

**АО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 618.19-006.6-07(574.24)  
МПК:G01N33/574

**Сулейменова Данара Муратовна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ**

6М110100 – Медицина

Диссертация на присуждение академической  
степени магистра медицины

Научный руководитель: \_\_\_\_\_ Заслуженный деятель РК,  
д.м.н., проф. Рахимжанова Р.И.  
Официальный оппонент \_\_\_\_\_ Д.м.н. Садуакасова А.Б.

Астана 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	6
<b>СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ</b> .....	7
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	11
<b>1 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, СКРИНИНГОВЫЕ ПРОГРАММЫ В МИРЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	14
1.1 Эпидемиология рака молочной железы.....	15
1.1.1 Распространенность, заболеваемость и смертность, связанные с раком молочной железы в Казахстане.....	15
1.1.2 Данные по эпидемиологии рака молочной железы в зарубежных странах, общемировые тенденции заболеваемости раком молочной железы.....	15
1.2 Роль УЗИ в диагностике рака молочной железы.....	16
1.2.1 Применение компрессионной соноэластографии молочной железы и аксиллярных лимфоузлов.....	16
1.2.2 Допплерография для диагностики рака молочной железы.....	18
1.2.3 Режим "MicroPure": отличительные особенности, область применения.....	19
1.3 Другие инструментальные методы диагностики рака молочной железы.....	20
1.3.1 Рентгеновская маммография, цифровой томосинтез, контрастная маммография.....	20
1.3.2 Применение МРТ в диагностике рака молочной железы.....	21
1.3.3 Прочие методы инструментальной диагностики рака молочной железы.....	21
1.4 Скрининговые программы для диагностики рака молочной железы.....	22
1.4.1 Маммографический скрининг рака молочной железы.....	22
1.4.2 Проблемные вопросы скрининга рака молочной железы.....	23
1.4.3 Эффективность скрининговых программ и методы ее мониторинга.....	24
1.4.4 Мировые рекомендации в области скрининга.....	26
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	28
2.1 Методология исследования.....	28
2.1.1 План исследования.....	28
2.1.2 Программа исследования.....	28
2.1.3 Информационный поиск.....	29
2.2 Эпидемиологические данные.....	30
2.3 Обзор скрининговой программы.....	30
2.4 Лучевые методы исследования.....	32
2.4.1 Маммография.....	33

2.4.2 Стереотаксическая биопсия.....	36
2.4.3 Вакуумная аспирационная биопсия.....	38
2.4.4 Ультразвуковое исследование в разных режимах.....	38
2.5 Статистический анализ.....	45
2.5.1 Статистическая обработка данных.....	45
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>47</b>
3.1 Анализ эпидемиологических данных.....	47
3.2 Мониторинг качества проведения скрининга.....	49
3.2.1 Анализ организационных особенностей проведения скрининга в г.Астане.....	49
3.2.2 Анализ индикаторов маммографического скрининга .....	56
3.3 Лучевые методы исследования.....	62
3.3.1 Результаты исследования с помощью маммографии.....	62
3.3.2 Результаты исследования с помощью УЗИ МЖ в В-режиме.....	69
3.3.3 Результаты исследования с помощью компрессионной эластографии.....	79
3.3.4 Результаты исследования с помощью УЗИ МЖ в режиме «MicroPure».....	84
3.4 Алгоритм ранней диагностики РМЖ в рамках скрининговой программы.....	90
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>91</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>95</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>96</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>98</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....</b>	<b>110</b>

## **НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения: утв. 10 ноября 2009 года, №685.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменения в №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения»: утв. 16 марта 2011 года, №145.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Правил организации скрининга: утв. 9 сентября 2010 года, №704.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей работе применяются следующие термины с соответствующими определениями:

*Здравоохранение* – система мер политического, экономического, правового, социального, культурного, медицинского характера, направленных на предупреждение и лечение болезней, поддержание общественной гигиены и санитарии, сохранение и укрепление физического и психического здоровья каждого человека, поддержание его активной долголетней жизни, предоставление ему медицинской помощи в случае утраты здоровья.

*Корреляция* – связь между двумя переменными.

*Коэффициент корреляции Пирсона* – характеризует существование линейной связи между двумя величинами.

*Коэффициент ранговой корреляции Спирмена* – это количественная оценка статистического изучения связи между явлениями, используемая в непараметрических методах.

*Критерий Шапиро-Уилка* – используется для проверки гипотезы: «случайная величина распределена нормально» и является одним наиболее эффективных критериев проверки нормальности.

*Логистическая регрессия* – это статистическая модель, используемая для предсказания вероятности возникновения некоторого события путём подгонки данных к логистической кривой.

*Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП)* (по определению ВОЗ) – удовлетворение потребностей населения (каждого лица, семьи и общины) путем предоставления медицинских услуг при первом контакте с системой здравоохранения, комплексное обслуживание, приближенное к месту жительства и работе.

*Скрининг* (от англ. screening – отбор, сортировка) – стратегия в организации здравоохранения, направленная на выявление заболеваний у клинически бессимптомных лиц в популяции.

*Статистическая значимость* – оцененная мера уверенности в истинности результата представляет собой вероятность ошибки, связанной с распространением наблюдаемого результата на всю популяцию.

*Таблица сопряжённости* – средство представления совместного распределения двух переменных, предназначенное для исследования связи между ними. Таблицы сопряжённости часто используются для проверки гипотезы о наличии связи между двумя признаками с использованием точного теста Фишера или критерия согласия Пирсона.

*Трепанобиопсия (core-needle biopsy)* – инвазивная манипуляция, направленная на получение образцов тканей молочной железы, достаточных для проведения гистологического исследования. Для выполнения данного вида биопсии применяются специальные иглы, имеющие резьбу. Данные иглы ввинчиваются в исследуемые ткани, а после резко вынимаются.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВАБ	– вакуумная аспирационная биопсия молочной железы
ГОЦ	– Городской онкологический центр г. Астаны
КД	– коэффициент деформации при соноэластографии
КТ	– компьютерная томография
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МС	– маммографический скрининг
НИИОиР	– научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
ПМСП	– первичная медико-санитарная сеть
РК	– Республика Казахстан
РМЖ	– рак молочной железы
СКДО	– специализированное клинко-диагностическое отделение
СНГ	– Содружество Независимых Государств
США	– Соединенные Штаты Америки
СЭГ	– соноэластография
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия молочной железы
УЗИ МЖ	– ультразвуковое исследование молочной железы

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Рисунок 1	Методология исследования.....	28
Рисунок 2	Методы лучевой диагностики.....	33
Рисунок 3	Алгоритм скрининга в Республике Казахстан.....	34
Рисунок 4	Устройство цифрового маммографического комплекса.....	35
Рисунок 5	Разметка молочной железы.....	36
Рисунок 6	Проведение снимка.....	37
Рисунок 7	Установка биопсийной иглы.....	37
Рисунок 8	Столбик ткани.....	38
Рисунок 9	Положение иглы.....	38
Рисунок 10	Место операции спустя 1 час.....	39
Рисунок 11	Распределение пациенток по национальности.....	39
Рисунок 12	Пальпаторные данные.....	40
Рисунок 13	Распределение пациенток по гистологическому строению обнаруженной патологии.....	40
Рисунок 14	Положение датчика при УЗИ МЖ.....	41
Рисунок 15	Узловое образование на УЗИ МЖ- гипоэхогенное, неправильной формы с четкими контурами и неоднородной структурой.....	42
Рисунок 16	Узловое образование на УЗИ МЖ- гипоэхогенное, неправильно округлой формы с нечеткими контурами и неоднородной структурой.....	42
Рисунок 17	Изображение соноэластограммы РМЖ с расчетом КД=4,75.....	43
Рисунок 18	Шкала эластичности Tsukuba score.....	44
Рисунок 19	Изображение в режиме «MicroPure»- кальцинаты определяются в виде белых точек.....	44
Рисунок 20	Заболеваемость и смертность от РМЖ в г.Астане за 2006-2015 годы.....	48
Рисунок 21	Распределение случаев вновь выявленного в 2015 году РМЖ по возрасту.....	48
Рисунок 22	Половозрастная структура г.Астаны в 2015 году.....	50
Рисунок 23	Охват населения г. Астаны скрининговой программой.....	51
Рисунок 24	Распределение РМЖ, выявленного в ходе МС, по стадиям	58
Рисунок 25	Распределение РМЖ, выявленного по скринингу, по размерам.....	59
Рисунок 26	Распределение пациенток с РМЖ по степени вовлеченности лимфоузлов.....	60
Рисунок 27	Распределение по категориям BIRADS на МГ.....	62
Рисунок 28	Распределение пациенток по типу патологии на МГ.....	63
Рисунок 29	Зависимость исхода от значения показателя «Сгруппированные_микрокальцинаты».....	65
Рисунок 30	Маммография правой молочной железы.....	66

Рисунок 31	УЗИ в режиме «MicroPure».....	66
Рисунок 32	Проведение стереотаксической трепанобиопсии.....	66
Рисунок 33	Маммография правой молочной железы.....	67
Рисунок 34	УЗИ в режиме «MicroPure».....	67
Рисунок 35	Стереотаксическая трепанобиопсия молочной железы.....	68
Рисунок 36	Установка локализационной иглы под контролем маммографии.....	68
Рисунок 37	Маммография операционного материала.....	68
Рисунок 38	Распределение по категориям BIRADSна УЗИ.....	69
Рисунок 39	Распределение пациенток по типу патологии на УЗИ.....	70
Рисунок 40	Корреляция между категорией BIRADS на УЗИ и категорией BIRADS на маммографии.....	72
Рисунок 41	Корреляция между гистологией опухоли и категорией BIRADS на УЗИ.....	73
Рисунок 42	Зависимость исхода от значения показателя «Эхоструктуры».....	74
Рисунок 43	Зависимость исхода от значения показателя «Ориентация»	74
Рисунок 44	Зависимость исхода от значения показателя «Контуры»...	75
Рисунок 45	Чувствительность и специфичность метода УЗИ.....	76
Рисунок 46	УЗИ МЖ.....	76
Рисунок 47	Маммография.....	77
Рисунок 48	УЗИ первого образования в В-режиме и режиме «MicroPure».....	78
Рисунок 49	УЗИ МЖ в В-режиме.....	78
Рисунок 50	СЭГ второго образования.....	78
Рисунок 51	УЗИ в режиме «MicroPure»второго образования.....	79
Рисунок 52	Корреляция между категорией BIRADS на маммографии и шкалой Tsukubascore.....	8
Рисунок 53	Корреляция между категорией BIRADS на маммографии и значением КД на СЭГ.....	80
Рисунок 54	Корреляция между КД на СЭГ и наличием сгруппированных микрокальцинатов в опухоли.....	81
Рисунок 55	СЭГ молочной железы. КД=3,86. Гистологически подтверждено доброкачественное строение опухоли.....	81
Рисунок 56	Корреляция между гистологией опухоли и КД на СЭГ.....	82
Рисунок 57	Зависимость исхода от значения показателя "КД при СЭГ"	82
Рисунок 58	СЭГ молочной железы. КД=4,28. Гистологически верифицирована высокодифференцированная аденокарцинома.....	83
Рисунок 59	Чувствительность и специфичность метода СЭГ.....	83
Рисунок 60	СЭГ образования.....	84
Рисунок 61	УЗИ МЖ в режиме «MicroPure»- на синем фоне визуализируются сверкающие белые микрокальцинаты сегментарного типа.....	85



Рисунок 62	Корреляция между наличием сгруппированных микрокальцинатов на маммографии и их наличием на УЗИ в режиме «MicroPure».....	86
Рисунок 63	Корреляция между наличием сгруппированных микрокальцинатов на УЗИ в режиме «MicroPure» и гистологией опухоли.....	87
Рисунок 64	Чувствительность и специфичность метода УЗИ MicroPure	87
Рисунок 65	Чувствительность и специфичность выявления линейных микрокальцинатов.....	88
Рисунок 66	Чувствительность и специфичность выявления сегментарных микрокальцинатов.....	88
Рисунок 67	Чувствительность и специфичность выявления сгруппированных микрокальцинатов.....	89
Рисунок 68	Положение иглы трепан-аппарата во время проведения биопсии- вверх апертурой по отношению к микрокальцинатам белого цвета.....	89
Рисунок 69	Алгоритм до обследования женщин в рамках скрининга....	90
Таблица 1	Программа исследования.....	29
Таблица 2	Распределение пациенток по типам и количеству микрокальцинатов.....	45
Таблица 3	Эпидемиологические данные по РМЖ в г.Астане за 2006-2015 годы.....	47
Таблица 4	Распределение женщин, прошедших МС, по городским поликлиникам.....	52
Таблица 5	Оборудование и кадровое обеспечение маммографических кабинетов города.....	54
Таблица 6	Категория оценки BI-RADS и соответствующие им рекомендации.....	56
Таблица 7	Зависимость выявляемости РМЖ от даты предыдущей маммографии.....	57
Таблица 8	Охват маммографическим скринингом женского населения г.Астаны.....	57
Таблица 9	Важнейшие показатели МС в г.Астане за 6 лет.....	59
Таблица 10	Диагностическая ценность маммографии в условиях скрининга в г.Астане.....	60
Таблица 11	Важнейшие индикаторы качества МС.....	61
Таблица 12	Распределение пациенток по категориям BIRADS на МГ.....	62
Таблица 13	Распределение пациенток по типам найденной на МГ патологии.....	63
Таблица 14	Размеры образования на МГ, УЗИ.....	63
Таблица 15	Маммография тип образования – УЗИ тип образования.....	64
Таблица 16	Распределение по категориям BIRADS на УЗИ.....	69
Таблица 17	Распределение пациенток по типу патологии на УЗИ.....	69

Таблица 18	Ориентация образований на УЗИ.....	70
Таблица 19	Структура опухоли на УЗИ.....	70
Таблица 20	Контуры опухоли на УЗИ.....	71
Таблица 21	Взаимосвязь между типом образования и гистологией опухоли.....	71
Таблица 22	Взаимосвязь между гистологией опухоли и эхоструктурой...	71
Таблица 23	Взаимосвязь между гистологией опухоли и ориентацией опухоли.....	71
Таблица 24	Взаимосвязь между гистологией опухоли и контурами образования.....	72
Таблица 25	Распределение пациенток по шкале Tsukubascорена СЭГ	79
Таблица 26	Распределение пациенток по типам микрокальцинатов и их количеству.....	85
Таблица 27	Взаимосвязь между наличием сгруппированных микрокальцинатов на маммографии и их наличием на УЗИ в режиме «MicroPure».....	85
Таблица 28	Взаимосвязь между наличием сгруппированных микрокальцинатов на УЗИ в режиме «MicroPure» и гистологией опухоли.....	86

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Заболеваемость раком молочной железы неуклонно растет с каждым годом. Это самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет. Из 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу [1]. Если оценивать только женскую популяцию, удельный вес рака молочной железы возрастает до 22%. В промышленно развитых странах удельный вес РМЖ еще выше – 27% [2]

В Казахстане РМЖ занимает первое место среди всех злокачественных новообразований [3]. В 2014г. в структуре онкопатологии у женщин на долю РМЖ приходилось 21,9% против 21,5% в 2013г. Данные цифры свидетельствуют о наблюдаемой стойкой тенденции к повышению заболеваемости с каждым годом.

В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин в 2014 г. РМЖ занимает третье место, уступая только раку легкого и желудка. До настоящего времени среди первичных больных раком молочной железы доля лиц с запущенной (III-IV) стадией заболевания по данным г. Астаны составляет около 20% [4], что является недопустимым показателем для РМЖ, который относится к опухолям визуальной локализации.

Необходимо отметить что, несмотря на успехи в диагностике данной патологии, смертность от РМЖ остается высокой. Это обусловлено, прежде всего, поздней диагностикой данного заболевания в связи с несвоевременным обращением пациенток, а также отсутствием или недостаточным внедрением высокочувствительных методов установления ранних стадий РМЖ, недостаточно точной диагностикой метастазов в регионарные лимфатические узлы [5]. В связи с этим, внедрение в повседневную практику новых технологий является логичным и целесообразным направлением развития ранней диагностики данного заболевания.

В то же время, РМЖ является одним из онкологических заболеваний, при котором налажены скрининговые программы, которые доказали свою эффективность во всем мире [6]. В этой связи, актуальность исследования скрининговой программы в Казахстане, а в частности в Астане, имеющей один из самых высоких показателей по заболеваемости РМЖ в республике, не оставляет сомнений.

Кроме того, актуальность исследования определяется необходимостью оптимизировать существующий алгоритм обследования пациенток в рамках скрининга с целью увеличить выявление ранних форм рака.

### **Цель исследования**

Оценка эффективности скрининговой программы и оптимизация алгоритма ранней диагностики РМЖ в рамках скрининга

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ эпидемиологических показателей РМЖ в г.Астане до и после внедрения маммографического скрининга за последние 10 лет;

2. Провести комплексную оценку критериев качества реализации маммографического скрининга;
3. Оценить операционные характеристики различных режимов ультразвукового метода исследования: компрессионной соноэластографии и режима «MicroPure»;
4. Оптимизировать алгоритм лучевого обследования женщин с выявленными по скринингу узловыми образованиями;

#### **Научная новизна результатов исследования**

1. Проведена комплексная оценка результатов скрининговой программы по ранней диагностике РМЖ у женщин г.Астана за все годы действия скрининга;
2. На основании анализа эпидемиологических данных доказана низкая эффективность скрининговой программы;
3. Проведена сравнительная оценка операционных характеристик различных режимов ультразвукового метода исследования в условиях скрининговой программы;
4. Определены четкие показания к использованию компрессионной соноэластографии и режима «MicroPure» в условиях скрининга;

#### **Практическая значимость:**

1. Разработаны практические рекомендации по усовершенствованию программы скрининга рака молочной железы;
2. На основании результатов данного исследования разработан улучшенный диагностический алгоритм обследования пациенток по скринингу;
3. Применение разработанных критериев компрессионной соноэластографии и ультразвукового исследования в режиме «MicroPure» и усовершенствование диагностического алгоритма позволило улучшить качество диагностики и снизить процент необоснованных биопсий;
4. В рамках скрининговой программы внедрена стереотаксическая трепанобиопсия опухолей под контролем цифровой маммографии, предоперационная маркировка подозрительного на опухоль участка молочной железы локализационной иглой под УЗ-контролем и контролем маммографии;

#### **Предполагаемый результат исследования:**

1. Проведение маммографического скрининга не привело к снижению смертности от рака молочной железы у женщин г.Астаны;
2. Определены индикаторы скрининга необходимые для регулярного мониторинга качества реализации программы;
3. Добавление соноэластографии в алгоритм дообследования увеличивает чувствительность ультразвукового метода до 97% и может быть рекомендована для использования в условиях ГОЦ;
4. Функция «MicroPure» обладает ограниченной чувствительностью в диагностике микрокальцинатов и не может быть использована для рутинного выявления микрокальцинатов, однако может быть предложена в качестве метода навигации при проведении инвазивных процедур при выявленных на маммографии микрокальцинатах;

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 58 научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (г. Астана, 2016), Международной научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход и инновационные технологии в лечении злокачественных новообразований» (г. Астана, 2016г.), Европейском радиологическом конгрессе (Вена, Австрия, 2017), IV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (г. Алматы, 2017г.)

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ: 5 статей в журналах, 7 тезисов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3х глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 187 источников. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 69 рисунками.

# **1 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, СКРИНИНГОВЫЕ ПРОГРАММЫ В МИРЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин. В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза заболевания, организации диагностики и скрининга, были открыты новые, эффективные подходы к терапии заболевания[7]. Основой современных открытий в области лечения рака молочной железы стал переход от морфологического к молекулярно-генетическому исследованию опухолей, позволивший назначать высокоэффективные целенаправленные препараты в большом количестве случаев[8].

Обязательным для описания РМЖ остается международная классификация TNM от 2009 года, при этом отдельно проводится клиническое и патоморфологическое стадирование. TNMРМЖ несет информацию о локализации и размере опухоли, патоморфологическое стадирование – о степени дифференцировки[9]. Терапия в последующем зависит как от стадии рака, так и от типа опухоли. Тип опухоли в первую очередь определяется с позиции молекулярного типирования[10], [11]. Существует 4 основных молекулярных подтипа РМЖ: Люминальный А, люминальный В, HER2 – гиперэкспрессирующий и базальноподобный (тройной негативный). Подтипы определяются на основании иммуногистохимического выявления рецепторов к эстрогену и прогестерону, HER2 и Ki67[12]. Определение этих подтипов обязательно на этапе диагностики или после удаления опухоли и связано с выбором дальнейшей терапии[13,14,15]. Отдельно выделяют наследственный РМЖ, связанный прежде всего с мутациями генов BRCA1 и 2 в связи с специфическими опциями диагностики и профилактики[16]. Тем не менее, патоморфологическая диагностика всегда вторична по отношению к клинической и инструментальной, несмотря на прогресс в терапии, раннее обнаружение опухоли остается чрезвычайно актуальным. Наличие клинически выраженных признаков, как правило, говорит о запущенной стадии болезни, поэтому большое значение имеет скрининг РМЖ[17,18]. Самые простые способы скрининга – самообследование и клиническое обследование, однако для точной диагностики требуется применение инструментальных методов[19]. Наиболее распространенными методами скрининга (и обязательными этапами диагностики) являются маммография (или томосинтез) и УЗИ, дополнительными – КТ и МРТ[20,21]. Методы лучевой диагностики РМЖ постоянно совершенствуются для повышения чувствительности и облегчения дифференциальной диагностики РМЖ и других патологий молочной железы[22]. Объектом передовых исследований является поиск связи между рентгенологическими симптомами и молекулярными подтипами РМЖ[23].

Несмотря на существенное улучшение показателей выживаемости пациентов с РМЖ, актуальным остается вопрос о качестве жизни

пациентов[24]. Чем больше объем операции и проводимой терапии, тем больше побочных эффектов проявляется после лечения. Качество жизни серьезно снижает лимфедема, ухудшается общее состояние пациенток. Часто возникают психические проблемы, сексуальная дисфункция[25,26,27]. Заболевание РМЖ несет с собой существенную экономическую нагрузку в связи с необходимостью дорогостоящего лечения, временной нетрудоспособностью и смертностью пациентов [28]. Так, в Великобритании прямые годовые расходы на одну пациентку с РМЖ в среднем составляет более 15 тысяч евро[29]. Показано, что ранняя диагностика существенно снижает расходы системы здравоохранения и самого пациента [30]. В связи с этим широкий скрининг имеет особое значение для стран с невысоким и средним уровнем дохода[31,32].

## **1.1 Эпидемиология рака молочной железы**

### **1.1.1 Распространенность, заболеваемость и смертность, связанные с раком молочной железы в Казахстане**

В Казахстане рак молочной железы является одним из ведущих онкологических заболеваний, при этом наблюдается выраженная тенденция к увеличению заболеваемости. Так, по данным Л.И. Мирзаевой и соавт., за период с 1951 по 1970 год общая заболеваемость онкологическими патологиями в Казахстане возросла с 67,5 до 150,9 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость РМЖ – с3,8 до 12,4 случаев на 100 тыс. человек. За период с 1996 по 2005 год общая онкологическая заболеваемость выросла с 174,3 до 197 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость РМЖ выросла на 25%. В Южном Казахстане за период с 1998 по 2007 годы интенсивный показатель заболеваемости РМЖ составил 7,8-9,5 на 100 тыс.человек, 46,4% от числа пациентов составили женщины в возрасте от 46 до 65 лет. В 27,8% был выявлен рак 3-4 стадии, 37 больным было отказано в лечении в связи с тяжестью состояния. Одногодичная летальность составила 8,8-23%, пятилетняя выживаемость 37,1-49% [33]. В городе Аксу и подчиненном ему маслихате, по данным М. Ахунджанова, за период с 2004 по 2008 год заболеваемость онкологическими патологиями составила 291-364 случая на 100 тыс. человек, РМЖ – 48,7 случаев [34]. В 2011 году показатель запоздалой диагностики рака в целом составил 14,4%, РМЖ оказался на 1 месте в структуре онкологической заболеваемости среди женщин и на 2 – в целом (11,5%)[35]. В то же время РМЖ на 2011 год находился на первом месте по смертности среди онкологических патологий (11,6%), в 2012 году показатель заболеваемости РМЖ в Казахстане составил 23,5 на 100 тыс. населения, смертности – 8,4% на 100 тыс. населения [22].

### **1.1.2 Данные по эпидемиологии рака молочной железы в зарубежных странах, общемировые тенденции заболеваемости раком молочной железы**

По данным ВОЗ, в 2011 году в мире от РМЖ умерло более 508 тысяч женщин. Заболеваемость РМЖ существенно различалась в разных регионах

мира: от 19,3 на 100 тысяч женщин в восточной Африке до 89,7 на 100 тыс. женщин в западной Европе. Во всех странах мира, по данным ВОЗ, заболеваемость раком молочной железы увеличивается[36]. Пятилетняя выживаемость пациенток с РМЖ напрямую зависит от социально-экономической ситуации: Так, в странах Северной Америки, Японии, Швеции она превышает 80%, в то время, как в странах с низким уровнем дохода может быть существенно меньше 40% [37]. В России в 2010 году стандартизированный показатель заболеваемости раком молочной железы составил 45,75 случаев на 100000 населения, смертности – 16,93 на 100000 населения (более 23000 женщин в год)[38]. По данным программы SEER (выживание, эпидемиология и конечные результаты) в США в 2012 году заболеваемость РМЖ составила 71,56 случаев на 100000 населения, смертность – 12,2 случая на 100000 населения. Распространенность рака молочной железы при этом составила 875 на 100000 населения. Пятилетняя выживаемость больных за период с 1950 по 2009 годы выросла с 60 до 92% [39].

