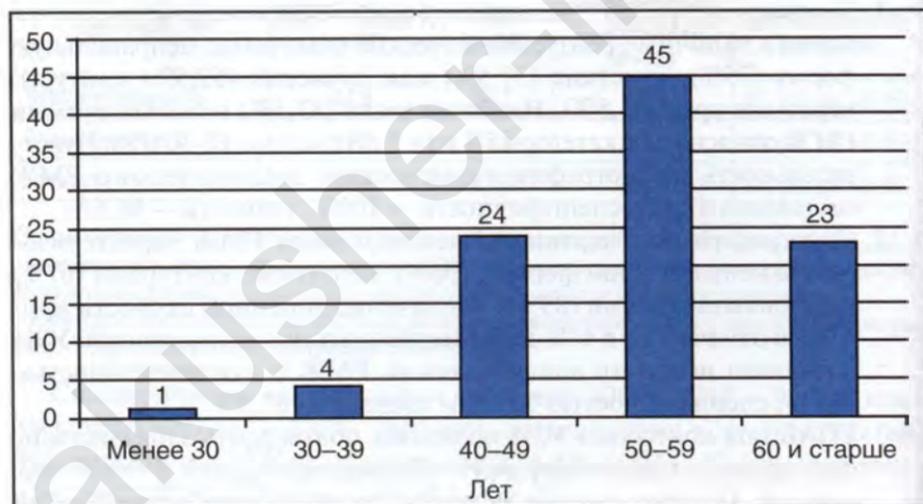


Рис. 3.5. Распределение пациенток группы 2 по возрасту ($n=97$)

В состоянии менопаузы на момент обследования находилась 71 пациентка (73%). Продолжительность менопаузы в среднем составила $10,2 \pm 8,5$ года ($p < 0,05$).

Диагноз устанавливали на основании данных маммографии и УЗИ. ТПАБ под УЗИ-контролем осуществлена у 56 больных, 41 пациентке биопсия не проводилась. Маммография выполнена 93 пациенткам. Узловые образования с помощью маммографии были визуализированы

в 84 случаях. УЗИ молочных желез проведено 90 больным. Визуализировать опухоль молочных желез с помощью УЗИ удалось у 73 больных.

В правой молочной железе располагалось 50,5% образований, в левой — 49,5%. Наиболее часто непальпируемые образования локализовались в верхне-наружных квадрантах (39,2%), несколько реже на границе верхних квадрантов (14,4%) и в центральном квадранте (12,4%).

На рис. 3.6 представлено распределение непальпируемых образований молочных желез по нозологическим формам.



Рис. 3.6. Нозологическая структура непальпируемых образований по данным комплексного клиничко-рентгено-сонографического исследования (группа 2)

Наиболее часто при обследовании пациенток с непальпируемыми опухолями молочных желез устанавливали диагноз «фиброаденома» (65%, или 63 больных). Несколько реже встречались простые кисты (12%, или 12 пациенток), узловая мастопатия (11%), интрамаммарные лимфатические узлы (11%) и олеогранулема (1%).

Рентгенологические характеристики различных видов непальпируемых опухолей и кист представлены в табл. 3.5.

В связи с отсутствием результатов гистологического исследования непальпируемых опухолей данной группы были оценены лишь

Таблица 3.5

Рентгенологические характеристики отдельных видов непальпируемых образований молочных желез у пациенток группы 2

Вид образования		Форма		Контуры		Края		Диаметр, мм	BI-RADS		Кальцинаты	Чувствительность, %
		правильная	неправильная	четкие	нечеткие	ровные	неровные		2	3		
Фиброаденомы (<i>n</i> =53)	Абс.*	47	6	45	8	49	4	15	47	6	5	84
	%	89	11	85	15	92	8		89	11	9	
Кисты (<i>n</i> =10)	Абс.	8	2	10	0	7	3	18	9	1	0	83
	%	80	20	100	0	70	30		90	10	0	
Интрамаммарные лимфатические узлы (<i>n</i> =10)	Абс.	10	0	10	0	10	0	9	10	0	0	100
	%	100	0	100	0	100	0		100	0	0	
Узловая мастопатия (<i>n</i> =10)	Абс.	2	8	0	10	3	7	18	0	10	0	91
	%	20	80	0	100	30	70		0	100	0	
Олеогранулема (<i>n</i> =1)	Абс.	1	0	1	0	1	0	13	1	0	1	—

* Абс. — абсолютное количество. Все образования относились к категории 2 или 3 по системе BI-RADS.

чувствительность маммографии или УЗИ в диагностике непальпируемых образований.

Для фиброаденом характерными рентгенологическими признаками были правильная форма образования (89%), четкие контуры (85%), ровные края (92%). Средний диаметр непальпируемой фиброаденомы составил $15,1 \pm 4,5$ мм ($p < 0,05$). В 89% случаев фиброаденомы расценивались как «доброкачественные» образования (BI-RADS 2), в 11% наблюдений — как «вероятно доброкачественные» (BI-RADS 3). Отложения кальцинатов в опухоли отмечались в 9% всех непальпируемых фиброаденом. Чувствительность маммографии в диагностике фиброаденом составила 84%.

Непальпируемые кисты визуализировались с помощью маммографии у 10 пациенток. Для кист типичными признаками были пра-

вильная форма (80%), четкие контуры (100%), ровные края (70%). По системе BI-RADS кисты в 90% наблюдений относились к категории 2, и только у 1 больной киста была расценена как «вероятно доброкачественное» образование. Средний диаметр кисты составил $18,1 \pm 6,1$ мм ($p < 0,05$). Чувствительность маммографии в диагностике кист оказалась равной 83%.

Довольно часто с помощью маммографии диагностировались интрамаммарные лимфатические узлы. В подавляющем большинстве случаев это небольшие образования, локализующиеся в верхне-наружных квадрантах молочных желез. Во всех имеющихся наблюдениях они имели правильную форму и ровные, четкие контуры. Их диаметр в среднем составил $9,0 \pm 2,0$ мм ($p < 0,05$). Во всех случаях интрамаммарные лимфатические узлы визуализировались с помощью маммографии, то есть чувствительность маммографии составила 100%. По существу, данные изменения являются вариантом нормального строения молочной железы. Тем не менее в ряде случаев они требуют дифференциальной диагностики как с доброкачественными опухолями и кистами, так и с РМЖ.

У 10 пациенток по данным рентгеновской маммографии был сформулирован диагноз «локализованная мастопатия». В литературе нет общепризнанного мнения в отношении обозначения неопределенных образований, имеющих пограничные признаки, не позволяющие отнести их ни к доброкачественным, ни к злокачественным опухолям. В последнее время все настойчивее стал использоваться термин «локализованный фибросклероз». Тем не менее было решено использовать привычное обозначение — «узловая мастопатия», что, по существу, является рабочим диагнозом, который не отражает морфологическую основу патологического процесса.

Участки узловой мастопатии на маммограммах имели неправильную форму в 80% наблюдений, нечеткие контуры у 100% больных и неровные края в 70% случаев. Отложений кальцинатов в очагах не отмечалось. Все 10 образований были расценены как «вероятно доброкачественные». Средний диаметр новообразования составил $18,3 \pm 8,1$ мм ($p < 0,05$). У одной больной участок узловой мастопатии определялся при УЗИ и не определялся на маммограммах. Таким образом, чувствительность маммографии в диагностике данной патологии составила 91%.

У пациентки с диагнозом «олеогранулема» была четкая связь между появлением опухоли и травмой молочной железы, что и позволило установить данный диагноз. В целом образование имело все признаки доброкачественной опухоли, но содержало кальцинаты.

Доброкачественная природа заболевания была подтверждена в последующем при динамическом наблюдении.

В табл. 3.6 представлены ультразвуковые признаки различных видов непальпируемых опухолей молочных желез и кист.

Так, фиброаденомы отличались в ультразвуковом изображении преимущественно правильной формой (93%), четкими (97%) и ровными (76%) контурами, гипозоженной (93%), неоднородной (98%) внутренней структурой. Следует отметить, однако, что в некоторых случаях могут наблюдаться неровность контуров (24%) и изоэхогенность внутренней эхоструктуры (7%). Подобные варианты фиброаденом особенно сложны для диагностики. Средний диаметр фиброаденомы составил $13,5 \pm 3,7$ мм ($p < 0,05$). Фиброаденомы визуализировались при УЗИ в 95% случаев.

Таблица 3.6

Сонографические характеристики отдельных видов непальпируемых опухолей и кист молочных желез у пациенток группы 2

Вид образования		Форма		Контурь		Края		Эхогенность				Диаметр, мм	Усиленный кровоток	Чувствительность УЗИ, %
		правильная	неправильная	четкие	нечеткие	ровные	неровные	гиперэхогенное	изозоженное	гипозоженное	анэхогенное			
Фиброаденомы ($n=58$)	Абс. *	54	4	56	2	44	14	0	4	54	0	13	5	95
	%	93	7	97	3	76	24	0	7	93	0		9	
Кисты ($n=11$)	Абс.	9	2	11	0	10	1	0	0	0	11	19	0	100
	%	82	18	100	0	91	9	0	0	0	100		0	
Интрамаммарные лимфатические узлы ($n=1$)	Абс.	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	8	0	14
Узловая мастопатия ($n=3$)	Абс.	2	1	0	3	0	3	0	0	3	0	13	2	30

* Абс. — абсолютное количество. Ультразвуковая картина кист была типичной: правильная форма (82%), четкие контуры (100%), ровные края (91%), однородное анэхогенное внутреннее содержимое (100%), отсутствие усиленного кровотока. Средний диаметр кист составил $19,4 \pm 5,3$ мм ($p < 0,05$). Чувствительность УЗИ в диагностике кист — 100%.

Интрамаммарные лимфатические узлы в большинстве случаев при УЗИ не визуализировались. Этот факт связан, по-видимому, с изоэхогенностью тканей инволютивной молочной железы и лимфатического узла в состоянии липоматоза.

Очаги узловой непролиферативной мастопатии отображались при УЗИ в 30% случаев и характеризовались неровными, нечеткими контурами, гипозохогенной неоднородной внутренней эхоструктурой. Средний диаметр по данным УЗИ составил $13,3 \pm 9,5$ мм ($p < 0,05$). У 2 пациенток отмечалось увеличение линейной скорости кровотока до 10 и 20 см/с.

Отдельно были проанализированы чувствительность маммографии и УЗИ в диагностике непальпируемых опухолей в зависимости от степени выраженности диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), а также влияние менструального статуса и сопутствующей эндокринной и гинекологической патологии на степень выраженности диффузной мастопатии (табл. 3.7).

Оценка степени выраженности диффузной ФКМ проводилась по классификации Американского колледжа рентгенологов (ACR) (2005).

Как и следовало ожидать, по мере увеличения рентгенологической плотности молочных желез растет и удельный вес женщин с сохраненной менструальной функцией с 10% при жировой инволюции (ACR 1) до 42% при ACR 3. Различия статистически достоверны ($p < 0,01$). Сравнение именно этих двух групп наиболее оправданно, так как количество пациенток с выраженной ФКМ (ACR 4) недостаточно для корректного статистического анализа.

При продолжительности менопаузы менее 5 лет различные степени диффузной ФКМ встречаются приблизительно с одинаковой частотой: 27% — при жировой инволюции (ACR 1), 29% — при средней степени выраженности ФКМ (ACR 3). Этот факт связан с тем, что в данной возрастной группе процессы инволюции постепенно компенсируют явления диффузной мастопатии. Таким образом, в этой возрастной группе могут встречаться пациентки как с рентгенологически плотными молочными железами, так и с полностью инволютивными, что необходимо учитывать в ходе диагностики и лечения.

При продолжительности менопаузы более 5 лет видно закономерное снижение выраженности проявлений диффузной мастопатии и нарастание инволютивных процессов. Так, 63% пациенток с инволютивными молочными железами (ACR 1) находятся в состоянии менопаузы более 5 лет и только 29% женщин — со средней степенью выраженности диффузной мастопатии (ACR 3). Различия в сравниваемых группах

Таблица 3.7

Взаимосвязь рентгенологической плотности молочных желез и менструального статуса, сопутствующей патологии и чувствительности маммографии и ультразвукового исследования в диагностике непальпируемых опухолей у пациенток группы 2

Степень выраженности ФКМ	Пременопауза (абс., %)	Менопауза <5 лет (абс., %)	Менопауза >5 лет (абс., %)	Гинекологическая патология (абс., %)	Эндокринная патология (абс., %)	Чувствительность УЗИ, %	Чувствительность маммографии, %
ACR 1 (n=48)	5 (10)	13 (27)	30 (63)	21 (44)	7 (15)	85,4	93,6
ACR 2 (n=21)	6 (29)	3 (14)	12 (57)	6 (29)	3 (14)	76,2	95,2
ACR 3 (n=21)	9 (42)	6 (29)	6 (29)	14 (67)	1 (5)	71,4	81,0
ACR 4 (n=3)	2	1	0	1	1	100	66,7
Всего (n=93)	22	23	48	42	12	75,3	90,3

статистически достоверны ($p < 0,01$). Тем не менее можно утверждать, что, несмотря на наличие общих закономерностей, молочная железа является чрезвычайно варибельным по строению органом и в одном и том же возрасте у разных пациенток может иметь различное строение, что требует от врача индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

При сравнении показателей распространенности эндокринной и гинекологической патологии среди пациенток с различной степенью рентгеновской плотности молочных желез различия оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Чувствительность ультразвукового метода в зависимости от выраженности мастопатии существенно не менялась. Чувствительность маммографии по мере нарастания рентгенологической плотности прогрессивно уменьшалась с 93,6% при инволютивных молочных железах до 81% при мастопатии средней степени выраженности (ACR 3). Различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

ТПАБ под контролем УЗИ проведена 56 пациенткам. Результат считали информативным при получении доброкачественного или неопределенного аспирата. Доброкачественный цитологический материал получен у 21 пациентки, у 1 больной имелся неопределенный результат ТПАБ. У остальных 34 больных при ТПАБ под

УЗИ-контролем был получен неинформативный материал. Таким образом, чувствительность ТПАБ под контролем ультразвука в диагностике доброкачественных непальпируемых опухолей составила 39,3%. Данный уровень чувствительности нельзя считать удовлетворительным. Тем не менее неинформативный цитологический аспират, полученный при биопсии непальпируемой опухоли, предположительно являющейся доброкачественной, свидетельствует прежде всего об отсутствии злокачественных клеток в образовании и должен интерпретироваться в совокупности с рентгено-сонографическими данными.

В связи с отсутствием в группе 2 пациенток с непальпируемым РМЖ определение специфичности и точности ТПАБ не проводилось.

Был сделан анализ зависимости чувствительности ТПАБ под УЗИ-контролем от размеров опухоли, вида образования, менструального статуса пациентки и наличия диффузной ФКМ (табл. 3.8). В группу пациенток с мастопатией включали все степени ФКМ, начиная с легкой и заканчивая выраженной (ACR 2–4), вне зависимости от преобладающего компонента.

Чувствительность ТПАБ существенно изменялась в зависимости от диаметра образования — от 9% при опухолях менее 9 мм до 50% при опухолях более 16 мм. Различия между группой пациенток с опухолями

Таблица 3.8

Влияние диаметра образования, вида опухоли, продолжительности менопаузы и степени рентгенологической плотности на чувствительность тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии под контролем сонографии

Критерий	Диаметр опухоли, мм			Вид образования		Менструальный статус			Степень рентгенологической плотности	
	до 9	от 10 до 15	16 и более	Кисты	Солидные опухоли	Пременопауза	Менопауза <5 лет	Менопауза >5 лет	ACR 1	ACR 2-4
Количество больных	11	22	22	7	49	16	11	29	29	25
Чувствительность ТПАБ, %	9	42	50	71	37	38	55	34	41	32

до 9 мм и группой с опухолями от 10 до 15 мм и более 16 мм статистически достоверны ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Чувствительность ТПАБ кист составила 71%, а биопсии солидных образований — 37%. Данное обстоятельство, по мнению авторов, связано с невозможностью в ряде случаев получить необходимое количество клеточного материала из солидного образования, что особенно характерно для фиброаденом и объясняется преобладанием стромального компонента над паренхиматозным. При сравнении показателей чувствительности ТПАБ кист и солидных образований различия недостоверны, что связано с небольшим количеством пациенток с кистами. При наличии непальпируемых кист во всех случаях удалось их аспирировать с помощью ТПАБ под контролем УЗИ, однако в нескольких наблюдениях был получен неинформативный цитологический материал. Именно поэтому чувствительность ТПАБ кист составила 71%.

При анализе влияния менструального статуса на чувствительность ТПАБ под УЗИ-контролем установлено, что продолжительность менаузы не влияет на чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии. Диффузная мастопатия или жировая инволюция молочных желез также не оказывала существенного влияния на чувствительность ТПАБ под УЗИ-контролем.

Таким образом, определяющими чувствительность ТПАБ факторами являются диаметр непальпируемого образования и его характер (солидное или жидкостное).

Динамику непальпируемых опухолей удалось отследить у 64 больных (66%). Остальные пациентки на повторный осмотр не явились. Продолжительность динамического наблюдения в среднем составила $10,2 \pm 4,5$ мес ($p < 0,05$). Результаты динамического наблюдения представлены на рис. 3.7.

Узловые образования не определялись с помощью маммографии, то есть относились к категории BI-RADS 1, у 8 больных. Оценка динамики у этих пациенток проводилась по данным УЗИ. Подавляющее число образований (48 опухолей) относилось к категории BI-RADS 2. У 8 больных непальпируемые образования были расценены как «вероятно доброкачественные» (BI-RADS 3).

Положительная динамика зафиксирована у 18 пациенток (28%), отсутствие динамики опухоли наблюдалось у 46 больных (72%). Большая часть опухолей BI-RADS 2 оставалась без динамики (73%), тогда как 50% «вероятно доброкачественных» опухолей продемонстрировали в процессе наблюдения положительную динамику. Случаев увеличения



Рис. 3.7. Результаты динамического наблюдения непальпируемых опухолей молочных желез у пациенток группы 2 ($n=64$)

размеров опухолей или изменения контуров, подозрительных в отношении малигнизации, не отмечалось.

В ряде случаев наблюдалась полная резорбция непальпируемых новообразований. Данные образования были представлены кистами с густым содержимым, симулирующими солидные опухоли при ультразвуковом исследовании. В своей работе авторы нередко сталкивались с небольшими, глубоко расположенными кистами с густым содержимым, которые сложно дифференцировать от солидных образований не только по данным маммографии, но и при ультразвуковом исследовании. Аспирировать содержимое таких кист подчас невозможно по причине толстой стенки кисты и густой консистенции ее содержимого. В качестве иллюстрации ниже приведен клинический пример.

Клинический пример 1

Пациентка В., 61 год. Менопауза 6 лет. При маммографии на фоне жировой инволюции молочных желез (ACR 1) справа, на границе верхних квадрантов, около ареолы, выявлено узловое образование с четкими контурами, диаметром 1 см (BI-RADS 2).

При клиническом осмотре молочных желез патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании в правой молочной железе на границе верхних квадрантов определялось гипэхогенное образование с ровными, четкими контурами диаметром 9 мм, аваскулярное (рис. 3.8). Данное образование было расценено как солидное.



Рис. 3.8. Сонограмма непальпируемого образования правой молочной железы

При пункционной биопсии под контролем УЗИ получены белково-липидные массы, эритроциты. С учетом результатов обследования пациентка была оставлена под динамическим наблюдением. При контрольном ультразвуковом исследовании спустя 11 мес ранее выявляемое образование не определялось.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность маммографии в диагностике доброкачественных непальпируемых опухолей составляет 90%, чувствительность УЗИ — 75%. Маммография обладает наибольшей чувствительностью в диагностике интрамаммарных лимфатических узлов (100%) и узловой мастопатии (91%), а УЗИ — в диагностике кист (100%) и солидных опухолей (95%).
2. Степень рентгенологической плотности молочной железы зависит от продолжительности менопаузы и не зависит от сопутствующей эндокринной и гинекологической патологии.
3. Чувствительность ТПАБ под контролем сонографии в диагностике доброкачественных непальпируемых опухолей и кист составляет 39,3%. На чувствительность ТПАБ существенно влияют размер и характер образования и не влияет степень рентгенологической плотности молочной железы.

4. При отсутствии рентгено-сонографических и цитологических данных за злокачественную природу непальпируемой опухоли показано динамическое наблюдение. В процессе наблюдения у 28% пациенток отмечается положительная динамика, у 72% — динамика отсутствует.

3.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК, ПОДВЕРГНУТЫХ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ МАММОГРАФИИ (ГРУППА 3)

В рассматриваемую группу больных вошли 39 пациенток, подвергнутых прицельной стереотаксической биопсии системой «пистолет-игла» под контролем маммографии. Материал после пункции был направлен на гистологическое и цитологическое исследования. Обзорная маммография в двух проекциях проведена у 100% больных. Все 100% образований были рентгенологически позитивными. УЗИ молочных желез также проведено у 100% пациенток. Узловые образования с помощью УЗИ визуализировались у 8 пациенток (20,5%).

В правой молочной железе опухоли располагались у 21 больной (54%), в левой — у 18 (46%).

Минимальный возраст больных составил 38, максимальный — 77 лет. Средний возраст в исследуемой группе составлял $57,4 \pm 9,9$ года ($p < 0,05$). В состоянии менопаузы находилось 35 женщин (92%). Продолжительность менопаузы в среднем составила $10,1 \pm 6,8$ года ($p < 0,05$).

Рентгенологически непальпируемые опухоли наиболее часто определялись в виде узловых образований (67%). В 15% наблюдений имелось сочетание узлового образования с вкраплениями кальцинатов. Остальные 18% образований визуализировались как участки локальной тяжистой перестройки структуры молочной железы. В 10% случаев (4 пациентки) непальпируемые опухоли были расценены как «вероятно доброкачественные» (BI-RADS 3), в 69% (27 человек) — как «подозрительные на злокачественные» (BI-RADS 4), в 21% (8 человек) — как «скорее всего злокачественные» (BI-RADS 5).

По результатам гистологического исследования биопсийного и операционного материала РМЖ диагностирован у 14 больных, в том числе у 2 — неинвазивный. Все случаи рака были представлены протоковым вариантом. Результаты морфологического исследования представлены на рис. 3.9.

У 4 больных имелась тяжелая дисплазия эпителия протоков, в том числе у 2 пациенток дисплазия сочеталась с пролиферацией эпителия.



Рис. 3.9. Морфологическая структура непальпируемых опухолей у пациенток группы 3 ($n=39$)

В одном из наблюдений тяжелая дисплазия эпителия развилась на фоне склерозирующего аденоза. У 3 больных диагностирована пролиферативная мастопатия. В 43% наблюдений морфологическим субстратом опухоли была непролиферативная фиброзно-кистозная мастопатия. Также наблюдался один случай олеогранулемы.

Рентгенологические характеристики непальпируемых опухолей представлены в табл. 3.9. Необходимо уточнить, что в одном из наблюдений тяжистая перестройка сочеталась с вкраплением кальцинатов.

Такой симптом, как неправильная форма опухоли, оказался весьма неспецифичным и встречался как при РМЖ, так и при доброкачественных образованиях приблизительно с одинаковой частотой. Неровные края были у всех доброкачественных образований, злокачественных опухолей, узлов пролиферативной мастопатии и очагов дисплазии.

Клинический пример 2

У пациентки К., 71 год, при маммографии в правой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте выявлено узловое образование с неровными, нечеткими контурами, диаметром 10 мм, подозрительное на рак

Таблица 3.9

Рентгенологические характеристики отдельных видов непальпируемых образований молочных желез у пациенток группы 3

Рентгенологические симптомы		РМЖ (n=14)	Дисплазия, пролиферация (n=7)	Непролиферативная ФКМ (n=17)
Форма (абс. *, %)	Правильная	4 (29)	0	3 (18)
	Неправильная	10 (71)	7 (100)	14 (82)
Края (абс., %)	Ровные	0	0	0
	Неровные	14 (100)	7 (100)	17 (100)
Контурсы (абс., %)	Четкие	0	0	0
	Нечеткие	7 (50)	4 (57)	14 (82)
	Лучистые	7 (50)	3 (43)	3 (18)
Тип опухоли (абс., %)	Узел	11 (79)	3 (43)	12 (70)
	Тяжистый участок	2 (14)	2 (29)	3 (18)
	Кальцинаты	1 (7)	3 (43)	2 (12)
BI-RADS (абс., %)	3	0	0	4 (24)
	4	9 (64)	6 (86)	12 (70)
	5	5 (36)	1 (14)	1 (6)
Средний диаметр, мм		14,4	15,4	17,2

* Абс. — абсолютное количество.

молочной железы (BI-RADS 4) (рис. 3.10). На момент обследования больная находилась в состоянии менопаузы 15 лет.

При пальпации: молочные железы мягкие, однородные, без узловых образований. Кожа, соски не изменены. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. При УЗИ молочных желез паренхима представлена преимущественно жировой тканью с линейными тяжами фиброза. Объемные образования на этом фоне не определялись. Регионарные лимфатические узлы не изменены.

Учитывая рентгенологическую картину, пациентке проведена прицельная стереотаксическая биопсия правой молочной железы (рис. 3.11).

При гистологическом исследовании биоптата имелась картина фиброзной мастопатии. Пациентке была проведена секторальная резекция правой молочной железы со срочным гистологическим исследованием. При окончательном гистологическом исследовании — фиброзная мастопатия (рис. 3.12).

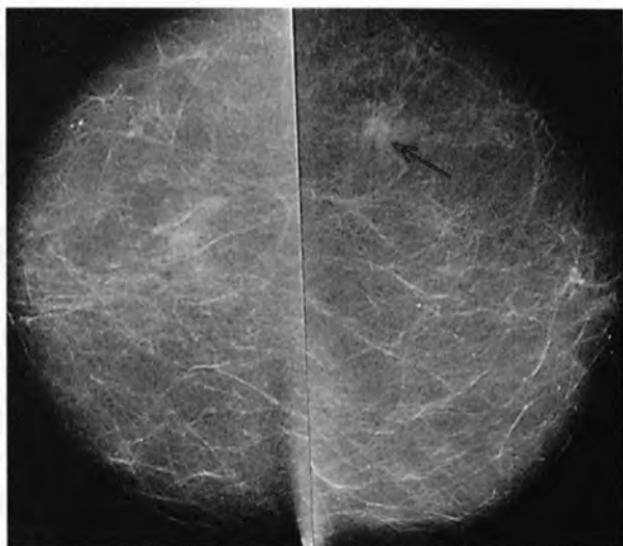


Рис. 3.10. Краниокаудальная проекция. В правой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте определяется узловое образование с неровными краями (*the Breast Imaging Reporting And Data System 4*) (стрелка)

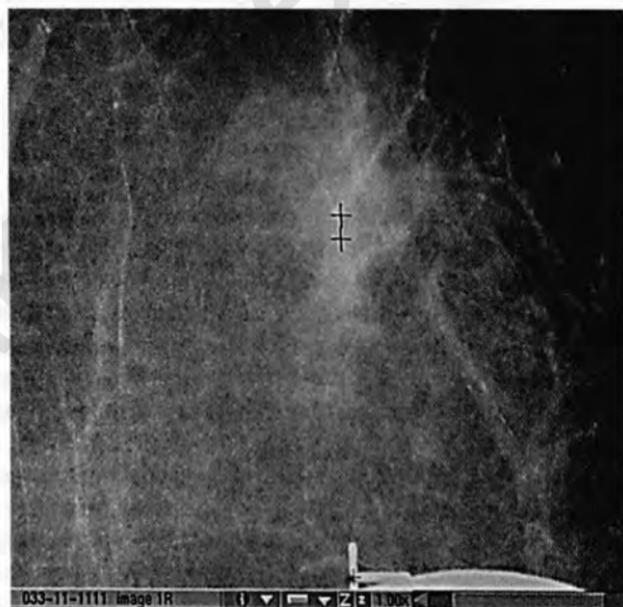


Рис. 3.11. Прицельная цифровая маммограмма образования молочной железы

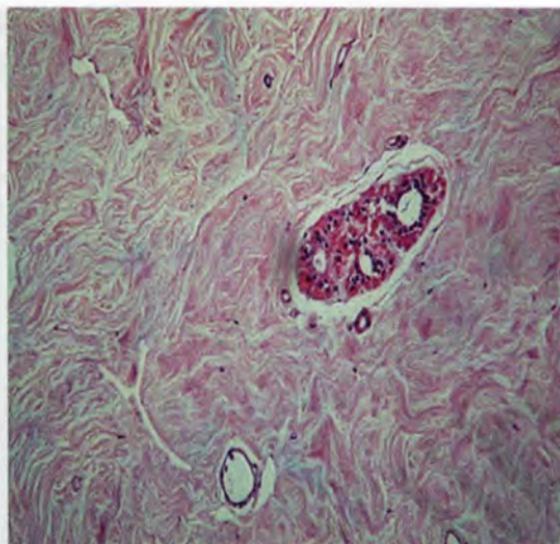


Рис. 3.12. Фиброзная мастопатия (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

Клинический пример 3

У больной Н., 67 лет, при профилактической маммографии выявлено узловое образование в верхне-наружном квадранте правой молочной железы, подозрительное на рак (рис. 3.13). Продолжительность менопаузы составляла 17 лет.

При клиническом осмотре: кожа и соски молочных желез без особенностей. Молочные железы мягкие, однородные, без узловых образований. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. При ультразвуковом исследовании молочных желез выявить узловое образование не удалось.

Пациентке проведена прицельная стереотаксическая биопсия под контролем маммографии (рис. 3.14). При гистологическом исследовании биопсийного материала — картина внутрипротоковой карциномы. Цитологически — клетки протокового эпителия с признаками умеренной дисплазии, макрофаги.

Учитывая неинвазивный характер опухолевого роста и отсутствие данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, пациентке проведена расширенная секторальная резекция без аксиллярной лимфаденэктомии из-за выраженной сопутствующей патологии. При окончательном гистологическом исследовании — картина неинвазивного внутрипротокового рака молочной железы (рис. 3.15).

Проведено иммуногистохимическое исследование, согласно которому опухоль была гормонорезистентна (рецепторы эстрогенов и прогестерона,



Рис. 3.13. На маммограммах, выполненных в медиолатеральной проекции, в верхне-наружном квадранте справа определяется образование неправильной формы, диаметром 15×20 мм (*the Breast Imaging Reporting And Data System 4*) (стрелка)

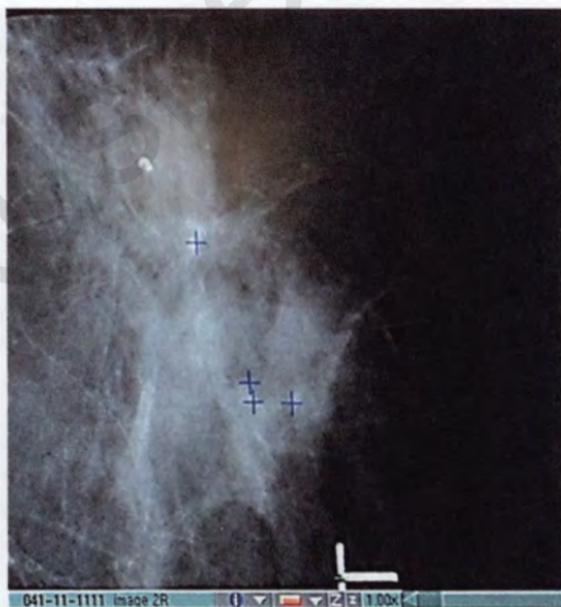


Рис. 3.14. Прицельная цифровая маммограмма образования правой молочной железы

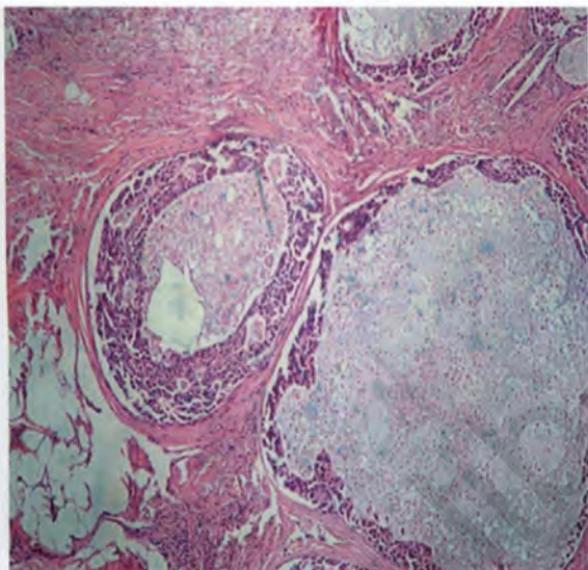


Рис. 3.15. Неинвазивный внутрипротоковый рак (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$) (стрелка)

рецепторы онкобелка *HER2-new* — 0%, индекс пролиферативной активности *Ki-67*—10%). В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу суммарной очаговой дозой 55 Грей.

Таким образом, приведенные клинические примеры иллюстрируют неспецифичность таких рентгенологических признаков непальпируемых опухолей молочных желез, как нечеткость и неровность контуров.

Лучистость контуров опухоли чаще встречалась при злокачественных новообразованиях (50%), чем при доброкачественных (18%), хотя различия недостоверны ($p > 0,05$). Таким образом, даже этот признак нельзя назвать патогномоничным. В качестве иллюстрации этого тезиса ниже приведены несколько клинических наблюдений.

Клинический пример 4

Пациентка С., 53 года, обратилась в связи с выявленным на маммограмме при профилактическом медицинском обследовании образованием правой молочной железы. Жалоб больная не предъявляла. При клиническом осмотре: молочные железы визуально не изменены, мягкие, дольчатого строения, однородные. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.



Рис. 3.16. На маммограмме, выполненной в прямой проекции, в верхне-внутреннем квадранте справа определяется образование с лучистыми контурами (*the Breast Imaging Reporting And Data System 5*)

На маммограммах в правой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте определяется образование по типу участка локальной тяжистой перестройки структуры молочной железы с лучистыми контурами диаметром 15 мм (рис. 3.16).

При ультразвуковом исследовании в правой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте визуализировалось солидное, неоднородно-гипоэхогенное образование с неровными, нечеткими контурами диаметром 19 мм, при ЦДК аваскулярное.

Под контролем маммографии проведена *core*-биопсия данного образования (рис. 3.17). При гистологическом исследовании биоптата получена фиброзная мастопатия с тяжелой дисплазией эпителия и очагами карциномы *in situ* внутрипротокового эпителия. Цитограмма была неинформативной.

Пациентке С. проведена расширенная секторальная резекция без аксиллярной лимфаденэктомии. При окончательном гистологическом исследовании — пролиферирующая фиброзно-кистозная мастопатия с микроочагом неинвазивного внутрипротокового рака (рис. 3.18).

В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу в дозе 55 Грей. Больная находится под динамическим наблюдением.



Рис. 3.17. Прицельная цифровая маммограмма образования правой молочной железы

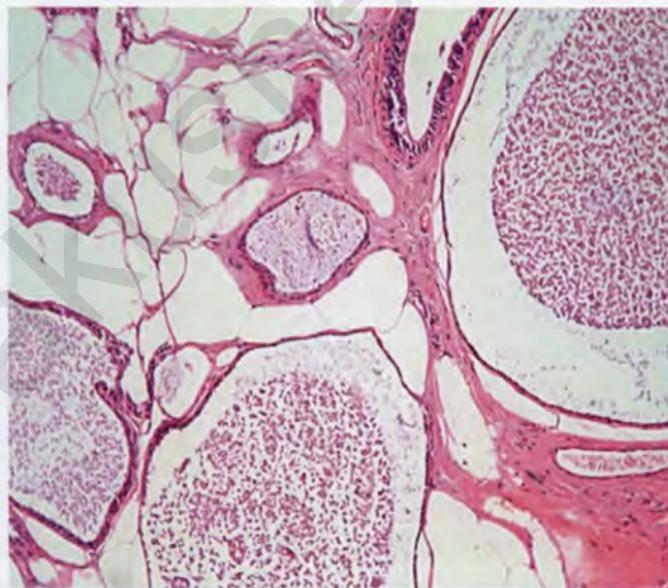


Рис. 3.18. Неинвазивный внутрипротоковый рак (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

Клинический пример 5

У пациентки М., 61 год, на маммогамме справа, на границе верхних квадрантов, выявлено образование с лучистыми контурами и более плотным центром (по типу «белой звезды») диаметром 5 мм (рис. 3.19).

При клиническом осмотре: молочные железы мягкие, дольчатой структуры, однородные. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При УЗИ молочные железы представлены преимущественно жировой тканью и тяжами фиброза. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, с неизменной внутренней структурой.

Под контролем маммографии проведена биопсия опухоли (рис. 3.20).

При гистологическом исследовании биопсийного материала получена фиброзная ткань с очагами некроза (рис. 3.21).

От оперативного лечения пациентка отказалась, в связи с чем оставалась под динамическим наблюдением. При контрольной маммографии через 24 мес — картина без динамики (рис. 3.22), что свидетельствует в пользу доброкачественности образования.

Непальпируемый РМЖ в рентгеновском изображении наиболее часто определялся в виде узла (79%), реже в виде участка тяжистой перестройки (14%). Кальцинаты встречались как при доброкачественных узловых образованиях, так и при раке. Приведем примеры наблюдений.



Рис. 3.19. На маммограмме правой молочной железы, выполненной в прямой проекции, определяется образование с лучистыми контурами (*the Breast Imaging Reporting And Data System 5*) (стрелка)



Рис. 3.20. Прицельная цифровая маммограмма образования правой молочной железы

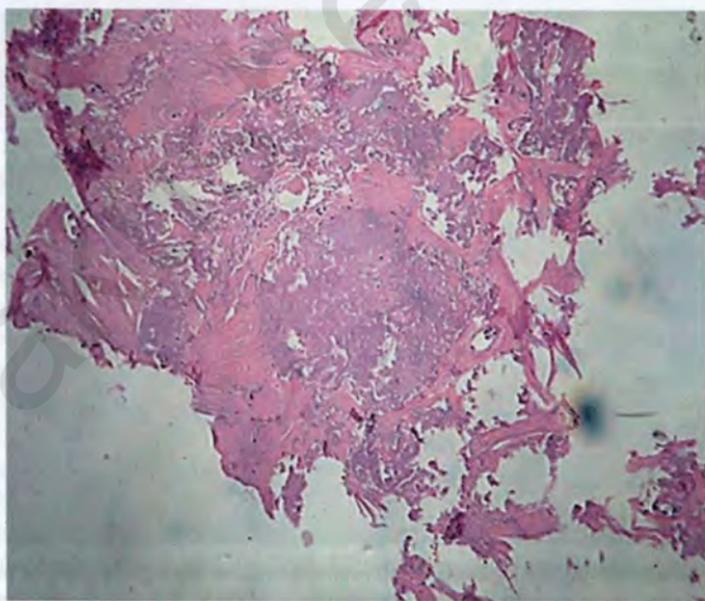


Рис. 3.21. Фиброзная ткань с очагами некроза (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)



Рис. 3.22. Контрольная маммограмма правой молочной железы в прямой проекции той же пациентки спустя 24 мес (стрелка)

Клинический пример 6

У пациентки Ф., 55 лет, при прохождении профилактической маммографии выявлено образование правой молочной железы с отложением полиморфных микрокальцинатов (рис. 3.23). На момент обследования больная находилась в состоянии менопаузы 5 лет. При клиническом осмотре:



Рис. 3.23. На маммограмме правой молочной железы в прямой проекции на границе верхних квадрантов определяется образование с неровными контурами, диаметром 14 мм, с вкраплениями микрокальцинатов (*the Breast Imaging Reporting And Data System 4*) (стрелка)

молочные железы мягкие, однородные. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При УЗИ патологии в молочных железах не выявлено.

При гистологическом исследовании биопсийного материала имелась пролиферирующая фиброзная мастопатия (рис. 3.24). Цитологическое исследование было неинформативно. Пациентке проведено оперативное лечение в объеме секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием. По результатам окончательного гистологического исследования — пролиферативная фиброзная мастопатия.

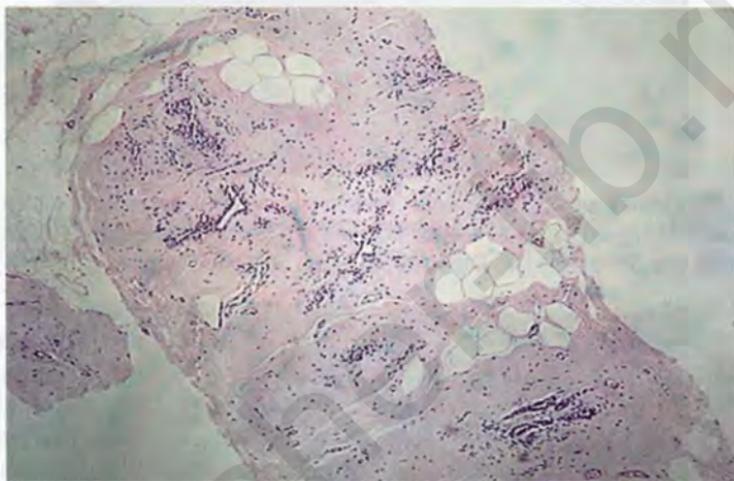


Рис. 3.24. Проллиферирующая фиброзная мастопатия (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

Клинический пример 7

Больная Б., 55 лет. Менопауза 5 лет. На маммограмме правой молочной железы в верхне-наружном квадранте определяется узловое образование диаметром 18 мм, неправильной формы, с неровными контурами и отложениями микрокальцинатов в виде битого камня (рис. 3.25). При клиническом осмотре и ультразвуковом исследовании патологии в молочных железах не выявлено.

Проведена прицельная цифровая маммограмма с *cor*-биопсией опухоли (рис. 3.26).

Цитологическое исследование неинформативно. Гистологически — инвазивный протоковый рак (рис. 3.27). Пациентке проведена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц.

В 29% случаев очаги пролиферативной мастопатии определялись в виде участков тяжистой перестройки, в 43% — в виде узловых



Рис. 3.25. Фрагмент маммограммы правой молочной железы в косой проекции. В верхне-наружном квадранте определяется узловое образование с вкраплениями микрокальцинатов (*the Breast Imaging Reporting And Data System 4*) (стрелка)

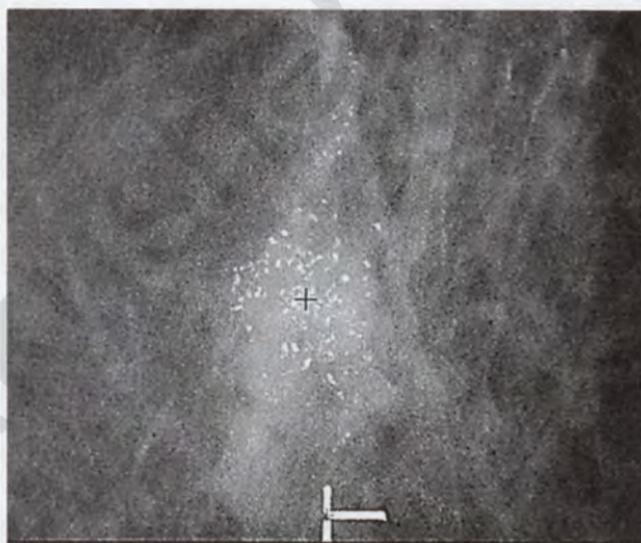


Рис. 3.26. Прицельная цифровая маммограмма правой молочной железы

образований. Участки непролиферативной ФКМ также отличались разнообразием форм: отложения кальцинатов наблюдались в 12%, тяжистые изменения структуры — в 18% наблюдений. Остальные случаи непролиферативной мастопатии представляли собой узловое образования.

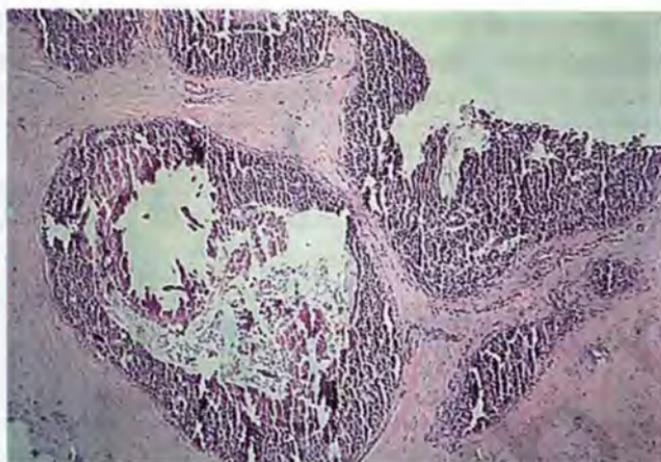


Рис. 3.27. Инвазивный протоковый рак (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

Из табл. 3.9 также видно, что все образования, расцененные как «вероятно доброкачественные» (BI-RADS 3), представляли собой участки непролиферативной мастопатии. Образования, расцененные как «скорее всего злокачественные» (BI-RADS 5), составили 36% всех раков молочной железы, 14% всех пролиферативных форм ФКМ и очагов дисплазии и 6% — доброкачественных образований. Новообразования BI-RADS 4 гистологически были представлены как доброкачественными, так и злокачественными опухолями приблизительно с одинаковой частотой.

Таким образом, нет ни одного специфичного рентгенологического признака непальпируемого РМЖ. Для выбора правильной тактики лечения необходимо применение дополнительных методов диагностики, включая УЗИ и морфологическую верификацию непальпируемого образования.

Ниже рассмотрены возможности ультразвукового метода в диагностике доклинического РМЖ и его вклад в выработку оптимального плана лечения. В табл. 3.10 представлены сонографические характеристики различных видов непальпируемых опухолей. В категорию «доброкачественные образования» вошли 17 пациенток с непролиферативной ФКМ и 1 больная с олеогранулемой.