Общемировые данные ясно показывают, что технологические возможности диагностики и лечения позволяют повысить выживаемость больных с РМЖ до очень высокого уровня[40,41]. Проблемы с раком молочной железы в Казахстане, как и во многих других странах, связаны с организационными и экономическими вопросами и подлежат разрешению. Особое внимание при этом должно быть уделено ранней диагностике заболевания [22,42].

## **1.2 Роль УЗИ в диагностике рака молочной железы**

### **1.2.1 Применение компрессионной соноэластографии молочной железы и аксиллярных лимфоузлов**

Эластография является одним из новых и при этом быстро распространившихся режимов УЗИ. В ее основе лежит использование информации о жесткости/эластичности, получаемой при вибрационном воздействии на целевой орган. Современные эластографические системы способны не только отличить злокачественную ткань от доброкачественной, но и предоставить определенную информацию о гистологическом строении ткани[43]. Технический способ вызывания вибрации отличается в различных типах аппаратов. Вибрация может быть вызвана мануальным воздействием (визуализация деформации) или ультразвуковой волной. Аппараты, основанные на обоих принципах и их разновидностях, применяются в клинической практике[44]. В последующем для разделения доброкачественных и злокачественных масс используются расчеты отношения площади эластографического изображения кВ изображению (EI/Вотношение), отношение деформации (сравнение деформации жировой ткани с деформацией объекта) и специальные шкалы (шкала Tsukuba)[45]. Результаты исследования зависят от мастерства оператора: показано, что многие детали могут исказить изображение. Оператор должен в совершенстве владеть маневрами внешнего воздействия, деформирующего целевую ткань и строго под нужным углом устанавливать датчик[46].



Различные исследования, как правило, посвящены отдельным методам компрессионной соноэластографии, которые могут быть неравнозначны друг другу. А. Chiorean и соавт., S.M.Tan и соавт. в своей работе сделали вывод о том, что эластография деформации может быть использована для уточнения BI-RADS(рентгенологической) классификации опухоли молочной железы[47,48]. К. Nakashima и Т.Moriya в ретроспективном исследовании продемонстрировали, что методика может быть использована не только для дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей, но и для определения объема планируемой операции[49]. Для характеристики злокачественности/доброкачественности опухоли молочной железы при проведении эластографии деформации для обработки информации могут быть использованы шкала Tsukuba, EI/V соотношение и отношение деформации[50,51]. Эффективность шкалы Tsukuba показали в своих исследованиях А.Itoh и соавт. Они продемонстрировали, что чувствительность, специфичность и точность этой шкалы в дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы составляет 86,5%, 89,9%, 88,3% соответственно[52]. В работе S. Raza и соавт. на основании предложенной А.Itoh и соавт. модификации шкалы Tsukuba было проведено проспективное клиническое исследование, показавшее её чувствительность около 92,7%, специфичность – 85,8%[53]. J.M. Chang и соавт. проанализировали факторы, влияющие на точность эластографии и продемонстрировали, что результаты использования эластографических шкал зависят от глубины залегания опухоли, наличия в исследуемой области жировых, соединительнотканых и мышечных образований и относительного размера опухоли, который не должен превышать 25% от площади исследуемого поля[54]. Многие исследователи отмечают, что результаты шкального метода обработки информации при эластографии сильно зависят от мастерства оператора и различия в результатах между разными наблюдателями могут быть существенными[55].

В 2003 году Т.J. Hall и соавт. продемонстрировали, что эластографические изображения доброкачественных опухолей занимают меньший размер, чем соответствующие им область в В-режиме, а изображения злокачественных – больший, на чем был в последующем основан принцип обработки эластограмм EI/V[56]. R.G.Barr в неслепом одноцентровом исследовании (123 случая) продемонстрировал, что при определении индекса EI/V < 1 как признака доброкачественности,  $\geq 1$  – как признака злокачественности чувствительность метода при гистологической верификации составляет 100%, специфичность – 99% [57,58,59]. В крупном мультицентровом не слепом исследовании с теми же критериями (635 биопсий) чувствительность метода составила 99%, специфичность – 87%[60]. В одноцентровом исследовании, проведенном S.Destounis и соавт. в 230 случаях опухолей молочной железы, чувствительность EI/V индекса составила 99%, специфичность 91,5%[61]. J.R. Grajo и соавт. обнаружили, что индекс EI/V тем выше, чем выше стадия протокового рака[62]. Чувствительность метода снижается при оценке фиброаденомы или

фиброцистной опухоли, часть нормальной ткани может быть воспринята как принадлежащая опухоли, создавая ложноположительный результат[57,58].

Коэффициент деформации был предложен в 2007 году E. Ueno как полуколичественная оценка жесткости ткани и основан на сравнении степени деформации опухоли и степени деформации подкожной жировой ткани. Данный метод позволяет оценивать плотность отдельных участков образования, в связи с чем, может быть использован для эластографии крупных новообразований молочной железы и даже диффузных поражений ткани. Farrokh и соавт. в проспективном исследовании показали чувствительность метода 94,4%, специфичность – 87,3% при диагностическом соотношении деформации опухолевой ткани к жировой 2,9[63]. Alhabshi и соавт. установили, что отношение деформации и отношение изменения ширины -наиболее информативные характеристики эластографии опухоли, с пороговым соотношением 5,6 и 1,1 соответственно[64]. В исследовании Stachs и соавт., включавшем 215 пациентов, среднее значения отношения деформации для злокачественных опухолей составило 3,04, для доброкачественных – 1,91[43]. G.Sadigh и соавт. провели мета-анализ исследований, суммарно включавших 2087 опухолей молочной железы. В их работе чувствительность отношения деформации составила 88%, специфичность – 83% при использовании отношения деформации, 89 и 72% - при использовании соотношения длины[65].

В настоящее время не существует убедительных доказательств преимущества одних методов эластографии молочной железы над другими[66]. Основной областью применения соноэластографии остается уточнение результатов маммографии и определение злокачественности опухоли с высокой степенью чувствительности [67,68].

Эластография с применением волны сдвига (вызванной УЗ) в последние годы находит свое применение не только для исследования опухолей молочной железы, где её чувствительность сравнима с таковой у методов с вызванной деформацией, но и в определении вовлеченности лимфатических узлов в онкологический процесс[69]. Эластография волны сдвига позволяет визуализировать лимфатические узлы подмышечной области, шеи и средостения[70,71,72]. Чувствительность и специфичность в зависимости от выбранного порогового значения и других факторов колеблется в пределах от 60 до 85%, чаще всего в литературе встречаются работы, посвященные подмышечным лимфатическим узлам. В настоящее время, эта область диагностики находится в экспериментальном поле[73,74].

### **1.2.2 Допплерография для диагностики рака молочной железы**

Допплерографические методы исследования также находят свое применение в диагностике новообразований молочной железы. Особенности кровотока в пределах и за пределами узла при этом используются в качестве диагностического критерия. Для получения более точной картины васкуляризации опухоли используются 3Д реконструкции и УЗ-

контрастирование. Y-H.Nuang и соавт. показали, что объем сосудов, индекс васкуляризации, объем опухоли, индекс васкуляризации опухолевой ткани, индекс васкуляризации нормальной ткани и индекс васкуляризации ткани в 2 см от границ опухоли являются диагностически значимыми критериями злокачественности. Точность, чувствительность, специфичность, положительная предиктивная значимость, отрицательная предиктивная значимость диагнозов, поставленных на основании суммы этих критериев составила 82, 87, 78, 78, 87% соответственно[75]. А. Kupely и соавт. на основании исследования, проведенного в 117 случаях опухолей молочной железы, рассчитали чувствительность индекса васкуляризации доплерометрии с трехмерной реконструкцией на уровне 83%, специфичность и точность - на уровне 82%. Чувствительность, специфичность и точность потокового индекса васкуляризации составили 80, 83 и 80% соответственно[76]. Эффективность васкуляризационных индексов доплерометрии в уточнении злокачественности новообразований молочной железы была продемонстрирована многими исследователями[77,78,79,80].

### 1.2.3 Режим "MicroPure": отличительные особенности, область применения

Микрокальцинаты часто сопровождают инвазивные протоковые карциномы молочной железы и предшествующие им состояния. Настройка ультразвуковых аппаратов для целенаправленного обнаружения кальцинатов первоначально привела к развитию технологии «EMD» (easy microcalcification detection), в последующем развившейся в технологию «MicroPure». Сложности в обнаружении микрокальцификатов связаны с тем, что коллагеновые волокна визуализируются при УЗИ как такие же гиперэхогенные участки, а любой гиперэхогенный участок анэхогенного образования является подозрительным[81].

Традиционно золотым стандартом выявления кальцинатов в молочной железе является маммография. Некоторые авторы указывают, что УЗИ исследование может обладать 95% чувствительностью при обнаружении микрокальцинатов. Некоторые авторы отмечают, что маммография может не визуализировать кальцификаты малого размера в молочных железах высокой плотности, а УЗИ может повысить чувствительность диагностики. Отмечается, что режим «MicroPure»повышает возможности УЗИ по обнаружению микрокальцинатов[82]. М. Grygoryev и соавт. провели исследование более чем 100 плотных новообразований молочных желез с использованием маммографии и УЗИ в режиме «MicroPure». Специальный режим более чем в 1,5 раза увеличил количество выявленных микрокальцинатов по сравнению с В-режимом, при этом маммография все же обнаруживала большее количество кальцификатов[83]. Схожие результаты были получены Р.Machado и соавт.: несмотря на преимущество маммографии в выявлении микрокальцинатов, режим «MicroPure»позволил выявить в несколько раз большее их количество по сравнению с В-режимом, более чем в три раза приблизившись к рентгенологическим показателям[84].

Современные ультразвуковые техники являются ценным дополнением, в настоящее время еще не способным полностью заменить маммографическое исследование. Тем не менее, дальнейшее развитие технологий позволяет ожидать разработку более простого и безопасного УЗИ, которое позволит заменить рентгенологическую процедуру.

### **1.3 Другие инструментальные методы диагностики рака молочной железы**

#### **1.3.1 Рентгеновская маммография, цифровой томосинтез, контрастная маммография**

Рентгенография молочной железы получила широкое распространение в 60-е годы 20 века. На сегодня маммография широко применяется как по клиническим показаниям, так и в форме скрининга рака молочной железы [85]. Считается, что маммография позволяет выявить непальпируемые формы узлового рака, соответствующие 25-30 циклам клеточного деления, скопления микрокальцинатов размером до 50 микрон в виде тяжелой перестройки ткани и поставить диагноз за 1,5-4 года до клинического дебюта болезни. Многие авторы отмечают, что достоинствами маммографии являются возможности контрастирования, контроля пункции, предоперационного маркирования, объективного сравнения динамики развития заболевания.

К недостаткам маммографии многие специалисты относят недостаточный охват надключичной и ретромаммарной зон, области субмаммарной складки двумя стандартными проекциями, что может привести к гиподиагностике рака этих локализаций [85]. Лишь на поздних стадиях распознается при маммографии инфильтративная форма рака, не визуализирующаяся до появления распространенного поражения. Чувствительность метода зависит от плотности паренхиматозной ткани железы: в жировой ткани она близка к 100%, в фиброзной ткани плотных молочных желез может составлять около 60%. Различные исследования подтверждают, что общая чувствительность маммографии колеблется в пределах от 75-90%. Специфичность метода достаточно высока, приближается к 95% [86].

Цифровой томосинтез – альтернатива стандартной маммографии и предполагает реконструкцию среза из нескольких изображений, полученных под разными углами, что очищает его от суммационных эффектов. При использовании томосинтеза уменьшается давление на молочную железу, вызывающее неприятные ощущения у пациенток и повышается точность диагностики в плотной паренхиматозной ткани [87,88].

Для увеличения диагностических возможностей маммографии также используется контрастирование. Для этого применяют контрастирующие вещества на основе йода, вызывающие усиление сигнала от опухолей молочной железы. Кроме того, при проведении маммографии с контрастированием наблюдается утечка контрастного вещества из несовершенных сосудов опухоли [89,90]. Клинические исследования, сравнивающие эффективность маммографии с контрастированием со стандартной не обладают значительной

мощностью. Тем не менее, в ряде небольших исследовательских работ было показано увеличение чувствительности вплоть до 20%[91,92]. М.В. Lobbes и соавт. отмечают, что проведение маммографии с контрастированием целесообразно в тех обстоятельствах, которые также являются показанием к МРТ: при обнаружении объемного образования неясной природы. При этом МРТ обладает значительно большей диагностической ценностью [93]. Недостатки метода, затрудняющие его скрининговое применение, связаны со свойствами йодсодержащих контрастных препаратов: риском развития нефропатии и анафилактических реакций. Их частота, по некоторым данным, достигает 1-3%, хотя смертельные исходы при этом относительно редки[92,93].

### **1.3.2 Применение МРТ в диагностике рака молочной железы**

При проведении МРТ ожидается быстрое, сильное и раннее контрастирование опухоли молочной железы. Для МРТ молочной железы используется большое количество различных последовательностей, включая классические T1 и T2- взвешенные изображения [94]. В МР-диагностике рака молочной железы существует ряд специфических проблем: в частности, некоторые злокачественные опухоли не визуализируются в виде типичного паттерна усиления[95]. Муцинозный и медуллярный раки не характеризуются быстрым наполнением после введения контраста и в режиме T2 сходны с кистами. Инвазивная лобулярная карцинома может обнаруживаться в виде значительного участка раннего контрастирования[96,97]. В некоторых случаях, как отмечают Hooley и соавт., быстрое наполнение могут демонстрировать нормальные ткани молочной железы, особенно плотные. При этом плотная ткань железы может маскировать наличие опухолевого образования.

Чаще всего, МРТ молочных желез проводится при обнаружении сомнительных находок маммографии[98]. Многие авторы отмечают, что при проведении скрининговой маммографии частота необходимости в уточнении диагноза может достигать 10%, при этом МРТ помогает устранить проблемы суперпозиции, возникающие при анализе маммографических снимков[99,100,101]. Из-за высокой частотой обнаружения инцидентилом при проведении МРТ, считается, что его необходимо выполнять после маммографии и УЗИ, однако негативный результат МРТ не должен быть воспринят как окончательный диагноз [102]. В связи с высокой чувствительностью, МРТ регулярно проводят женщинам с высоким риском развития рака молочной железы, включая пациенток с подтвержденными мутациями гена BRCA и значительно отягощенным семейным анамнезом. В одном из исследований, проведение МРТ 4485 женщинам с очень высоким риском РМЖ позволило увеличить чувствительность маммографии на 56%, доведя её до 92,7%[103].

### **1.3.3 Прочие методы инструментальной диагностики рака молочной железы**

Актуальность вопроса о простой и точной диагностике РМЖ привела к развитию нескольких менее распространенных инструментальных методов [104,105]. Метод цифровой инфракрасной термометрии основан на поиске очагов локального повышения температуры тела, которые могут возникнуть из-за неоваскуляризации и воспаления опухолей [106,107,108]. Привлекательность метода связана с простотой его применения, вместе с тем, данные о его эффективности чрезвычайно противоречивы. По разным оценкам, чувствительность метода находится в районе 20-40% [109, 110]. Метод электроимпедансной томографии направлен на поиск областей со сниженной электропроводимостью, что характерно для опухолевой ткани. Некоторые исследователи сообщают об эффективности применения этого метода, однако их исследования обычно характеризуются малой выборкой и нестрогими критериями отбора и диагностики [111,112].

### **1.4 Скрининговые программы для диагностики рака молочной железы**

Наилучший прогноз по выживаемости пациенток с раком молочной железы возможен при его ранней диагностике. Основным методом доклинической диагностики и вторичной профилактики РМЖ является скрининг. Как с административной, так и с клинической точек зрения РМЖ является идеальным кандидатом для скрининга: заболевания имеет высокую распространенность, длительный скрытый период, большое социальное значение, ранняя диагностика снижает смертность в популяции и технически доступна [113]. Наиболее простые методы скрининга рака молочной железы – самообследование и клинический осмотр. Самообследование характеризуется очень низкой чувствительностью – менее 30%, кроме того, по некоторым данным, только 8% женщин регулярно его выполняют. Клиническое физикальное обследование позволяет достичь чувствительности 50-90%. Максимальная чувствительность при этом достигается при запущенных формах рака, что не соответствует целям скринингового обследования [114].

#### **1.4.1 Маммографический скрининг рака молочной железы**

Маммография – основной метод скрининга РМЖ, зарекомендовавший себя в многолетней практике и многочисленных клинических исследованиях. Основы маммографического скрининга были заложены в 1963-1979 гг. в Нью-Йорке, где в исследовании HIP (план страхования здоровья) приняло участие 62000 женщин. Они были разделены на две группы: с проведением ежегодной маммографии и без нее. Исследователи обнаружили, что смертность от РМЖ в группе с проведением скрининга в течение 18 лет снизилась не менее чем на 20%, при этом чем старше были испытуемые, тем быстрее проявлялся эффект скрининга [115]. В последующем было проведено множество исследований, в которых эффективность проведения регулярной маммографии широко варьировала. В процессе эволюции представлений о порядке проведения

маммографического скрининга появилось несколько принципов, один из которых – метод двойного просмотра. По разным данным, второе прочтение сомнительных снимков позволяет обнаружить до 23% случаев от рака молочной железы, в ином случае оказавшегося бы не диагностированным. В целом же, по данным Tarlin и соавт., двойной просмотр снимков увеличивает эффективность скрининга более чем на 10% [116,117].

В настоящее время многие страны мира имеют свои программы скрининга рака молочной железы, основанные на методе маммографии. В Республике Казахстан скрининг РМЖ осуществляется в рамках реализации «Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы» наряду с раком предстательной железы, пищевода, желудка, печени и колоректальным раком[118]. В рамках этой программы был установлен ряд стандартов для проведения скрининга РМЖ. К их числу относится принцип «двойной читки» маммограмм и проведение по необходимости УЗИ и биопсии молочной железы в рамках дополнительного обследования. Интервал проведения скрининга составил 2 года, целевой группой стали женщины в возрасте 50, 52, 54, 56, 58 и 60 лет. Для стадирования рака обязательной для использования стала классификация BI-RADS[118].

В Российской Федерации внедрение маммографического скрининга началось с 1997-1998 года, когда была организована трехуровневая система, включающая маммографические кабинеты в составе отделений лучевой диагностики, маммологические отделения и городские маммологические диспансеры. В 2006 году был принят приказ «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочных желез», в результате чего значительно увеличилось число действующих маммографических кабинетов. В Москве, по данным Е.А. Рассказовой и соавт., за период с 2004 по 2012 год было обследовано более чем 3,7 млн. человек[119]. В целом считается, что в развивающихся странах целесообразно проводить скрининг РМЖ в первую очередь для женщин с высоким риском развития рака, что позволяет максимально эффективно использовать ограниченные ресурсы [120].

#### **1.4.2 Проблемные вопросы скрининга рака молочной железы**

Проведение рентгенографического скрининга рака молочной железы сталкивается с большим количеством препятствий. Наиболее выраженным из них считается сложность мотивации целевого контингента в прохождении маммографии. К примеру, в США в 2000 году охват населения скринингом РМЖ составил 70%, а наиболее высокий показатель охваченности скринингом наблюдается в скандинавских странах: в Финляндии – 89%, в Швеции – 81%[121,122,123,124]. Значительно меньше участвуют в программах скрининга больные хроническими заболеваниями, в том числе – психиатрическими[125]. Кроме того, существенно меньшее число женщин с очень хорошим здоровьем принимает участие в скрининговых программах поиска рака молочной железы [126].

В 15-25% РМЖ успевает развиться за период между прохождениями скрининга («интервальный» рак), в 4-12% случаев является принципиально рентгенонегативным, в 5-25% по разным оценкам метод дает ложноположительные, в 10-25% - ложноотрицательные результаты [127,128]. В качестве одной из причин меньшей эффективности скрининга РМЖ у женщин моложе 50 лет называют преобладание агрессивных, быстрорастущих форм рака и высокую плотность ткани молочных желез.

Актуальным вопросом скрининга РМЖ является вред от лучевого воздействия, создаваемого рентгеновским исследованием. Общая лучевая нагрузка эффективно снижается благодаря применению экранов и тубусов-компрессоров, тем не менее, эффекты воздействия рентгеновского излучения на ткань молочных желез до сих пор доподлинно не известны и с трудом поддается изучению. Однако установлено, что у женщин, переживших облучение в результате бомбардировок в Японии и получивших дозу менее 99 рад., не наблюдалось повышения частоты развития рака молочной железы. В исследовании НР, открывшем эру маммографического скрининга, доза радиационного облучения превышала современную в 40 раз, однако в течение 20 лет увеличения частоты возникновения рака РМЖ обнаружено не было. Согласно расчетам, средняя glandулярная доза одной цифровой маммографии составляет 3,7 мГр. Результаты компьютерного моделирования показывают, что такая доза при регулярном обследовании соответствует риску развития РМЖ в 1,3 на 100000 для скрининга, начавшегося в 40 лет и 1 на млн. при начале скрининга в 80 лет. Результаты того же исследования показали, что годовой скрининг спасает 292 человеческие жизни из 1 млн. [129]. В исследовании Miglioretti и соавт. обнаружили, что в США скрининг РМЖ среди 100000 женщин вызывает 125 случаев рака (95% ДИ 88-178) и 16 смертей (95% ДИ 11-23). При этом, по расчетам авторов, ранняя диагностика спасает 968 женщин [130]. Несмотря на отличное соотношение предполагаемых рисков и выгод, полностью решить вопрос с радиационным воздействием сможет лишь введение новых, не основанных на рентгеновском излучении методов скрининга [21].

Не менее важной проблемой маммографического скрининга РМЖ является гипердиагностика. Подозрение на рак приводит к проведению сложных вмешательств, взятию биопсии и значительному волнению и стрессу пациентки. По данным J. Brodersen и соавт., на каждую женщину, жизнь которой будет продлена за счет скрининга РМЖ, приходится 10 ошибочных диагнозов и 200 подозрений, требующих проведения дополнительных вмешательств [131]. R. Bell и соавт., на основании данных Австралийских программ скрининга, предполагают, что большая часть пользы от них в настоящее время связана с прогрессом в терапии заболевания, в то время как вред от гипердиагностики прогрессивно возрастает [132]. В работе Veskman и соавт. было показано, что маммографический скрининг связан с гипердиагностикой рака в 8-12% случаев [133].



### 1.4.3 Эффективность скрининговых программ и методы ее мониторинга

С точки зрения Национального комитета Великобритании по скринингу идеальным вариантом оценки эффективности скрининговых программ является рандомизированное контрольное исследование. Недостатками такого подхода являются дороговизна, трудность проведения, этическая сложность непредоставления диагностического исследования пациентам контрольной группы [134,135,136]. Классические программы скрининга рака молочной железы в странах Европы и Северной Америки проводились в 1970-1980-е гг. и сопровождались крупномасштабными исследованиями. Упомянутая выше программа NIP снизила смертность от РМЖ на 21% и более [115]. Программа ежегодного скрининга с участием 163000 человек, проведенная в Швеции в 1977-1985 гг. снизила смертность от РМЖ на 31-39%. Исследование в Эдинбурге с участием 237000 женщин в 1979-1988 годах показало снижение смертности от РМЖ на 24% [137,138,139,140,141]. Наиболее впечатляющие результаты были продемонстрированы в исследовании, проведенном в Гетеборге в 1982-1988 годах, где среди 25 тысяч участников смертность снизилась на 45% [135]. В дальнейшем эффективность скрининговых программ показала тенденции к снижению. Развитие исследовательской базы и формулирование клинических рекомендаций привели к тому, что в США скрининг оказался направлен на извлечение максимальной пользы: поиск такого соотношения интенсивности и выгоды, которое обеспечило бы наилучший результат [142]. Некоторые авторы, например, N. Stouti соавт., пишут, что увеличение технологичности и массовое использование высокочувствительных рентгеновских аппаратов существенно увеличило стоимость проведения скрининга. При этом прирост выживаемости для женщин оказался незначительным, а частота ложноположительных результатов значительно возросла [143]. Однако, не все исследователи поддерживают это мнение. По данным А. Coldman и соавт., изучивших материалы 8 скрининговых программ, проводимых в Канаде, скрининг сохраняет свою эффективность, уменьшая смертность на 35-40% [144].

В Российской Федерации скрининг активно изучался на базе программы, проводившейся в Москве с 2004 года. В рамках этой программы маммографическим скринингом было охвачено 81,7-97,4% (2012) от числа женщин, подлежащих скринингу. Однако, несмотря на это, по данным Е.А. Рассказовой и соавт., среди женщин в возрасте 40-60 лет с диагностированным раком молочной железы у 56% заболевание было диагностировано в результате самостоятельного обращения женщины к врачу при наличии жалоб [119]. За период с 2004 по 2012 год у 38,2% женщин, прошедших скрининг, были выявлены подозрительные изменения на маммограммах. Из них 83,8% обратились в окружные маммографические отделения консультативно-диагностических центров. У 0,7% обследованных (7992 человека) был обнаружен рак молочной железы, у 10,3% - доброкачественные опухоли. Среди всех выявленных скринингом случаев РМЖ доля рака *in situ* составила - 1,2%,

РМЖ1 - 41%, РМЖ2 - 54%, РМЖ - 3-4 3,8%. Таким образом, чувствительность скрининговой маммографии составила 88%. По результатам программы за период с 2004 по 2012 год в Москве смертность женщин в возрасте 40-60 лет от РМЖ снизилась на 23,9% ( $p < 0,001$ ), годовичная летальность с 9,7 до 8,1% ( $p < 0,001$ ), показатель запущенности – с 34,3 до 29,6% ( $p < 0,001$ )[38,85].