РМЖ определялся при УЗИ у 6 пациенток из 14. Это обусловлено тем, что стереотаксическую биопсию проводили преимущественно при сонографически негативных опухолях. У 4 больных образования

Таблица 3.10

Ультразвуковые симптомы непальпируемых опухолей молочных желез у пациенток группы 3

Критерий	Форма (абс.)		Контуры (абс.)		Края (абс.)		Эхогенность (абс.)				Неоднородность (абс.)		Усиленный кровоток (абс.)
	правильная	неправильная	четкие	нечеткие	ровные	неровные	гиперэхогенное	изоэхогенное	гипоэхогенное	анэхогенное	Диаметр, мм		
РМЖ ($n=6$)	4	2	1	5	1	5	0	0	6	0	6	17	1
Доброкачественные образования ($n=1$)	1	—	—	1	—	1	—	—	1	—	1	25	0
Пролиферация, дисплазия ($n=1$)	1	—	—	1	—	1	—	—	1	—	1	18	1

* Абс. — абсолютное количество.

имели правильную форму, у 2 — неправильную. Контуры образований были преимущественно нечеткими (83%) и неровными (83%). Во всех имеющихся наблюдениях очаги непальпируемого РМЖ имели неоднородную гипоэхогенную внутреннюю структуру. Увеличение линейной скорости кровотока до 10 см/с зафиксировано в одном наблюдении.

Участок непролиферативной мастопатии определялся при УЗИ у 1 пациентки из 18 (6%) и имел правильную форму, нечеткие, неровные контуры, гипоэхогенную неоднородную эхоструктуру. При ЦДК образование было аваскулярным.

В одном наблюдении из семи у больной с пролиферативной мастопатией образование определялось при УЗИ в виде узла правильной формы, с неровными, нечеткими контурами, гипоэхогенной неоднородной структурой диаметром 18 мм. В образовании определялся кровоток с линейной скоростью 10 см/с.

В табл. 3.11 приведены чувствительность, специфичность и точность рентгеновской маммографии и сонографии в диагностике непальпируемого РМЖ у пациенток группы 3.

Чувствительность маммографии составила 100%, а УЗИ — 36,1% ($p < 0,001$). Данные различия связаны с тем, что в рассматриваемую

Таблица 3.11

Чувствительность, специфичность и точность рентгеновской маммографии и ультразвукового метода в диагностике непальпируемого рака молочной железы у пациенток группы 3

Критерий, %	Маммография (n=39)	УЗИ (n=39)	Достоверность различий
Чувствительность	100	36,1	$p < 0,001$
Специфичность	16,3	92,4	$p < 0,001$
Точность	46,1	72,3	$p > 0,05$

группу включались преимущественно пациентки с сонографически негативными опухолями. Специфичность маммографии составила 16,3%. Специфичность УЗИ — 92,4%. Различия также статистически достоверны. Таким образом, наблюдается обратная закономерность: маммография обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, тогда как УЗИ, наоборот, имеет относительно невысокую чувствительность (36,1%), но высокую специфичность (92,4%). Точность УЗИ превышала точность маммографии на 26,2% за счет довольно низкой специфичности маммографии. Различия показателей точности недостоверны ($p > 0,05$).

Исходя из вышеизложенного, тактика в отношении больных, имеющих рентгенологические и сонографические признаки, позволяющие заподозрить злокачественное новообразование молочной железы, не вызывает сомнений: все они должны быть прооперированы. Безусловно, немаловажно добиться предоперационной верификации рака, но все же главнейшим является вопрос о показаниях к оперативному лечению. В ряде случаев непальпируемые раки не отображаются при УЗИ (57% больных в исследуемой группе). Вместе с тем очаги непролиферативной мастопатии также могут иметь рентгенологические признаки злокачественной опухоли и в большинстве случаев эконегативны. Единственным способом дифференцировать доброкачественные образования от предопухолевых состояний (дисплазии и пролиферации) и рака является морфологическая верификация непальпируемых опухолей.

В табл. 3.12 представлены данные о чувствительности, специфичности и точности прицельной стереотаксической *cor*-биопсии под контролем маммографии. В процессе забора материала помимо гистологических образцов изготавливали мазки-отпечатки с получаемых столбиков ткани на предметное стекло, которые отправляли на цитологическое исследование, что позволяло оценить возможности цитологического

метода в диагностике непальпируемых новообразований молочных желез. В ходе обследования забирали от одного до пяти гистологических образцов.

Чувствительность стереотаксической *cor*-биопсии под контролем маммографии в диагностике непальпируемого РМЖ составила 92,9%. При совместном использовании данных маммографии, сонографии и стереотаксической биопсии правильный диагноз установлен у 100% больных РМЖ. В диагностике предопухолевых состояний (дисплазии и пролиферативной ФКМ) чувствительность стереобиопсии составила 71,4%. При биопсии доброкачественных образований подтвердить их природу удалось у 100% пациенток. Специфичность в диагностике РМЖ и предопухолевых изменений также составила 100%, так как ложноположительных случаев диагностики не отмечалось. Было получено три ложноположительных доброкачественных результата.

Таблица 3.12

Чувствительность, специфичность и точность прицельной стереотаксической *cor*-биопсии под контролем маммографии в зависимости от морфологии опухоли (группа 3)

Результат <i>cor</i> -биопсии	Морфология опухоли			Достоверность различий
	РМЖ (n=14)	дисплазия, пролиферация (n=7)	доброкачественные образования (n=18)	
Доброкачественный материал	1	2	18	—
Злокачественный материал	13	0	0	—
Дисплазия	0	3	0	—
Пролиферация	0	2	0	—
Чувствительность, %	92,9	71,4	100	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Специфичность, %	100	100	85,7	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Точность, %	97,4	94,9	92,3	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей *cor*-биопсии РМЖ, пролиферативной ФКМ и дисплазии; p_2 — достоверность различий показателей *cor*-биопсии доброкачественных образований, пролиферативной ФКМ и дисплазии; p_3 — достоверность различий показателей *cor*-биопсии РМЖ и доброкачественных образований.

Таким образом, специфичность в диагностике непролиферативных доброкачественных образований составила 85,7%. Точность диагностики оказалась наиболее высокой для рака и составила 97,4%. Точность диагностики процессов дисплазии и пролиферации составила 94,9%, доброкачественных опухолей — 92,3%. Таким образом, при любом непальпируемом образовании в молочной железе *cor*-биопсия обладает очень высокой чувствительностью, специфичностью и точностью при определении патологического процесса.

При биопсии злокачественных опухолей предоперационную верификацию удалось получить у 13 больных из 14. У 1 пациентки был получен ложноотрицательный результат стереобиопсии (клинический пример 8).

Клинический пример 8

У больной К., 54 года, на маммограммах в правой молочной железе в нижне-внутреннем квадранте определялось узловое образование с неровными, нечеткими контурами диаметром 10 мм (рис. 3.28). На момент обследования менопауза составляла 3 года.

При клиническом осмотре: кожа и соски не изменены, молочные железы диффузно уплотнены, однородные. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При ультразвуковом исследовании в нижне-внутреннем



Рис. 3.28. На маммограммах в прямой проекции в правой молочной железе в нижне-внутреннем квадранте определяется узловое образование с неровными, нечеткими контурами диаметром 10 мм (*the Breast Imaging Reporting And Data System 5*) (стрелка)

квадранте справа определялось солидное, с неровными, нечеткими контурами образование диаметром 10 мм без кровотока. Зоны регионарного лимфооттока — без особенностей.

При стереотаксической биопсии отмечались некоторые технические трудности в связи с близким расположением образования к поверхности кожи. В связи с беспокойным поведением пациентки в процессе проведения процедуры не удалось выполнить контрольную стереопару изображений для уточнения локализации кончика иглы, и был взят лишь один образец. Цитологически получены единичные клетки протокового эпителия. Гистологически — фиброзно-жировая ткань.

Учитывая рентгено-сонографическую картину, больной проведена секторальная резекция молочной железы. При срочном гистологическом исследовании верифицирован инвазивный протоковый рак. Пациентке проведена радикальная мастэктомия по Madden. При плановом гистологическом исследовании регионарные лимфатические узлы были интактны, диаметр опухоли составил 10 мм.

Таким образом, ложноотрицательный результат стереобиопсии был связан с неточным позиционированием иглы. В каждом случае после введения иглы необходимо контролировать правильность ее положения. По мнению авторов, это лучше делать после «выстрела». Если тень иглы пересекает тень опухоли, материал взят точно (рис. 3.29).

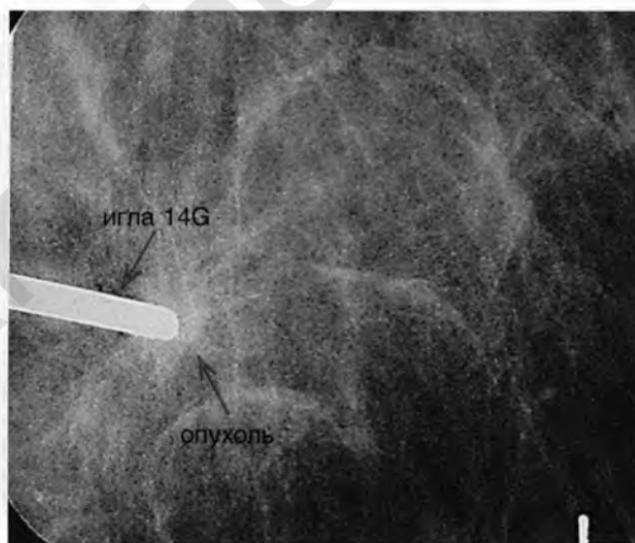


Рис. 3.29. Прицельная цифровая маммограмма опухоли левой молочной железы диаметром 5 мм. Тень иглы 14 G пересекается с тенью опухоли (стрелки)

У 5 больных при стереобиопсии удалось выявить дисплазию или пролиферацию эпителия. У 2 пациенток результат стереобиопсии в диагностике дисплазии и пролиферации был ложноотрицательным. Приведем примеры наблюдений.

Клинический пример 9

Пациентка К., 46 лет. Менопауза 5 лет. На маммограммах в левой молочной железе выявлено узловое образование с тяжистыми контурами (рис. 3.30).

При клиническом осмотре: молочные железы мягкие, дольчатой структуры, однородные. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Кожа и соски не изменены. При ультразвуковом исследовании объемные образования в молочных железах также не определялись. Зоны регионарного лимфооттока — без патологии. При стереотаксической биопсии получена фиброзно-жировая ткань (рис. 3.31). Цитологически — группы клеток протокового эпителия.

Пациентке проведена секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием, при котором имелась фиброзно-кистозная мастопатия с выраженной пролиферацией эпителия протоков и очагами дисплазии (рис. 3.32).

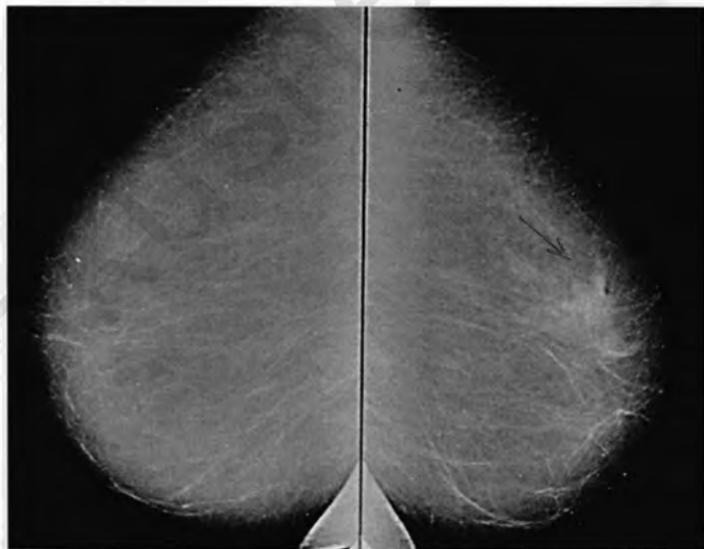


Рис. 3.30. На маммограммах в косой проекции в левой молочной железе на границе верхних квадрантов — образование с тяжистыми контурами (*the Breast Imaging Reporting And Data System 4*) (стрелка)

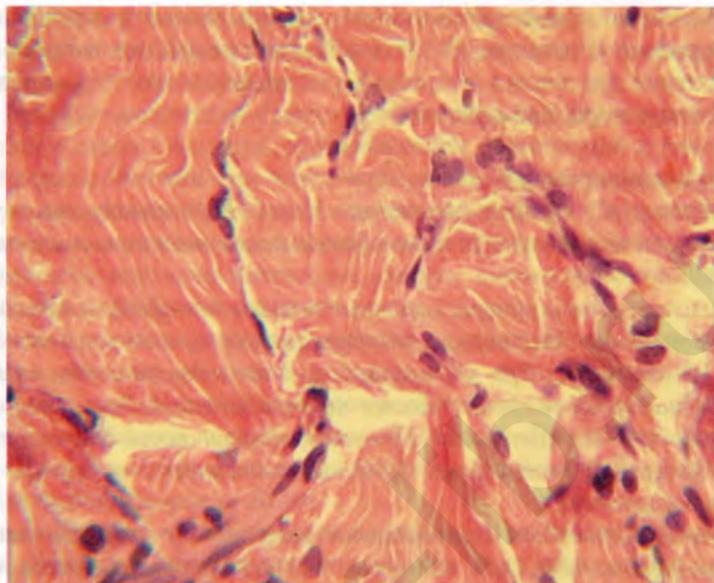


Рис. 3.31. Фиброзно-жировая ткань (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 40$)

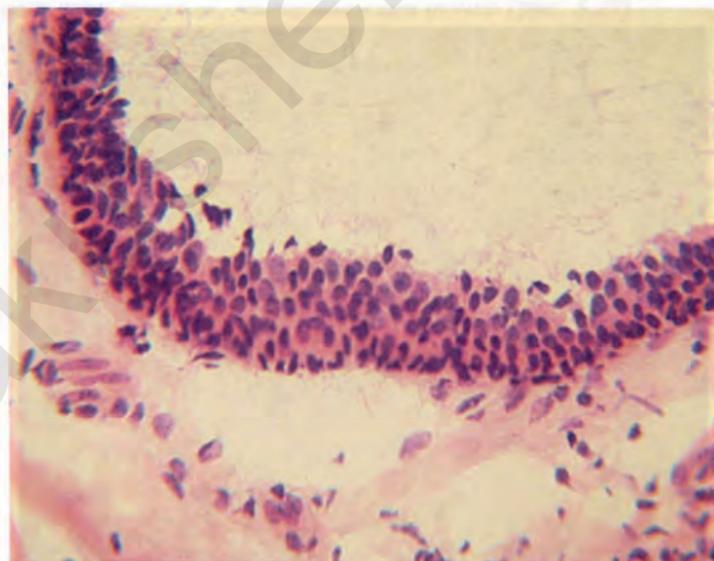


Рис. 3.32. Гистологический микропрепарат послеоперационного материала. Проплиферация протокового эпителия с очагами тяжелой дисплазии (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 40$)

В табл. 3.13 представлены возможности цитологического метода в диагностике РМЖ, дисплазии и доброкачественных опухолей. Чувствительность цитологического исследования в отношении РМЖ оказалась неудовлетворительной. Это обусловлено как ограниченными возможностями самого метода, так и техническими особенностями изготовления мазков, когда гистологический образец наносят на предметное стекло и получают мазки-отпечатки. Полученный материал фиксируют, окрашивают и исследуют.

Таблица 3.13

Чувствительность, специфичность и точность цитологической диагностики в зависимости от гистологического строения опухолевидных образований у пациенток группы 3

Результат цитологического исследования	Морфология опухоли			Достоверность различий
	РМЖ (n=14)	Дисплазия, пролиферация (n=7)	Доброкачественные образования (n=18)	
Доброкачественный	3	2	5	—
Злокачественный	3	0	0	—
Неопределенный	3	1	3	—
Неинформативный	5	4	10	—
Чувствительность, %	21,4	14,3	27,8	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Специфичность, %	100	81,3	76,2	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$
Точность, %	71,8	69,2	53,9	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей цитологического исследования РМЖ; пролиферативной ФКМ и дисплазии; p_2 — достоверность различий показателей цитологического исследования доброкачественных образований, пролиферативной ФКМ и дисплазии; p_3 — достоверность различий показателей цитологического исследования РМЖ и доброкачественных образований.

Что касается диагностики дисплазии и пролиферации эпителия, то вряд ли цитологический метод может служить здесь альтернативой патогистологическому исследованию, так как это лежит за пределами возможностей самого цитологического метода. Чувствительность диагностики доброкачественных образований также была весьма низкой (27,8%). Необходимо уточнить, что неинформативный результат цитологии при

биопсии доброкачественной опухоли считали ложноотрицательным. Однако вероятность получить с фрагмента фиброзно-жировой ткани клетки протокового эпителия довольно низка. Следовательно, неинформативные мазки при биопсии доброкачественных опухолей можно считать ложноотрицательными весьма условно. Различия показателей чувствительности статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Специфичность диагностики злокачественных образований составила 100%, предопухолевых изменений (дисплазии и пролиферативной ФКМ) — 81,3%, доброкачественных опухолей — 76,2%. Таким образом, лишь в отношении РМЖ цитологический метод обладает абсолютной специфичностью. Различия специфичности диагностики рака и предопухолевых состояний (дисплазии и пролиферации), а также рака и доброкачественных образований достоверны. Точность цитологической диагностики также была наиболее высокой при раке (71,8%), а наиболее низкой — при доброкачественных образованиях (53,9%). Однако различия статистически недостоверны.

Приведенные данные демонстрируют тот факт, что очаги непролиферативной мастопатии наиболее сложны для цитологической диагностики. Как правило, все они представлены участками локализованного фибросклероза и поэтому не отображаются при УЗИ. Получить информативный клеточный материал для цитологического исследования из таких образований зачастую не представляется возможным. Низкая чувствительность цитологического исследования в диагностике РМЖ связана с недостаточным количеством клеточного материала, так как точность забора материала не подлежит сомнению и подтверждена гистологически.

Оперативное лечение проведено 27 больным; 11 пациенток с доброкачественными образованиями оставлены под динамическим наблюдением. Одна больная 75 лет с верифицированным при стереобиопсии раком молочной железы $T_1N_0M_0$ от оперативного лечения отказалась. Ей проведена дистанционная лучевая терапия на пораженную молочную железу в дозе 44 Грей, назначена гормонотерапия. Результаты окончательного гистологического исследования операционного материала этой группы больных представлены на рис. 3.33.

Инвазивный рак и *carcinoma in situ* составили 48% количества прооперированных больных. Рак молочной железы у 4 больных относился к стадии T_{1B} , у 8 — к T_{1C} , еще у 2 — к T *in situ*. Оба случая неинвазивной карциномы были представлены протоковым вариантом. Метастазы в регионарных лимфатических узлах имелись у 2 пациенток и соответствовали категории N_1 .

Еще 26% пациенток имели предопухолевые изменения в виде тяжелой дисплазии или пролиферации эпителия протоков. У одной

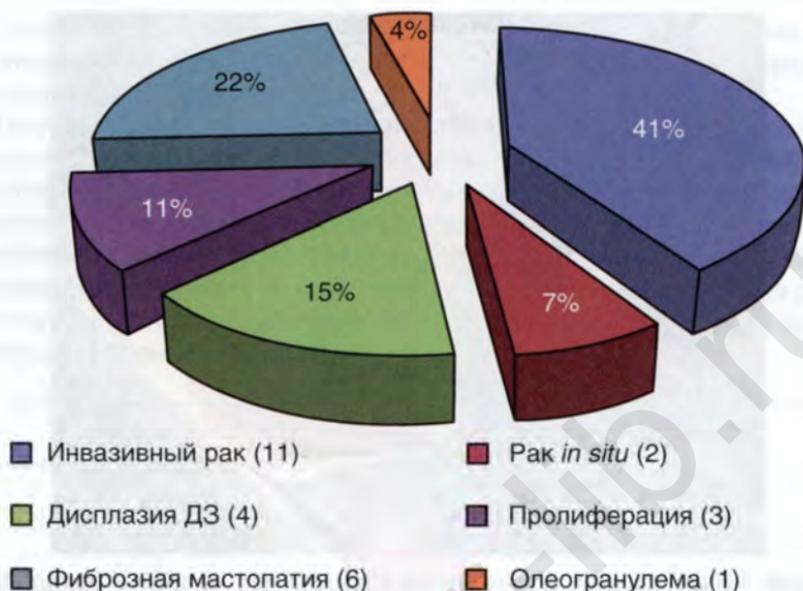


Рис. 3.33. Результаты гистологического исследования операционного материала пациенток группы 3

пациентки диагностирована олеогранулема, которая имела рентгенологические признаки злокачественной опухоли. У остальных 22% больных (6 человек) морфологический субстрат опухоли отсутствовал. Секторальная резекция в этих случаях носила диагностический характер.

Были отдельно рассмотрены все случаи непролиферативной мастопатии, подвергнутые оперативному лечению. У всех этих больных опухоли имели неровные, нечеткие контуры. У 4 женщин образования были представлены узлами, в 2 случаях узловое образование сочеталось с вкраплениями кальцинатов. У 5 больных опухоли относились к категории BI-RADS 4, у 1 пациентки — к BI-RADS 3. Обращает на себя внимание тот факт, что среди очагов непролиферативной мастопатии ни одно образование не относилось к категории BI-RADS 5. Во всех случаях опухоли не визуализировались при УЗИ. Таким образом, пациентки с сонографически негативными образованиями BI-RADS 4 при доброкачественном результате стереотаксической биопсии могли оставаться под динамическим наблюдением.

При секторальных резекциях по поводу непальпируемых опухолей предпочтительно проводить предоперационную маркировку непальпируемого очага, что минимизирует риск неудаления образования во время операции (рис. 3.34, 3.35).

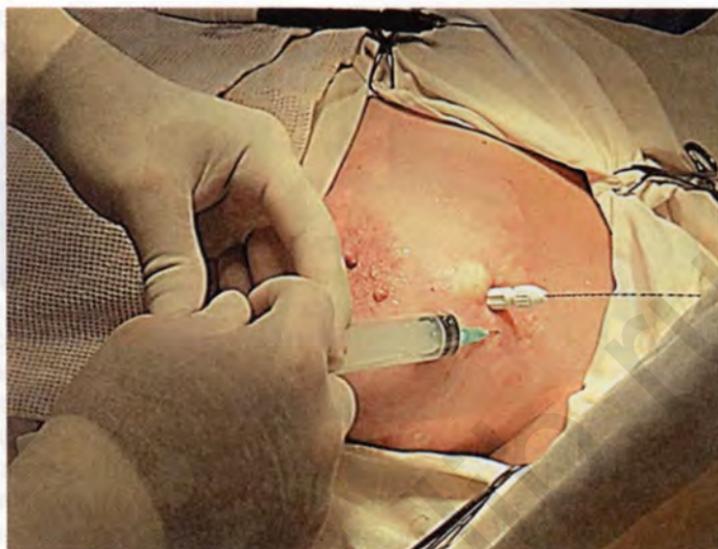


Рис. 3.34. Непальпируемая опухоль промаркирована под контролем маммографии с помощью проволочного мандрена

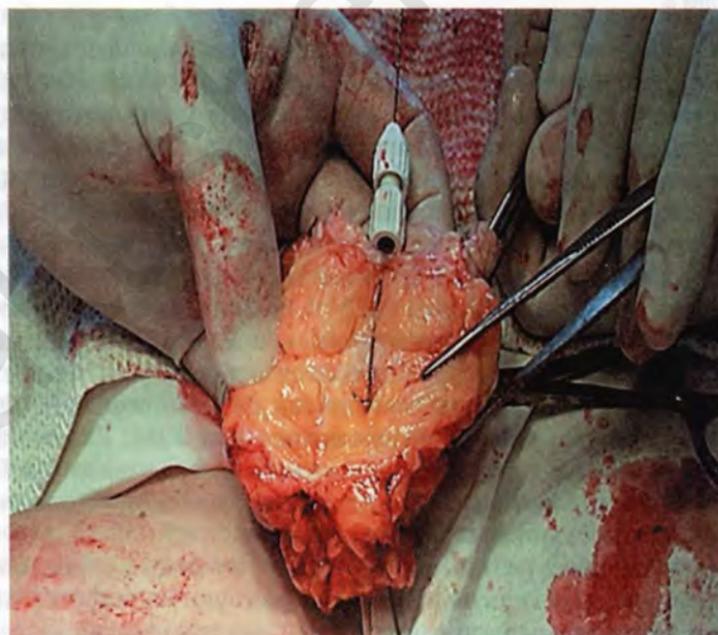


Рис. 3.35. Удаленный сектор молочной железы с мандреном

Динамику удалось отследить у 10 пациенток, оставленных под наблюдением (рис. 3.36). Продолжительность наблюдения в среднем составила $11,8 \pm 7,4$ мес ($p < 0,05$).

Положительная динамика зафиксирована у 5 пациенток: у 3 из них опухоли относились к «вероятно доброкачественным», у 2 — к «подозрительным на злокачественные». Отсутствие динамики со стороны непальпируемого образования отмечалось также у 5 больных. У 4 из них опухоли относились в категории BI-RADS 4, у одной — к BI-RADS 5 (рис. 3.36). В процессе наблюдения не было зафиксировано ни одного случая роста непальпируемого образования, а также изменений контуров или других симптомов, позволяющих заподозрить его малигнизацию.

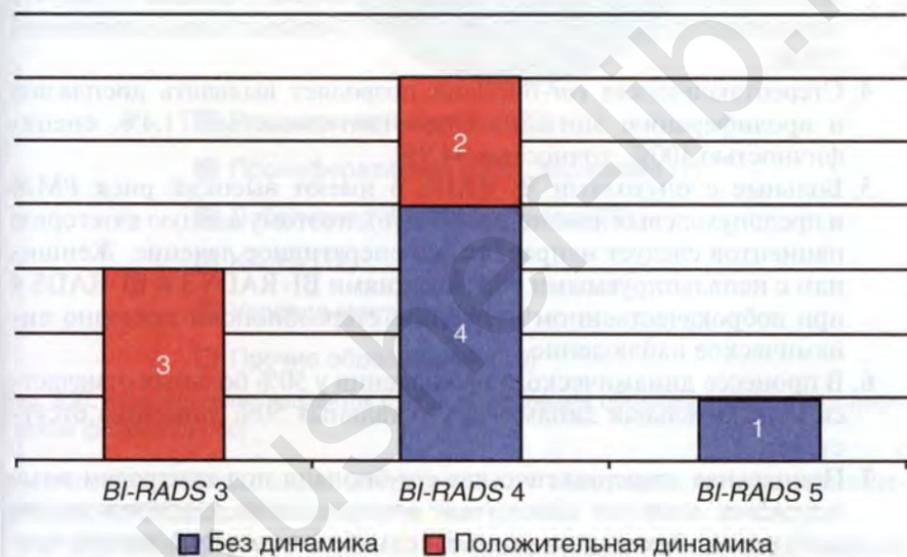


Рис. 3.36. Результаты динамического наблюдения непальпируемых опухолей у пациенток группы 3 ($n=10$)

ВЫВОДЫ

1. Среди пациенток группы 3 непальпируемый РМЖ не имел специфических рентгенологических симптомов. Лучистость контуров наблюдалась у 50% пациенток с РМЖ, у 43% — с предопухолевой патологией и у 18% — с непролиферативной ФКМ. Кальцинаты встречались в очагах дисплазии и пролиферации в 43%, в раковых опухолях — в 7%, в очагах непролиферативной ФКМ — в 12% случаев.

2. В диагностике непальпируемого РМЖ маммография обладает высокой чувствительностью (100%), но низкой специфичностью (16,3%), тогда как УЗИ имеет низкую чувствительность (36,1%), но высокую специфичность (92,4%). Именно поэтому пациенты с рентгенологическими и сонографическими признаками злокачественной опухоли должны рассматриваться как кандидаты для оперативного лечения.
3. Чувствительность прицельной стереотаксической *cor*-биопсии под контролем маммографии в диагностике непальпируемого РМЖ составляет 92,9%, специфичность — 100%, точность — 97,4%. Совместная оценка данных рентгено-сонографического исследования и предоперационной биопсии позволяет выбрать адекватную лечебную тактику у 100% больных непальпируемым РМЖ.
4. Стереотаксическая *cor*-биопсия позволяет выявлять дисплазию и пролиферацию эпителия с чувствительностью 71,4%, специфичностью 100%, точностью 94,9%.
5. Больные с опухолями BI-RADS 5 имеют высокий риск РМЖ и предопухолевых изменений (77,5%), поэтому данную категорию пациентов следует направлять на оперативное лечение. Женщинам с непальпируемыми образованиями BI-RADS 3 и BI-RADS 4 при доброкачественном результате стереобиопсии показано динамическое наблюдение.
6. В процессе динамического наблюдения у 50% больных отмечается положительная динамика, у остальных 50% динамика отсутствует.
7. Прицельная стереотаксическая *cor*-биопсия под контролем маммографии является адекватной альтернативой диагностической секторальной резекции и позволяет избежать неоправданных оперативных вмешательств у большинства больных данной категории.

3.4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ, ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ С НЕПАЛЬПИРУЕМЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Из 166 пациенток, вошедших в исследование, РМЖ диагностирован у 23, то есть у 14%. Распределение пациенток по диагнозам непальпируемых образований представлено на рис. 3.37. Диагноз устанавливался на основании результатов клиничко-рентгено-сонографического исследования, данных ТПАБ, стереотаксической *cor*-биопсии, гисто-



Рис. 3.37. Распределение пациенток с непальпируемыми образованиями по нозологическим формам ($n=166$)

логического исследования операционного материала, а также динамического наблюдения.

Доброкачественные опухоли (фиброаденомы, листовидные опухоли) диагностированы у 48% больных. У 7% женщин имелись простые непальпируемые кисты молочных желез. Узловая непролиферативная мастопатия наблюдалась у 18% пациенток. Пролиферативная мастопатия имела у 4% больных. Остальные 9% составили различные опухолеподобные образования: интрамаммарные лимфатические узлы, склерозирующий аденоз, олеогранулемы и хронический мастит.

Оперативное лечение проведено 57 больным. Из них РМЖ диагностирован у 40%, пролиферативная мастопатия — у 12%, доброкачественные опухоли — у 33%. Остальные 15% образований составили участки непролиферативной мастопатии. Динамическое наблюдение рекомендовано 109 больным. Отследить динамику удалось у 74 человек (67,9%).

Были проанализированы факторы риска заболеваний молочных желез у пациенток с различными видами непальпируемых образований. Первую группу составили больные РМЖ, а также пролиферативной мастопатией и дисплазией эпителия. Объединение в общую группу этих пациенток считается оправданным с учетом общности этиологии и патогенеза патологических процессов, а также тактики их лечения. Во вторую группу вошли больные с доброкачественными опухолями и кистами. Третью группу составили женщины с непролиферативной узловой мастопатией. Эта категория пациенток выделена в отдельную группу, так как у них отсутствовал морфологический субстрат опухоли. Результаты представлены в табл. 3.14. В таблицу включены только пациентки, у которых природа образования подтверждена морфологически и/или на основании динамического наблюдения.

Время наступления менархе в различных группах больных существенно не отличалось. Такой фактор риска, как поздние первые роды, несколько чаще встречался у больных РМЖ и пролиферативной мастопатией (10%) и у пациенток с доброкачественными опухолями и кистами (8,8%), чем у больных непролиферативной мастопатией (3%), хотя различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Отсутствие в анамнезе лактации или лактация в течение менее 3 мес достоверно чаще наблюдались у больных РМЖ и пролиферативной мастопатией, чем у пациенток с непролиферативной мастопатией ($p < 0,05$).

Данный факт подтверждает профилактический эффект лактации в отношении развития РМЖ. У пациенток с доброкачественными опухолями и кистами отсутствие в анамнезе лактации зафиксировано в 8,8% наблюдений. Различия по сравнению с пациентками из группы непролиферативной ФКМ недостоверны.

Аборты и выкидыши имели в анамнезе пациентки из всех рассматриваемых групп примерно с одинаковой частотой. Хронические гинекологические и эндокринные заболевания также встречались примерно с одинаковой частотой.

Острый мастит на стороне локализации непальпируемой опухоли перенесли 20% женщин, страдающих непролиферативной мастопатией, что достоверно больше, чем среди больных РМЖ и пролиферативной ФКМ (6,7%) ($p < 0,05$). Это обстоятельство является подтверждением поствоспалительной природы некоторых непальпируемых очаговых образований, обнаруживаемых при маммографии. Кроме того, это опровергает бытующее мнение о повышении риска развития злокачественной опухоли после перенесенного острого мастита.

Таблица 3.14

Факторы риска заболеваний молочных желез у больных раком молочной железы, пролиферативной мастопатией, доброкачественными опухолями, кистами и непролиферативной мастопатией

Критерий, %	РМЖ, пролиферативная ФКМ, дисплазия (n=30)	Доброкачественные опухоли и кисты (n=68)	Непролиферативная мастопатия (n=30)	Достоверность различий
Менархе до 13 лет	16,7	22,1	26,7	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Первые роды после 30 лет	10	8,8	3,3	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Лактация <3 мес	16,7	11,8	0	$p_1, p_2 > 0,05,$ $p_3 < 0,05$
Аборты	70	60,3	73,3	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Выкидыши	23,3	20,6	20	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Гинекологические заболевания	36,7	42,6	43,3	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Эндокринные заболевания	20	14,7	16,7	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
Мастит	6,7	10,3	20	$p_1, p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
Тупая травма молочной железы	3,3	0	13,3	$p_1, p_3 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Операции на молочной железе	3,3	7,4	10	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$
РМЖ у родственников 1–2-й степени родства	3,3	8,8	16,7	$p_1, p_2, p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей больных РМЖ, пролиферативной ФКМ и дисплазией эпителия и пациенток с доброкачественными опухолями и кистами; p_2 — достоверность различий показателей пациенток с доброкачественными опухолями и кистами и непролиферативной мастопатией; p_3 — достоверность различий показателей больных РМЖ, пролиферативной ФКМ и дисплазией эпителия и пациенток с непролиферативной мастопатией.

Тупая травма молочной железы также чаще наблюдалась у пациенток с непролиферативной ФКМ (13,3%), чем у больных РМЖ (3%) и доброкачественными опухолями и кистами (0%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Вероятно, в ряде случаев тупая травма молочной железы приводит к развитию локализованного фиброза

(например, на месте гематомы), который симулирует на маммограммах объемное образование.

Операции на молочной железе перенесли пациентки из разных групп с одинаковой частотой.

Отягощенный семейный анамнез по РМЖ отмечался несколько чаще у больных непролиферативными заболеваниями, что может быть связано с повышенной онкологической настороженностью у женщин, чьи родственники страдали от РМЖ. Различия по данному показателю статистически недостоверны ($p > 0,05$).

На рис. 3.38 изображено распределение пациенток с непальпируемыми опухолевидными образованиями молочной железы по возрасту.

Как видно из рис. 3.38, непальпируемый РМЖ, так же как и непальпируемые доброкачественные образования, наиболее часто встречались в возрасте 50–59 лет.

На рис. 3.39 представлено распределение непальпируемых образований по категориям системы BI-RADS.

Маммография проведена 160 пациенткам, что составляет 96% общего количества. У 6 женщин рентгенологическое исследование было признано нецелесообразным, учитывая молодой возраст и наличие выраженной диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Патологические образования при маммографии удалось обнаружить у 151 пациентки, то есть у 94% всего количества обследованных. У 9 женщин (6%) опухоли определялись только при ультразвуковом исследовании и не определялись на маммограммах, то есть относились к категории

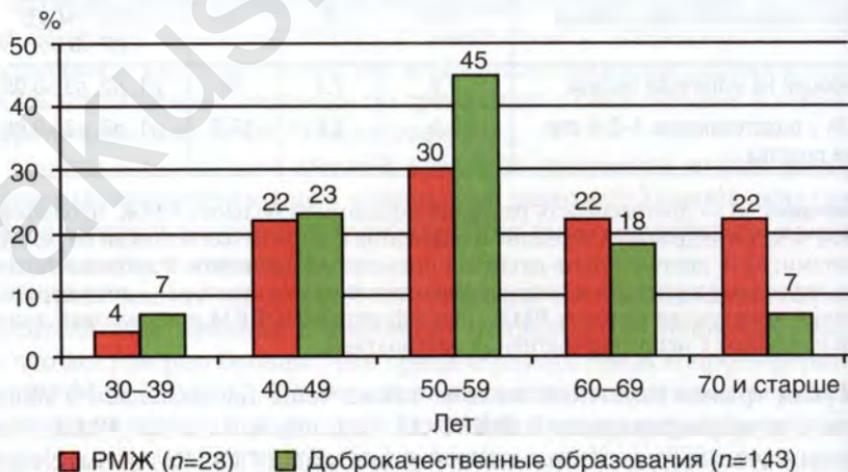


Рис. 3.38. Распределение пациенток с непальпируемыми опухолевидными образованиями молочной железы по возрасту ($n=166$)

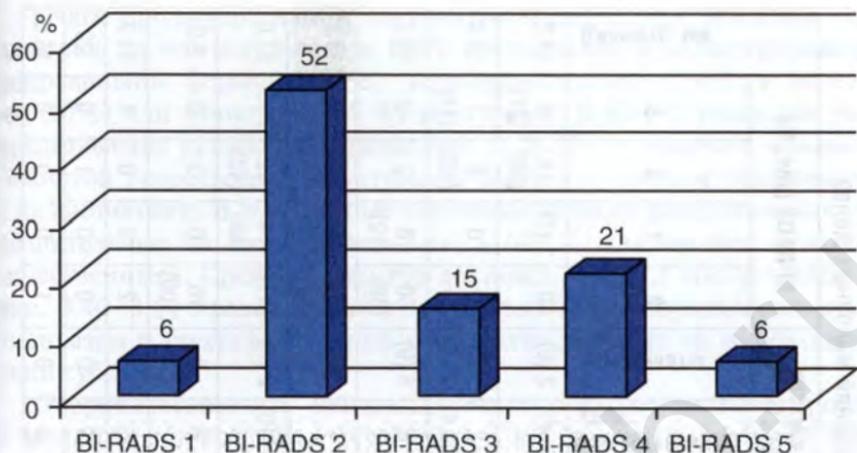


Рис. 3.39. Распределение непальпируемых образований по категориям *the Breast Imaging Reporting And Data System* ($n=160$)

BI-RADS 1. Наибольшее число непальпируемых образований принадлежало к категории BI-RADS 2 (52%). У 15% женщин имелись «вероятно доброкачественные» образования (BI-RADS 3). В 21% случаев по данным маммографии диагностированы образования, «подозрительные на злокачественные» (BI-RADS 4). У 6% больных имелись непальпируемые опухоли с характерными рентгенологическими признаками PMЖ (BI-RADS 5).

В табл. 3.15 представлена рентгенологическая характеристика различных непальпируемых образований молочных желез.

Маммография проведена 22 больным PMЖ. Визуализировать патологические образования удалось у всех 22 больных. Для непальпируемого PMЖ наиболее типичными симптомами были неправильная форма (73%), неровные края (95%), нечеткие (45%) или лучистые (55%) контуры. В 82% случаев непальпируемый рак был представлен узловым образованием, в 9% — участком локальной тяжистой перестройки, еще в 9% случаев узловое образование сочеталось с вкраплениями кальциатов. По системе BI-RADS PMЖ относился к категории 4 в 68%, к категории 5 — в 27%, к категории 3 — в 5% наблюдений. Средний диаметр непальпируемых злокачественных опухолей по данным маммографии составил $14,2 \pm 6,6$ мм ($p < 0,05$). Таким образом, наиболее типичные рентгенологические признаки непальпируемого PMЖ — нечеткость или лучистость контуров опухоли. Характерные рентгенологические симптомы злокачественной опухоли (BI-RADS 5) имеют только 27% всех доклинических раков молочной железы.

Рентгенологическая характеристика непальпируемых образований молочных желез

Рентгенологические симптомы	Форма (абс.*, %)		Края (абс., %)		Контуры (абс., %)			Тип опухоли (абс., %)			BI-RADS (абс., %)				Диаметр, мм
	правильная	неправильная	ровные	неровные	четкие	нечеткие	лучистые	узел	тяжистый участок	кальцинаты	2	3	4	5	
РМЖ (n=22)	6 (27)	16 (73)	1 (5)	21 (95)	0	10 (45)	12 (55)	18 (82)	2 (9)	2 (9)	0	1 (5)	15 (68)	6 (27)	14,2
Пролиферация, дисплазия (n=7)	0	7 (100)	0	7 (100)	0	4 (57)	3 (43)	3 (43)	2 (28,5)	2 (28,5)	0	0	6 (86)	1 (14)	15,4
Доброкачественные опухоли (n=68)	62 (91)	6 (9)	55 (81)	13 (19)	57 (84)	11 (16)	0	62 (91)	0	6 (9)	60 (88)	8 (12)	0	0	16,7
Кисты (n=10)	8 (80)	2 (20)	7 (70)	3 (30)	10 (100)	0	0	10 (100)	0	0	9 (90)	1 (10)	0	0	18,1
Узловая мастопатия (n=29)	6 (21)	23 (79)	5 (17)	24 (83)	1 (3)	24 (83)	4 (14)	24 (83)	3 (10)	2 (7)	2 (7)	14 (48)	12 (42)	1 (3)	17,6
Интрамаммарные лимфатические узлы (n=10)	10 (100)	0	10 (100)	0	10 (100)	0	0	10 (100)	0	0	10 (100)	0	0	0	9,0
Олеогранулемы (n=3)	2	1	2	1	2	0	1	2	0	1	2	0	0	1	11,7
Склерозирующий аденоз (n=1)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	20
Хронический мастит (n=1)	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	15,0

* Абс. — абсолютное количество.

Очаги пролиферативной мастопатии и дисплазии эпителия определялись на маммограммах в 100% наблюдений и характеризовались неправильной формой (100%), неровными краями (100%) и нечеткими (57%) или лучистыми (43%) контурами. В 43% случаев они были представлены узловым образованием, в 28,5% — участком локальной тяжистой перестройки структуры, в 28,5% — узловым образованием с кальцинатами. В 86% данные образования были расценены как «подозрительные на злокачественные», в 14% — как «скорее всего злокачественные». Средний диаметр составил $15,4 \pm 7,5$ мм ($p < 0,05$). На рис. 3.40–3.44 представлены рентгенологические проявления очагов дисплазии и пролиферативной мастопатии, а также их морфологический субстрат.

Доброкачественные непальпируемые опухоли диагностированы с помощью маммографии у 68 больных. У 6 пациенток патологические образования на маммограммах не визуализировались; 5 женщинам с доброкачественными опухолями маммография не проводилась.

Доброкачественные опухоли характеризовались преимущественно правильной формой (91%), ровными краями (81%) и преимущественно четкими (84%) контурами (см. табл. 3.15).

В 91% наблюдений доброкачественные опухоли представляли собой узловые образования. У 9% больных они сочетались с вкраплениями кальцинатов. По системе BI-RADS доброкачественные непальпируемые опухоли относились к категории 2 в 88% случаев, в 12% — к категории 3. Средний диаметр доброкачественных опухолей составлял $16,7 \pm 4,5$ мм ($p < 0,05$).

Кисты молочных желез определялись на маммограммах у 10 больных и имели преимущественно правильную форму (80%), ровные края (70%) и четкие контуры (100%). Во всех случаях кисты рентгенологически были представлены узловым образованием. По системе BI-RADS кисты в 90% наблюдений относились к категории 2, в 10% — к категории 3. Средний диаметр непальпируемых кист составил $18,1 \pm 6,1$ мм ($p < 0,05$).