Непременными условиями проведения глобальных скрининговых программ являются постоянный аудит, оценка и контроль качества проведения скрининга, регулярно проводимые на его протяжении[145,146]. Серия аудитов, проведенных в Дании для контроля национальной скрининговой программы в течение 3 лет, увеличила количество обнаруженных опухолей в 1,5 раза, чувствительность исследования выросла через 4 сеанса аудита с 64,5 до 71,6% [147]. Контроль качества проведения скрининга регламентируется многочисленными европейскими и американскими рекомендациями, которые нередко помогают повысить качество скрининговых программ в развивающихся странах[148,149,150].

В рамках программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан были установлены стандарты для оценки качества проведенного скрининга. Этими стандартами оцениваются организационные параметры (доля прошедших скрининг от числа запланированных визитов, повторяемость визитов и т.д.), качество выполняемых маммографических снимков, структура выявляемых опухолей и время работы над результатами маммографии. По результатам прошедшей программы большая часть принятых критериев качества оказалась соблюденной. Отношение числа женщин, прошедших скрининг, к числу женщин, подлежащих скринингу, составило 97%. Доля женщин с маммограммами надлежащего качества – 98,4%. При этом доля выявленного РМЖ 1 стадии составила 20%, 2 стадии – 60%, что свидетельствует о необходимости дальнейшей регулярной работы по выявлению больных раком молочной железы[151].

#### **1.4.4 Мировые рекомендации в области скрининга**

В США основными рекомендациями по скринингу рака молочной железы являются USPSTF– рекомендации профилактического подразделения США. Согласно их мнению, маммографию следует проводить один раз в два года, начиная с возраста в 50 лет для женщин со средним риском развития рака молочной железы[152,153]. Эта позиция подвергается существенной критике со стороны множества других организаций, рекомендующих начинать скрининг с 40 лет. В целом многие клинические рекомендации различных сообществ, посвященные скринингу рака молочной железы, отличаются друг от друга и предлагают разные стратегии проведения скрининга [154,155].

ЕВСС (Европейская коалиция по раку молочной железы) в руководстве «ЕуропаДонна» среди необходимых условий повышения эффективности скрининговых программ постулирует мотивацию населения для участия в программах, наличие доступных и качественных услуг по диагностике и лечению РМЖ, преемственность наблюдения и диагностики, создание

регистров больных онкологическими заболеваниями, тесно связанных с результатами проведения скрининговой программы [156].

Клинические рекомендации ESMO рекомендуют проведение маммографического и МРТ скрининга ежегодно женщинам, положительным по мутациям BRCA1 и BRCA2, с семейным анамнезом рака молочной железы и для вторичной профилактики после лечения РМЖ, протоковой гиперплазии и карциномы *in situ* [157]. Для клинических рекомендаций Австралийских обществ характерно сдержанное отношение к пользе маммографических скринингов, в исследованиях, проведенных в Австралии, преобладает скептическая точка зрения по отношению к скринингу РМЖ [158]. Рекомендации профилактических обществ Канады, напротив, ориентированы на массовый скрининг, осуществляющийся в стране и показывающий, по литературным данным, высокую эффективность [159,160].

#### *Выводы:*

Рак молочной железы – одна из наиболее распространенных болезней в современной онкологии. В последние десятилетия в терапии и диагностике РМЖ достигнут существенный прогресс. Тем не менее, в связи с его распространенностью миллионы людей в мире продолжают умирать от этого заболевания. Одной из наиболее важных проблем является ранняя диагностика. Будучи диагностированным на ранней стадии, РМЖ намного лучше поддается лечению. В связи с этим, во всем мире широкое распространение получили скрининговые программы. Большое количество исследований показало, что внедрение скрининга позволило уменьшить смертность от РМЖ на 20-40%. Тем не менее, в последние годы появляется все больше свидетельств о недостатках использования маммографии для скрининга рака молочной железы. Наиболее очевидным из них является лучевая нагрузка. Не менее значимый фактор – существенная гипердиагностика, которая приводит к назначению излишних процедур и стрессу обследуемых. В связи с этим активно развиваются другие направления неинвазивной и простой диагностики рака молочной железы. Одним из наиболее многообещающих методов является УЗИ диагностика. Подобно маммографии, она нацелена на обнаружение микрокальцинатов. Большая часть методов стандартного УЗИ менее чувствительны к ним, чем маммография. Тем не менее, развитие специальных УЗИ режимов, таких, как «MicroPure», позволяет надеяться на дальнейший прогресс в этой области и вытеснение маммографии более безопасными методами.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Методология исследования

#### 2.1.1 План исследования

Согласно утвержденного плана исследование проводилось в следующей последовательности (этапы):

1 этап – поиск и анализ статистических данных по раку молочной железы в Казахстане, начиная с 2006 г.

2 этап – поиск исследовательских работ по изучаемой проблеме, изучение опыта скрининговых программ рака молочной железы в мире, РК

3 этап – поиск и анализ архивных данных скрининговой программы г.Астана за период с 2011 по 2014гг.

4 этап – сбор и изучение данных скрининговой программы за 2015-2016гг.

5 этап – набор пациентов для проведения исследования

6 этап – оценка результатов исследования с применением статистического анализа

7 этап – разработка рекомендаций по теме исследования

Общий ход исследования представлен на рисунке 1.

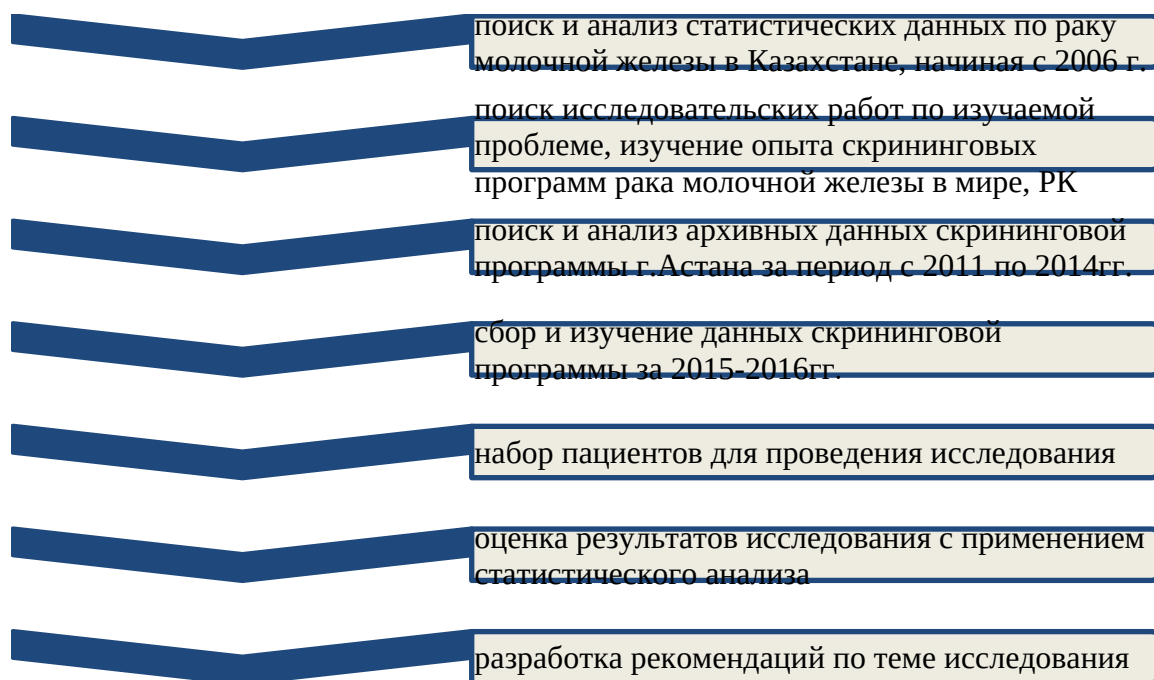


Рисунок 1 - Методология исследования

#### 2.1.2 Программа исследования

Для решения поставленных задач была разработана следующая программа исследования (таблица 1).

Таблица 1 - Программа исследования

Задачи	Источники и методы сбора информации	Метод исследования
Провести анализ показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы женщин г. Астаны начиная с 2006г.	1) анализ статистических данных; 2) данные канцер-регистра Данные ежегодного статистического сборника КазНИИОиР	Аналитический
Провести комплексную оценку критериев качества реализации маммографического скрининга за 2011-2016гг.	1) обзор литературы; 2) анализ статистических данных скрининговой программы в г.Астана; 3) разработка рекомендаций по повышению эффективности скрининговой программы в условиях г.Астана.	Библиографический метод Аналитический метод
Оптимизировать алгоритм лучевого обследования женщин с выявленным по скринингу раком молочной железы: оценить эффективность использования УЗ-соноэластографии и УЗИ с функцией «MicroPure» в алгоритме обследования пациенток скрининговой программы	1) клиническое обследование 161 пациентки скрининговой программы с помощью дополнительных режимов ультразвукового метода исследования- компрессионной соноэластографии и режима «MicroPure»; 2) разработка алгоритма дообследования женщин по скринингу	Статистический метод. Метод синтеза

### 2.1.3 Информационный поиск

На первом этапе в соответствии с дизайном исследования проведено изучение опыта скрининговых программ рака молочной железы в мире, в странах СНГ, РК. В рамках информационного поиска был проведен анализ из отечественных и зарубежных источников информации по изучаемому вопросу.

Информационный поиск проводился с помощью методологии PICO, по ключевым словам, скрининг (screening), рак молочной железы (breast cancer), эффективность (eff\* OR effectiveness), соноэластография молочной железы (breast sonoelastography OR elastography) по информационным базам:

1. PubMed (Medline: // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
2. Cochrane Library (//<http://www.cochranelibrary.com/>)
3. Wiley Online Library (//<http://onlinelibrary.wiley.com/advanced/search/results>)

Особое внимание уделялось данным мета-анализов, систематических обзоров, отчетам рандомизированных контролируемых и когортных исследований.

### 2.2 Эпидемиологические данные

Для оценки влияния скрининга на заболеваемость РМЖ и смертность женщин от данной патологии, нами проведено исследование изменений указанных показателей в Республике Казахстан в течение периода с 2006 по 2016 годы включительно.

Также в данной работе дана оценка таких показателей, как удельный вес ранних (I-II) и поздних (IV) стадий заболевания, 5-летняя выживаемость пациентов

Эпидемиологические данные по раку молочной железы были получены из ежегодных статистических сборников НИИОиР.

### **2.3 Обзор скрининговой программы**

Скрининговая программа в Казахстане внедрена в 2008г. в пилотном режиме в нескольких регионах, а с 2011г. работает на общенациональном уровне. Скрининг проводится среди женщин 50-60 лет, один раз в два года, включает проведение маммографии в двух проекциях: косой и прямой. МС призван снизить смертность от РМЖ в Республике Казахстан на 25 и до 5% снизить различие показателей пятилетней выживаемости между областями и регионами РК. В г.Астана на базе ГОЦ развернуто специализированное консультативно-диагностическое отделение (СКДО), которое осуществляет следующие функции: «вторую читку» маммограмм, координацию и анализ скрининга, уточняющую диагностику в случае подозрения на РМЖ, архивирование снимков. В оценке маммограмм для унификации и стандартизации используется международная система BIRADS.

Информация о скрининге рака молочной железы с 2011 по 2016 гг. была получена из архива маммологического скрининг центра на базе ГКП на ПХВ «Онкологический Центр» в виде квартальных и годовых отчетов.

Для оценки качества реализуемых скрининговых мероприятий были проанализированы по годам отдельно и в целом за период с 2011 по 2016 гг. следующие показатели:

- 1) охват скринингом рака молочной железы целевой группы населения;
- 2) выявляемость патологии при проведении МС (соответствует категориям BIRADSM2, M3, M4, M5);
- 3) выявляемость рака молочной железы при скрининге;
- 4) выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях при скрининге;
- 5) чувствительность и специфичность используемого теста (маммографии).

Под *охватом скринингом* целевой группы населения в данной работе подразумевается отношение количества женщин, прошедших скрининговую маммографию к контингенту женщин 50-60 лет города Астаны, подлежащих скринингу рака молочной железы, согласно утвержденному плану.

*Выявляемость патологии при скрининге* – это отношение количества случаев выявленной при скрининге патологии к общему количеству женщин в возрасте 50-60 лет, прошедших МС.

*Выявляемость РМЖ при проведении скрининга* – это соотношение количества случаев РМЖ, выявленных при скрининге, к общему количеству

женщин в возрасте 50-60 лет, прошедших скрининг. Данный показатель рассчитывается на 1000 обследованных в рамках скрининга женщин.

РМЖ, выявленный и подтвержденный в ходе МС, классифицировался по стадиям. Для оценки эффективности и целесообразности проводимого скрининга очень важен показатель выявляемости РМЖ на ранних стадиях.

*Чувствительность и специфичность* - это термины, используемые для измерения диагностической эффективности проводимого теста, в данном случае маммографии.

Чувствительность теста определяется как процент лиц с заболеванием, у которых наблюдается положительные результаты теста. Чувствительность рассчитывается следующим образом, формула (1), (2) [161]:

$$Se = \frac{TP}{D} \times 100\% \quad (1)$$

где TP – истинно положительные результаты;

D – количество всех заболевших

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\% \quad (2)$$

где TP – истинно положительные результаты;

FN – ложноотрицательные результаты

Знаменатель представляет собой сумму выявленных в ходе МС раков и раков, пропущенных и проявившихся позже (интервальные раки) за скрининговый интервал (ложноотрицательный результат маммографии). В данном случае ложноотрицательные результаты проявляются в виде интервальных раков. Причем, необходимо учитывать только ранние интервальные раки (выявляются в первый год после скрининга). ЗНО, выявляемые в более поздние сроки (2 года), как правило, являются действительно возникшими уже после скрининга [162]. Чем больше чувствительность теста, тем выше вероятность того, что тест выявит лиц с имеющимся заболеванием.

Специфичность теста определяется как процент лиц без заболевания, имеющих отрицательные результаты теста. Специфичность рассчитывается следующим образом, формула (3), (4):

$$Se = \frac{TN}{D} \times 100\% \quad (3)$$

где TN – истинно отрицательные результаты;

D – количество всех заболевших

$$Se = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\% \quad (4)$$

где TN – истинно отрицательные результаты;

FN – ложноположительные результаты

В нашей работе, помимо основных показателей скрининговой программы, оцениваются в динамике с 2011 по 2016 гг. такие данные, как:

- 1) доля женщин, направленных на дообследование (recall rate);
- 2) процент женщин, подвергшихся биопсии (biopsy rate);
- 3) положительная прогностическая ценность биопсии (PPV- positive predictive value for biopsy) - процент женщин из числа направленных на биопсию, у которых подтвердился диагноз РМЖ;
- 4) выявляемость РМЖ в зависимости от даты прохождения предыдущего маммографического исследования
- 5) распределение выявленного по скринингу РМЖ по стадиям, размерам и степени вовлеченности подмышечных лимфоузлов;
- 6) частота интервальных раков (в 2015 и 2016 гг.);
- 7) гипердиагностика образований на первой читке- процент образований, обнаруженных на первой читке, которые не подтвердились на второй читке;
- 8) доля пропущенных образований- процент образований, не обнаруженных на первой, а только на второй читке.

Анализ первых шести вышеперечисленных показателей необходим для оценки качества и разработки эффективных мер для устранения недостатков проводимых скрининговых мероприятий. К сожалению, в настоящее время невозможно рутинно оценить количество обнаруживаемых интервальных раков и соблюдение женщинами сроков проведения маммографического обследования, так как данная информация не входит в обязательную форму для ежемесячного отчета. Тем не менее, данные показатели отслеживались вручную два года во время написания данной диссертации, и доступны для 2015 и 2016 гг.

Анализ последних двух показателей позволяет проводить мониторинг качества выполнения программы на уровне ПМСП и выявить слабые звенья с точки зрения подготовки кадров.

В ситуации со скрининговой программой в Астане вышеописанная стандартная формула определения чувствительности скрининговой маммографии неприемлема, поскольку корректное количество интервальных раков для всех годов не известно. Поэтому в настоящем исследовании мы воспользовались другим методом для расчета общей чувствительности и специфичности- с помощью ROC- кривых.

#### **2.4 Лучевые методы исследования**

На рисунке 2 представлены все методы обследования пациенток скринингового возраста, использованные в данной работе.



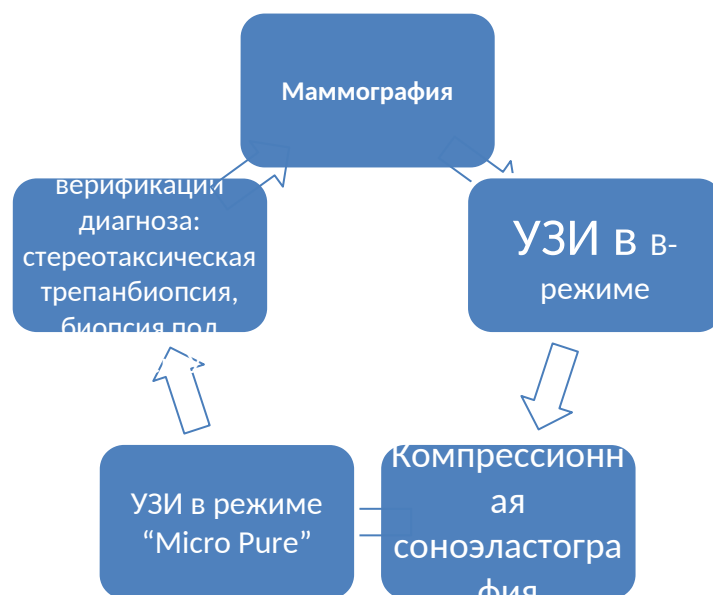


Рисунок 2 - Методы лучевой диагностики

#### 2.4.1 Маммография

«Золотым стандартом» скрининга для раннего выявления РМЖ во всем мире является маммография[163].

Условия для эффективного МС[164]:

- наличие парка современного диагностического оборудования;
- активное участие в скрининге женского населения (>75% популяции);
- направление на скрининг только здоровых женщин;
- возраст обследуемых 40–69 или 50–69 лет;
- наличие канцер-регистра.

Маммография остается основным методом популяционного скрининга РМЖ в мире.

МС позволяет выявить РМЖ значительно раньше других методов и снизить смертность на 20-30% [165].

В основе реализации Программы маммологической службы лежат два основополагающих принципа – это качество и безопасность маммографического исследования[166].

Первый этап скрининга включает в себя: составление плана и списков пациенток на предстоящий год, информирование и приглашение женщин, проведение маммографии, заполнение форм. Для этого все поликлиники города оснащены аналоговыми маммографическими установками с оцифровкой. Второй этап- повторная интерпретация маммограмм более опытными рентгенологами, дообследование женщин проводится в условиях городского онкологического центра (рисунок 3).

## Алгоритм маммографического скрининга

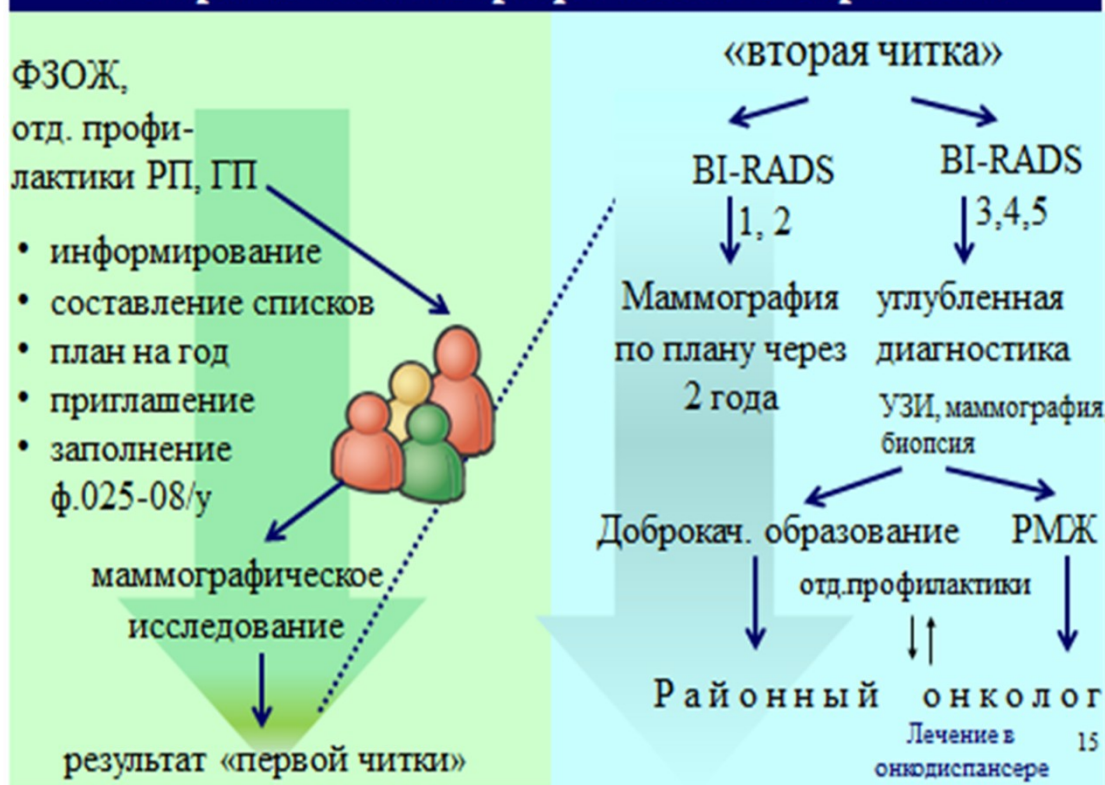


Рисунок 3- Алгоритм скрининга в Республике Казахстан

В связи с тем, что большинство обследуемых по скринингу женщин в нашей стране находятся в менопаузе, обследование проводят в любой удобный для женщины день.

Перед началом процедуры пациентку просят обнажиться по пояс. В зависимости от типа используемого оборудования, обследование проводится в положении сидя или стоя.

Одну грудь помещают на плоскую поверхность, под которой находится устройство, излучающее рентгеновские лучи. Затем к груди прижимают так называемую компрессионную пластину для получения изображений наилучшего качества (рисунок 4). У некоторых женщин при сжатии молочных желез может отмечаться умеренные болевые ощущения.

В РК в соответствии с мировыми стандартами [167] в скрининговую программу входит проведение маммографии в косой и прямой проекциях.

Обеспечение высокой диагностической эффективности метода маммографии возможно только при условии комплексного технического оснащения маммографических кабинетов необходимым оборудованием, что позволяет достигать высокого качества диагностического изображения и соблюдения строгих требований радиационной безопасности [168].



Рисунок 4- Устройство цифрового маммографического комплекса

В большинстве случаев при отсутствии патологии на маммограмах, женщинам рекомендуется повторная маммография через установленный скрининговой программой интервал – 2 года.

При обнаружении какой-либо патологии женщину направляют в СКДО для дальнейшего обследования. Дополнительное обследование включает в себя консультацию онкомаммолога, который выполняет клиническое обследование молочных желез.

При необходимости женщина направляется для прохождения следующих видов исследования:

1. При необходимости уточнения деталей - прицельная маммография с прямым увеличением рентгеновского изображения.

2. УЗИ молочных желез с доплерографией, куда обязательно включается УЗИ аксиллярных лимфоузлов.

3. Тонкоигольная аспирационная биопсия новообразования с цитологическим исследованием.

4. Трепанобиопсия с гистологическим исследованием.

5. Вакуумная аспирационная биопсия.

В последние годы «золотым стандартом» диагностики солидных образований молочной железы в нашем учреждении стала трепанобиопсия, проводимая под контролем лучевых методов исследования- УЗИ (в случае если образование четко визуализируется на УЗИ) и маммографии (в случае сгруппированных микрокальцинатов, локального нарушения архитектоники ткани, маленьких узловых образований), которая позволяет значительно снизить частоту неинформативных результатов, снижая негативную эмоциональную нагрузку на женщину, и экономя финансовые ресурсы.

К преимуществам данной методики, описанными рядом авторов, относят: значительно больший забор материала для исследования (300 мг максимально

по сравнению с 17 мгв среднем при использовании иглы 14 G при трепанобиопсии); повышение качества дифференциальной диагностики между атипией и раком *in situ* на 50%; уменьшение количества сомнительных результатов гистологического исследования; меньшая травматизация клеток при заборе образца; возможность эвакуировать гематому вакуумом по ходу проведения процедуры; возможность размещения метки в области вмешательства; возможность полного удаления доброкачественных новообразований размером до 2 см; возможность введения анестетика в область вмешательства по ходу процедуры[169].

Данная методика внедрена в ГОЦ г.Астана в апреле 2016 г.

#### **2.4.2Стереотаксическая биопсия**

В ходе нашей работы была разработана четкая техника проведения данной манипуляции, позволяющая провести забор информативного материала из точно обозначенной цели.

Начинается исследование с разметки маммограммы молочной железы в прямой проекции. Разметка осуществлялась нами вручную. Проводится прямая линия от соска, от нее строится перпендикуляр до интересующего нас участка. Расстояние между отметками измеряется линейкой в сантиметрах. Главное на данном этапе чтобы маммограмма была распечатана в натуральную величину. Далее, производилась разметка самой молочной железы (рисунок 5). В месте предполагаемой пункции ставится отметка.



Рисунок 5- Разметка молочной железы

Производится снимок в прямой краниокаудальной проекции, затем два снимка под углами + и - 15 градусов (рисунок 6).



Рисунок 6- Проведение снимка

По смещению тени образования относительно центра вращения высчитываются координаты расположения цели. На рабочей станции врачом рентгенологом производится выбор участка, откуда будет произведен забор материала. Врач может точно навести цель на любую мельчайшую интересующую деталь, включая уплотненный участок или микрокальцинат. Можно выставить до 6 целей, приставка для биопсии будет передвигаться последовательно от первой до последней цели. После выбора соответствующей биопсийной иглы, стереотаксическая приставка выезжает на место пункции. После обработки операционного поля и анестезии кожи раствором местного анестетика через специальные направляющие биопсийная игла вводится на всю глубину до упора (рисунок 7).

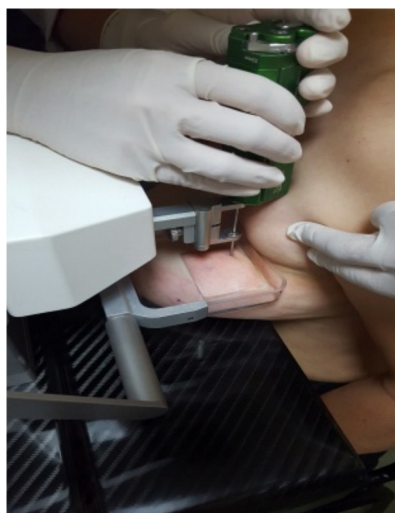


Рисунок 7- Установка биопсийной иглы

Производится рентгенологический контроль для уточнения ее положения в точке интереса. После этого проводится «выстрел», и производится забор столбика ткани (рисунок 8), который затем опускается в емкость с формалином.



Рисунок 8- Столбик ткани

Данная процедура (за исключением обезболивания) повторяется 4-5 раз для каждой новой точки.

После процедуры на место пункции накладывается асептическая повязка, и пузырь со льдом до 15 минут. Вся процедура занимает около 20 минут

#### **2.4.3 Вакуумная аспирационная биопсия**

Методика выполнения ВАБ под УЗ-контролем, применяемая в качестве лечебной процедуры, состоит из нескольких этапов.

1 этап. Местная анестезия кожи в месте введения иглы и далее — паренхимы МЖ по направлению к образованию, так называемая гидропрепаровка тканей. Используется 2% раствор Наропина.

2 этап. Рассечение кожи скальпелем для облегчения введения биопсийной иглы (применялись зонды толщиной от 70 до 10 G).

3 этап. Позиционирование иглы под образованием с апертурой, направленной строго вверх (рисунок9).



Рисунок 9- Положение иглы

4 этап. Непосредственно выполнение вакуум-экстракции ткани опухоли под непрерывным контролем ультразвука во время манипуляции.

5 этап. Включение режима вакуума для удаления остатков анестетика и крови.

6 этап. Профилактика возникновения гематомы или серомы после процедуры –тугое бинтование молочной железы эластичным бинтом на сутки, холод на область вмешательства (на уже забинтованную железу) на 20–30 мин.

7 этап. Контрольный осмотр через сутки после процедуры (рисунок 10).



Рисунок 10- Место операции спустя 1 час

#### 2.4.4 Ультразвуковое исследование в разных режимах

В диссертации представлены материалы исследования 161 пациентки. Пациентки были направлены в СКДО ГОЦ после прохождения скрининговой маммографии. Основную массу составляли пациентки с категориями BIRADS M3, M4 и M5.

Данное исследование выполнено в основной (экспериментальной) группе пациенток, дизайн исследования не подразумевал наличие контрольной группы.

Всем женщинам был выполнен расширенный стандарт предоперационного обследования. Дополнительно к стандартному алгоритму обследования были включено проведение компрессионной соноэластографии опухоли и УЗИ в режиме «MicroPure». Включение в группу производилось в строгом соответствии с критериями включения и предполагало обязательное информированное согласие пациента на участие в эксперименте.

Основная группа была разделена на две подгруппы: 1- пациентки, которым в дополнение к стандартному алгоритму проводилась компрессионная соноэластография, и 2- женщины, которым дополнительно к стандартным методам проводилось УЗИ в режиме «MicroPure». 70% пациенток принадлежали к коренной национальности, 36 (30%) к русской национальности (рисунок 11)

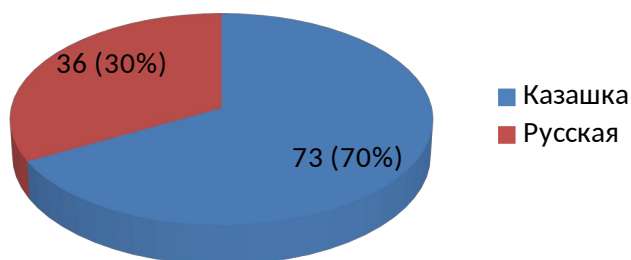


Рисунок 11 - Распределение пациенток по национальности

У 25 женщин образование определялось пальпаторно – 23%, у большинства -84 (77%)- пальпация не выявила никаких изменений (рисунок 12).

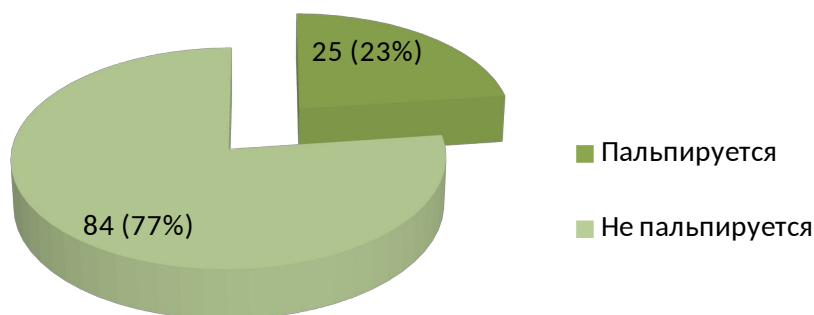


Рисунок 12- Пальпаторные данные

Всего в исследовании приняла участие 161 пациентка скринингового возраста (50-60 лет). Показаниями к проведению СЭГ служило наличие образования на скрининговой маммограмме. Показания к УЗИ в режиме «MicroPure»: наличие микрокальцинатов на скрининговой маммографии. При наличии узлового образования проводилась трепанобиопсия с обязательной патоморфологической верификацией диагноза, при наличии микрокальцинатов проводилась стереотаксическая трепанобиопсия при наличии показаний, поэтому «золотым стандартом» (эталонным методом) для определения микрокальцинатов служила цифровая маммография. Методом верификации для первой подгруппы служил гистологический метод.

Из 109 женщин 1 подгруппы у 78 (72%) была диагностированы доброкачественные изменения, у 31 (28%) злокачественные опухоли разной степени дифференцировки (рисунок 13).

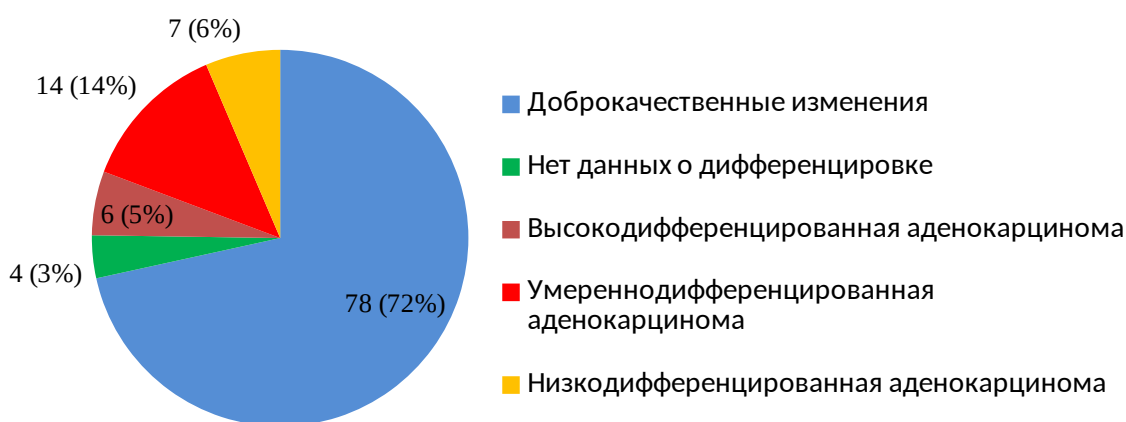


Рисунок 13- Распределение пациенток по гистологическому строению обнаруженной патологии



В стандарт ультразвукового исследования входили две основные ультразвуковые методики: «серой шкалы» и цветного доплеровского картирования (ЦДК). Исследование проводилось на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 400 с линейным датчиком 8,0 МГц. Маммографическое исследование проводилась на цифровом маммографе Siemens Mammomat со стереотаксической приставкой.

#### *УЗИ МЖ в В-режиме*

Исследование выполняли согласно стандартам методики. Пациентка находилась в положении лежа на спине, руки за головой. Осмотр начинался с верхне - наружного квадранта правой молочной железы движениями против часовой стрелки. При наличии визуальных изменений молочной железы исследование начинали со здоровой стороны, начиная с верхне – наружного квадранта движениями по часовой стрелке с целью визуализации симметричных областей. В процессе исследования датчик перемещали от наружных отделов молочной железы к соску или в обратном направлении(рисунок 14).



Рисунок 14- Положение датчика при УЗИ МЖ

На первом этапе оценивали состояние кожных покровов, жировой клетчатки, паренхимы железы, млечных протоков, связок Купера, ретромаммарной области, сосудов молочной железы и соска, соотношение и структуру тканей. Далее проводили осмотр аксиллярных лимфатических узлов. Осмотр подмышечной области проводили в положении пациентки лежа на спине и на боку с отведенной рукой. Условными границами аксиллярной области являлись латеральная граница малой грудной мышцы и латеральный край широчайшей мышцы спины. Датчик перемещали вдоль наружного края большой грудной мышцы. При этом оценивали состояние парамаммарных лимфатических узлов расположенных на втором и третьем зубцах зубчатой мышцы.

При выявлении образования уточняли и регистрировали с специальной форме:

-форму образования (округлая, неправильно округлая, неправильная, полициклическая) (рисунок 15);

- контуры (четкие, нечеткие) (рисунок 16),
- эхогенность (гипо-, изо-, гипер-, смешанная);
- характер внутренней эхоструктуры (однородная, неоднородная: наличие кальцинатов, кистозного компонента);
- наличие дополнительных акустических эффектов (дорзальное усиление, ослабление эхосигнала, боковые акустические тени);
- действие компрессии на форму и структуру образования (меняет или не меняет форму при компрессии).



Рисунок 15- Узловое образование на УЗИ МЖ- гипоэхогенное, неправильной формы с четкими контурами и неоднородной структурой



Рисунок 16- Узловое образование на УЗИ МЖ- гипоэхогенное, неправильно округлой формы с нечеткими контурами и неоднородной структурой

Базовый этап УЗИ заканчивали проведением ЦДК, при котором изучали - васкуляризацию опухолевого узла и окружающей ткани (гипо-, гипер-, аваскулярность, интра-, перинодулярный, смешанный кровоток);

#### *Компрессионная соноэластография*

Соноэластография- современная методика исследования молочных желез, основанная на измерении эластичности/жесткости тканей молочной железы.

В наших исследованиях использовалась методика компрессионной соноэластографии для оценки новообразований молочных желез.

### Методика проведения компрессионной соноэластографии

После обнаружения узлового образования в серошкальном режиме, датчик помещается в центре над данным образованием, перпендикулярно исследуемой поверхности. Для получения цветного изображения необходимо приложить ритмичную компрессию с амплитудой движения около 1 мм и частотой около двух движений в секунду. В результате, на экране сканера, выводится цветное изображение интересующего нас участка, где более мягкие структуры картированы зеленым цветом, более плотные (жесткие) синим. Жидкостные структуры отображаются в красном цвете.

Далее с помощью трекбола определяется область интереса в виде окружности сначала внутри новообразования, а затем в участке жировой ткани («референтной») вне очага. Размер зоны патологической перестройки должен составлять не более 25-30% от размера области интереса при соноэластографии. Компьютер в автоматическом режиме проводит сравнение жесткости этих двух участков и результат выдается в виде коэффициента деформации (КД, Strain ratio) (рисунок 17).

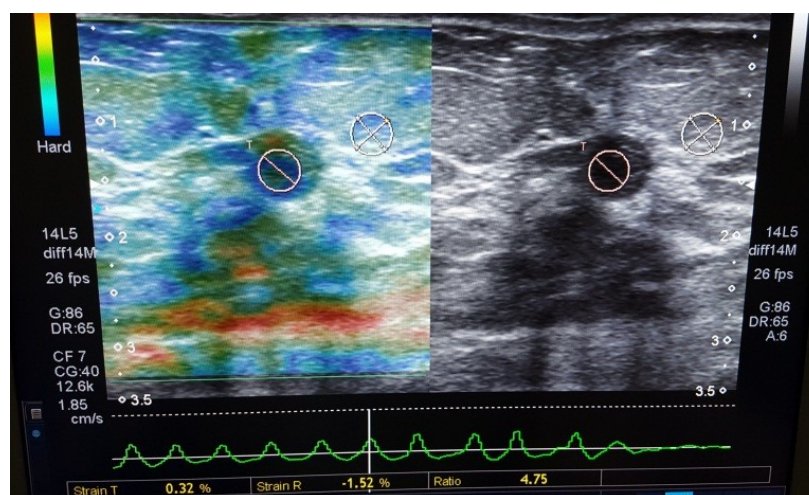


Рисунок17- Изображение соноэластограммы РМЖ с расчетом КД=4,75

В нашей работе использовались следующие значение КД: значение коэффициента жесткости более 4,0 характерно для злокачественных образований молочной железы, ниже 4,0 для доброкачественных узловых образований[170].

Каждое исследование требует проведения измерений, необходимых для каждого пациента в конкретной клинической ситуации [171]:

- 1) сравниваются размеры очага в В-режиме и при СЭГ (2 размера в мм);
- 2) производится оценка жесткости очага в зависимости от выбранной качественной шкалы изображения (рисунок 18).

В нашем исследовании мы использовали шкалу, предложенную Ueno в 2006 году[172], так называемая шкала эластичности Тсукуба (Tsukuba score) (рисунок 18).

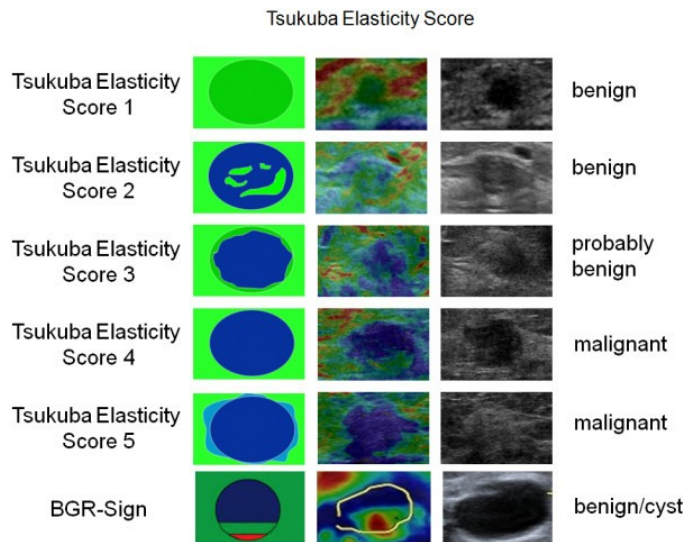


Рисунок 18- Шкала эластичности Тсукуба

### Режим «MicroPure»

Данный режим является инновационной разработкой фирмы Toshiba (Япония), реализованной на ультразвуковых сканерах модели Aplio 400 и выше. Данная инновация служит для улучшения распознавания микрокальцинатов в поверхностно расположенных органах: молочной железе, щитовидной железе.

На данный момент, опубликованы данные единичных исследований, посвященные преимущественно первичной оценке эффективности и определения методологии применения [173].

«MicroPure» представляет собой методику специальной цифровой обработки изображения, позволяющую выделить точечные гиперэхогенные включения на фоне окружающих тканей и «шума» на основе статистических корреляций [174]. На дисплее аппарата такие кальцинированные включения отображаются в виде точек сверкающего белого цвета на синем фоне (рисунок 19). При этом нашел применение метод «синего слоя» (Blue Layer method), при котором восприятие «белых вкраплений» на 10% выше, чем в обычной «серой шкале» [175].

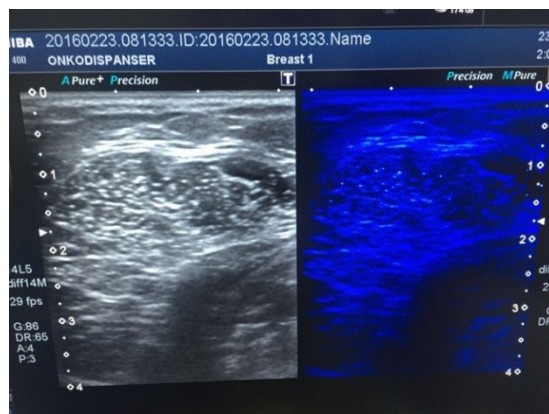


Рисунок 19- Изображение в режиме «MicroPure»- кальцинаты определяются в виде белых точек

При этом, кальцинаты размерами более 1мм и однородные гиперэхогенные линейные объекты (например, пункционная игла) не определяются в виде сверкающих белых вкраплений, что облегчает визуальную диагностику микрокальцинатов. Таким образом, данная технология позволяет выделять среди всех гиперэхогенных включений только мелкие, которые имеют негативную прогностическую ценность в отношении подозрения на РМЖ, даже если они имеют меньшую степень акустической плотности.

Всего 52 женщины 50-60 лет были обследованы с помощью данной методики. Показания к проведению УЗИ в режиме «MicroPure»- обнаружение микрокальцинатов на скрининговых маммограммах. Проведение этого исследования технически не отличается от проведения рутинного УЗИ МЖ. В первую очередь оценивали скрининговые маммограммы. При анализе маммограм регистрировали следующие данные: количество микрокальцинатов на 1 см<sup>2</sup>, тип залегания микрокальцинатов, и локализацию по квадрантам. Далее пациентке проводили УЗИ МЖ, после чего включали режим «MicroPure» и локально обследовали интересующий квадрант. При отсутствии микрокальцинатов в данном квадранте, обследовали соседние квадранты, в связи с возможностью погрешностью локализации микрокальцинатов на маммограмме. Данная погрешность может быть обусловлена разным положением пациентки и молочной железы при проведении исследований.

В соответствии с различиями в количестве микрокальцинатов пациенток разделили на следующие три группы: до 10 микрокальцинатов на 1 см<sup>2</sup>, от 10 до 25 микрокальцинатов на 1 см<sup>2</sup>, и более 25 на 1 см<sup>2</sup>. По типу расположения микрокальцинатов пациенток также распределили на три группы: линейный тип, сегментарный тип, сгруппированный тип (таблица 2).

Таблица 2- Распределение пациенток по типам и количеству микрокальцинатов

Количество микрокальцината в	Линейные	Сгруппированные	Сегментарные	Всего
До 10 на см <sup>2</sup>	6	14	4	24
От 10 до 25 на см <sup>2</sup>	7	10	2	19
Более 25 см <sup>2</sup>	-	5	4	9
Всего	13	29	10	52

## 2.5 Статистический анализ

### 2.5.1 Статистическая обработка данных

Был уточнен список вопросов для статистического анализа:

1. Диагностические характеристики (чувствительность, специфичность) следующих методов исследования: маммография, УЗИ МЖ, СЭГ, УЗИ в режиме «MicroPure» по отдельности и в комбинации для каждой подгруппы пациенток.

2. Что является наиболее надежным предиктором злокачественности по данным УЗИ- из трех признаков (контуры, ориентация или структура).

3. Есть ли ассоциация между КД на СЭГ и гистологической структурой опухоли? (гипотеза- наиболее высокий КД у опухолей низкой степени дифференцировки, менее высокий у высокодифференцированных опухолей).

4. Является ли наличие микрокальцинатов на маммографии надежным предиктором злокачественности опухоли?

5. Корреляции и связи между признаками.

Определение распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка (W), при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Описательные статистики рассчитывались по общепринятым методикам. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным – рассчитывались среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана и 25-75% квартили. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25-75% квартили.

Для определения частоты встречаемости значений качественных показателей строились таблицы частот. Рассчитывались частота встречаемости значений и процент встречаемости значений.

Для выявления связей между качественными бинарными и/или номинальными признаками строились таблицы сопряженности и рассчитывался критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера при малом размере подгрупп. При  $p < 0,05$  нулевая гипотеза о независимости распределения больных по значениям переменных отклонялась.

Для выявления корреляций между показателями проводился корреляционный анализ. Он проводился с помощью критерия Пирсона в случае нормального распределения больных по показателям, с помощью критерия Спирмена – в случае, если распределение по как минимум одному показателю в паре отличалось от нормального. При  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии связи между показателями отклонялась.

С целью поиска показателей-предикторов злокачественности по данным УЗИ, СЭГ, маммографии проводился анализ с использованием однофакторной логистической регрессии, при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии зависимости предиктора и исхода отклонялась.

Чувствительность и специфичность ранее выявленных показателей-предикторов, а также отдельно для диагностических методов оценивались с помощью ROC-кривых, также определялись пороги отсечения этих показателей, при которых чувствительность и специфичность будут оптимальными. Оптимальный порог отсечения определялся методом максимальной суммарной чувствительности и

Статистические расчеты выполнялись с помощью языка статистического программирования R версии v3.3.1 [176]

## **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Анализ эпидемиологических данных**

В рамках нашего исследования представлял непосредственный интерес анализ эпидемиологических особенностей рака молочной железы в г.Астане и влияние скрининговой программы на эти показатели. Эти данные обобщены в таблице 3.

Таблица 3 - Эпидемиологические данные по РМЖ в г.Астане за 2006-2015 годы

Показатель/Годы	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Абсолютное число больных, впервые взятых на учет с РМЖ	122	142	130	145	167	173	174	185	197	254
Удельный вес в структуре онкозаболеваемости	10,2	11,4	11,0	10,5	12,7	13,5	13,8	14,0	14,2	14,8
Годичная летальность пациентов с РМЖ в абсолютных числах	24	21	18	19	21	16	15	17	11	8
Годичная летальность пациентов с РМЖ в процентах	6,8	7,0	6,9	6,7	7,1	6,0	5,6	5,5	4,3	3
Удельный вес I-II стадии	61	64	73	68	70	74	75	81	78,5	86,2
Удельный вес IV стадии	15,3	12,6	11,7	9,4	8,5	8,0	7,8	7,1	4,3	4,9
Заболеваемость РМЖ	19,5	19,9	20,8	20,6	21,3	22,4	23,5	23,0	23,7	29,4
Смертность от РМЖ	8,2	8,8	8,5	8,4	8,2	8,4	8,1	9,4	7,1	8,0

Показатель смертности на 100 тыс. населения от РМЖ у женщин в г.Астане не имеет тенденций к снижению на протяжении последних 10 лет. С 2006 по 2015 гг. данный показатель остается стабильно высоким и составляет 8,0 на 100 000 населения, несмотря на ожидаемое снижение смертности от РМЖ. По данным большинства авторов [177], снижение смертности от РМЖ происходит отсрочено через 5-7 лет от начала скрининга, даже при хорошо организованном и качественно проведенном скрининге. Более позднее наступление снижения смертности от РМЖ может проявиться и значительно позже, если женщины, участвующие в скрининге, моложе 50 лет, в ином же случае говорит о погрешности в качестве и методологии проводимых скрининговых мероприятий.

Показатель заболеваемости повысился с 19,5 на 100 000 населения до 29,4 на 100 000 населения, что, бесспорно связано с внедрением скрининга в стране (рисунок 22).

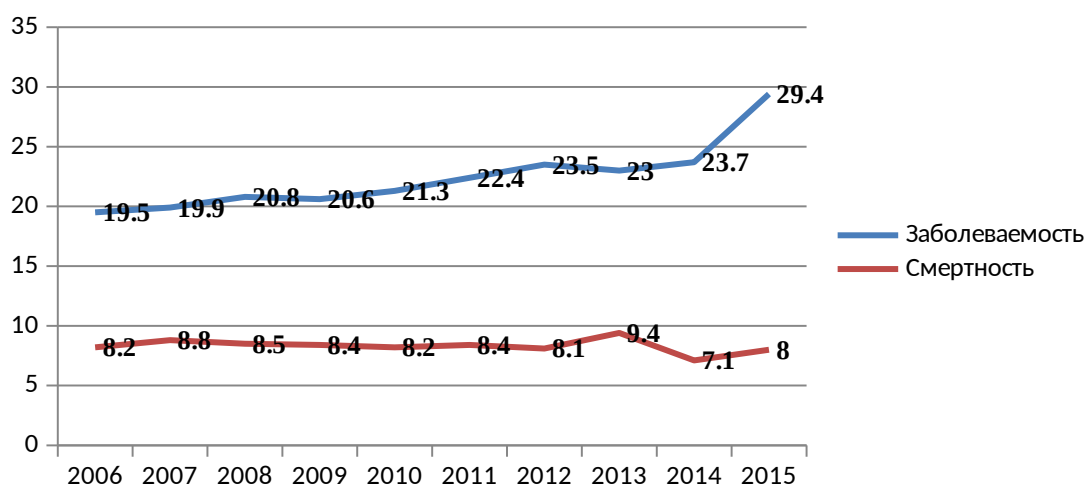


Рисунок 20- Заболеваемость и смертность от РМЖ в г.Астане за 2006-2015 годы

Доля больных с IV стадией заболевания (показатель запущенности) среди всех впервые выявленных случаев РМЖ является одним из ключевых индикаторов состояния онкологической помощи населению. После начала скрининговых мероприятий показатель запущенности рака молочной железы у женщин РК снизился с 15,3 в 2006г. до 4,9% в 2015 году. В то время как удельный вес ранних (I-II) стадий заболевания существенно вырос с 61% до 86,2%, что является несомненной заслугой скрининга.