Маммография выполнена 30 пациенткам с диагнозом «узловая мастопатия». Патологические образования визуализированы у 29 из них. Рентгенологически очаги непролиферативной мастопатии характеризовались неправильной формой (79%), неровными краями (83%), нечеткими контурами (83%). Участки непролиферативной мастопатии визуализировались как узловые образования у 83% женщин, как участки локальной тяжистой перестройки структуры молочной железы — у 10%, как узловое образование с кальцинатами — у 7%. В 7% наблюдений образования относились к категории 2 по системе BI-RADS,

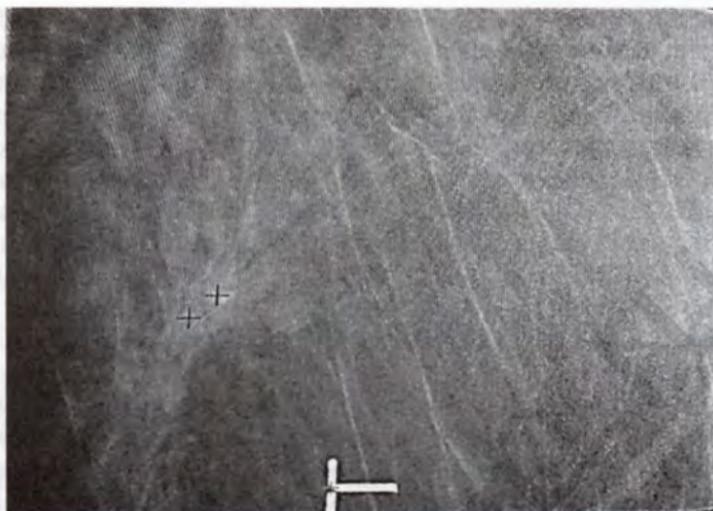


Рис. 3.40, а. Прицельная цифровая маммограмма непальпируемого образования в виде участка тяжистой перестройки

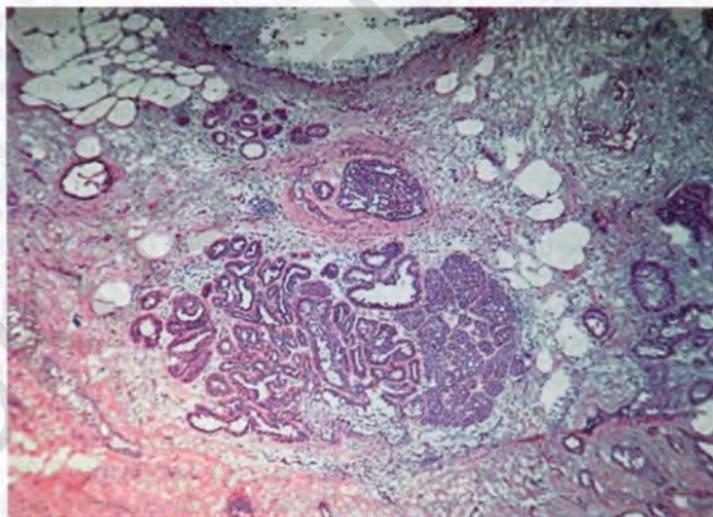


Рис. 3.40, б. Проллиферирующая фиброзно-кистозная мастопатия с очагами тяжелой дисплазии внутрисекреторного эпителия (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)

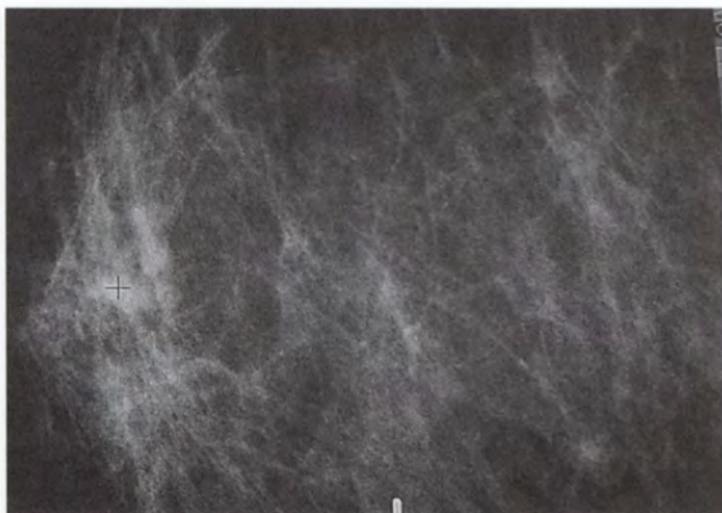


Рис. 3.41, а. Прицельная цифровая маммограмма непальпируемого образования в виде участка тяжистой перестройки

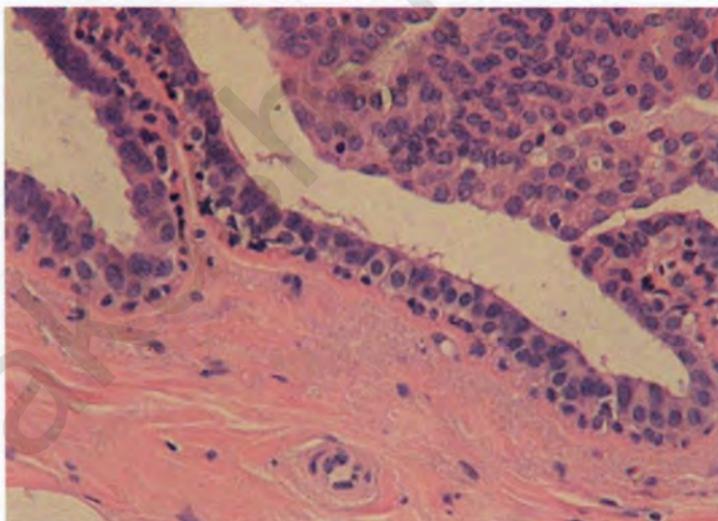


Рис. 3.41, б. Проллиферирующая мастопатия с очагами апокринизации эпителия протоков (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 30$)

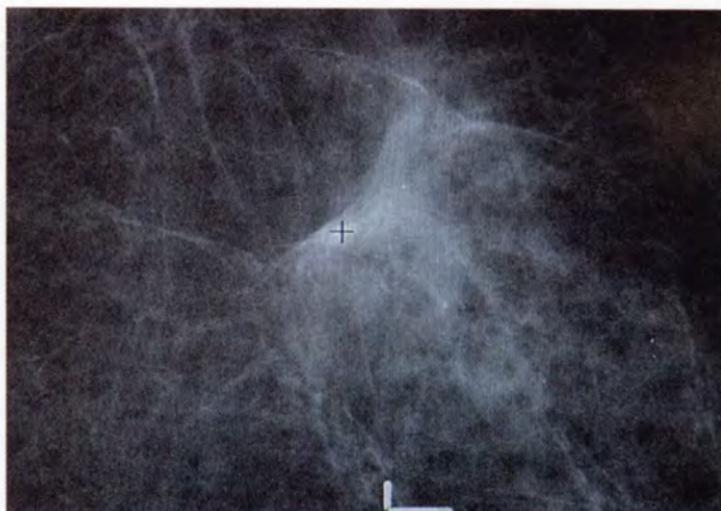


Рис. 3.42, а. Прицельная цифровая маммограмма непальпируемого узлового образования неправильной формы

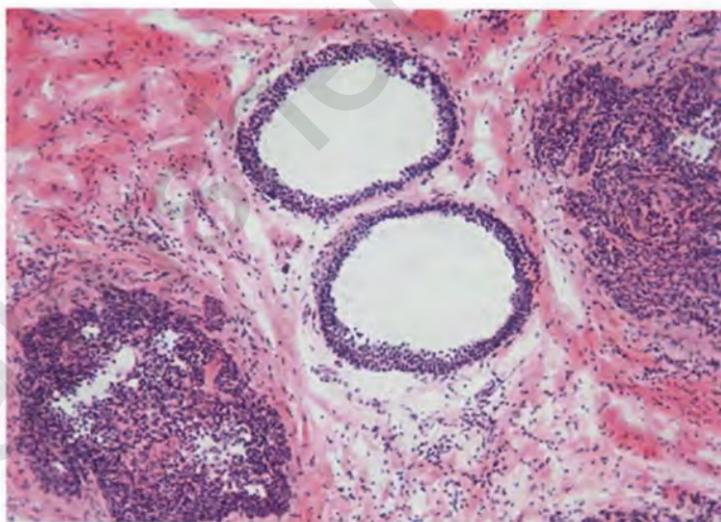


Рис. 3.42, б. Пrolиферирующая мастопатия с очагами тяжелой дисплазии протокового эпителия (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 10$)



Рис. 3.43, а. Прицельная цифровая маммограмма непальпируемого образования в виде узла с неровными контурами

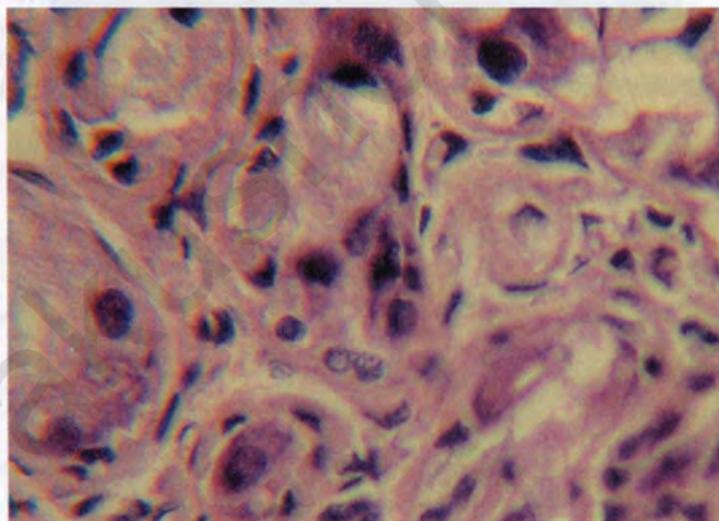


Рис. 3.43, б. Тяжелая дисплазия эпителия протоков (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 40$)



Рис. 3.44, а. Медиолатеральная проекция левой молочной железы. Узловое непальпируемое образование (*the Breast Imaging Reporting And Data System 4*) (стрелка)

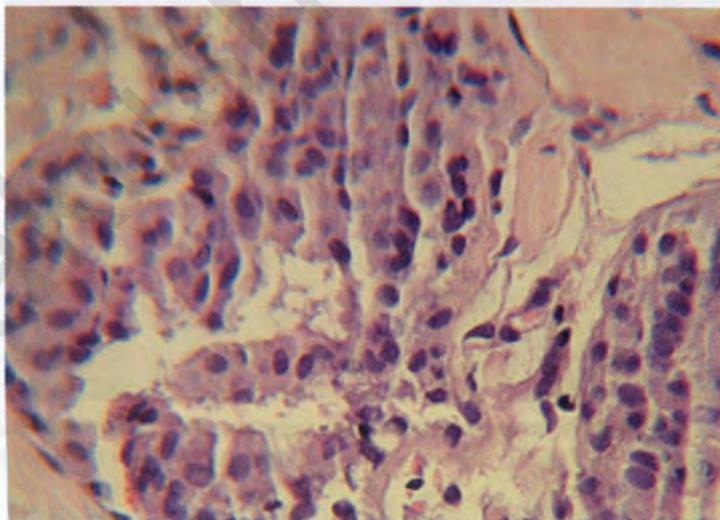


Рис. 3.44, б. Проллиферирующая фиброзно-кистозная мастопатия (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 40$)

в 48% — к категории 3, в 42% — к категории 4 и в 3% — к категории 5. Средний диаметр очагов непролиферативной мастопатии составил $17,6 \pm 8,2$ мм ($p < 0,05$).

Интрамаммарные лимфатические узлы характеризовались признаками, свойственными доброкачественным опухолям, и относились к категории 2 по BI-RADS во всех имеющихся наблюдениях. Случаи олеогранулемы, склерозирующего аденоза и хронического мастита носили единичный характер, их характеристики представлены в табл. 3.15. Средний диаметр интрамаммарных лимфатических узлов был несколько меньше и составил 9 ± 2 мм, что статистически достоверно отличается от диаметра доброкачественных опухолей ($p < 0,05$).

Таким образом, доброкачественные опухоли и кисты имеют в основном довольно типичную рентгенологическую картину. Основные сложности связаны с дифференциальной диагностикой рака молочной железы и узловой непролиферативной мастопатии, которая зачастую симулирует на маммограммах злокачественную опухоль. Надежная дифференциальная диагностика в таких случаях не может быть основана только на анализе рентгенологических симптомов и требует проведения сонографии и прицельной биопсии непальпируемого образования.

На рис. 3.45 представлено распределение различных видов непальпируемых опухолей по категориям системы BI-RADS. Как видно из рисунка, 69% доброкачественных образований относились к категории BI-RADS 2.

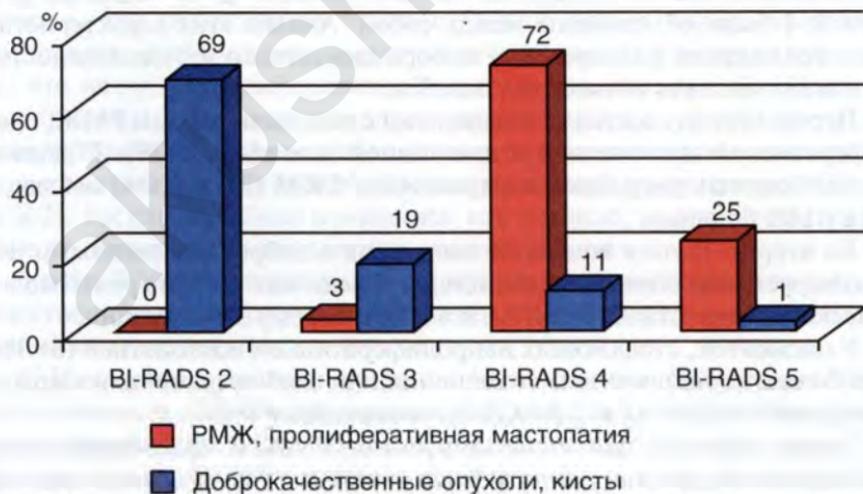


Рис. 3.45. Распределение доброкачественных образований ($n=122$), рака молочной железы, пролиферативной мастопатии и дисплазии ($n=29$) по категориям системы *the Breast Imaging Reporting And Data System*

Не было ни одного случая непальпируемого рака, расцененного по данным маммографии как «доброкачественное образование». К категории BI-RADS 3 относились 19% всех доброкачественных образований и 3% злокачественных. ППЗ категории BI-RADS 3 для диагностики РМЖ составило 4%. Наиболее гетерогенной оказалась группа непальпируемых опухолей, относящихся к BI-RADS 4. К ней принадлежали 72% злокачественных новообразований и очагов пролиферативной мастопатии и 11% — доброкачественных. Положительное предсказывающее значение категории BI-RADS 4 для диагностики РМЖ составило 44%. К BI-RADS 5 относилось 25% злокачественных опухолей и узлов пролиферативной мастопатии и только 1% — доброкачественных. ППЗ категории BI-RADS 5 для РМЖ составило 67%.

Таким образом, 75% всех непальпируемых РМЖ не имели типичных рентгенологических симптомов злокачественных опухолей, что затрудняет их дифференциальную диагностику с доброкачественными образованиями. Полученные результаты согласуются с данными литературы о нетипичности рентгенологической картины доклинических РМЖ.

На рис. 3.46 представлена зависимость степени рентгенологической плотности молочных желез по классификации Американского колледжа рентгенологов (ACR, 2005) от вида непальпируемой опухоли.

Для наглядности категории ACR 1 и ACR 2, а также ACR 3 и ACR 4 были объединены между собой. Анализ этих характеристик является важным фактором для выбора адекватного метода диагностики и минимизации возможных ошибок.

Первую группу составили пациентки с непальпируемым РМЖ, пролиферативной мастопатией и дисплазией эпителия ($n=29$). В данной группе больных умеренная и выраженная ФКМ (ACR 3 и 4) наблюдалась у 14% больных.

Во вторую группу вошли 76 пациенток с доброкачественными непальпируемыми опухолями и кистами. Среди них степень рентгенологической плотности ACR 3 и ACR 4 встречалась у 30% женщин.

У пациенток, страдающих непролиферативной мастопатией ($n=30$), преобладали инволютивные изменения или слабовыраженная картина диффузной ФКМ (ACR 1 и ACR 2), составившие 90%.

Таким образом, для непальпируемого РМЖ и пролиферативной ФКМ, а также узловой непролиферативной мастопатии более типична низкая рентгенологическая плотность молочных желез. Доброкачественные опухоли и кисты более часто встречаются на фоне умеренной и выраженной ФКМ (ACR 3, 4). Различия между группой пациенток

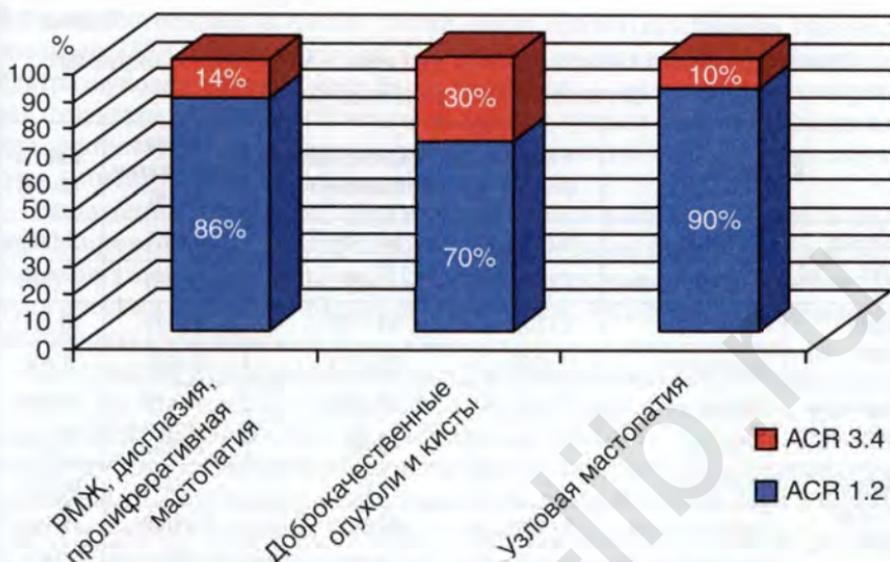


Рис. 3.46. Рентгенологическая плотность молочных желез у больных раком молочной железы и пролиферативной мастопатией, доброкачественными опухолями и кистами, а также непролиферативной узловой мастопатией

с доброкачественными опухолями и кистами и пациентками с непролиферативной ФКМ статистически достоверны ($p < 0,05$). По мнению авторов, это обусловлено этиологической ролью гиперэстрогении в патогенезе фиброаденом и кист молочных желез. Показательно также, что очаги непролиферативной мастопатии, которые по существу представлены участками локализованного фиброза, наиболее часто диагностировали на фоне инволютивных молочных желез или нерезко выраженной диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ACR 1, ACR 2), так как подобные изменения, как правило, не определяются на фоне рентгенологически плотных молочных желез.

В табл. 3.16 представлены сонографические характеристики доброкачественных непальпируемых опухолей, РМЖ, узловой непролиферативной мастопатии и кист.

УЗИ молочных желез проведено 159 женщинам. В 7 случаях УЗИ было признано нецелесообразным в виду больших размеров молочных желез, полной жировой инволюции и малого диаметра непальпируемого образования. Визуализировать образования удалось у 111 больных, что составило 70% всего количества обследованных.

Форма опухоли оказалась неспецифическим признаком. Правильная форма была характерна для доброкачественных опухолей (91%), кист

Таблица 3.16

Сонографические характеристики различных видов непальпируемых
опухолей и кист молочных желез

Критерий		РМЖ (n=15)	Доброкачественные опухоли (n=74)	Узловая мастопатия (n=6)	Кисты (n=11)
Форма (абс. *, %)	Правильная	8 (53)	67 (91)	4 (67)	9 (82)
	Неправильная	7 (47)	7 (9)	2 (33)	2 (18)
Края (абс., %)	Ровные	2 (13)	54 (73)	1 (17)	10 (91)
	Неровные	13 (87)	20 (27)	5 (83)	1 (9)
Контуры (абс., %)	Четкие	4 (27)	68 (92)	1 (17)	10 (91)
	Нечеткие	11 (73)	6 (8)	5 (83)	1 (9)
Эхоген- ность (абс., %)	Анэхогенное	0	0	0	10 (91)
	Гипоэхогенное	15 (100)	69 (93)	6 (100)	1 (9)
	Изоэхогенное	0	5 (7)	0	0
	Гиперэхогенное	0	0	0	0
Однород- ность (абс., %)	Однородное	0	2 (3)	0	11 (100)
	Неоднородное	15 (100)	72 (97)	6 (100)	0
Увеличение скорости кровотока (абс., %)		5 (33)	7 (9)	2 (33)	0
Средняя линейная скорость, см/с		15,0	12,1	15,0	0
Диаметр, мм		15,7	14,4	16,0	19,4

* Абс. — абсолютное количество.

(82%) и участков узловой мастопатии (67%). Злокачественные образования имели правильную форму в 53%, неправильную — в 47% случаев.

Неровные края были более характерны для непальпируемого РМЖ (87%) и узловой мастопатии (83%), тогда как для доброкачественных опухолей и кист типичными были ровные края (73 и 91% соответственно).

Нечеткость контуров чаще наблюдалась при РМЖ (73%) и узловой мастопатии (83%). Доброкачественные опухоли характеризовались четкими контурами (92%). Для непальпируемых кист также наиболее типичным признаком были четкие контуры (91%).

Гипоэхогенная неоднородная внутренняя структура встречалась в 100% непальпируемых РМЖ и узлов непролиферативной ФКМ.

Доброкачественные опухоли также были преимущественно гипоехогенными (93%). Наблюдалось 5 случаев изоэхогенных фиброаденом. Ультразвуковая картина кист была типичной — анэхогенная однородная структура. В одном наблюдении киста с густым содержимым имела при ультразвуковом исследовании гипоехогенную внутреннюю структуру, имитируя солидное образование.

Увеличение линейной скорости кровотока в опухоли более 5 см/с зафиксировано в 33% всех сонографически позитивных раков и 33% участков узловой мастопатии. Доброкачественные опухоли имели патологический кровоток только в 9% случаев. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Средняя скорость кровотока при РМЖ и узловой мастопатии существенно не отличалась и составила около 15 см/с. Скорость кровотока в доброкачественных опухолях равнялась в среднем 12,1 см/с. Средняя линейная скорость кровотока в злокачественных новообразованиях составила 15,7 см/с. Различия в линейной скорости кровотока в доброкачественных опухолях и злокачественных новообразованиях и очагах узловой мастопатии статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Средний диаметр непальпируемых солидных образований существенно не отличался и составил в среднем 14–16 мм. Непальпируемые кисты были несколько крупнее. Средний диаметр кисты оказался равным $19,4 \pm 5,4$ мм. Различия в диаметре кист и доброкачественных опухолей достоверны ($p < 0,05$).

Всего диагностировано 23 случая рака молочной железы, в том числе у 2 пациенток имелся протоковый рак *in situ* (табл. 3.17).

Таблица 3.17

Распределение непальпируемых злокачественных опухолей ($n=23$) по стадиям TNM (2011)

Стадия по системе TNM	N_0	N_1
T <i>in situ</i>	2	–
T _{1a}	–	–
T _{1b}	5	1
T _{1c}	12	1
T ₂	2	–

У 5 больных размер опухоли лежал в пределах от 5 до 10 мм, а у 12 женщин — от 10 до 20 мм. Инвазивные раки диаметром более 20 мм имелись у 2 пациенток. Метастазы в регионарные лимфатические узлы имелись у 2 больных и соответствовали категории T₁.

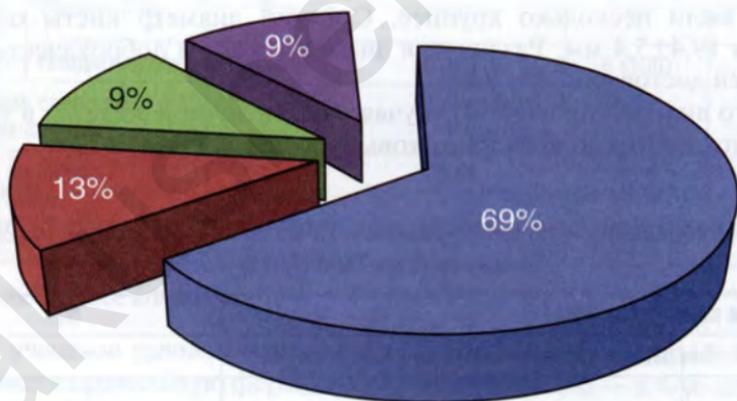
Средний диаметр злокачественной опухоли по данным гистологического исследования составил $14,5 \pm 6,0$ мм ($p < 0,05$). Истинный размер опухоли статистически достоверно не отличался от среднего диаметра, измеренного при УЗИ ($15,7 \pm 6,5$ мм) и маммографии ($14,2 \pm 6,6$ мм).