Рост заболеваемости наблюдался во всех возрастных группах пациентов, наибольшее количество случаев РМЖ в республике регистрируется у женщин 50-60 лет, в связи с проведением скрининга именно в этой возрастной категории. В 2015 году было зарегистрировано 4397 случаев РМЖ, из них 1716 (39%) среди женщин 50-60 лет (рисунок 23).

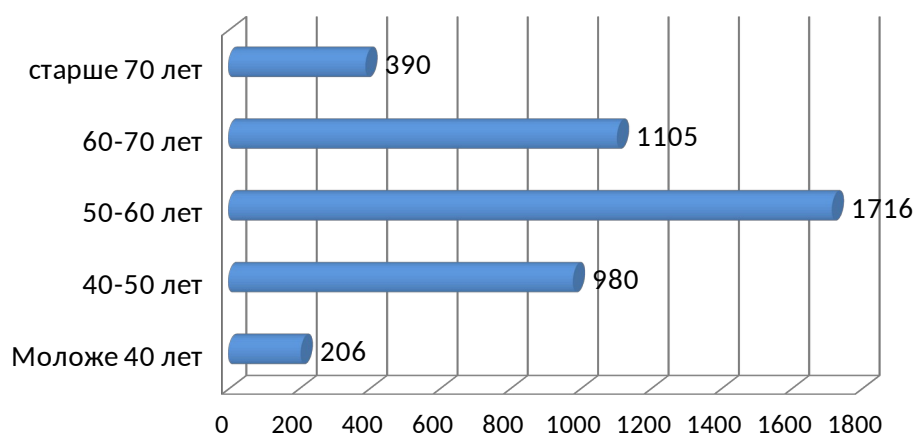


Рисунок 21- Распределение случаев вновь выявленного в 2015 году РМЖ по возрасту

### 3.2 Мониторинг качества проведения скрининга



### **3.2.1 Анализ организационных особенностей проведения скрининга в г.Астане**

10 ноября 2009 года был издан Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения», в который были внесены изменения Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 марта 2011 года, №145 «О внесении изменений в №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения»

Кроме того 9 сентября 2010 г. был подписан Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан №704 «Об утверждении Правил организации скрининга».

Согласно этим нормативным документам, скринингу подлежат женщины в возрасте 50-60 лет с периодичностью один раз в два года. В рамках исполнения данного Приказа на базе областных и городских онкологических диспансеров были развернуты СКДО, оснащены маммографические кабинеты в поликлиниках, укомплектован кадровый состав. Ведущим научно-исследовательским институтом на основе «European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis» (4 издание, 2006г.) [167] разработана методологическая основа скрининга – «Руководство по проведению скрининга целевых групп женского населения на раннее выявление рака молочной железы и обеспечению его качества».

*Скрининг состоит из трех звеньев.*

1) городская поликлиника. Организует проведение скрининга среди женского населения из числа прикрепленного населения, формирует списки, производит вызов и информирование населения о скрининге, заполняет направление на обследование (приложение 1), а также проводит учет результатов скрининга.

Из существующих путей пропаганды и популяризации скрининга РМЖ в г.Астане реализуются следующие: лекции для населения, беседа лечащего врача (терапевта, гинеколога, врача общей практики) с пациентом о необходимости прохождения МС, письменная (печатная) информация: статьи в журналах и газетах; плакаты в поликлиниках; брошюры. Ежегодно в октябре в рамках организации мероприятий по улучшению осведомленности населения о РМЖ, проводится день открытых дверей в ГОЦ, работа выездного маммолога и УЗИ МЖ в местах, наиболее приближенных к местам скопления женского населения (торговые центры);

2) маммографический кабинет. На данном этапе проводится непосредственное маммографическое обследование пациентки. Каждой женщине выполняется маммография в двух стандартных проекциях. В этих кабинетах работают врачи-рентгенологи, прошедшие специальную подготовку по радиомаммологии. В среднем, на ставку врач должен осуществлять оценку как минимум 5000 маммограмм в год [178].

Рентген лаборант, при обращении женщины в обязательном порядке требует у нее направление и, ознакомившись с информацией его лицевой стороны, производит маммографию. После проведения маммографии, маммограммы распечатываются и отправляются курьером в СКДО на базе ГОЦ, где проходят вторую читку. При отсутствии патологии молочных желез, женщину информируют о результатах исследования и дате следующего обследования.

Информация о пациентке, содержащаяся на лицевой стороне направления, и результаты маммографии вносятся в журнал установленной формы.

В случае, если при проведении маммографии выявляется патология молочных желез, ей предлагается пройти уточняющую диагностику в поликлинике или ГОЦ;

3)СКДО. Помимо второй читки, также осуществляет мониторинг и контроль скрининга. При нем оборудован маммографический архив. Помимо этих функций, также осуществляет уточняющую диагностику, в случае подозрения на РМЖ. В первую очередь пациентка попадает на прием врач-онкомамолога в диспансерном отделении ГОЦ, который совместно с врачами СКДО решает вопрос о диагностике, тактике лечения и диспансерного наблюдения.

Численность населения г.Астаны на конец 2016 г. составила 852 900 человек[179] (рисунок 22). Из них численность женского населения 50-60 лет в 2016 году составляла 42783 женщины.

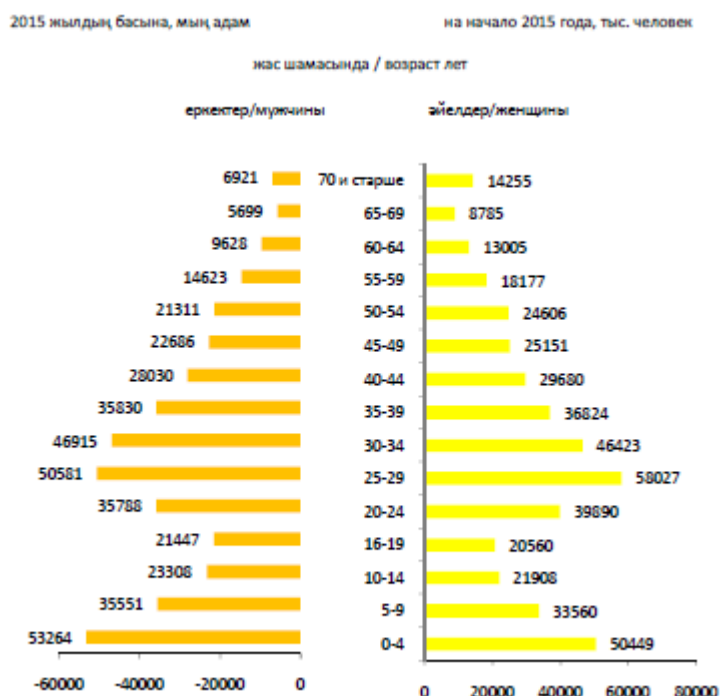


Рисунок 22- Половозрастная структура г.Астаны в 2015году

Однако в связи с тем, что скрининг осуществляется на базе городских поликлиник, расчет ежегодного плана производится исходя из количества

женщин, прикрепленных к городской первичной медико-санитарной сети. Всего к поликлиникам города на 1.01.2016г. было прикреплено 27535 женщин скринингового возраста, то есть около 59% от реально проживающего в г.Астана количества женщин скринингового возраста[180].

План на 2016г. составил 60% от данного количества, т.к. расчет производился исходя из мощностей имеющегося диагностического оборудования и кадровых резервов. Итого на 2016г. было запланировано прохождение скрининга для 16521 женщины. Скрининг прошли 15323 женщины. Таким образом, охват населения составил лишь около 35,8%.

В мировой литературе доказано, что 75% и более охват целевого населения необходим для достижения снижения смертности от РМЖ на 20 и более %.

Соответственно для достижения целевых индикаторов снижения смертности от РМЖ на 20%, необходимо охватить скринингом около 32000 женщин ежегодно (рисунок 23)

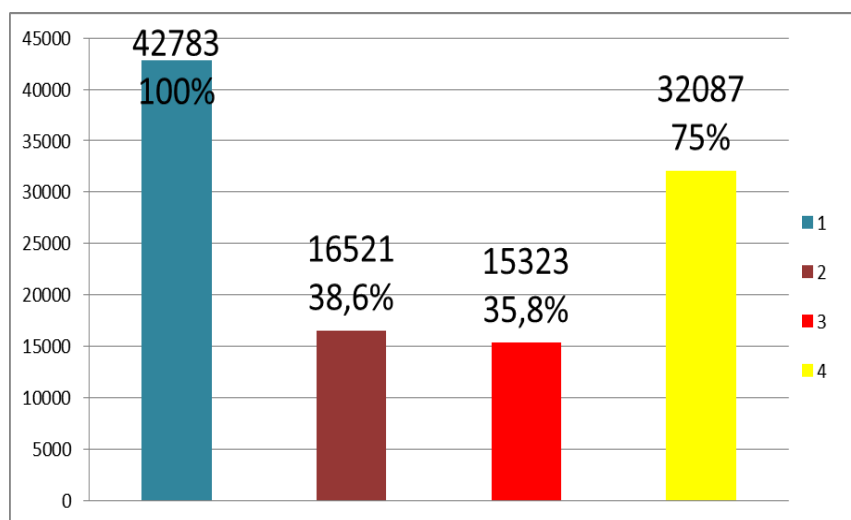


Рисунок 23- Охват населения г. Астаны скрининговой программой

Количество маммографических кабинетов на начало 2017г. составляло 13. Расчетное же число маммографов на 1 млн. населения составляет 12 [181]. Соответственно при правильной организации работы кабинетов, количество маммографических аппаратов находится в соответствии с требованиями города.

С 2011 по 2016 гг. МС проведен 70 093 здоровым женщинам в возрасте 50-60 лет, имеющим постоянную регистрацию в г.Астане.

В таблице 4 представлено распределение женщин, прошедших скрининговую маммографию в период с 2006 по 2016 годы в Астане по городским поликлиникам.

Таблица 4- Распределение женщин, прошедших МС, по городским поликлиникам

Учреждение	Выполнено в 2016 году	Выполнено за 6 лет	%
1	2	3	4
ГП№1	981	4163	5,94
ГП№2	1323	5,608	8
ГП№3	289	1226	1,75
ГП№4	1914	8117	11,58
ГП№5	1318	5587	7,97
ГП№6	1517	6441	9,19
ГП№7	1468	6211	8,86
ГП№8	1458	6189	8,83
ГП№9	725	3077	4,39
ГП№10	1253	5299	7,56
ГП№11	900	3813	5,44
Демеу	1061	4634	6,61
ФАО "ЦДБ"	489	1997	2,85
«Салауатты Астана»	218	918	1,31
ТОО «МЦ МУА»	62	260	0,37
Шипагер	401	1696	2,42
СВА "Кировская"	191	807	1,15
НИЕТ	345	1464	2,09
Достык	244	1037	1,48
Медикер Астана	114	483	0,69
Медикер педиатрия	12	57	0,08
ТОО «Мейірім»	239	1009	1,44
Всего	16522	70093	100

Наибольшее количество женщин, прошедших скрининг, отмечено в 4 поликлинике – 8117 (11,6%) женщин за 6-летний период.

Техническое оснащение современного маммографического кабинета включает: рентгеновский маммографический аппарат, обеспечивающий высокое качество изображения при низких дозовых нагрузках со специальными кассетами, отвечающими требованиям маммографии, соответствующую рентгеновскую пленку, автоматический фотолабораторный процесс, оцифровщик изображений[182]. Кроме того, необходимо регулярное выполнение контрольных тестов и измерений наиболее важных технических параметров и характеристик оборудования маммографического кабинета, что позволит обеспечить получение маммограмм высокого качества и уменьшить облучение пациенток до минимума[183].

В маммографическом кабинете при двухсменной работе возможно обследовать около 6 тыс. женщин в год[184].

Для охвата скринингом 75% реально проживающего в г.Астане женского населения скринингового возраста (50-60 лет)- 32087 женщин- достаточно организовать 5-6 маммографических кабинетов, работающих исключительно по скринингу в две смены.

При работе всех имеющихся в наличии маммографических кабинетов города в две смены возможно обследовать 72000 женщин в год (включая диагностические и скрининговые маммографии). Для дальнейшего расчета необходимого количества кабинетов нужно знать примерное количество проводимых диагностических исследований в каждом маммографическом кабинете.

Для кадрового обеспечения данного количества аппаратов необходимо  $32087/5000=6,5$  рентгенологических ставок для врачей скрининга. Учитывая, что, согласно правил организации скрининга, каждый снимок должен проходить читку у двух независимых рентгенологов, данное количество нужно умножить на 2 =  $6,5*2=13$  ставок. На данный момент в поликлиниках города имеется 9,5 ставок врачей рентгенологов маммографических кабинетов, учитывая совместителей (таблица 5). Даже при максимальном объеме работы (5000 маммограмм в год), что правомерно только для скрининга, т.к. диагностические маммограммы, как правило, требует больших затрат времени они в состоянии обеспечить интерпретацию лишь 47500 маммограмм в год.

Таблица 5- Оборудование и кадровое обеспечение маммографических кабинетов города

Район, название населенного пункта и медучрежде ния, в котором установлен маммограф	Название маммографа, год выпуска	Название оцифровщика, год выпуска, год установки	Количество ставок врачей- рентгено логов, выделен ных на маммограф	Количес тво заняты х ставок только по маммо графии	Указать, на какую ставку работает врач- рентгенолог		Указать, на какую ставку работает рентген- лаборант	
					основная ставка по маммогра фии	совмести тель по маммогра фии	основная ставка	совмес титель
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Онкологический центр	Цифровой маммограф Inspiration XPW7 SIEMENS2012	Agfa CR85-X 2006.	1,5	1,5	1	0,5	1	0,5
ГП№1	AlfaSt 2006	Оцифровщик рентгеновский снимок, г.в. 2011, г.у. 2012	1	1	-	1 (0,5 ст+50%)	1	
ГП№2	ITALrayGIOTTO IMAGE/2004	Система цифровая радиологическая CR30-Xm год выпуска 09/08/2013 год установки 18.09.2013	1	1	1		1	
ГП№4	SIEMENSMAM MOT300 NOVA 2007	«Система цифровой радиологии» KodakDirektViewCRSystem2011 г.в.Проявочная машина AGUFA QevaertNn 2007 г.в	1	1	1		1	0,75

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ГП№5	AlfaSt пленочн. Финляндия, 2005	Цифровой аппарат DX- G Agfa Health Care	1	1	1		0,5	1
ГП№6	МАММОНАТ 3000 nova, 2012	Система цифровая радиологическая DX- М, 2012 г.	1	1		1 (0,5 ст+50%)	1	Спванова Р.
ГП№7	Philips System DMCGmbH2010	GR35-XAGFA- HealthCareGmbH2011у ст	1	1	1		1,0	0,5
ГП№8	МАММОМАТ 1000/3000NOVA SIMENS	Agfa год вып. 2011 год установ 2012	1	1	0.5	0.5	2.0	0,25
ГП№9	MX-600 13.08.2014г.	DRYSTAR AXYS ACFA 2015	0,5	0,5		0,5	1,5	
ГП№10	AlfaSt 2013г.	Аква,2014г.установка2 014	1	0,5		0,5	1	
ГП№11	AlfaSt аналоговый 2012г.	нет		0,5		0,5		0,75
ЦДБ	GE Alpha ST	AGFA CX-85	0,5	0,5		0,5	1,5	
г. Астана, р-н Есильский ТОО ММЦ "Мейірім"	Маммомат 3000 Nova 2003год	Carestream.Direct View Elite CR 2012г	0,5	0,5		0,5	1	

Налицо несоответствие количества оборудования и врачей, в связи, с чем необходима подготовка дополнительных кадров.

При оценке лучевых методов исследования молочных желез (маммографии, УЗИ, МРТ) является обязательным использование шкалы BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) американской коллегии радиологов[185]:

*Категория 0:* невозможно прийти к однозначному выводу, необходимо применение других методов лучевой диагностики. Эта категория используется при скрининговых обследованиях (таблица 6):

*Категория 1-* нормальные результаты маммографии.

*Категория 2* -доброкачественные изменения.

*Категория 3-* наиболее вероятно доброкачественное образование (98% вероятность доброкачественного процесса, контрольное обследование через 3-6 месяцев).

*Категория 4-* образование подозрительное на РМЖ, необходима морфологическая верификация.

*Категория 5-* практически достоверное злокачественное образование.

Таблица 6–Категория оценки BI-RADS и соответствующие им рекомендации

Категория BI-RADS	Рекомендации	Вероятность рака
0 - Требуется дополнительная визуализация	Лучевое дообследование: Мг, прицельное УЗИ	Не применимо
1 - отрицательная	Обычное наблюдение	0%
2 – доброкачественные изменения	Обычное наблюдение	0%
3 – вероятно доброкачественные изменения	Повторное обследование через короткий интервал времени (6 месяцев)	>0 и ≤2%
4 – подозрение на рак	Биопсия	>2% и <95%
5 – характерно для рака	Биопсия	≥95%
6 – подтвержденный биопсией рак	Хирургическое лечение, если показано	Не применимо

Основной целью создания системы BIRADS явилась унификация и стандартизация результатов обследования молочных желез. Такая стандартизированная терминология, понятна радиологам и клиницистам.

Применение шкалы обеспечивает преемственность оптимальных лечебно-диагностических мероприятий в случае динамического наблюдения пациентки у разных специалистов, разных ЛПУ или в разных странах.

В г.Астане, система BIRADS используется во всех заключениях скрининговой маммографии. Однако, для диагностической маммографии, и для дополнительных методов обследования, таких как УЗИ МЖ, система BIRADS используется далеко не во всех случаях, что оставляет простор для двояких толкований одного диагноза, разночтений и ухудшает преемственность диагностики.

По международным стандартам маммографические снимки каждой женщины оцениваются двумя независимыми специалистами, каждый из



которых, делает свое заключение. При несовпадении их мнений, снимки смотрит третий специалист и выносится окончательное заключение.

Интервал между скрининговыми обследованиями составляет 2 года.

В рамках данной работы мы проанализировали выявляемость РМЖ в зависимости от даты прохождения предыдущей маммографии за 2015-2016 гг. Самая высокая выявляемость РМЖ (таблица 7) зарегистрирована среди женщин, которые никогда не проходили МС, и среди тех, чье предыдущее исследование проводилось не ранее чем за 21 месяц до настоящего исследования. При сокращении интервала между обследованиями снижалась частота выявления РМЖ при скрининге. Таким образом мы пришли к выводу, что настоящий интервал скрининга в 24 месяца является оптимальным в условиях г.Астана, что находится в соответствии с мировыми стандартами[186].

Таблица 7- Зависимость выявляемости РМЖ от даты предыдущей маммографии

Предыдущая маммография	Число маммографий	Абсолютное число РМЖ	Выявляемость РМЖ на 1000 маммографий
Всего	53571	163	3,1
9-15 месяцев	3765	8	1,9
16-20 месяцев	10876	12	2,4
21-27 месяцев	13835	19	3,6
28+ месяцев	7767	25	3,5
Впервые	17328	99	3,7

### 3.2.2 Анализ индикаторов маммографического скрининга

В среднем охват женского населения Астаны маммографическим скринингом за исследуемый период составил 96,4% от запланированного количества (таблица 8). Необходимо отметить, что в прошлом 2016г. Этот показатель достиг 100% отметки, что говорит о хорошей организационной работе ПМСП.

Таблица 8 - Охват маммографическим скринингом женского населения г.Астаны

Год	План на год	Проведено маммографий женщинам целевой группы	
		абс. число	% к плану
2011	11174	10690	95,6
2012	10922	9910	90,7
2013	8537	8579	100,5
2014	9066	9069	100
2015	16521	15323	92,7
2016	16521	16522	100
Всего	72741	70093	96,4

У 19,9% женщин, прошедших скрининг, выявлены патологические изменения на маммограммах. Из них за исследуемый период 6277 (в среднем 9,7%) пациенток скрининга были направлены в СКДО ГОЦ с подозрением на узловое образование молочных желез, где им проводилось дополнительное обследование (recall rate). Это женщины с категориями BIRADSM3,М4,М5. Из них 681 женщине проведена биопсия (трепан биопсия или ТАБ) – 0,97% (biopsy rate) Остальные 10,2% женщин с категорией BIRADS M2 были направлены для прохождения УЗИ МЖ в городские поликлиники по месту жительства.

Рак молочной железы был выявлен у 3,3% женщин, направленных для дообследования в онкологическом диспансере. Таким образом, положительная прогностическая ценность (PPV for biopsy) биопсии составила  $209/681*100\%=30,6\%$ . У 20,5% диагностирована диффузная фиброзно-кистозная мастопатия различной степени тяжести, у 42,2% пациенток обнаружены жидкостные образования молочных желез (изолированные кисты, гематомы), у 34% выявлена другая узловатая патология (локальный фиброз молочной железы, фиброаденома, липома, фибролипома). Обнаружение доброкачественных заболеваний молочных желез с помощью скрининга также имеет большое значение, так как облегчает их своевременное лечение и профилактику РМЖ. Для этого женщин с обнаруженными доброкачественными заболеваниями молочной железы ставят на учет к маммологам.

Всего за шестилетний период проведения скрининга РМЖ в Астане было выявлено 209 случаев РМЖ. В 2011-2016 годах с помощью скрининга выявлено 5 больных с РМЖ *in situ* (2%), 23(11%) больных с Iа стадией РМЖ, 73(36%) с РМЖ Iб стадии, с II стадией обнаружено 69 человек(33%), С III стадией – 30(14%), с IV стадией – 9 (4%) (рисунок 24).

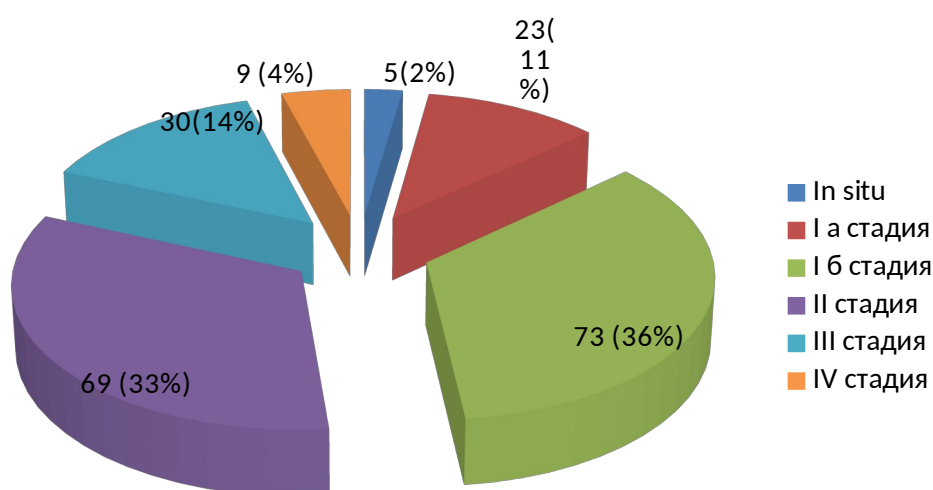


Рисунок 24- Распределение РМЖ, выявленного в ходе МС, по стадиям

42% всех выявленных по скринингу злокачественных новообразований были менее 1 см в диаметре, 58% составили более крупные опухоли более 1 см. (рисунок 25).

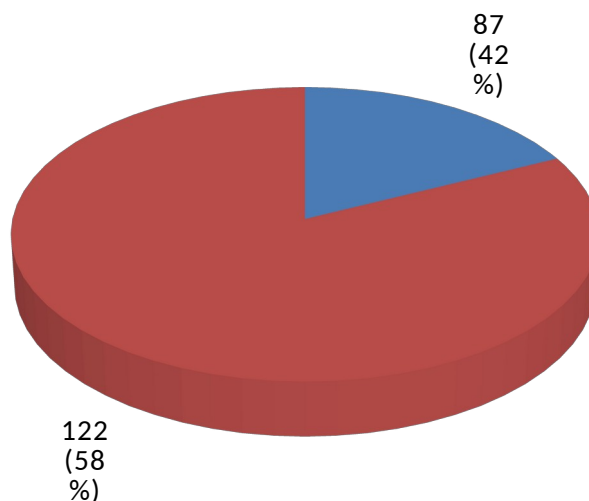


Рисунок 25- Распределение РМЖ, выявленного по скринингу, по размерам

Показатель выявляемости РМЖ при скрининге в г.Астане составил в среднем 3,0 на 1000 обследованных (таблица 9).

Таблица 9 - Важнейшие показатели МС в г.Астане за 6 лет

Год	Направлены на дообследование (категории ВІRADS 3, 4 и 5)		Верифицировано патоморфологически					Выявляемость от охвата (на 1000 маммографий)
			1-2 стадии		3-4 стадии		всего	
	абс	% от охвата	абс	%	абс	%		
2011	769	7,2	7	38,9	11	61,1	18	1,7
2012	719	7,3	28	80	7	20	35	3,5
2013	739	8,6	26	72,3	10	27,7	36	4,1
2014	2024	22,3	27	75	9	25	36	3,9
2015	1014	6,6	38	100	0	0	38	2,5
2016	1012	6,1	44	96	2	4	46	2,6
ВСЕГО	6277	9,7	170	77	39	23	209	3,0

Чувствительность скрининговой маммографии составила 92,3%, специфичность 61,4% (таблица 10).

Таблица 10- Диагностическая ценность маммографии в условиях скрининга в г.Астане

Показатель	Величина, %	95% доверительный интервал
Чувствительность	92,3	74,87-99,05
Специфичность	61,43	49,03-72,83
Позитивная прогностическая ценность	47,06	32,93-61,54
Негативная прогностическая ценность	95,56	84,85-99,46

Кроме того, нами проанализировано распределение выявленного по скринингу РМЖ по степени вовлеченности подмышечных лимфоузлов. Отмечается что 40% пациенток с РМЖ, выявленным в ходе скрининга, не имели метастазов в подмышечных лимфоузлах, 54(26%) имели микрометастазы, и у 72(34%) женщин метастазы в аксиллярных лимфоузлах были подтверждены патоморфологически (рисунок 26).

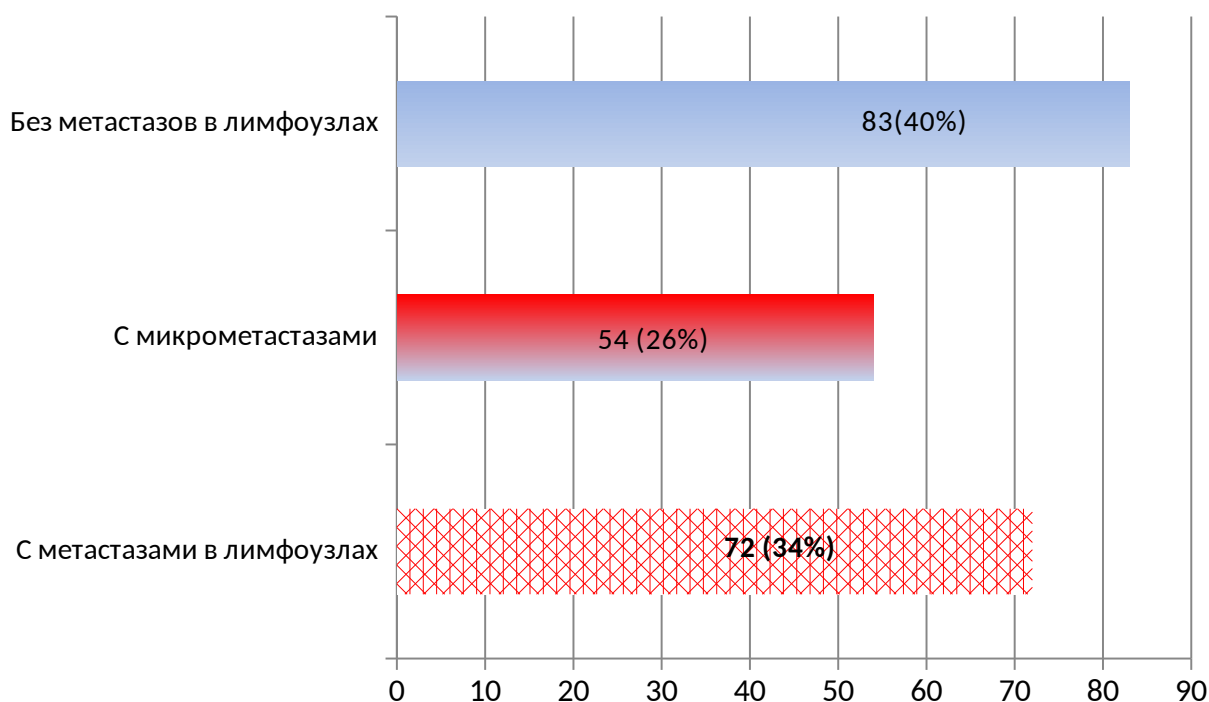


Рисунок 26- Распределение пациенток с РМЖ по степени вовлеченности лимфоузлов

Интервальные раки-опухоли, проявившие себя клинически в интервале между скрининговыми маммографиями- были учтены вручную, в тесном сотрудничестве с онкомаммологами ГОЦ за период 2015-2016гг. В 2015 и 2016году зарегистрировано по 2 случая интервальных раков в г.Астане. Повторный анализ скрининговых маммограмм доказал, что данные

новообразования являются истинными интервальными РМЖ, т.е. они не могли быть выявлены или заподозрены при предыдущем раунде скрининга.

Отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты гипердиагностики РМЖ и количества пропущенных образований на этапе первой читки. В 2016г. всего в 1,2% маммограмм категория BIRADS изменена в сторону уменьшения врачами-рентгенологами СКДО по сравнению с 2,5% в 2015г. За 2016 г. 2% образований не были визуализированы врачами ПМСП, и были выявлены лишь на этапе «второй читки» по сравнению с 2,6% в 2015 г. Однако необходимо отметить тенденцию увеличения количества маммограмм, выполненных с техническими погрешностями, или вовсе нечитабельных снимков, что существенно затрудняет визуальную диагностику. В 2016г. 2% маммограмм были технически нечитабельны, против 2,4% в 2015г.

В нижеприведенной таблице 11 представлены индикаторы качества проведения маммографического скрининга, которые были оценены в данной работе. Во второй графе представлен мировой стандарт качества, в третьем столбце данные скрининговой программы г.Астана.

Таблица 11 - Важнейшие индикаторы качества МС

Индикатор	Стандарт качества, %	Показатели г.Астана, %
Выявляемость из категории BIRADS 4	от 2 до 94	11
Выявляемость из категории BIRADS 5	>95	100
Интервальные раки	<30	5,2
Охват женщин скринингового возраста	>75	39
Доля инвазивного РМЖ	<90	98
Доля DCIS (in situ)	>10	2
РМЖ без метастазов в лимфоузлы	>75	40
Доля РМЖ, в стадии I	>75	50
Доброкачественные образования/ЗНО (при биопсии)	≤1:1	5:1
Выявляемость РМЖ	Выше 3,0 на 1000 маммографий	2,6 на 1000 маммографий

### 3.3 Лучевые методы исследования

### 3.3.1 Результаты исследования с помощью маммографии

Всего 109 пациенток скрининговой программы были обследованы с помощью цифрового маммографа в СКДО ГОЦ. Всем женщинам проводилась биопсия образования молочной железы с последующим гистологическим исследованием. По результатам гистологического заключения все пациентки были разделены на две группы: с ЗНО и с доброкачественной патологией.

Большинству пациенток 49 (45%) была выставлена категория BIRADS M3, 45 (41%) категория BIRADS M4, 14 женщинам (13%) категория BIRADS M5, и у одной патологии на маммографии не обнаружено (рисунок 27, таблица 12).

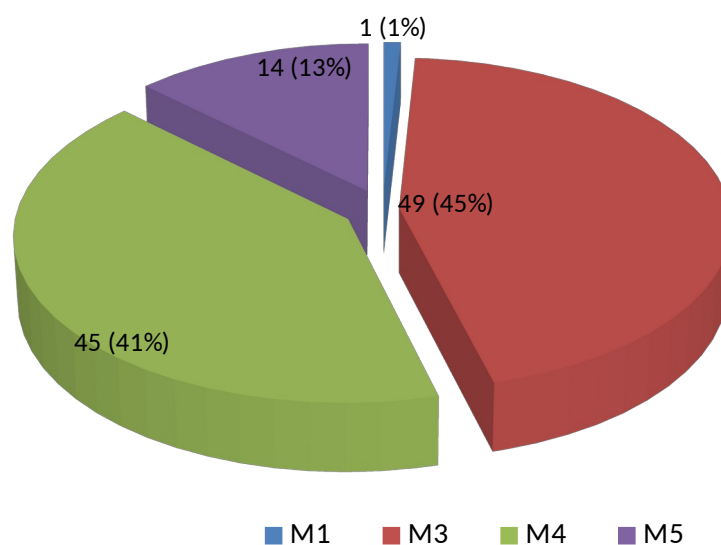


Рисунок 27- Распределение по категориям BIRADS на МГ

Таблица 12- Распределение пациенток по категориям BIRADS на МГ

Значения	Частота	%
M1	1	0,9
M3	49	45
M4	45	41,3
M5	14	12,8

По типу найденной патологии пациентки расположились следующим образом: у 78(72%) диагностировано узловое образование, у 30(27%)- локальный фиброз молочной железы, и у 1 патологии не выявлена (рисунок 28, таблица 13).

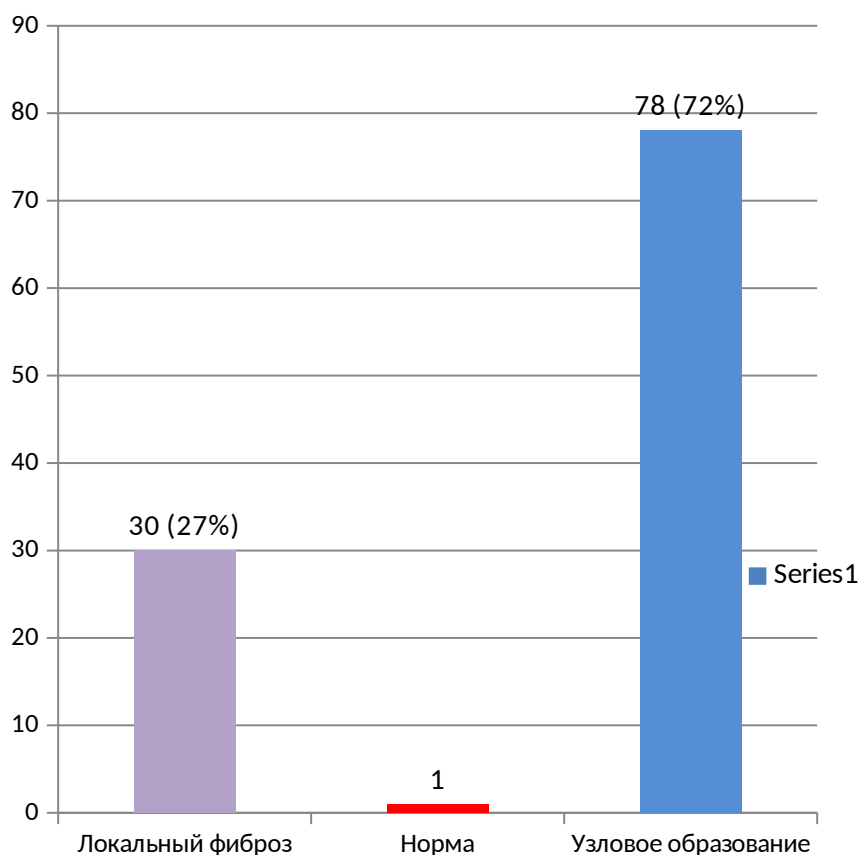


Рисунок 28- Распределение пациенток по типу патологии на МГ

Таблица 13 - Распределение пациенток по типам найденной на МГ патологии

Значения	Частота	%
Локальный фиброз	30	27,5
Норма	1	0,9
Узловое образование	78	71,6

Средний размер образования на маммографии составил 1,3см (таблица 14).

Таблица 14 - Размеры образования на МГ, УЗИ

Показатель	Значение критерия <i>W</i>	Уровень значимости <i>p</i>	Медиана	25-75% квантили
Маммография размеры образования	0,91	<0,001	1,3	1,1;1,72
УЗИ размеры образования	0,9	<0,001	1,2	0,9;1,5

Связи качественных номинальных признаков не могут быть проанализированы с помощью корреляционного анализа. Для этого использовалось построение таблиц сопряженности, связи оценивались с

помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат. При наличии в таблице хотя бы одной частоты, равной 5 или менее – использовался критерий Фишера, в остальных случаях – критерий хи-квадрат. Хи-квадрат с поправкой Йетса использовался при наличии в таблице хотя бы одной частоты, большей 5, но меньшей 10. В данной выборке номинальным был только признак пола.

В результатах для каждой пары приводится уровень значимости  $p$  для критерия. Если  $p < 0,05$  – связь между показателями статистически значима. Связи, найденные этим методом нельзя оценить по силе и направлению, как в случае с корреляцией. Уровень  $p < 0,05$  говорит о том, что связь в принципе есть.

С помощью таблиц сопряженности, критерия хи и точного критерия Фишера были найдены статистически значимые взаимосвязи качественных номинальных и порядковых (бинарных) показателей:

Существовала статистически значимая взаимосвязь между типом образования на маммографии и типом образования на УЗИ (таблица 15) При обнаружении узлового образования на маммографии в 84,3% диагноз узлового образования подтверждался на УЗИ МЖ.

Таблица 15 - Маммография тип образования – УЗИ тип образования

Тип образования на маммографии	Тип образования на УЗИ		
	внутрипротоковое, %	локальный фиброз, %	узловое, %
Локальный фиброз	0 (0 чел.)	54,1 (20 чел.)	14,3 (10 чел.)
Норма	0 (0 чел.)	0 (0 чел.)	1,4 (1 чел.)
Узловое	100 (2 чел.)	45,9 (17 чел.)	84,3 (59 чел.)

Точный критерий Фишера,  $p < 0,001$ .

Для анализа показателей-предикторов злокачественности при маммографии использовалась однофакторная логистическая регрессия. Были найдены следующие статистически значимые предикторы злокачественности.

1. Сгруппированные микрокальцинаты.

Значение критерия Хи-квадрат = 136,636. Точное значение уровня  $p$  для модели = 0,0008009.

Уравнение регрессии:

Исход =  $\exp(-0,30368 + 1,48234 * \text{Сгруппированные\_микрокальцинаты}) / (1 + \exp(-0,30368 + 1,48234 * \text{Сгруппированные\_микрокальцинаты}))$ .

Отношение шансов (OR) = 4,40323, 95% CI для OR: 1,82016-11,62305.



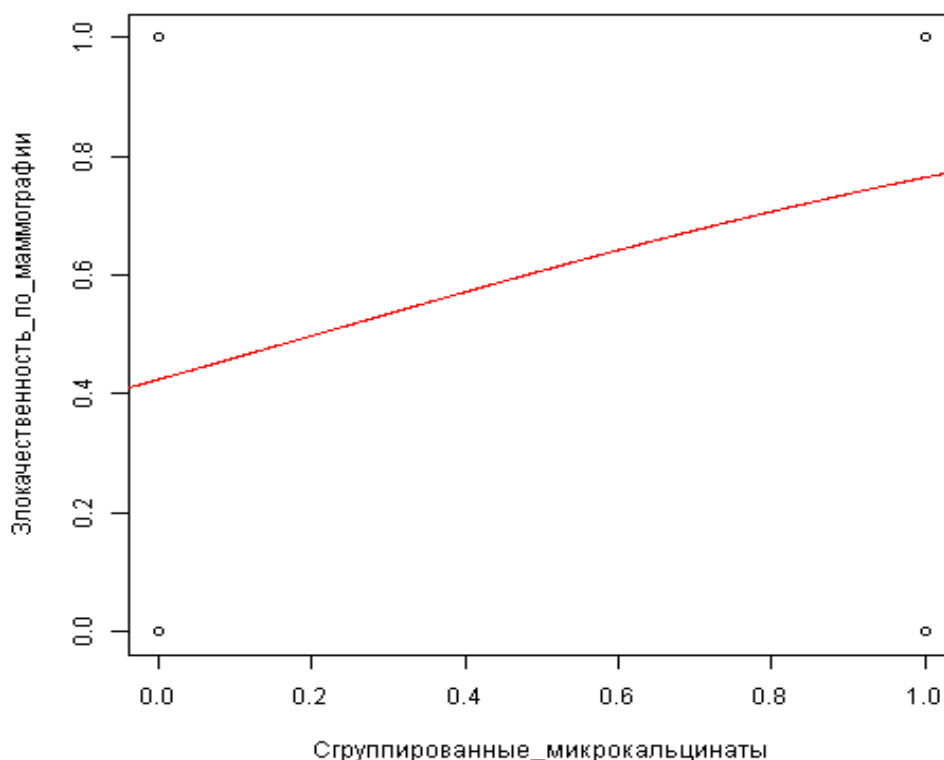


Рисунок 29- Зависимость исхода от значения показателя «Сгруппированные\_микрокальцинаты»

Как видно из рисунка 29, наличие сгруппированных микрокальцинатов увеличивает вероятность исхода. Чувствительность (Se) модели = 45,61%, специфичность (Spe) = 84%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,59.

*Клинический случай №1*

Пациентка С., 52 лет, направлена на дообследование в СКДО ГОЦ после прохождения скрининга в одной из городских поликлиник.

На представленной маммограмме в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется участок сгруппированных микрокальцинатов размерами 1,2\*1,8 см (рисунок 30). Микрокальцинаты неправильной формы, множественные. BIRADSM4. Пациентке рекомендовано проведение УЗИ МЖ в режиме «MicroPure». На рисунке 31 отчетливо визуализируются сверкающие микрокальцинаты на синем фоне. Решено произвести трепанобиопсию под стереотаксическим контролем. Выполнена стереотаксическая трепанобиопсия. На рисунке 32 видно положение иглы во время процедуры, крестиком отмечены места взятия столбиков ткани. Гистологически верифицирована инфильтрирующая карцинома молочной железы, умеренно дифференцированная.

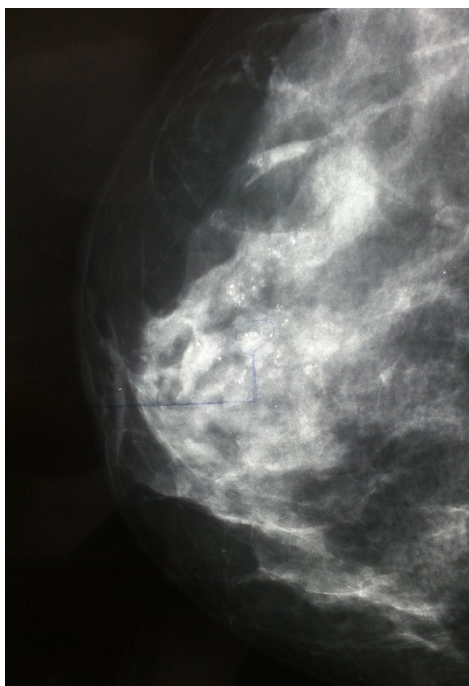


Рисунок 30 - Маммография правой молочной железы



Рисунок 31- УЗИ в режиме «MicroPure»

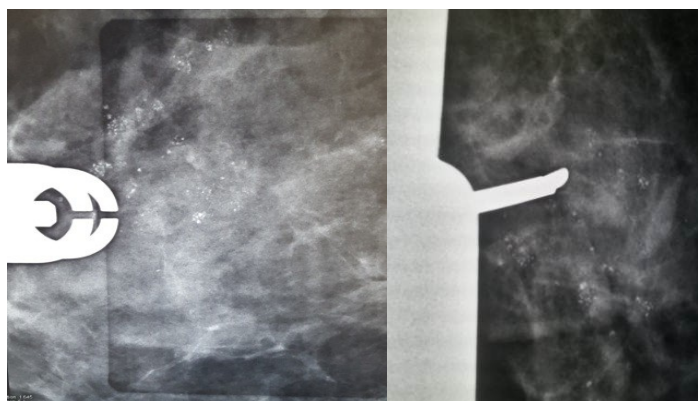


Рисунок 32- Проведение стереотаксической трепанобиопсии

### Клинический случай №2

Пациентка М., 58 лет, направлена в СКДО ГОЦ после прохождения скрининга в одной из городских поликлиник.

На представленной маммограмме (рисунок 33) в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется участок сгруппированных микрокальцинатов размерами 1,7\*2,2 см. Микрокальцинаты неправильной формы, множественные. BIRADSM4. Пациентке рекомендовано проведение УЗИ МЖ в режиме «MicroPure». На следующем рисунке 34 отчетливо визуализируется несколько сверкающих микрокальцинатов на синем фоне. В связи с недостаточной четкой визуализацией микрокальцинатов на УЗИ решено произвести трепанобиопсию под стереотаксическим контролем. Выполнена стереотаксическая трепанобиопсия. На рисунке 35 видно положение иглы во время процедуры, крестиком отмечены места взятия столбиков ткани. Получено 4 столбика ткани. Гистологическое заключение: атипическая гиперплазия молочной железы. Обсуждена на консилиуме, решено произвести открытую биопсию с предоперационной маркировкой участка сгруппированных микрокальцинатов локализационной иглой под контролем маммографии (рисунок 36) Проведена маммография операционного материала для уточнения наличия микрокальцинатов в удаленном секторе (рисунок 37). Гистологически верифицирована протоковая карцинома молочной железы *in situ*.

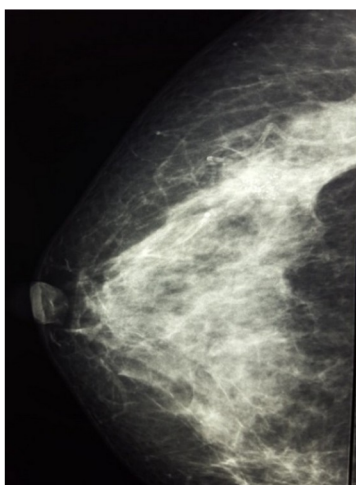


Рисунок 33 - Маммография правой молочной железы

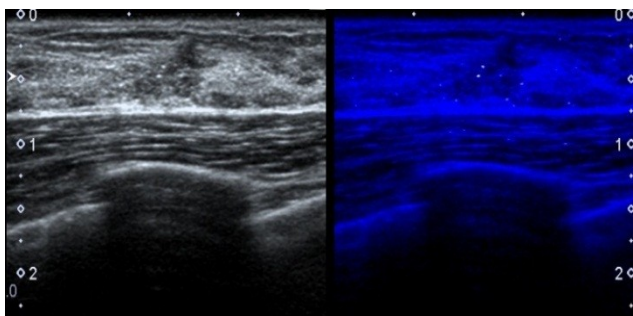


Рисунок 34- УЗИ в режиме «MicroPure»

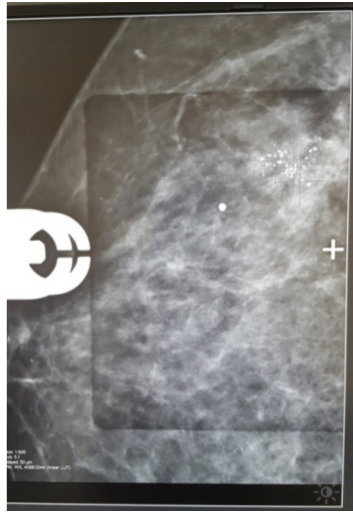


Рисунок 35- Стереотаксическая трепанобиопсия молочной железы

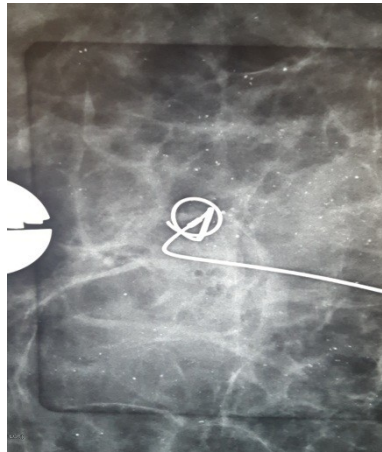


Рисунок 36- Установка локализационной иглы под контролем маммографии

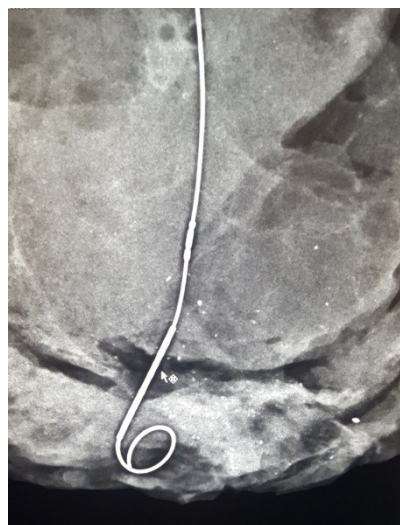


Рисунок 37- Маммография операционного материала

### 3.3.2 Результаты исследования с помощью УЗИ МЖ в В-режиме

Все 109 пациенток скрининговой программы прошли УЗИ МЖ в режиме серой шкалы в СКДО ГОЦ. Большинству пациенток 50 (46%) была выставлена категория BIRADS U3, 35 (32%) категория BIRADS U4, 9 женщинам (8%) категория BIRADS U5, и у 15 женщин (14%) диагностированы доброкачественные изменения BIRADS U2 (рисунок 38, таблица 16).

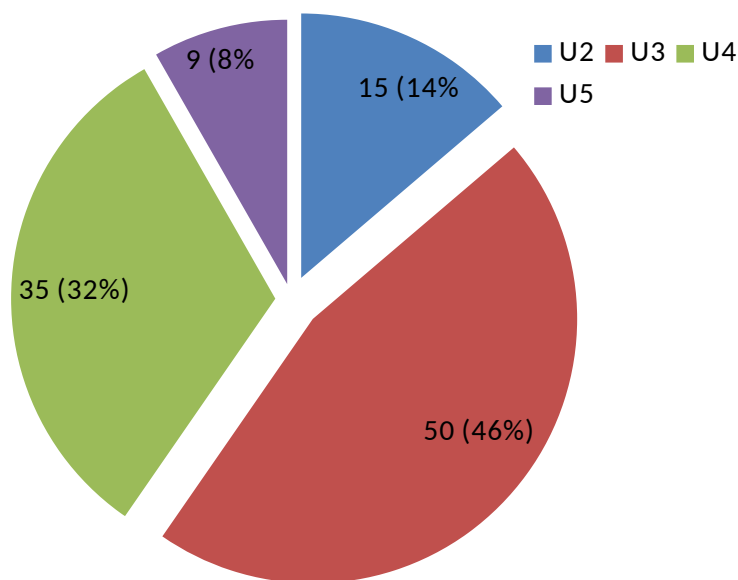


Рисунок 38- Распределение по категориям BIRADS на УЗИ

Таблица 16 - Распределение по категориям BIRADS на УЗИ

Значения	Частота	%
U2	15	13,8
U3	50	45,8
U4	35	32,1
U5	9	8,3

По типу найденной патологии пациентки расположились следующим образом: у 70(64%) диагностировано узловое образование, у 37(34%) - локальный фиброз молочной железы, и у 2 внутрипротоковое образование молочной железы (рисунок 39, таблица 17).

Таблица 17 - Распределение пациенток по типу патологии на УЗИ

Значения	Частота	%
Внутрипротоковое образование	2	1,8
Локальный фиброз	37	34
Узловое образование	70	64,2

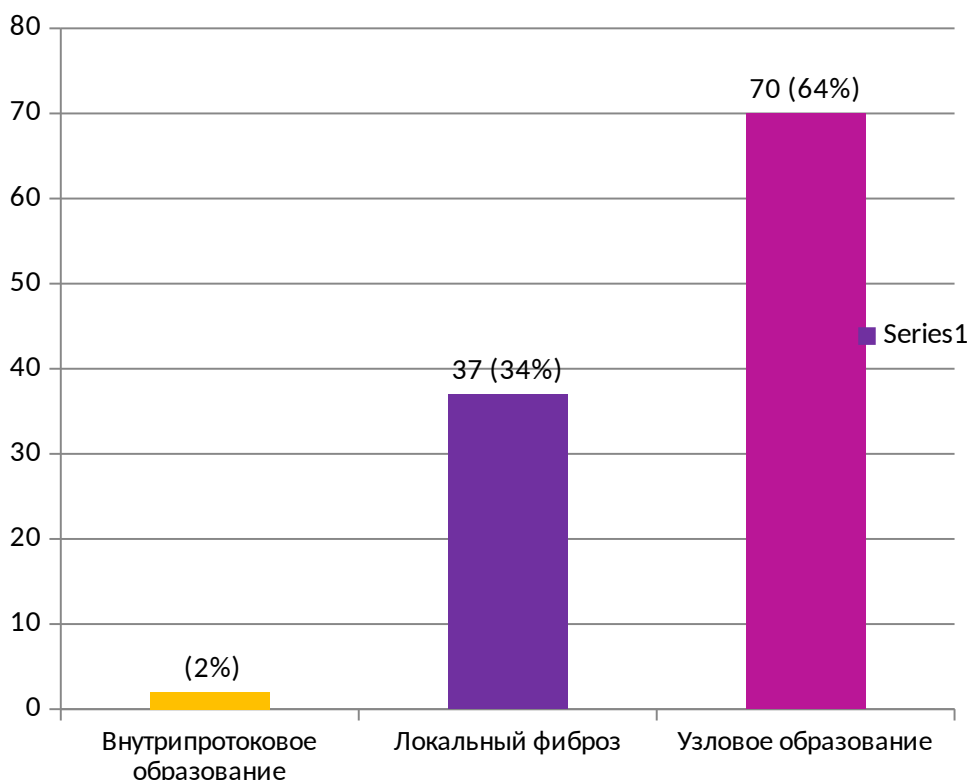


Рисунок 39- Распределение пациенток по типу патологии на УЗИ

Средний размер образования на маммографии составил 1,2см (таблица 11).

Вертикальная ориентация образования встречалась у 30,3% пациенток, у 69,7% горизонтальная ориентация (таблица 18).

Таблица 18 - Ориентация образований на УЗИ

Значения	Частота	%
Вертикальная	33	30,3
Горизонтальная	76	69,7

Гипоэхогенная эхоструктура опухоли превалировала среди пациенток- у 73 (67%) (таблица 19).

Таблица 19 - Структура опухоли на УЗИ

Значения	Частота	%
Гиперэхогенная	23	21,1
Гипоэхогенная	73	67
Изоэхогенная	13	11,9

У 56,9% женщин в данной подгруппе контуры образования были четкими, в то время как у остальных 43,1% на УЗИ визуализировались нечеткие контуры (таблица 20).

Таблица 20 - Контуры опухоли на УЗИ

Значения	Частота	%
Нечеткие	47	43,1
Четкие	62	56,9

Далее с помощью таблицы 21 сопряженности найдены следующие статистически значимые взаимосвязи:

При выявлении узлового образования на УЗИ МЖ существовала вероятность 81,2% что данное образование является злокачественным. Точный критерий Фишера,  $p = 0,015$ .

Таблица 21 - Взаимосвязь между типом образования и гистологией опухоли

Тип образования на УЗИ	Гистология опухоли	
	доброкачественная	злокачественная
Внутрипротоковое	1,3% (1 чел.)	3,1% (1 чел.)
Локальный фиброз	41,6% (32 чел.)	15,6% (5 чел.)
Узловое	57,1% (44 чел.)	81,2% (26 чел.)

В случае если образование на УЗИ имело гипоэхогенную структуру, вероятность наличия ЗНО составляло 84,4% (таблица 22). Точный критерий Фишера,  $p = 0,005$ .

Таблица 22- Взаимосвязь между гистологией опухоли и эхоструктурой опухоли на УЗИ

Эхоструктура опухоли на УЗИ	Гистология опухоли	
	доброкачественная	злокачественная
Гиперэхогенная	28,6% (22 чел.)	3,1% (1 чел.)
Гипоэхогенная	59,7% (46 чел.)	84,4% (27 чел.)
Изоэхогенная	11,7% (9 чел.)	12,5% (4 чел.)

При горизонтальной ориентации образования на УЗИ более вероятным (89,6%) был диагноз доброкачественных изменений, при вертикальной- злокачественных (78,1%) (таблица 23) Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса,  $p < 0,001$ .

Таблица 23 - Взаимосвязь между гистологией опухоли и ориентацией опухоли

Ориентация	Гистология опухоли	
	доброкачественная	злокачественная
Вертикальная	10,4% (8 чел.)	78,1% (25 чел.)

Горизонтальная	89,6% (69 чел.)	21,9% (7 чел.)
----------------	-----------------	----------------

Нечеткие контуры опухоли встречались в 65,6% случаях РМЖ. Критерий  $\chi^2$ ,  $p = 0,004$ . (таблица 24).

Таблица 24 - Взаимосвязь между гистологией опухоли и контурами образования

Контуры	Гистология опухоли	
	доброкачественная	злокачественная
Нечеткие	33,8% (26 чел.)	65,6% (21 чел.)
Четкие	66,2% (51 чел.)	34,4% (11 чел.)

С помощью критерия Спирмена были найдены статистически значимые корреляции количественных и качественных порядковых показателей:

Найдена положительная корреляция средней силы между категорией BIRADS на УЗИ и категорией BIRADS на маммографии. Коэффициент корреляции  $r = 0,41$ , уровень значимости  $p = 0,95\%$  CI = (0,24;0,56).

Большему значению показателя BIRADS на УЗИ соответствует большее значение показателя BIRADS на маммографии (рисунок40).

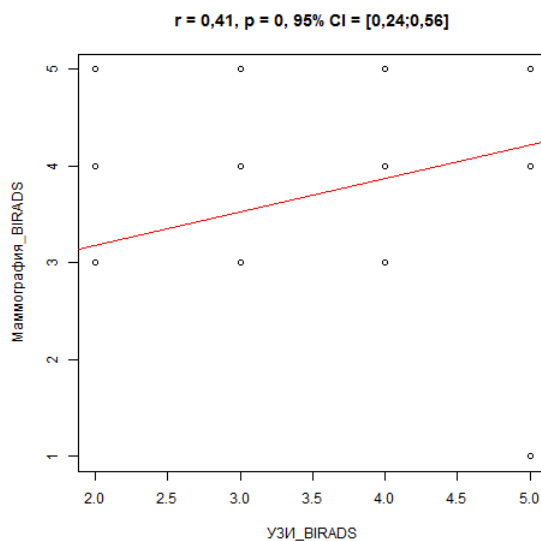


Рисунок40 - Корреляция между категорией BIRADS на УЗИ и категорией BIRADS на маммографии

Найдена положительная корреляция средней силы между гистологией опухоли и категорией BIRADS на УЗИ.

Коэффициент корреляции  $r = 0,58$ , уровень значимости  $p = 0,95\%$  CI = (0,44;0,69).

Категория BIRADS на УЗИ увеличивается с уменьшением степени дифференцировки опухоли (значения показателя «гистология опухоли» соответствуют: 1- доброкачественное образование, 2- ЗНО высокой степени



дифференцировки, 3- ЗНО средней степени дифференцировки, 4- ЗНО низкой степени дифференцировки, 5- недифференцированные опухоли) (рисунок 41).

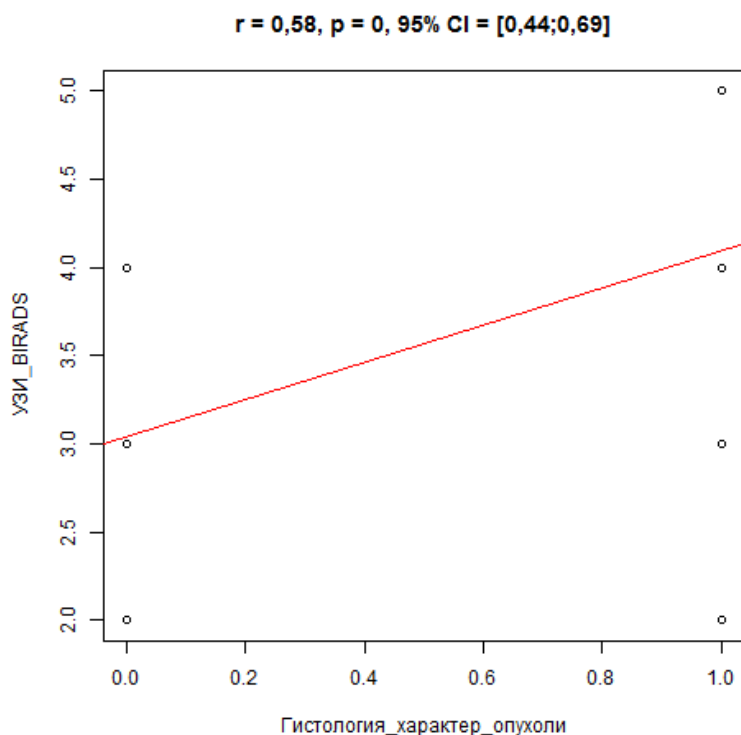


Рисунок 41 - Корреляция между гистологией опухоли и категорией BIRADS на УЗИ

Для анализа показателей-предикторов злокачественности при УЗИ использовалась однофакторная логистическая регрессия.

Для этого анализа показатели контуров, ориентации и эхоструктуры кодировались следующим образом:

1. Вертикальная ориентация – «0», горизонтальная ориентация – «1».
2. Нечеткие контуры – «0», четкие контуры – «1».
3. Гипоэхогенная структура – «1», изоэхогенная – «2», гиперэхогенная – «3».

Были найдены следующие предикторы:

1. Эхоструктура.

Значение критерия Хи-квадрат = 137,06. Точное значение уровня  $p$  для модели = 0,0043129.

Уравнение регрессии:

Исход =  $\exp(0,69602 - 0,75185 \cdot \text{Эхоструктура}) / (1 + \exp(0,69602 - 0,75185 \cdot \text{Эхоструктура}))$ .

Отношение шансов (OR) = 0,4715, 95% CI для OR: 0,2573-0,79831 (рисунок 41).

Как видно из рисунка 42, гиперэхогенная эхоструктура уменьшает вероятность исхода и, наоборот, гипоэхогенная эхоструктура увеличивает вероятность исхода.

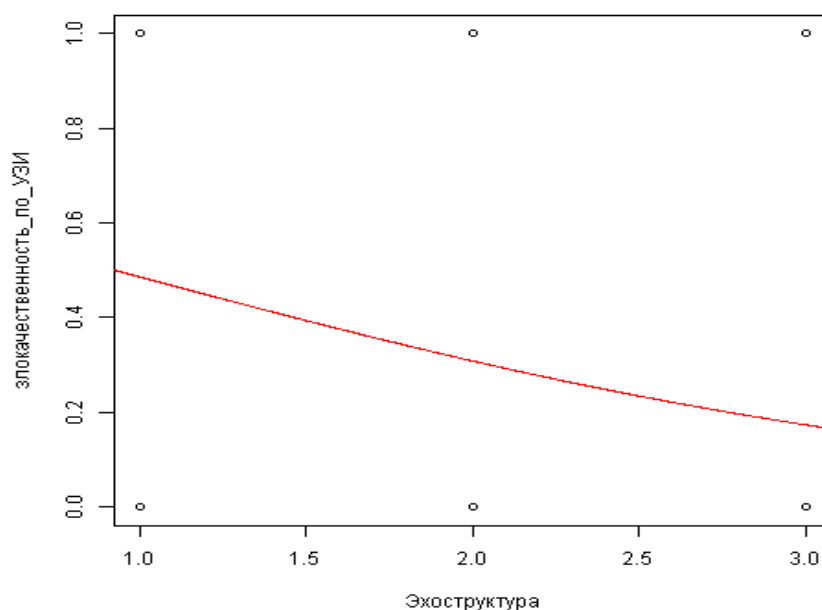


Рисунок 42- Зависимость исхода от значения показателя "Эхоструктуры"

Чувствительность (Se) модели = 93,02%, специфичность (Spe) = 30,77%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,24.

2. Ориентация.

Значение критерия Хи-квадрат = 105,965. Значение уровня  $p$  для модели < 0,0000001.

Уравнение регрессии:

Исход =  $\frac{\exp(1,6864 - 3,00815 \cdot \text{Ориентация})}{1 + \exp(1,6864 - 3,00815 \cdot \text{Ориентация})}$ .

Отношение шансов (OR) = 0,04938, 95% CI для OR: 0,01478-0,13838.

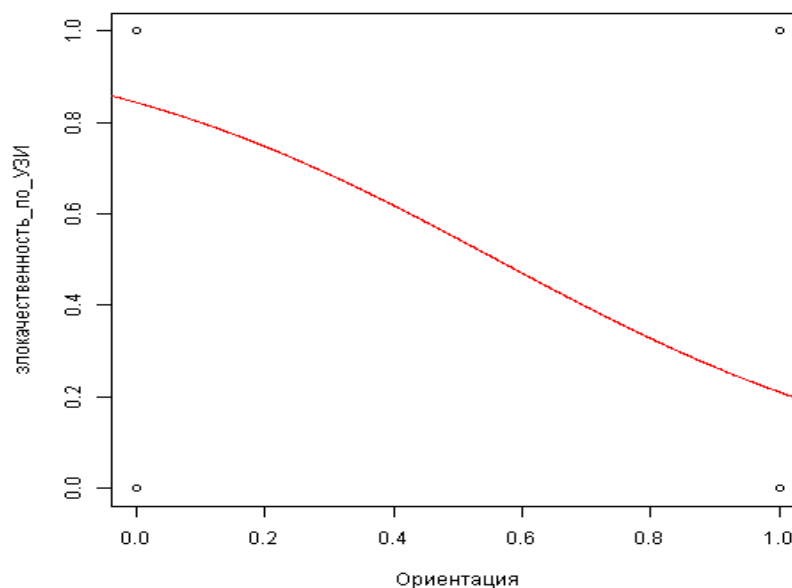


Рисунок 43- Зависимость исхода от значения показателя «Ориентация»

Как видно из рисунка 43, горизонтальная ориентация уменьшает вероятность исхода и, наоборот, вертикальная ориентация увеличивает вероятность исхода. Чувствительность (Se) модели = 62,79%, специфичность (Spe) = 92,31%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,53.

### 3. Контурь.

Значение критерия Хи-квадрат = 126,838. Точное значение уровня  $p$  для модели = 0,0000182.

Уравнение регрессии:

Исход =  $\exp(0,53408 - 1,76623 \cdot \text{Контурь}) / (1 + \exp(0,53408 - 1,76623 \cdot \text{Контурь}))$ .

Отношение шансов (OR) = 0,17098, 95% CI для OR: 0,0715-0,38966.

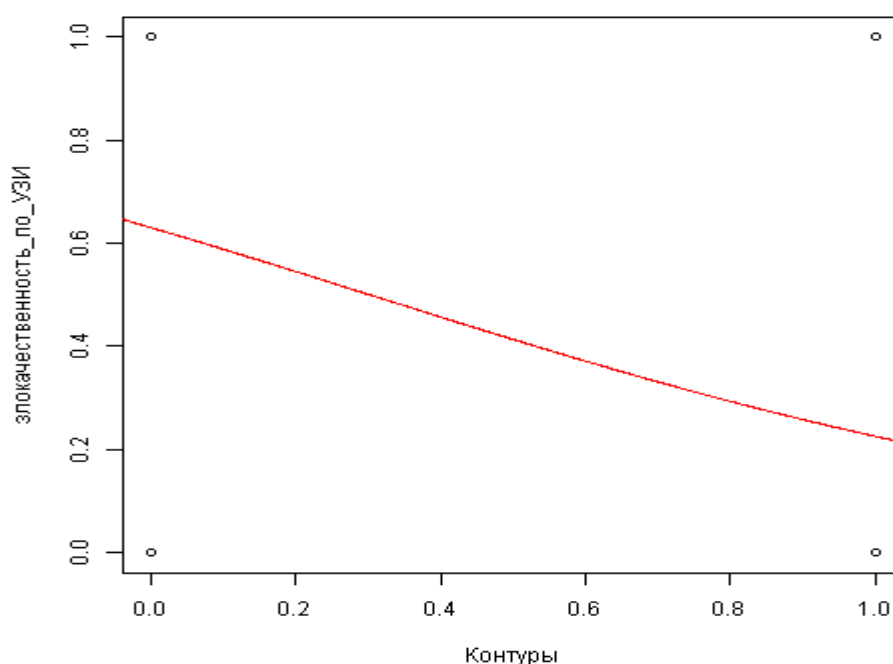


Рисунок 44- Зависимость исхода от значения показателя "Контурь"

Как видно из рисунка 44, четкие контурь уменьшают вероятность исхода и, наоборот, нечеткие контурь увеличивает вероятность исхода. Чувствительность (Se) модели = 67,44%, специфичность (Spe) = 73,85%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,43.

Для сравнения предикторов или методов между собой можно использовать площадь под кривой – AUC (Area Under Curve). Она характеризует общую прогностическую ценность модели. В данном примере площадь для модели эхоструктуры как предиктора злокачественности по УЗИ равна 62,1%. Можно заключить, что по общей диагностической значимости эхоструктура как предиктор злокачественности по УЗИ находится на 3-м месте среди всех исследуемых методов. На первом – ориентация с AUC 77,5%, на втором – контурь с AUC 70,6%.

Чувствительность и специфичность были рассчитаны с помощью ROC-кривой. На графике ROC-кривой по оси Y расположена чувствительность, по оси X – 100%-специфичность. Кривая отображена красным цветом, точка отсечения со значениями чувствительности и специфичности – черным цветом на кривой.

Чувствительность (Se) метода УЗИ = 83,87%, специфичность (Spe) = 77,92%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5 (рисунок 45).

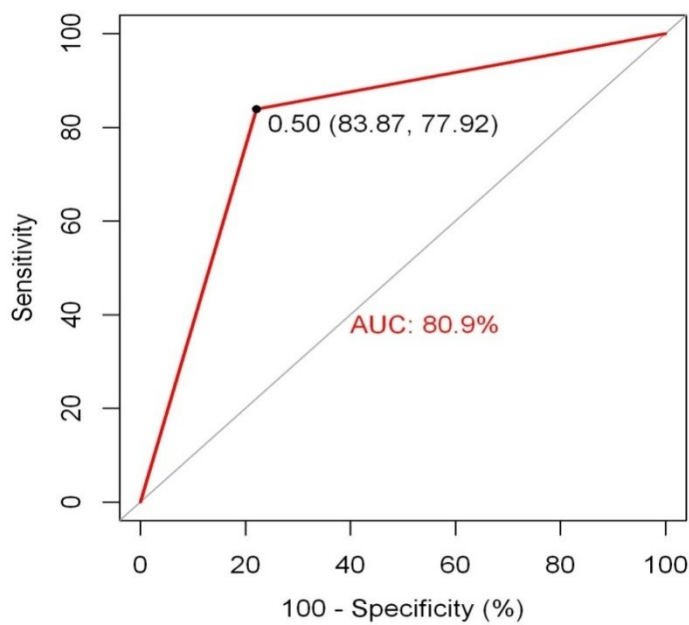


Рисунок 45- Чувствительность и специфичность метода УЗИ

### Клинический случай №3

Пациентка П., 56 лет, направлена на дообследование в СКДО ГОЦ после прохождения скрининга в одной из городских поликлиник. На УЗИ МЖ в В-режиме в центральном квадранте за соском лоцируется анэхогенное образование овальной формы, с внутрикистозным разрастанием (рисунок 46).



Рисунок 46- УЗИ МЖ

Проведена ТАБ образования с захватом внутрикистозного солидного компонента, жидкость аспирирована не полностью. Гистологически верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома молочной железы.

#### *Клинический случай №4*

Пациентка У., 54 лет направлена на дообследование в СКДО ГОЦ после прохождения скрининга в одной из городских поликлиник. На маммографии в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы определяется тень средней интенсивности, округлой формы с четким ровным контуром, размерами 18\*13 мм (рисунок 47). Заключение: Узловое образование правой молочной железы (фиброаденома). BIRADS M3 (впервые выявленное). Пациентка направлена на УЗИ МЖ. На УЗИ МЖ в В-режиме в центральном квадранте за соском лоцируется гипоэхогенное горизонтально ориентированное образование овальной формы, с четким ровным контуром размерами 15,5\*8,8 см (рисунок 48). Около него лоцируется гипоэхогенное образование неправильно округлой формы, с нечетким неровным контуром, неоднородной структуры размерами 1,5\*1,16 см (рисунок 49). Расценено как BIRADS U5. По результатам соноэластографии образование отнесено к категории 5 по шкале Tsukuba score, КД=43,25 (рисунок 50). На УЗИ в режиме «MicroPure» в структуре второго образования лоцируются единичные микрокальцинаты (рисунок 51). Проведена трепанобиопсия второго образования под УЗ-контролем. Верифицирована инфильтрирующая карцинома молочной железы, низкой степени дифференцировки.