На рис. 3.47 изображено распределение непальпируемых раков молочной железы по гистологическим вариантам.

Наиболее часто встречался инвазивный протоковый рак (69%). Несколько реже диагностировали инвазивный дольковый рак (13%). Недифференцированный и неинвазивный протоковый раки встречались с частотой 9%.

На рис. 3.48 представлены чувствительность, специфичность и точность рентгеновской маммографии, ультразвукового метода и их совместного применения в диагностике непальпируемого РМЖ.

Чувствительность УЗИ оказалась достоверно ниже ($p < 0,001$) чувствительности маммографии и их совместного применения и составила 47,8%. Чувствительность маммографии и сочетанного применения маммографии и сонографии составила 95,5 и 100% соответственно. Различия чувствительности маммографии и совместного применения маммографии и сонографии статистически недостоверны ($p > 0,05$).



- Инвазивный протоковый рак (16)
- Инвазивный дольковый рак (3)
- Недифференцированный рак (2)
- Протоковый рак *in situ* (2)

Рис. 3.47. Гистологические варианты непальпируемых раков ($n=23$)

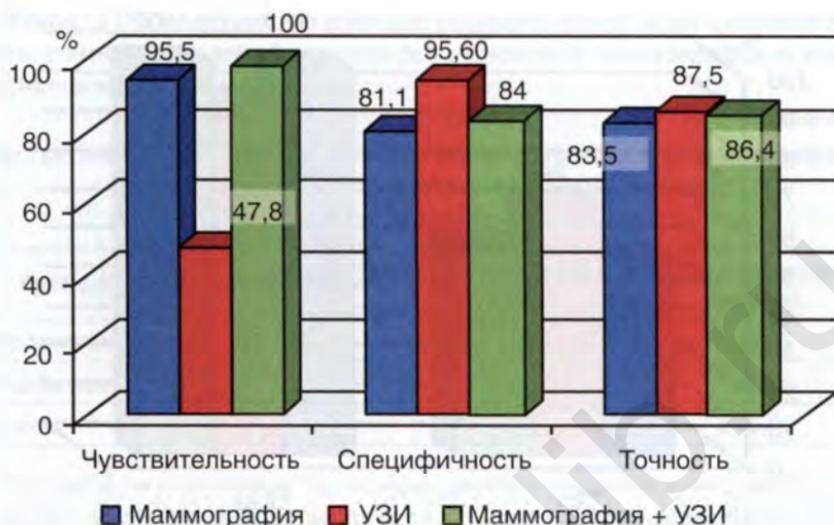


Рис. 3.48. Чувствительность, специфичность и точность рентгеновской маммографии, сонографии и их совместного применения в диагностике непальпируемого рака молочной железы

Наиболее высокая специфичность отмечалась при УЗИ (95,6%). Специфичность маммографии в диагностике доклинического рака молочной железы составила 81,1%, а совместного применения двух методов — 84%. Специфичность ультразвукового метода отличалась статистически достоверно от специфичности маммографии и их совместного применения ($p < 0,01$). Более высокий показатель специфичности сонографии по сравнению со специфичностью совместного применения УЗИ и маммографии обусловлен тем, что даже при отсутствии данных за объемное образование при ультразвуковом исследовании у пациенток с рентгенологическими признаками злокачественной опухоли формулировался диагноз «подозрение на рак молочной железы». В подобных случаях патологическое образование обычно представлено участком локализованного фибросклероза или злокачественной опухолью. Для дифференциальной диагностики необходима пункция патологического образования.

Диагностическая точность рентгеновской маммографии составила 83,5%, УЗИ — 87,5%, а их совместного применения — 86,4%. Различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

На рис. 3.49 представлены ППЗ и ОПЗ рентгеновской маммографии, УЗИ и их совместного применения в диагностике непальпируемого рака молочной железы. ППЗ показывает, какова вероятность

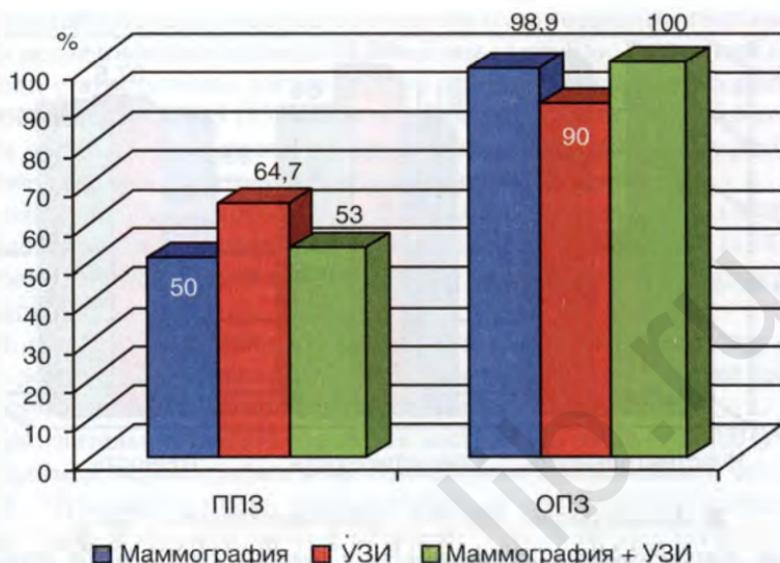


Рис. 3.49. Положительное и отрицательное предсказывающее значение маммографии, сонографии и их совместного применения в диагностике непальпируемого рака молочной железы

того, что у конкретной пациентки есть данное заболевание, если тест положительный. ОПЗ показывает вероятность того, что у пациентки действительно нет данного заболевания, если тест отрицательный.

Как видно из рисунка 3.49, наиболее высокий показатель ППЗ был при УЗИ (64,7%). Несколько меньше ППЗ маммографии (50%) и совместного применения маммографии и УЗИ (53%). Различия показателей ППЗ статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Наиболее высокий показатель ОПЗ отмечался при совместном применении маммографии и УЗИ (100%) и при маммографии (98,9%). Данные показатели ОПЗ статистически достоверно отличались от ОПЗ ультразвукового метода, составившего 90% ($p < 0,01$).

Таким образом, анализ рентгенологических и сонографических симптомов непальпируемых опухолей не позволяет надежно дифференцировать доброкачественные образования от РМЖ, что требует обязательной морфологической верификации непальпируемых опухолей. Вместе с тем отсутствие данных за объемное образование молочной железы по результатам комплексного рентгено-сонографического исследования позволяет исключить РМЖ у всех пациентов (ОПЗ совместного применения маммографии и УЗИ составило 100%).

В табл. 3.18 представлено влияние размеров опухоли на чувствительность, точность и специфичность рентгеновской маммографии в диагностике доклинического РМЖ.

Таблица 3.18

Чувствительность, специфичность и точность рентгеновской маммографии в диагностике непальпируемого рака молочной железы в зависимости от диаметра образования

Критерий, %	До 15 мм (n=74)	Более 16 мм (n=58)	Достоверность различий
Чувствительность	92,3	100	$p > 0,05$
Специфичность	78,7	83,7	$p < 0,001$
Точность	81,1	86,2	$p > 0,05$

Все опухоли в зависимости от диаметра были разделены на две группы: опухоли максимальным диаметром до 15 мм и опухоли диаметром 16 мм и более. Статистически значимое влияние размера опухоли установлено только в отношении специфичности рентгеновской маммографии. Чувствительность и точность маммографии от размера опухоли не зависели.

В табл. 3.19 отражено влияние размера опухоли на чувствительность, точность и специфичность УЗИ в диагностике непальпируемого РМЖ.

Таблица 3.19

Чувствительность, точность и специфичность ультразвукового метода в диагностике непальпируемого рака молочной железы в зависимости от диаметра образования

Критерий, %	До 15 мм (n=78)	Более 16 мм (n=58)	Достоверность различий
Чувствительность	50	44,4	$p > 0,05$
Специфичность	96,9	93,9	$p > 0,05$
Точность	88,5	86,2	$p > 0,05$

Как видно из табл. 3.19, размер опухоли не влиял на чувствительность, специфичность и точность сонографии в диагностике непальпируемого РМЖ.

В табл. 3.20 проанализировано влияние степени рентгенологической плотности молочных желез на диагностические показатели рентгеновской маммографии. Как видно из таблицы, степень рентгенологической плотности не оказывала существенного влияния на чувствительность, точность и специфичность рентгеновской маммографии в диагностике

непальпируемого РМЖ. Подобные парадоксальные результаты, по некоторому мнению, связаны с особенностями диагностики непальпируемых опухолей в отличие от скрининговой маммографии. И обусловлено это тем, что основное количество ложноположительных результатов маммографии связано с диагностикой очагов локализованного фибросклероза, которые по виду имитируют объемные образования. Подобные изменения наиболее часто диагностируются на фоне инволютивных молочных желез или нерезко выраженной диффузной мастопатии (ACR 1, ACR 2). Именно это и объясняет отсутствие значимых изменений диагностических показателей маммографии у пациенток с инволютивными железами и на фоне выраженной диффузной мастопатии.

Таблица 3.20

Чувствительность, точность и специфичность рентгеновской маммографии в диагностике непальпируемого рака молочной железы в зависимости от степени рентгенологической плотности молочных желез

Критерий, %	ACR 1 (n=72)	ACR 2 (n=31)	ACR 3, ACR 4 (n=29)	Достоверность различий
Чувствительность	100	83,3	100	$p_1 > 0,05, p_2 > 0,05, p_3 -$
Специфичность	75	84	92	$p_1 > 0,05, p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$
Точность	79,2	83,9	93,1	$p_1 > 0,05, p_2 > 0,05, p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей у пациенток с ACR 1 и ACR 2; p_2 — достоверность различий показателей у пациенток с ACR 2 и ACR 3, ACR 4; p_3 — достоверность различий показателей у пациенток с ACR 1 и ACR 3, ACR 4.

В табл. 3.21 показано влияние степени рентгенологической плотности на диагностические показатели ультразвукографии.

Как видно из табл. 3.21, степень рентгенологической плотности молочных желез не оказывала существенного влияния на диагностическую значимость ультразвукового метода исследования.

В табл. 3.22 представлены чувствительность, точность и специфичность УЗИ в зависимости от рентгенологических симптомов непальпируемого образования.

Как можно видеть из табл. 3.22, наибольшая чувствительность сонографии наблюдалась в диагностике узловых образований. Участки тяжистой перестройки структуры молочной железы визуализировались при УЗИ только в 25% случаев, а образования с кальцинатами не удалось визуализировать ни в одном из случаев РМЖ. Причем чувствительность сонографии в диагностике узловых образований достоверно выше, чем

Таблица 3.21

Чувствительность, точность и специфичность ультразвукового метода в диагностике непальпируемого рака молочной железы в зависимости от степени рентгенологической плотности молочных желез (ACR)

Критерий, %	ACR 1 (n=72)	ACR 2 (n=31)	ACR 3, ACR 4 (n=29)	Достоверность различий
Чувствительность	50	50	50	–
Специфичность	96,7	92	96	$p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
Точность	88,9	83,9	89,7	$p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей у пациенток с ACR 1 и ACR 2; p_2 — достоверность различий показателей у пациенток с ACR 2 и ACR 3, ACR 4; p_3 — достоверность различий показателей у пациенток с ACR 1 и ACR 3, ACR 4.

в диагностике опухолей с кальцинатами ($p < 0,01$). Значения специфичности и точности сонографии статистически достоверно не отличались, хотя для узловых образований также характерны более высокие показатели, чем для образований с кальцинатами и участков тяжистой перестройки структуры молочной железы (см. табл. 3.22).

Таблица 3.22

Чувствительность, точность и специфичность ультразвукового метода в диагностике непальпируемого рака молочной железы в зависимости от рентгенологических характеристик опухоли

Критерий, %	Узловое образование (n=106)	Участок тяжистой перестройки (n=7)	Кальциматы (n=11)	Достоверность различий
Чувствительность	50	25	0	$p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 < 0,01$
Специфичность	97,7	100	88,9	$p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
Точность	87,7	57,1	72,7	$p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$

Примечания: p_1 — достоверность различий показателей у пациенток с узловым образованием и участком тяжистой перестройки; p_2 — достоверность различий показателей у пациенток с участком тяжистой перестройки и микрокальцинатами; p_3 — достоверность различий показателей у пациенток с узловым образованием и микрокальцинатами.

В табл. 3.23 приведено сравнение ТПАБ под ультразвуковым контролем и стереотаксической *cor*-биопсии под контролем маммографии в диагностике непальпируемого РМЖ и доброкачественных образований.

Таблица 3.23

Чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное предсказывающее значение тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования и прицельной стереотаксической *cor*-биопсии под рентгеновским контролем в диагностике непальпируемого рака молочной железы

Критерий, %	ТПАБ (<i>n</i> =67)	Стереобиопсия (<i>n</i> =39)	Достоверность различий
Чувствительность	44,4	92,9	$p < 0,001$
Специфичность	100	100	—
Точность	92,5	97,4	$p > 0,05$
ППЗ	100	100	—
ОПЗ	92,1	96,2	$p > 0,05$

Как следует из табл. 3.23, чувствительность стереобиопсии (92,9%) значительно превосходит чувствительность ТПАБ под контролем УЗИ (44,4%) ($p < 0,001$). Специфичность обоих методов — 100%, что обусловлено точностью патоморфологической диагностики (как гистологического, так и цитологического методов). Показатель точности является производным от чувствительности и специфичности и статистически достоверно не отличается.

Положительное предсказывающее значение обоих методов диагностики составило 100%, так как случаев ложноположительной дооперационной диагностики РМЖ не отмечалось. Отрицательное предсказывающее значение в диагностике РМЖ также достоверно не отличалось и составило для ТПАБ — 92,1%, для стереобиопсии — 96,2% ($p > 0,05$). Однако сравнение ОПЗ тонкоигольной биопсии и ОПЗ стереобиопсии не вполне корректно, так как тонкоигольной биопсии подвергались пациентки с преимущественно доброкачественными образованиями, тогда как стереобиопсию проводили пациенткам с подозрением на РМЖ.

Полученный уровень ОПЗ стереобиопсии довольно высок, но не позволяет с абсолютной точностью исключить РМЖ при отрицательном результате биопсии, что требует совместной оценки данных маммографии, сонографии и результатов биопсии (так называемый

тройной тест). Все показатели тройного теста с использованием стереотаксической биопсии составили 100%, то есть совместное применение маммографии, УЗИ и гистологической верификации непальпируемого образования у всех пациенток позволило до операции установить правильный диагноз и выбрать адекватную лечебную тактику. Чувствительность тройного теста с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии составила 88,9% при специфичности 100% и точности 96,8%. Низкий показатель чувствительности тонкоигольной аспирационной биопсии (44,4%) не позволяет использовать ТПАБ в качестве надежного метода дооперационной верификации непальпируемых злокачественных опухолей.

В табл. 3.24 представлены основные факторы, определяющие чувствительность ТПАБ под контролем УЗИ.

Таблица 3.24

Факторы, определяющие чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования

Критерий	Диаметр опухоли, мм			Вид образования	
	до 9	10-15	16 и более	Кисты	Солидные опухоли
Количество больных	13	37	37	7	81
Чувствительность ТПАБ, %	8	46	51	71	42

К таким факторам можно отнести диаметр образования и его характер (солидное или жидкостное). Как видно из табл. 3.24, точность биопсии была весьма низкой при опухолях диаметром 9 мм и менее. Также чувствительность биопсии кист превосходила чувствительность биопсии солидных опухолей. Следовательно, низкий уровень чувствительности ТПАБ можно объяснить как неточным позиционированием иглы во время биопсии, так и получением неинформативного аспирата за счет низкой клеточности опухоли.

На рис. 3.50 представлены результаты динамического наблюдения за пациентками с непальпируемыми опухолями.

Динамика прослежена у 74 пациенток. Средний срок наблюдения составил $10,3 \pm 5$ мес ($p < 0,05$). Положительная динамика зафиксирована у 23 человек, что составляет 31%. У остальных женщин какие-либо изменения в процессе динамического наблюдения не выявлялись. Случаев отрицательной динамики зафиксировано не было.

Положительная динамика достоверно чаще фиксировалась у женщин с образованиями BI-RADS 3, чем у больных с опухолями BI-RADS 2 ($p < 0,05$).

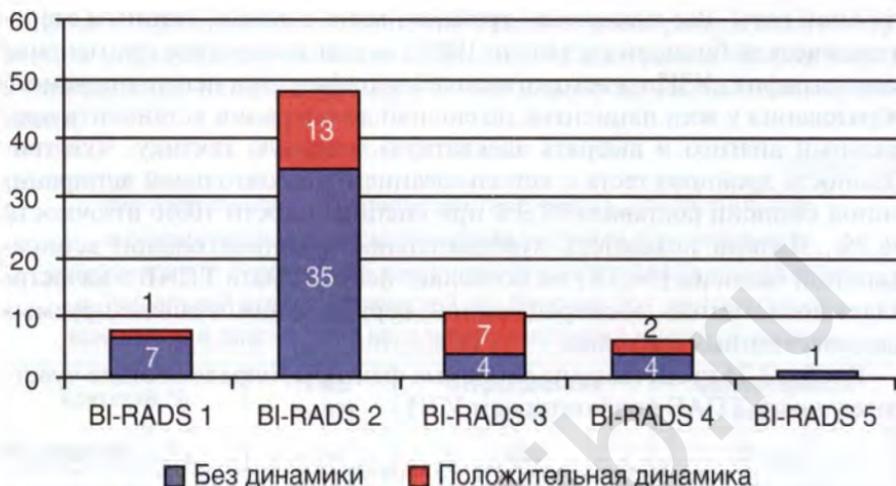


Рис. 3.50. Результаты динамического наблюдения за пациентками с непальпируемыми опухолями ($n=74$)

Вероятно, это обусловлено тем, что некоторая размытость или нечеткость контуров, характерная для образований BI-RADS 3, в ряде случаев бывает связана с воспалительными изменениями, которые носят обратимый характер. Очевидно, что в определенных клинических ситуациях необходимо назначение консервативной терапии пациенткам с «вероятно доброкачественными» опухолями с оценкой динамики после лечения.

Таким образом, в результате проведенной работы авторы пришли к следующим выводам: чувствительность маммографии в диагностике непальпируемого РМЖ составляет 95,5%, что достоверно выше чувствительности УЗИ, составившей 47,8% ($p < 0,001$). Специфичность ультразвукового метода (95,6%) достоверно выше специфичности маммографии (81,1%) ($p < 0,01$).

Прицельная стереотаксическая *cor*-биопсия позволяет диагностировать непальпируемый РМЖ с чувствительностью 92,9%, что значительно превосходит чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ, составившую 44,4% ($p < 0,001$). Чувствительность прицельной стереотаксической *cor*-биопсии в диагностике пролиферативной мастопатии и дисплазии составила 71,4%, специфичность — 100%, точность — 94,9%.

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия под контролем УЗИ показана при непальпируемых опухолях категорий BI-RADS 2 и BI-RADS 3. Прицельная стереотаксическая *cor*-биопсия под

контролем маммографии показана при опухолях категории BI-RADS 4 и BI-RADS 5.

Совместная оценка данных клинического, рентгено-сонографического исследований и *cor*-биопсии под контролем маммографии (тройной тест) позволяет диагностировать непальпируемый рак на дооперационном этапе у 100% больных, а при использовании тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ — у 89% ($p < 0,01$).

Динамическое наблюдение непальпируемых доброкачественных опухолей молочных желез при отрицательных результатах тройного теста является безопасной альтернативой секторальной резекции и позволяет в 31% случаев обнаружить положительную динамику, а в 69% — отсутствие изменений в процессе наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обнаружении непальпируемой опухоли молочной железы необходимо комплексное (клиническое, маммографическое и ультразвуковое) исследование. Все впервые выявленные непальпируемые опухоли необходимо верифицировать морфологически.
2. Образования, имеющие рентгенологические признаки «доброкачественной» (BI-RADS 2) или «вероятно доброкачественной» (BI-RADS 3) опухоли, целесообразно верифицировать с помощью ТПАБ под контролем УЗИ. При доброкачественном или неинформативном результате цитологического исследования показано динамическое наблюдение. Оценку динамики следует проводить через 6 мес с момента первичной диагностики. Оперативное лечение непальпируемых опухолей BI-RADS 2, BI-RADS 3 показано при неопределенном результате цитологического исследования или при получении злокачественных клеток.
3. При динамическом наблюдении образований категории BI-RADS 3, имеющих нечеткие или размытые контуры, целесообразно проводить консервативную терапию сопутствующей ФКМ с оценкой динамики после лечения.
4. Непальпируемые опухоли, расцененные при маммографии как «подозрительные на злокачественные» (BI-RADS 4), подлежат прицельной стереотаксической *cor*-биопсии. Сонографически негативные опухоли BI-RADS 4 при доброкачественном результате стереобиопсии следует оставлять под динамическим наблюдением. Контрольную маммографию назначают через 6 мес с момента первичного обследования.

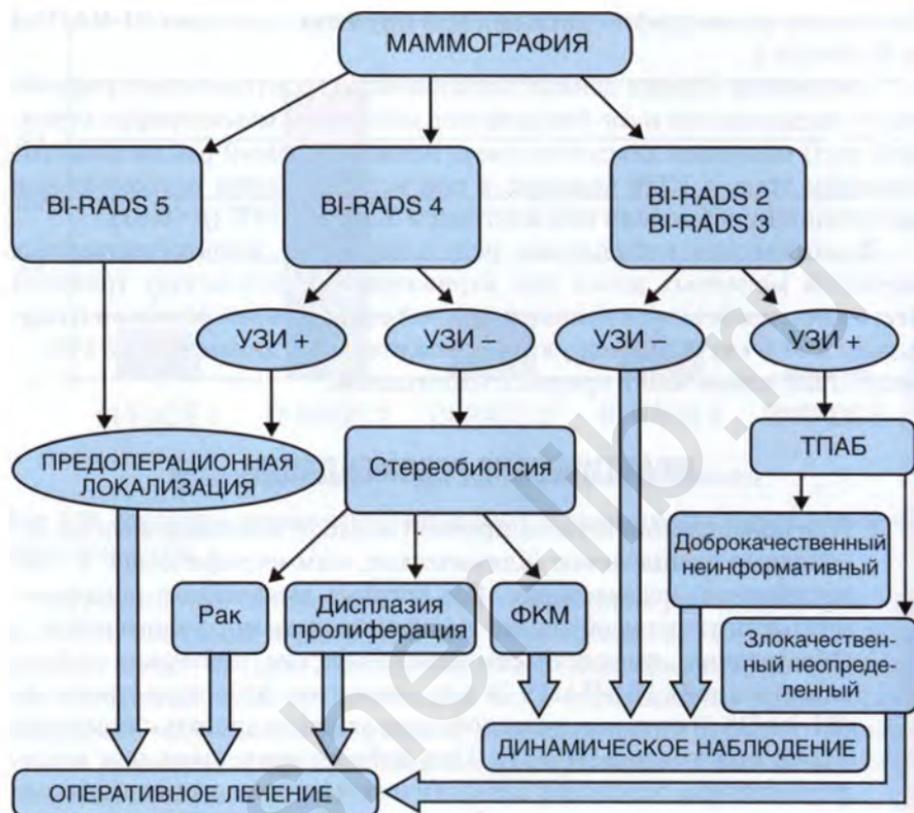


Рис. 3.51. Алгоритм лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез

5. Сонографически позитивные опухоли BI-RADS 4, а также опухоли, имеющие типичные рентгенологические симптомы РМЖ (BI-RADS 5), подлежат оперативному лечению вне зависимости от результата биопсии. Во избежание оставления непальпируемой опухоли при секторальной резекции необходимо проводить дооперационную чрескожную разметку проволоочным зондом.

Все вышеизложенные подходы к тактике обследования, методам морфологической верификации и выбора тактики лечения непальпируемых опухолей молочных желез приведены в виде графической схемы «Алгоритм выбора лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез» (рис. 3.51).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авраменко Г.В. Использование радиотермометрии в скрининге непальпируемых новообразований молочных желез // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2007. — № 5. — С. 11–14.

Авраменко Г.В. Роль радиотермометрии при хирургическом лечении непальпируемых новообразований молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 32 с.

Антонова Л.В., Габуня М.С., Титченко Л.И. Методы исследования заболеваний молочных желез // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 3. — С. 98–102.

Арзуманова Н.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей молочных желез // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1999. — № 4. — С. 21–23.

Артеменко Л.И. Совершенствование вторичной профилактики рака молочной железы у больных с доброкачественными непальпируемыми новообразованиями: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2008. — 25 с.

Баталина Л.Д. Определение факторов риска появления патологии в молочных железах после секторальной резекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1990. — 22 с.

Биопсия непальпируемых образований молочной железы / Х.М. Губайдуллин и др. // Хирургия. — 2001. — № 2. — С. 7–8.

Бубликов И.Д. Гормональный статус и некоторые аспекты лечения больных диффузной мастопатией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1998. — 21 с.

Бурдина Л.М. Влияние нейроэндокринной генитальной патологии на состояние молочных желез у женщин репродуктивного возраста // Маммология. — 1992. — № 1. — С. 28–43.

Бурдина Л.М. Новые подходы к лечению фиброзно-кистозной болезни / Л.М. Бурдина, Н.Г. Наумкина // Актуальные проблемы маммологии: Пятый симпозиум. — М., 2000. — С. 72–79.

Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. — 1993. — № 1. — С. 5–12.

Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы // Маммология. — 1998. — № 2. — С. 17–22.

Бухарин Д.Г. Роль стереотаксической биопсии в диагностике рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 22–23.

Величко С.А., Бухарин Д.Г. Особенности диагностики рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 68–69.

Власова М.М., Молоткова Е.А. Разработка и организация маммографического скрининга рака молочной железы у женщин в Санкт-Петербурге //

Актуальные вопросы маммологии // Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции с междунар. участием. — М., 2001. — С. 34–43.

Возможности диагностики заболеваний молочной железы с использованием метода электромаммографии / С.И. Юдаков и др. // Маммология. — 1996. — № 2. — С. 54–57.

Возможности динамического наблюдения при непальпируемых опухолях молочных желез / Е.П. Куликов и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2012. — № 4. — С. 10–13.

Возможности новой ультразвуковой технологии — соноэластографии — в диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / Н.И. Рожкова и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2011. — № 2. — С. 56–67.

Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики / С.В. Канаев и др. // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57. — № 5. — С. 622–626.

Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных узловых образований и рака молочной железы / П.С. Ветшев и др. // Хирургия. — 1997. — № 6. — С. 15–20.

Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе / Н.В. Понедельникова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 2. — С. 16–21.

Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез / Е.П. Куликов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2013. — № 3–4. — С. 23–26.

Выбор способа верификации непальпируемых объемных образований молочной железы на дооперационном этапе / Н.В. Понедельникова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 1. — С. 41–46.

Высоцкая И.В. Возможности улучшения скрининга рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 4. — С. 28–32.

Голов Л.Б. Предоперационная маркировка молочной железы при непальпируемых новообразованиях, выявленных при проверочных флюоромаммограммах // Систему раннего лучевого выявления опухолевых заболеваний легких, молочной железы и желудка — в практику здравоохранения. — М., 1985. — С. 35–39.

Давыдов М.И. Рак молочной железы: Атлас / Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. — М., 2006. — 138 с.

Диагностическая и лечебная тактика при доброкачественных непальпируемых опухолях молочных желез в амбулаторных условиях / Е.П. Куликов и др. // Теоретические и практические вопросы клинической медицины. — Рязань, 2012. — С. 172–173.

Диксон А. М. Ультразвуковое исследование молочной железы / А.М. Диксон; Под ред. проф. Н.И. Рожковой. — М.: Практическая медицина, 2011. — 288 с.

Заблотский В.С., Заблотская Н.В., Высоцкая И.В. Возможности пункционной биопсии под УЗИ-контролем в диагностике заболеваний молочной железы // SonoAce-Ultrasound. — 1999. — № 4. — С. 3–5.

Загадаев А.П. Выбор оптимального способа верификации непальпируемых опухолей молочной железы // Материалы ежегодной научной конференции университета. — Рязань, 2012. — С. 96–98.

Загадаев А.П. Комплексная диагностика при узловых образованиях в молочной железе // Гормонозависимая опухолевая патология. Межрегиональный сборник научных трудов, посвященный 60-летию основания Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова на Рязанской земле. — Рязань, 2010. — С. 43–47.

Загадаев А.П. Новый метод диагностики непальпируемых рентгено-сонографически негативных внутрипротоковых опухолей молочных желез // Здоровоохранение: образование, наука, инновации // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с междунар. участием, посвящ. 70-летию РязГМУ им. акад. И.П. Павлова. — Рязань: РязГМУ, 2013. — С. 235–239.

Загадаев А.П. Прицельная стереотаксическая биопсия под контролем маммографии в диагностике непальпируемого рака молочной железы // Материалы научной конференции интернов, клинических ординаторов и молодых врачей «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста». — Рязань, 2012. — С. 79–81.

Загадаев А.П., Захарова И.А. Инвазивные диагностические вмешательства при непальпируемых образованиях молочной железы // Материалы научной конференции университета. — Рязань, 2010. — С. 95–97.

Зальцман И.Н., Щегорцова И.Г. Возможности рентгенологического исследования в диагностике рака молочной железы у женщин моложе 35 лет // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1983. — № 2. — С. 67–71.

Заридзе В.Г., Яковлева Е.Э. Профилактика рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 1989. — Т. 35. — № 5. — С. 519–528.

Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака молочной железы // Образовательный курс ESMO. Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение. — М., 2008. — С. 3–16.

Захарова И.А., Загадаев А.П. Неoadьювантная химиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы // Материалы научной конференции университета. — Рязань, 2010. — С. 131–134.

Захарова И.А., Котляров Е.В., Маккей Дж. Роль ультразвукового метода исследования молочных желез при реализации скрининга рака молочной железы // Вестник Тюменского гос. ун-та. — 2011. — № 6. — С. 134–139.

Збицкая М.А., Важенин А.В. Влияние биопсий опухоли на прогрессирование опухолевого процесса у больных раком молочной железы // Уральский медицинский журнал. — 2007. — № 2. — С. 67–70.

Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.

Иванов О.А. Заболеваемость и выявляемость рака молочной железы // Маммология. — 1994. — № 3. — С. 10–13.

Использование показателя глубинной СВЧ-радиотермоасимметрии в комплексной диагностике патологии молочных желез / А.С. Ожерельев и др. // Актуальные проблемы маммологии. — М., 2000. — С. 40–43.

Исследование возможностей внедрения и эффективности различных видов маммологического скрининга / В.Ф. Левшин и др. // Маммология. — 1997. — № 4. — С. 25–31.

К вопросу о нейроэндокринных нарушениях у женщин с дисгормональными гиперплазиями молочных желез / М.Я. Бобров и др. // Маммология. — 1993. — № 2. — С. 52–53.

К вопросу скрининговой диагностики рака молочной железы / Н.В. Будникова и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1995. — № 1. — С. 45–50.

Кешени М., Дранов П. Рак молочной железы. — М., 1995. — 103 с.

Кит О.И., Лисутин А.Э. Экскреция гормонов коры надпочечников при развитии опухолевого процесса у больных раком молочной железы менопаузального периода // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — № 4. — С. 40–43.

Клюшкин И.В., Пасынков Д.В., Пасынкова О.В. Скрининг рака молочной железы с помощью УЗИ: эффективно ли это? // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 12. — С. 362–363.

Комарова Л.Е. Маммографический скрининг и его роль в снижении смертности от рака молочной железы // Маммология. — 2006. — № 3. — С. 5–10.

Комарова Л.Е. Роль и место скрининговой маммографии в диагностике рака *in situ* // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2008. — № 3. — С. 20–23.

Комплексная диагностика раннего рака молочной железы / С.А. Величко и др. // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 2. — С. 30–31.

Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. — М., 2004. — 128 с.

Корженкова Г.П. Сравнение методов биопсии молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — № 1. — С. 39–41.

Корженкова Г.П., Долгушин Б.И. Опыт использования цифровой маммографии // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 1. — С. 37–41.

Кулик Л.А., Кухарева Л.И., Муранова О.Ю. Рентгенодиагностика рака молочной железы на плотном фоне // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2005. — № 4. — С. 78.

Куликов Е.П., Загадаев А.П. Современные методы диагностики непальпируемых опухолей молочной железы // Актуальные вопросы онкологии // Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции. — Красноярск, 2011. — С. 87–91.

Куликов Е.П., Юханов С.В., Загадаев А.П. К вопросу о диагностике непальпируемых опухолей молочной железы // Врач-аспирант. — 2011. — № 6. — С. 18–24.

Куплевацкая Д.И. Возможности стереотаксической биопсии под рентгеновским контролем в диагностике непальпируемого рака молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 21 с.

Левшин В.Ф. Скрининг рака молочной железы // Вестник онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — 1999. — № 4. — С. 60–67.

Летягин В.П. Программа лечения больных ранним раком молочной железы // Образовательный курс ESMO. Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение. — М., 2008. — С. 57–61.

Летягин В.П., Высоцкая И.В., Поляков Б.И. Оценка диагностической значимости опухолевых маркеров РЭА, СА 15–3, МСА, ферритина, ТПА и ПТГ для скрининга первичного рака молочной железы // Маммология. — 1994. — № 1–2. — С. 32–36.

Лечебно-диагностическая тактика при непальпируемых образованиях молочной железы / Е.П. Куликов и др. // Российский медико-биологический вестник. — 2011. — № 2. — С. 120–125.

Ли Л.А., Мартынюк В.В. Излечивает ли секторальная резекция молочной железы узловую мастопатию? // Вестник хирургии им. Грекова. — 1998. — Т. 157. — № 6. — С. 77–79.

Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография: Учебный атлас. — М.: Видар, 1997. — 128 с.

Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы: некоторые вопросы диагностики, профилактики и репродукции // Образовательный курс ESMO. Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение. — М., 2008. — С. 19–31.

Мальгин С.Е. Роль биопсии сторожевого лимфатического узла в хирургическом лечении рака молочной железы // Образовательный курс ESMO. Рак молочной железы: эпидемиология, диагностика и лечение. — М., 2008. — С. 63–74.

Манихас А.Г. Проспективное изучение значения самообследования молочных желез в раннем выявлении и сокращении смертности от рака молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002.

Медико-генетическое консультирование при заболеваниях молочной железы: возможности, проблемы, перспективы / Л.Н. Любченко и др. // Маммология. — 2006. — № 2. — С. 45–50.

Мезин В.Я. Сочетанные предопухолевые состояния молочных желез и эндометрия и их коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1997.

Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы / В.М. Моисеенко // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3. — № 1. — С. 6–14.

Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли // Маммология. — 1998. — № 2. — С. 3–11.

Наследственный рак молочной железы / Е.П. Куликов и др. // Гормонально-зависимая опухолевая патология // Межрегиональный сборник научных трудов, посвященный 60-летию основания Рязанского гос. мед. ун-та им. акад. И.П. Павлова на Рязанской земле. — Рязань, 2010. — С. 53–57.

Новая технология — соноэластография в маммологии / Н.И. Рожкова и др. // Медицинская визуализация. — 2010. — № 4. — С. 89–99.

Обоснованность секторальной резекции при диагностике и лечении патологии молочной железы / И.А. Куклин и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2006. — № 6. — С. 65–67.

Опыт применения вакуумной аспирационной биопсии под рентгенологическим контролем в рамках маммографического скрининга на базе Окружной клинической больницы Ханты-Мансийска / Н.А. Захарова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2012. — № 1. — С. 28–31.

Организация маммографического скрининга в республике Татарстан и его первые результаты / Л.Е. Комарова и др. // Казанский мед. журнал. — 2011. — № 3. — С. 367–371.

Органосохраняющее (консервативное) лечение рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов и др. // Вопросы онкологии. — 1996. — Т. 42. — № 3. — С. 26–29.

Органосохраняющие операции при раке молочной железы / А.В. Волчков и др. // Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы // Тезисы симпозиума. (Орел, 9–10 июня 1993 г.) / Орловский областной онкологический диспансер. — СПб., 1993. — С. 23–24.

Орлов А.А., Семиглазов В.Ф. Клиника и лечение «минимальных» форм рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 1983. — № 5. — С. 28–33.

Основные проблемы развития маммологии / Е.Г. Пинхосевич и др. // Маммология. — 1995. — № 1. — С. 4–11.

Островская И.М., Франк Г.А., Лисаченко И.В. Крупноглыбчатые обызвествления при раке молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1989. — № 4. — С. 39–44.

Пасынков Д.В., Поляков В.В. К вопросу о целесообразности ультразвукового скрининга рака молочной железы у больных фиброзно-кистозной болезнью // Маммология. — 2007. — № 1. — С. 41–43.

Пинхосевич Е.Г., Легков А.А., Бурдина Л.М. Пути развития маммологической службы г. Москвы // Маммология. — 1997. — № 4. — С. 8–15.

Поляков К.В. Непальпируемый рак молочной железы: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 21 с.

Попова Т.Н. Диагностическая секторальная резекция при раке молочной железы // Врач. — 2007. — № 10. — С. 74–76.

Попова Т.Н. Результаты хирургического лечения больных с непальпируемыми доброкачественными опухолями молочной железы // Хирургия. — 2007. — № 4. — С. 18–21.

Попова Т.Н., Артеменко Л.И. Тактика при непальпируемых доброкачественных новообразованиях молочных желез в амбулаторных условиях // Российский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С. 37–39.

Портной Л.М., Жакова И.И., Будникова Н.В. К вопросу о скрининговой диагностике рака молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1995. — № 1. — С. 45–48.

Преинвазивный рак молочной железы / И.В. Высоцкая и др. // Маммология. — 1998. — № 2. — С. 56–59.

Прокопенко С.П. Инвазивная рентгенодиагностика в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46. — № 6. — С. 693–698.

Рентгенологические и морфологические особенности непальпируемого рака молочной железы / П.В. Власов и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1984. — № 6. — С. 41–48.

Рожкова Н.И. Маммологическая служба Российской Федерации / Н.И. Рожкова // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2002. — № 5. — С. 56–61.

Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / И.Н. Рожкова // Под ред. А.С. Павлова. — М.: Медицина, 1993. — 222 с.

Рожкова Н.И. Скрининг рака молочной железы // Уральский мед. журнал. — 2008. — № 11. — С. 46–50.

Рожкова Н.И. Состояние диагностической помощи при заболеваниях молочной железы в Российской Федерации в 2008 году / Под ред. проф. Н.И. Рожковой. — М., 2009. — 138 с.

Рожкова Н.И., Боженко В.К. Современные технологии скрининга рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2009. — № 4. — С. 495–500.

Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Прокопенко С.П. Новые технические возможности маммографии третьего тысячелетия: по материалам ECR-2000 (Вена, 4–10 марта 2000 г.) // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2001. — № 1. — С. 62–64.

Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Якобс Л.В. Высокие инвазивные технологии при комплексном клиничко-рентгено-сонографическом исследовании молочной железы // Мед. визуализация. — 2000. — № 2. — С. 34–37.

Рожкова Н.И., Харченко В.П. От маммографического кабинета до организации федерального маммологического центра // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46. — № 6. — С. 728–731.

Рожкова Н.И., Харченко В.П., Якобс Л.Э. Современный взгляд на диагностику узловой мастопатии // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1995. — № 6. — С. 15–18.

Роль маммографии в диагностике малых форм рака молочной железы, развившегося на фоне фиброзно-кистозной болезни / Д.Г. Бухарин и др. // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — № 6. — С. 10–13.

Роль сонографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся микрокальцинатами / В.П. Харченко и др. // Российский онкологический журнал. — 1997. — № 4. — С. 12–16.

Савелло В.Е., Власова М.М. Маммографический скрининг рака молочной железы в Санкт-Петербурге // Актуальные проблемы маммологии: Пятый симпозиум. — М., 2000. — С. 14–15.

Семиглазов В.В., Крживицкий П.И. Лучевая диагностика минимального рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 7. — № 1. — С. 99–102.

Семиглазов В.В., Семиглазов В.Ф., Ермаченкова А.М. Минимальные формы рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57. — № 6. — С. 702–706.

Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). — СПб.: Гиппократ, 1992. — 239 с.

Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). — Алматы, 2001. — 344 с.

Сидоренко Ю.С., Касьяненко В.Н., Шатова Ю.С. Усовершенствование бездренажной радикальной мастэктомии как путь улучшения непосредственных результатов оперативного лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 3. — С. 15–17.

Скрининг рака молочной железы с помощью УЗИ: эффективно ли это? / И.В. Ключкин и др. // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 12. — С. 362–363.

Современная радиология в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся микрокальцинатами / В.П. Харченко и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2003. — № 3. — С. 21–27.

Сонография и маммография в диагностике рака молочной железы, развившегося на фоне доброкачественных пролиферативных изменений / М.А. Цесарский и др. // Бюллетень сибирской медицины. — 2002. — № 2. — С. 92–99.

Социальные аспекты обеспечения маммографического скрининга рака молочной железы у женщин / М.М. Власова и др. // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко. — 2001. — № 2. — С. 94–99.

Сравнительная оценка эффективности эхографии и рентгенографии молочных желез / А.Г. Веснин и др. // Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы: Тезисы доклада. — СПб., 1993. — С. 22–23.

Стереотаксическая биопсия непальпируемых образований молочной железы с применением ABBI SYSTEM (USSC) / Х.М. Губайдулин и др. // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47. — № 1. — С. 103–104.

TNM-атлас / К. Виттекинд и др. / Под ред. д-ра мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ Ш.Х. Ганцева. — М.: МИА, 2007. — 407 с.

Трофимова Е.Ю. Ультразвуковая диагностика рака молочной железы / Е.Ю. Трофимова // Российский онкологический журнал. — 2002. — № 2. — С. 52–54.

Ультразвуковая диагностика узловых образований молочной железы / П.С. Ветшев и др. // Хирургия. — 1995. — № 1. — С. 8–11.

Фисенко Е.П. Изменения кровотока как критерий диагностики рака молочной железы // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2009. — Т. 15. — № 1. — С. 33–40.

Хайленко В.А., Оджарова А.А., Комов Д.В. Сцинтимаммография с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике рака молочной железы // Маммология. — 1994. — № 3. — С. 44–47.

Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая и инструментальная диагностика заболеваний молочной железы // Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация: Практическое руководство. — М., 2000. — Вып. 1. — 112 с.

Харченко В.П., Рожкова Н.И., Прокопенко С.П. Применение инвазивной рентгено радиологии в диагностике и лечении кист молочной железы // Актуальные проблемы маммологии: Пятый симпозиум. — М., 2000. — С. 100–114.

Холин А.В. Диагностика рака молочной железы: перспективы // Маммология. — 1996. — № 4. — С. 33–35.

Хохлова Е.А., Рожкова Н.И., Зубарев А.В. Возможности соноэластографии в уточняющей диагностике заболеваний молочных желез // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2009. — № 3. — С. 41–48.

Худченко Е.В. Диагностика и хирургическое лечение непальпируемых опухолей молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2003. — 19 с.

Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 260 с.

Шевченко Е.П. Рентгеновская и ультразвуковая диагностика непальпируемых опухолей молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1997.

Шевченко Е.П. Стереотаксическая режущая игловая биопсия непальпируемых образований молочной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — № 3. — С. 88–91.

Школьник Л.Д., Панфилов С.А., Фомичев О.М. Диагностика непальпируемых новообразований молочной железы // Медицинская визуализация. — 1999. — № 2. — С. 28–39.

Шох П. Рак молочной железы и массовый скрининг // Вестник новых медицинских технологий. — 1997. — № 3. — С. 143.

Эхография и маммография при раке молочной железы / А.Н. Зайцев и др. // Вопросы онкологии. — 1994. — Т. 40. — № 1. — С. 87–90.

Юдаков С.И., Мелешенков Ю.Т., Легков А.А. Основные результаты клинических испытаний метода электромаммографии // Маммология. — 1997. — № 2. — С. 23–27.

Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologists / W.E. Barlow et al. // J. Natl. Cancer. Inst. — 2004. — Vol. 96. — N 24. — P. 1840–1850.

Age specific effectiveness of the Nijmegen population based breast cancer screening program: assessment of early indicators of screening effectiveness / P.G. Peer et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1994. — Vol. 86. — N 6. — P. 436–441.

Antevsca — Girujoska S. Comparison between clinical examination mammography and sonography of breast abnormalities at symptomatic woman / S. Antevsca — Girujoska, D. Dimcevski // *Abstr. 10th. European Congress of Radiology «ESR 1997»* (Vienna, Austria, March 2–7 1997). — Amsterdam, 1997. — P. 32–34.

Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic biopsy: improved reliability with 14g, directional, vacuum-assisted biopsy / R.J. Jackman et al. // *Radiology.* — 1997. — Vol. 204. — N 2. — P. 485–488.

American College of Radiology. BI-RADS Breast imaging reporting and data system. Breast imaging atlas: mammography, breast ultrasound, breast MR-imaging. Virginia. Reston, 2003. — 268 p.

Auchus R.J. The oestrogen receptor / R.J. Auchus, S.A.W. Fuqua // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 8. — P. 433–450.

Axmaker L. Breast cancer Death Rates Decline Slowly but Stealy / L. Axmaker. — URL: [http://www.cancer.org/doc root/nws/contents](http://www.cancer.org/docroot/nws/contents) January 4, 2005.

Bader W. Texture analysis: a new method for evaluating ultrasound imaged lesions of the breast / W. Bader, S. Bohmer, W.R. Otto // *Bildgebung.* — 1994. — Vol. 61. — N 4. — P. 284–290.

Baker S.G. Potential impact of genetic testing on cancer prevention trials, using breast cancer as an example / S.G. Baker, L.S. Freedman // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1995. — Vol. 87. — N 15. — P. 137–144.