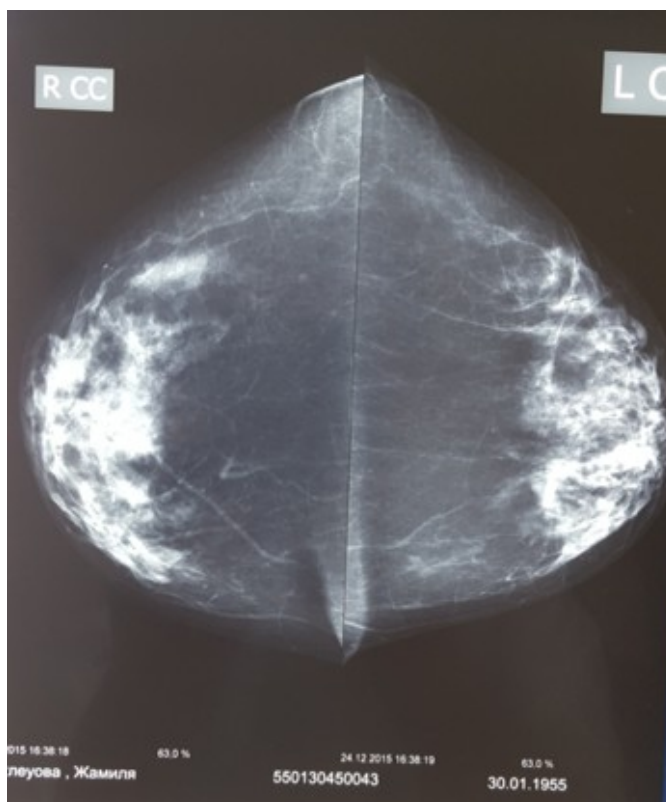


Рисунок 47- Маммография

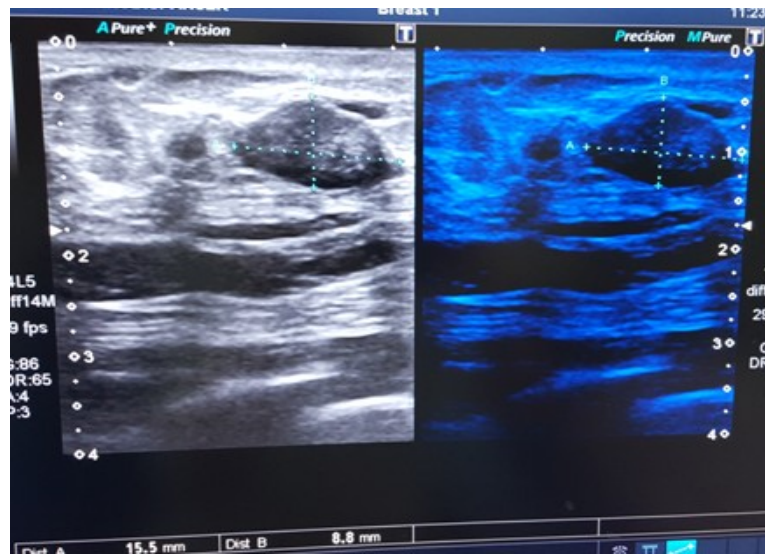


Рисунок 48 - УЗИ первого образования в В-режиме и режиме «MicroPure»



Рисунок 49- УЗИ МЖ в В-режиме

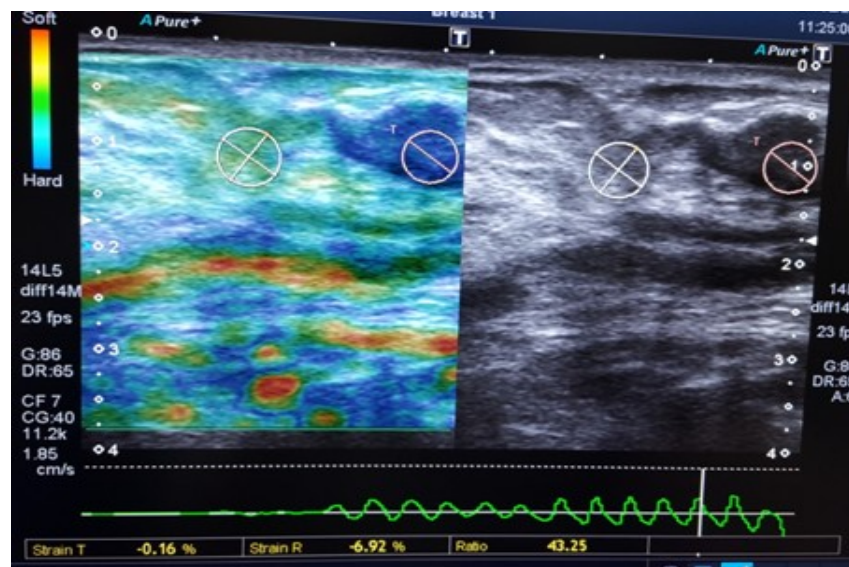


Рисунок 50- СЭГ второго образования

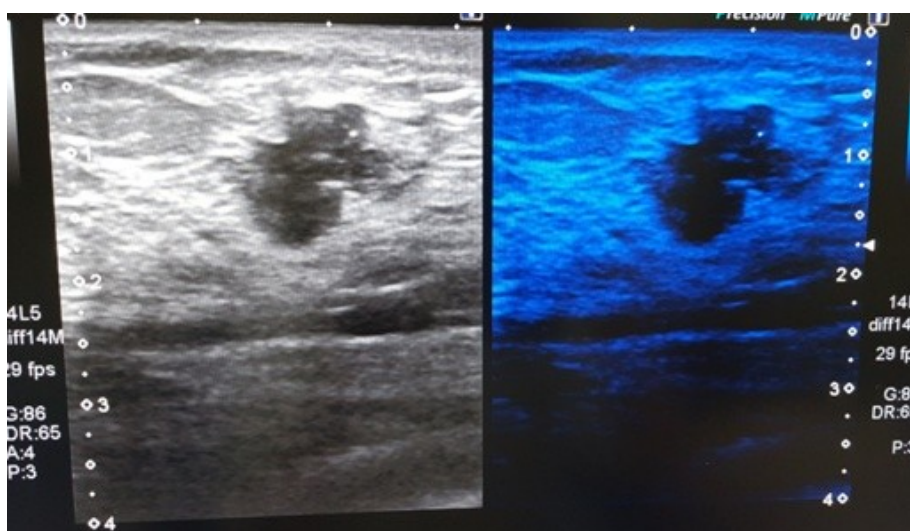


Рисунок 51- УЗИ в режиме «MicroPure» второго образования

### 3.3.3 Результаты исследования с помощью компрессионной эластографии

Соноэластография проводилась пациенткам с подтвержденным на серошкальном УЗИ МЖ узловым образованием молочной железы. При этом нами оценивались и регистрировались два количественных параметра: коэффициент деформации (КД, strain ratio) и тип эластограммы по шкале Тсукуба (шкала со значениями от 1 до 5).

Большинство пациенток- 37 (33,9%)- входили в 3 группу по шкале Tsukuba score, 33 пациентки в группу 2(30,3%), 24(22%) женщины в 4 группу, 5(4,6%) и 10(9,2%) пациенток в 1 и 5 группы соответственно (таблица 25).

Таблица 25 - Распределение пациенток по шкале Tsukubascore на СЭГ

Значения	Частота	%
1 - доброкачественная	5	4,6
2 - доброкачественная	33	30,3
3 - больше данных за доброкачественную	37	33,9
4 - злокачественная	24	22
5 - злокачественная	10	9,2

*С помощью корреляционного анализа найдены следующие значимые корреляции*

Найдена положительная корреляция средней силы между категорией BIRADS на маммографии и шкалой Tsukuba score и значением КД на СЭГ. Большему значению показателя «Tsukuba score» и «КД при СЭГ» соответствует большее значение показателя «Маммография BIRADS». Коэффициент корреляции  $r = 0,5$ , уровень значимости  $p = 0$ , 95% CI = (0,34;0,63) для первой пары показателей (рисунок 52), и коэффициент корреляции  $r = 0,48$ , уровень

значимости  $p = 0$ , 95% CI = (0,32;0,61) для второй пары показателей (рисунок 53).

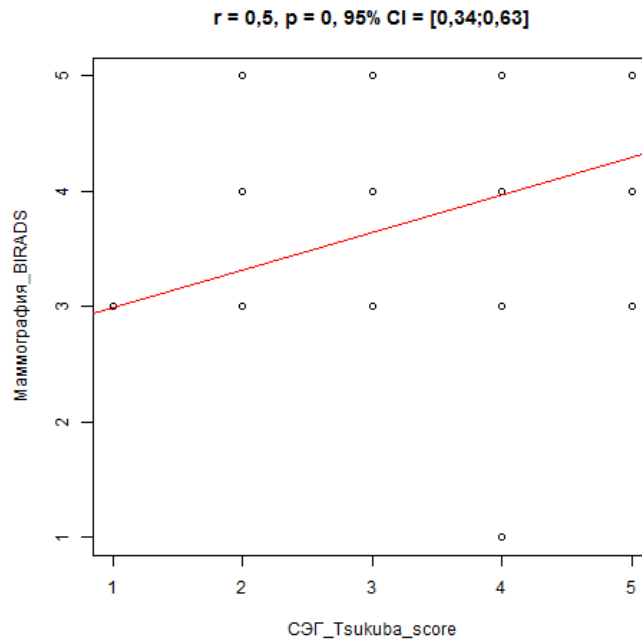


Рисунок 52 - Корреляция между категорией BIRADS на маммографии и шкалой Tsukuba score

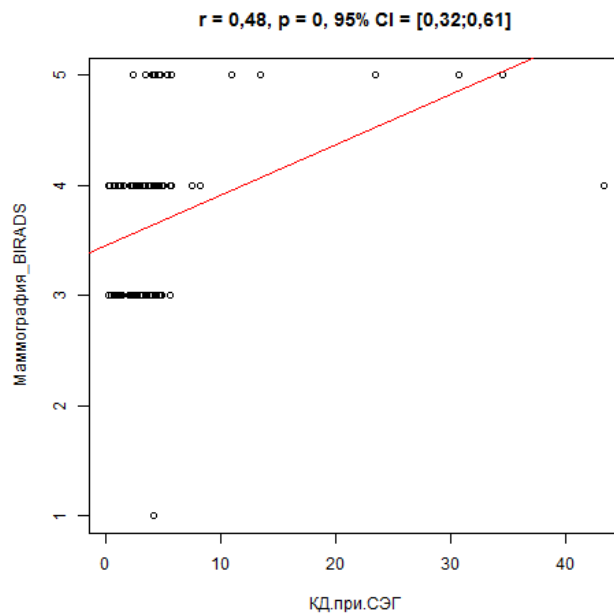


Рисунок 53- Корреляция между категорией BIRADS на маммографии и значением КД на СЭГ

Найдена положительная корреляция средней силы между КД на СЭГ и наличием сгруппированных микрокальцинатов в опухоли. Коэффициент



корреляции  $r = 0,28$ , уровень значимости  $p = 0,004$ , 95% CI = (0,09;0,44) (рисунок 54).

Чем больше КД, тем выше вероятность визуализации микрокальцинатов в данной опухоли.

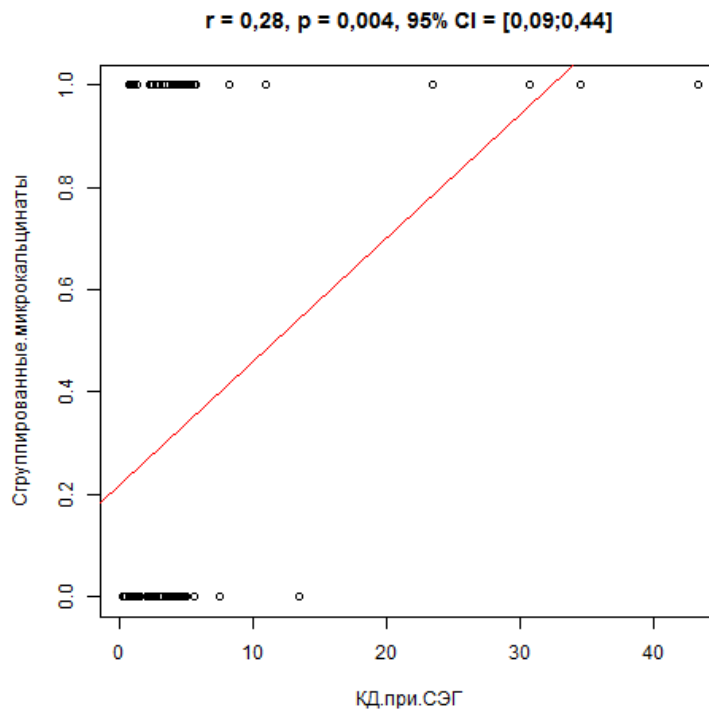
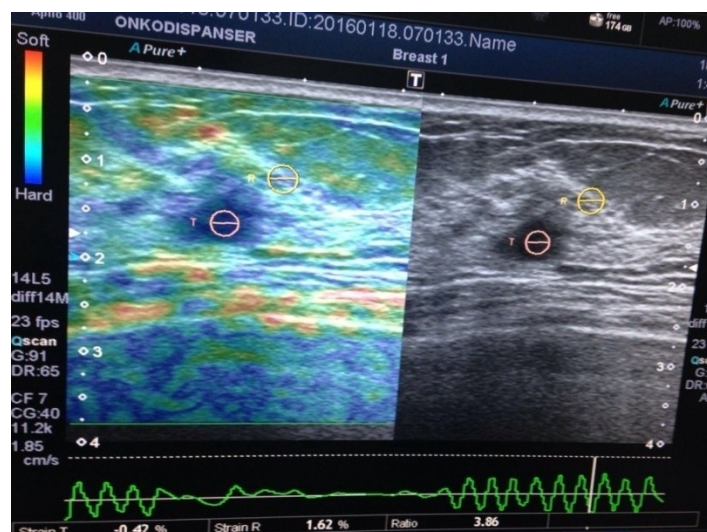


Рисунок 54- Корреляция между КД на СЭГ и наличием сгруппированных микрокальцинатов в опухоли

Кроме того выявлена статистически значимая ассоциация между гистологией опухоли и КД на СЭГ (рисунок 55). Чем выше коэффициент деформации при соноэластографии, тем выше вероятность подтверждения злокачественного строения опухоли при гистологии. Более того, чем выше КД, тем ниже степень дифференцировки опухоли (рисунок 56).



## Рисунок 55- СЭГ молочной железы. КД=3,86

Примечание - Гистологически подтверждено доброкачественное строение опухоли

Гистология дифференцировка опухоли– КД при СЭГ.

Коэффициент корреляции  $r = 0,6$ , уровень значимости  $p = 0,95\%$  CI = (0,47;0,71). Показатель «гистология опухоли» был закодирован как: 0-доброкачественное, 1- ЗНО высокой степени дифференцировки, 2- ЗНО умереннодифференцированное, 3-ЗНО низкой степени дифференцировки, 4- недифференцированное ЗНО.

Найдена положительная корреляция средней силы (рисунок 56).

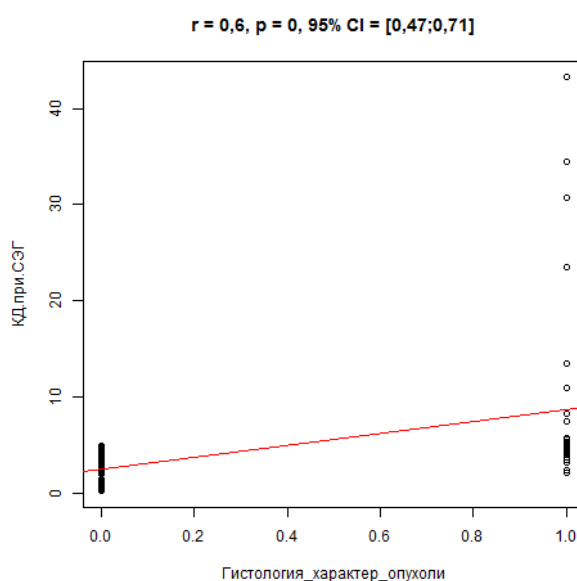


Рисунок 56 - Корреляция между гистологией опухоли и КД на СЭГ

*Предикторы по СЭГ*

1. КД при СЭГ.

Значение критерия Хи-квадрат = 52,723. Значение уровня  $p$  для модели < 0,0000001.

Уравнение регрессии:

Исход =  $\exp(-11,13861 + 2,63446 \cdot \text{КД при СЭГ}) / (1 + \exp(-11,13861 + 2,63446 \cdot \text{КД при СЭГ}))$ .

Отношение шансов (OR) = 13,9358, 95% CI для OR: 4,75588-70,33033.

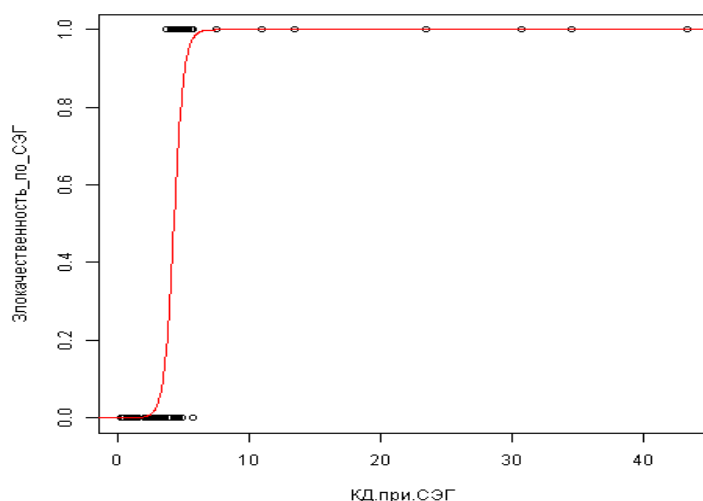


Рисунок 57- Зависимость исхода от значения показателя «КД при СЭГ»  
 Как видно из рисунка 57, увеличение значения показателя КД при СЭГ увеличивает вероятность исхода и, наоборот, уменьшение значения показателя КД при СЭГ уменьшает вероятность исхода. На рисунке 58 представлена зависимость гистологического строения опухоли от КД.

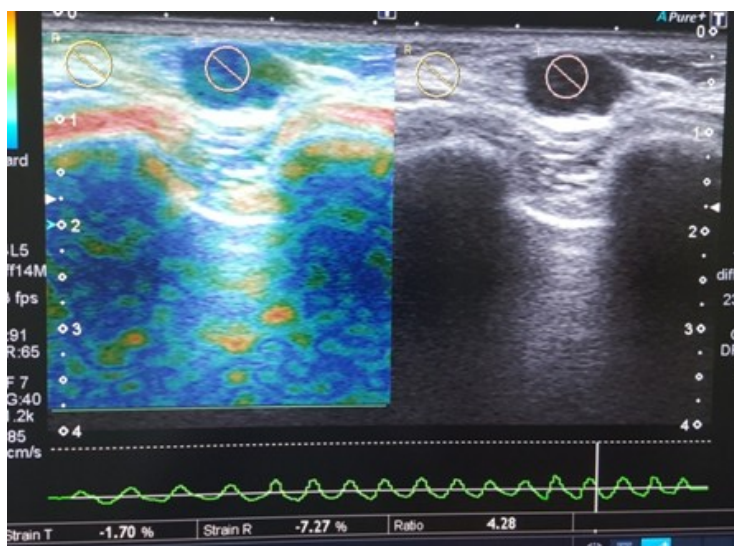


Рисунок 58 - СЭГ молочной железы

Примечание - КД=4,28. Гистологически верифицирована высокодифференцированная аденокарцинома

Чувствительность (Se) модели = 96,97%, специфичность (Spe) = 89,19%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,37. Чувствительность (Se) метода СЭГ = 77,42%, специфичность (Spe) = 88,16%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5 (рисунок 59).

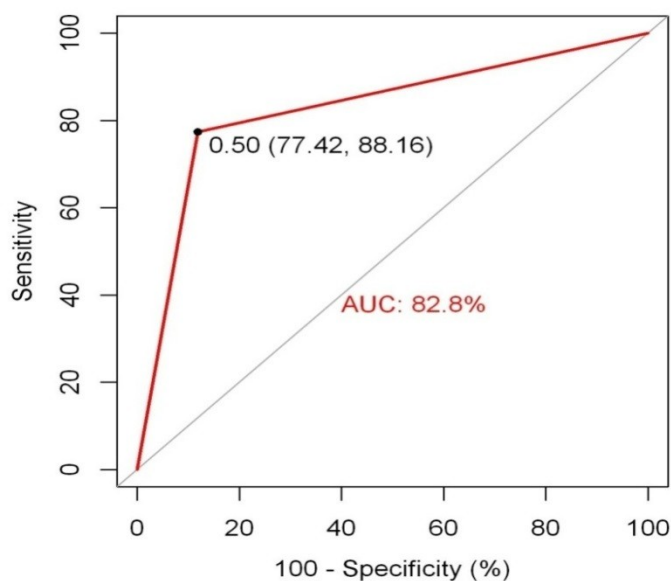


Рисунок59 - Чувствительность и специфичность метода СЭГ

Далее нами была рассчитана чувствительность и специфичность данных методов в комбинации УЗИ+СЭГ.

Чувствительность (Se) обоих методов в комбинации = 96,77%, специфичность (Spe) = 87,53%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5.

#### *Клинический случай №5*

Пациентка М., 56 лет направлена на дообследование в СКДО ГОЦ после прохождения скрининга в одной из городских поликлиник с категорией BIRADSM4.

Пациентке рекомендовано проведение УЗИ МЖ. На УЗИ МЖ в верхне-наружном квадранте левой молочной железы лоцируется гипоэхогенное образование округлой формы, с ровным, нечетким контуром размерами 5,5\*6,2 мм. В связи с тем, что данное образование не визуализировалось два года назад, на предыдущей скрининговой маммографии, учитывая нечеткость контуров, решено произвести трепанобиопсию. Однако на УЗИ в стандартном серошкальном режиме было затруднительно четко дифференцировать данное образование от мелкой кисты с густым содержимым. Решено провести СЭГ. На СЭГ получено ровное синее окрашивание, не характерное для жидкостных образований (рисунок 60).

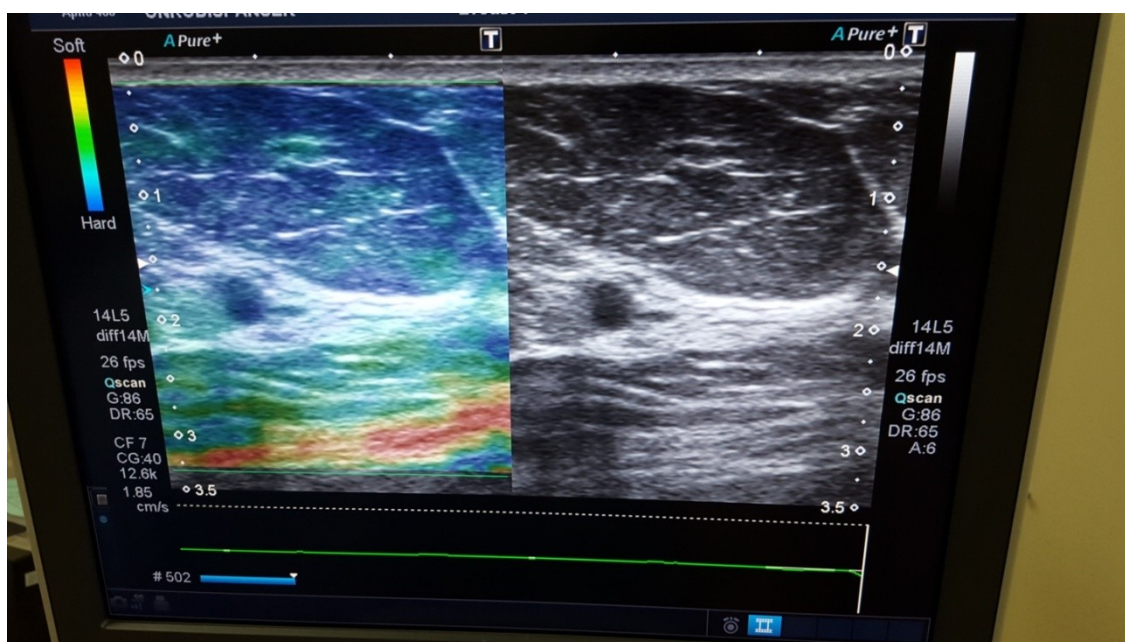


Рисунок 60- СЭГ образования

По шкале Tsukuba score 3 тип. Выполнена трепанобиопсия под УЗ-контролем. Гистологически фиброаденома молочной железы.

### 3.3.4 Результаты исследования с помощью УЗИ МЖ в режиме «MicroPure»

В таблице 26 представлено распределение пациенток по количеству и типам микрокальцинатов.

Таблица 26 - Распределение пациенток по типам микрокальцинатов и их количеству

Количество микрокальцинатов	Линейные	Сгруппированные	Сегментарные	Итого
До 10 на см <sup>2</sup>	6	14	4	24
От 10 до 25 на см <sup>2</sup>	7	10	2	19
Более 25 см <sup>2</sup>	-	5	4	9
Всего	13	29	10	52

На рисунке 61 представлено изображение ультразвукового исследования в режиме «MicroPure».



Рисунок 61- УЗИ МЖ в режиме «MicroPure»- на синем фоне визуализируются сверкающие белые микрокальцинаты сегментарного типа

При анализе таблиц сопряженности выявлена взаимосвязь между наличием микрокальцинатов на маммографии и их обнаружением на УЗИ в режиме «MicroPure». Критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$  (таблица 27). Данное наблюдение также было подтверждено с помощью корреляционного анализа. Найдена положительная корреляция средней силы. Коэффициент корреляции  $r = 0,48$ , уровень значимости  $p = 0,95\%$  CI = (0,32;0,62) (рисунок 62).

Таблица 27 - Взаимосвязь между наличием сгруппированных микрокальцинатов на маммографии и их наличием на УЗИ в режиме «MicroPure»

Сгруппированные микрокальцинаты	УЗИ «MicroPure»	
	да, %	нет, %
Да	64,7 (22 чел.)	17,3% (13 чел.)
Нет	35,3% (12 чел.)	82,7% (62 чел.)

$r = 0,48$ ,  $p = 0$ , 95% CI = [0,32;0,62]

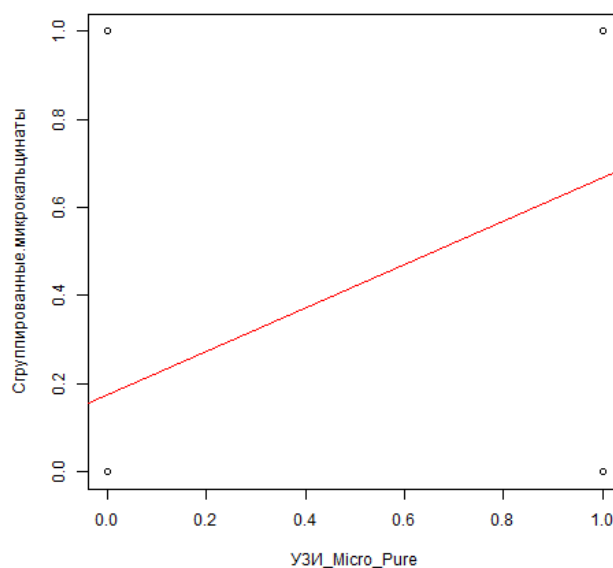


Рисунок 62 - Корреляция между наличием сгруппированных микрокальцинатов на маммографии и их наличием на УЗИ в режиме «MicroPure»

Также статистически достоверная взаимосвязь выявлена между наличием микрокальцинатов и злокачественной природой новообразования. В 70,6% случаев при визуализации микрокальцинатов на УЗИ, гистологически был подтвержден РМЖ. Критерий  $\chi^2$ с поправкой Йетса,  $p < 0,001$  (таблица 28).

Таблица 28 - Взаимосвязь между наличием сгруппированных микрокальцинатов на УЗИ в режиме «MicroPure» и гистологией опухоли

Гистология опухоли	УЗИ «MicroPure»	
	да, %	нет, %
доброкачественная	29,4 (10 чел.)	89,3 (67 чел.)
злокачественная	70,6 (24 чел.)	10,7 (8 чел.)

При корреляционном анализе было доказано, что с уменьшением степени дифференцировки опухоли увеличивается вероятность обнаружить микрокальцинаты на УЗИ. Коэффициент корреляции  $r = 0,61$ , уровень значимости  $p = 0,95\%$  CI = (0,47;0,71). Найдена положительная корреляция средней силы (рисунок 63).