Bassett L.W. The evolution of mammography / L.W. Bassett, R.H. Gold // *AJR.* — 1988. — Vol. 50. — N 3. — P. 493–498.

Battista R.N. Early detection of cancer: an overview / R.N. Battista, S.A. Graver // *Annu Rev. Public. Health.* — 1988. — N 9. — P. 21–45.

BI-RADS categorization as a predictor of malignancy / S.Q. Orel et al. // *Radiology.* — 1999. — Vol. 211. — N 3. — P. 845–850.

Blood flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by colour Doppler ultrasonography / C. Holcombe et al. // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — N 6. — P. 787–788.

Brant W. Percutaneous core biopsy of the breast / W. Brant // *West. J. Med.* — 1996. — Vol. 165. — N 1–2. — P. 52–53.

Breast Cancer angiogenesis: a quantitative morphologic and Doppler imaging study / W.J. Lee et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 2. — N 3. — P. 246–251.

Breast Cancer Lincage Consortium 1997. The pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations and sporadic cases // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1505–1510.

Burbank F. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mamotome / F. Burbank, S.H. Parker, T.J. Fogarty // *Am. Surg.* — 1996. — Vol. 62. — N 9. — P. 738–744.

Canadian National Breast Screening Study 2. Breast cancer detection and death rates among women 50 to 59 years / A.B. Miller et al. // *Can. Med. Assoc. J.* — 1992. — Vol. 147. — P. 1477–1488.

Cancer of the breast / C. Henderson [et. al.] // *Cancer. Principles and practice of oncology* / eds.: V. DeVita et al.. — 3rd ed. — Philadelphia: J. Lippincott Company, 1989. — P. 1197.

Chang H.R. Non-palpable breast cancers in women aged 40–49 years: a surgeon's view of benefits from screening mammography / H.R. Chang, B. Cole, K.I. Bland // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* — 1997. — Vol. 22. — P. 145–149.

Clough K.B. Indications for diagnosing non-palpable breast lesions / K.B. Clough, C. Nos, D. Bourgeois // *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* — 1998. — Vol. 46. — N 4. — P. 223–225.

Cody Hiram S. The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, patients with breast cancer, 1979–1993: Equal value for patients younger and older than age 50 years / Hiram S. Cody // *Cancer.* — 1995. — Vol. 6. — N 9. — P. 1579–1584.

Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography: Miyagi trial / N. Ohuchi et al. // *Jpn. J. Cancer. Res.* — 1995. — Vol. 86. — N 5. — P. 501–506.

Complementary Use of Scintimammography with 99m-Tc-Mibi to Triple Diagnostic Procedure in Palpable and Non-Palpable Breast Lesions / B. Wilczek et al. // *Acta. Radiologica.* — 1994. — Vol. 44. — P. 288.

Complete Removal of Nonpalpable Breast Malignancies with a Stereotactic Percutaneous Vacuum-Assisted Biopsy Instrument / C. Gajdos et al. // *J. the Am. College. of Surg.* — 1999. — September. — P. 237–240.

Contributo diagnostico dell'ingrandimento radiografico diretto e dell'ecografia nello studio delle neoplasie mammarie / C. Cressa et al. // *Radiol. Med. Torino.* — 1994. — Vol. 87. — N 4. — P. 405–411.

Croll Y. Screening for breast cancer: the role of mammography / Y. Croll // *Med. J. Austr.* — 1978. — Vol. 65. — N 10. — P. 374–382.

Davis R.P. Breast cancer in association with lobular carcinoma in situ: clinicopathologic review and treatment recommendation / R.P. Davis, R.M. Baird // *Am. J. Surg.* — 1984. — Vol. 147. — N 5. — P. 641–645.

Day N. Some benefits deriving from pooled analysis of breast screening data / N. Day // *Breast cancer screening workshop — Rockville (USA), 1988.* — P. 10.

Der Verdrangungsrandsaum und die Randkontur: sensible Dignitatskriterien in der Mammasonography / K.L. Marquet et al. // *Geburtsh. u Frauenheilk.* — 1995. — Bd. 55. — N 10. — S. 548–552.

Dershav D.D. Ductal carcinoma in situ: Mammographyc findings and clinical implecations / D.D. Dershav, A. Abramson, D.W. Kinne // *Radiology.* — 1989. — Vol. 170. — N 2. — P. 411–415.

Diagnosis of diseases of the breast / L.W. Bassett et al. — 1st ed. — Muladelphia: Saunders Company, 1997. — 610 p.

Die Differentialdiagnose von Mammatumoren durch den Vergleich der Durchblutung des Tumors mit der kontralateralen Brust mittels farbcodierter, gepulster Dopplersonographie / J.U. Blohmer et al. // Geburtsh Frauenheilk. — 1995. — Bd. 55. — P. 1–6.

Differential diagnosis of breast lesions by color Doppler / H. Madjar et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 6. — N 3. — P. 199–204.

Differential diagnosis of solid breast nodules with Doppler us: personal experience / M. Tonutti et al. // Radiol. Med. — 1997. — Vol. 93. — N 1–2. — P. 56–60.

Doppler color echo in the echographic evaluation of solid neoplasms of the breast: 5 years of experience / F. Calliada et al. // Radiol. Med. — 1994. — Vol. 87. — N 1–2. — P. 28–35.

Duffy S.W. Breast screening, prognostic factors and survival — results from the Swedish — two country study / S.W. Duffy, L. Tabar, G. Fagerberg // Br. J. Cancer. — 1991. — Vol. 64. — N 6. — P. 1133–1138.

Duijm L. Nonpalpable, probably benign breast lesions in general practice: the role of follow-up mammography / L. Duijm, J. Zaat, G. Guit // Br. J. of Gen. Practice. — 1998. — Vol. 48. — P. 1421–1423.

Effect on breast cancer mortality of biennial mammographic screening of women under age 50 / P.G. Peer et al. // Int. J. Cancer. — 1995. — Vol. 60. — N 6. — P. 808–811.

Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study / M. Hakama et al. // BMJ. — 1997. — Vol. 314. — P. 864–867.

Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish two-country arial / L. Tabar et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 75. — N 10. — P. 2507–2517.

Egan R.L. Contributions of mammography in the detection of early breast cancer / R.L. Egan // Cancer. — 1971. — Vol. 28. — P. 1555–1557.

Fisher B. Biologic aspects of cancer-cell spread / B. Fisher, E. Fisher // Proceedings of the Fifth National Cancer Conference. — Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. — P. 105–122.

Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core-needle biopsy: frequency of mammographic change and false-negative rate / C.H. Lee et al. // Radiology. — 1999. — Vol. 212. — N 1. — P. 189–194.

Forte D.A. Community-based breast cancer intervention program for older African American women in beauty salons / D.A. Forte // Public. Health. Rep. — 1995. — Vol. 110. — N 2. — P. 179–183.

Frequency and predictive value of a mammographic recommendation for short-interval follow-up / S. Yasmeen et al. // J Natl Cancer Inst. — 2003. — Vol. 95. — N 6. — P. 429–436.

Gallager H. An orientation to the concept of minimal breast cancer / H. Gallager, J. Martin // Cancer. — 1971. — Vol. 28. — N 6. — P. 1505–1507.

Henderson C. Integration of local and systemic therapies / C. Henderson, J. Harris // Breast Diseases / eds.: J. Harris et al. — 2nd ed. — NY: Lippincott Company, 1991. — P. 547–558.

Holland R. Mammographically occult breast cancer / R. Holland, J.H.C.L. Hendriks, M. Mravunac // *Cancer*. — 1983. — Vol. 52. — N 10. — P. 181–189.

Homesh N.A. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology versus core needle biopsy for palpable breast lumps / N.A. Homesh, M.A. Issa, Y.A. El-Sofiani // *Saudi. Med. J.* — 2005. — Vol. 26. — N 1. — P. 42–46.

Ikeda D.M. Ductal carcinoma in situ: Atypical mammographic appearances / D.M. Ikeda, I. Andersson // *Radiology*. — 1989. — Vol. 172. — N 3. — P. 661–668.

Image-guided core biopsy in patients with breast disease / M.J.B. Chare et al. // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 1415–1416.

Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast / V.I. Ernster et al. // *J. Am. Med. Assoc.* — 1996. — Vol. 275. — N 12. — P. 913–918.

In situ breast cancer: incidence trend and organized screening programmes in Italy / A. Barchielli et al. // *Eur. J. Cancer*. — 2005. — Vol. 41. — N 7. — P. 1045–1050.

In vivo demonstration of microcalcification in breast cancer using high resolution ultrasound / W.T. Yang et al. // *Br. J. Radiol.* — 1997. — Vol. 70. — N 835. — P. 685–690.

Invasive lobular carcinoma. Imaging features and clinical detection / M.A. Helvie et al. // *Invest. Radiol.* — 1993. — Vol. 28. — N 3. — P. 202–207.

Jacob D. Analyse des résultats de 137 lésions mammaires infracliniques. Apport de l'échographie dans le diagnostic précoce du cancer du sein / D. Jacob, J.C. Brombart, C. Muller // *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod (PARIS)*. — 1997. — Vol. 26. — N 1. — P. 27–31.

Kee F. Evaluating the breast screening programme: the need for surgical audit / F. Kee., D. Gorman, W. Odling-Smee // *J-R-Soc-Med.* — 1993. — Vol. 86. — N 2. — P. 79–82.

Kocjan G. Fine needle aspiration cytology / G. Kocjan. — Springer, 2006. — 239 p.

Leco-color-Doppler nella diagnosi delle lesioni solide mammarie / D. Castagnone et al. // *Minerva Chir.* — 1995. — Vol. 50. — N 5. — P. 475–479.

Lego-color Doppler Valutazione ecografica nelle neoformazioni solide della mammella 5 anni di esperienza / F. Calliada et al. // *Radiol. Med. Torino*. — 1994. — Vol. 87. — P. 28–35.

Leibman A.J. Tubular carcinoma of the breast: mammographic appearance / A.J. Leibman, M. Lewis, B. Kruse // *AJR*. — 1993. — Vol. 160. — N 2. — P. 263–265.

Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device / R.E. Fine [et al.] // *Am. Journ. of Surg.* — 2003. — Vol. 186. — N 4. — P. 362–367.

Luke C. Changes in incidence of in situ and invasive breast cancer by histology type following mammography screening / C. Luke, K. Priest, D. Roder // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* — 2006. — Vol. 7. — N 1. — P. 69–74.

Mammographic follow-up of low-suspicion lesions: compliance rate and diagnostic yield / M.A. Helvie et al. // *Radiology*. — 1991. — Vol. 178. — N 1. — P. 155–158.

Mammographically guided fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions: can it replace open biopsy? / L.J. Layfield et al. // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68. — N 9. — P. 2007–2011.

Mammography-guided stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: prospective comparison with surgical biopsy results / L.L. Fajardo et al. // *AJR*. — 1990. — Vol. 155. — N 5. — P. 977–981.

Margolese R. Screening mammography in young women: a different perspective / R. Margolese // *Lancet*. — 1996. — Vol. 90. — N 5. — P. 881–882.

Medl M. The use of color-coded Doppler sonography in the diagnosis of breast cancer / M. Medl, C. Peters Engl, S. Leodolter // *Anticancer Res.* — 1994. — Vol. 14. — N 5B. — P. 2249–2251.

Methodologic issues in the evaluation of service screening / S.W. Duffy et al. // *Breast. Dis.* — 2007. — N 10. — P. 68–71.

Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program / V.L. Ernster et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — N 7. — P. 953–958.

Needle localization for non-palpable breast lesions / D.M. Sailors et al. // *Am. Surg.* — 1994. — Vol. 60. — N 3. — P. 186–189.

New signs of breast cancer: high resistance flow and variations in resistive indices evaluation by color Doppler sonography / A. Hollerweger et al. // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1997. — Vol. 23. — N 6. — P. 851–856.

Nonpalpable breast lesions: pathologic correlation of ultrasonographically guided fine-needle aspiration biopsy / A.O. Saarela et al. // *J. Ultrasound. Med.* — 1996. — Vol. 15. — N 8. — P. 549–553.

Nonpalpable breast masses: radiologic predictability of malignancy / G. Hermann et al. // *Can. Assoc. Radiol. J.* — 1990. — Vol. 41. — N 3. — P. 130–132.

Nonpalpable lesions of the breast. Analysis of 111 cases / G. Battistini et al. // *Minerva-Chir.* — 1993. — Vol. 48. — N 10. — P. 513–520.

Parker S.H. A practical approach to minimally invasive breast biopsy / S.H. Parker, F. Burbank // *Radiology*. — 1996. — Vol. 200. — N 1. — P. 11–20.

Parker S.H. Critical pathways in percutaneous breast intervention / S.H. Parker, M.A. Dennis, A.T. Stavros // *Radiographic*. — 1995. — Vol. 15. — N 4. — P. 946–950.

Peters-Engl C. The use of colour — coded and spektral Doppler ultrasound in the differentiation of benign and malignant breast lesions / C. Peters-Engl, M. Medl, S. Leodolter // *Br. J. Cancer*. — 1995. — Vol. 71. — N 1. — P. 137–139.

Philpotts L.E. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast / L.E. Philpotts, R.J. Hooley, C.H. Lee // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 80. — N 2. — P. 347–351.

Radiology of nonpalpable breast lesions / A. Vega et al. // *Rev. Med. Univ. Navarra*. — 1995. — Vol. 39. — N 4. — P. 1–7.

Real time high resolution ultrasonography of solid breast masses: use of a 10 MHz mechanical sector Transducer with a water bag / R. Saitoh et al. // *Radiat. Med.* — 1994. — Vol. 12. — N 5. — P. 201–208.

Recent results from Swedish twocountry trial of mammographic screening for breast cancer / L. Tabar et al. // *Breast cancer screening workshop*. — Rockville (USA), 1988. — P. 2.

Retrospective analysis of color Doppler ultrasonography flowmetry / P. De Albertis et al. // *Radiol. Med. (Torino)*. — 1995. — Vol. 89. — N 12. — P. 28–35.

Revisiting the mammographic follow-up of BI-RADS category 3 lesions / X. Varas et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2002. — Vol. 179. — N 3. — P. 691–695.

Rissanen T. Ultrasonography as a guidance method in the evaluation of mammographically detected nonpalpable breast lesions of suspected malignancy / T. Rissanen, M. Pamilo, I. Suramo // *Acta. Radiol.* — 1998. — Vol. 39. — N 3. — P. 292–297.

Role of US-guided fine-needle aspiration with on-site cytopathologic evaluation in management of nonpalpable breast lesions / S.S. Buchbinder et al. // *Acad. Radiol.* — 2001. — Vol. 8. — N 4. — P. 322–327.

Rosen P.P. Lobular Carcinoma In Situ and Intraductal Carcinoma of the Breast / P.P. Rosen // *The Breast Book* / eds.: R.W. McDivitt et al. — Baltimore: Williamsand Wilkens, 1984. — P. 59–105.

Ruolo dell'eco-color-Doppler nella diagnostica della mammella. Esperienza personale / M. Bergonzi et al. // *Radiol. Med. Torino*. — 1993. — Vol. 85. — N 1. — P. 120–123.

Sickles E.A. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases / E.A. Sickles // *Radiology*. — 1991. — Vol. 179. — N 2. — P. 463–468.

Silva O.E. Breast Cancer a Practical Guide / O.E. Silva, S. Zurrida. — 2005. — P. 54–55.

Skaane P. Analysis of sonographic features in differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma / P. Scaane, K. Engedal // *AJR*. — 1998. — Vol. 170. — N 1. — P. 109–114.

Solid breast mass characterisation: use of the sonographic BI-RADS classification / M. Costantini et al. // *Radio. Med.* — 2007. — Vol. 112. — N 6. — P. 877–894.

Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer / W.T. Yang et al. // *J. Ultrasound. Med.* — 1997. — N 16. — P. 791–797.

Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a hand-held device / S.H. Parker et al. // *AJR American Journal of Roentgenol.* — 2001. — Vol. 177. — P. 405–408.

Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study / L.L. Fajardo et al. // *Acad. Radiol.* — 2004. — Vol. 11. — N 3. — P. 293–308.

Stereotactic core breast biopsy: Value in providing tissue for flow cytometric analysis / J.D. Lovin et al. // *AJR*. — 1994. — Vol. 162. — N 3. — P. 609–612.

Survey of clinical breast examinations and use of screening mammography in Florida / A.L. Vincent et al. // *South. Med. J.* — 1995. — Vol. 88. — N 7. — P. 731–736.

T-201 scintigraphy, mammography and ultrasonography in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: a correlative study / A. Ozdemir et al. // *Eur. J. Radiol.* — 1997. — N 24. — P. 145–154.

Tabar L. Basic principles of mammographie diagnosis / L. Tabar, P.B. Dean // *Diagn. Imaging. Clin. Med.* — 1985. — Vol. 54. — N 3. — P. 146–157.

Tabar L. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? / L. Tabar, S. Duffy, B. Vitak // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — N 3. — P. 449–462.

Ten W. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus stasement of European Group for Breast Cancer Screening / W. Ten, A.R.M. Wilson // *Eur. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 34. — P. 449–450.

Terauchi M. An approach toward automatic diagnosis of breast cancer from mammography / M. Terauchi, Y. Takshita // *IEEE Pacific. Rim. Conf. Commun., Comput. And Signal Process (Victoria, May 19th–21st 1993).* — Victoria, 1993. — Vol. 2. — P. 594–597.

The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories / L. Liberman et al. // *AJR.* — 1998. — Vol. 171. — N 1. — P. 35–40.

The current detectability of breast cancer in a mammographic screening program. A review of the previous mammograms of interval and screen-detected cancers / J.A. Dijck et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72. — N 6. — P. 1933–1938.

The use of color Doppler in the diagnosis of occult breast cancer / W.J. Lee et al. // *J. Clin. Ultrasound.* — 1995. — Vol. 23. — N 3. — P. 192–194.

Tucker A.K. Annotation: Population screening by mammography / A.K. Tucker // *Clin. Radiol.* — 1987. — Vol. 38. — P. 215–216.

Ultrasonographic diagnosis of breast cancer with intraductal spreading of cancer cells / T. Kamio et al. // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* — 1996. — Vol. 97. — N 5. — P. 338–342.

Ultrasonography as a method of measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment / P. Forouhi et al. // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — N 2. — P. 223–225.

Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: A review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA / S. Boerner et al. // *Cancer.* — 1999. — N 87. — P. 19–24.

US-guided automated large-core needle biopsy / S.H. Parker et al. // *Radiology.* — 1993. — Vol. 187. — N 2. — P. 507–511.

Use of resistance index for the diagnosis of breast tumours / S. Youssefzadeh et al. // *Clinical. radiology.* — 1996. — Vol. 51. — N 6. — P. 418–420.

Use of the American College of Radiology BI-RADS guidelines by community radiologists: concordance of assessments and recommendations assigned to screening mammograms / C. Lehman [et al.] // *AJR.* — 2002. — Vol. 179. — N 1. — P. 15–20.

Use of the American College of Radiology BI-RADS to report on the mammographic evaluation of women with signs and symptoms of breast disease / B.M. Geller et al. // *Radiology.* — 2002. — Vol. 222. — N 2. — P. 536–542.

Value of high resolution sonography in breast cancer screening / H. Madjar et al. // *Ultraschall Med.* — 1994. — Vol. 15. — P. 20–23.

Varas X. Nonpalpable, probably benign lesions: role of follow-up mammography / X. Varas, F. Leborgne, J.H. Leborgne // *Radiology.* — 1992. — Vol. 184. — N 2. — P. 409–414.

Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System / K. Kerlikowske et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1998. — Vol. 90. — N 23. — P. 1801–1809.

Zonderland H.M. The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population / H.M. Zonderland, T.L. Jr Pope, A.J. Nieborg // *Eur Radiol.* — 2004. — Vol. 14. — N 10. — P. 1743–1750.

akusher-lib.ru

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

Оптовые продажи

Продажи вузам (ГУ, ГМУ, ГМА), опт. (ЧП, ИП, другие организации)

Тел./факс: (495) 921-39-07 (доб.152, 290, 132, 120, 192, 143);

(495) 662-91-32, (916) 876-90-59, 877-08-71; e-mail: iragor@geotar.ru; andreev@geotar.ru

Прямые продажи

Тел./факс: (495) 228-09-74, (915) 313-30-23, (495) 921-39-07

Продажи училищам и колледжам — доб. 207,

продажи библиотекам, бибколлекторам, НИИ — доб. 113,

продажи учебным центрам, ЛПУ и другим организациям — доб. 209;

e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин: www.medknigaservis.ru

Фирменные магазины «МЕДБУК» (Москва)

М. «Фрунзенская»,

Комсомольский пр-т., д. 28

(Московский дворец молодежи,
вход со стороны Детского парка).

Тел.: (916) 877-06-84,

(499) 685-12-47



М. «Коньково»,

«Юго-Западная»,

ул. Островитянова, д. 1

(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный
корпус, студенческий вход, налево).

Тел.: (495) 434-55-29



М. «Цветной бульвар», «Сухаревская»

ул. Троицкая д. 9, корп. 1.

Тел.: 8 (985) 387-14-57



М. «Новокузнецкая»,

ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.

Тел.: (495) 228-09-74,

(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



Фирменный магазин «Медкнига» (Казань)

Ул. Бутлерова, д. 31. Тел.: +7 (843) 238-8-239, +7 (950) 312-80-27; e-mail: gafurova@mail.ru

Время работы: ежедневно с 09.00 до 19.00

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

Куликов Евгений Петрович
Загадаев Алексей Петрович

НЕПАЛЬПИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*

Зав. редакцией *А.В. Андреева*

Менеджер проекта *Т.Е. Якобсон*

Выпускающий редактор *И.М. Филенкова*

Корректоры *Н.Н. Ширяева, Л.В. Ким*

Компьютерная верстка *В.Е. Кудымов*

Дизайн обложки *И.Ю. Баранова*

Технолог *Ю.В. Дмитриева*

15-55268

Подписано в печать 06.05.2015. Формат 60×90¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 9,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 694

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ППП «Типография “Наука”».
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6.

ISBN 978-5-9704-3426-0



9 785970 434260 >



КУЛИКОВ Евгений Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики ФДПО ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации

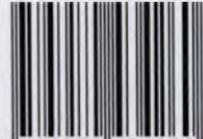


ЗАГАДАЕВ Алексей Петрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики ФДПО ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Издание посвящено наиболее часто встречаемой опухоли у женщин — раку молочной железы. Приведена рентгенологическая классификация маммографических симптомов непальпируемых опухолей молочных желез Американского колледжа рентгенологов, которая в России практически не применяется. Уточнены рентгенологические и ультразвуковые признаки непальпируемых опухолей молочных желез, их соотношение с результатами предоперационной биопсии, гистологическим исследованием операционного материала, а также динамического контроля. Выработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у данной категории пациенток.

Книга предназначена практикующим врачам-онкологам и акушерам-гинекологам, а также может быть полезна интернам, клиническим ординаторам онкологического профиля.

ISBN 978-5-9704-3426-0



9 785970 434260 >



www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru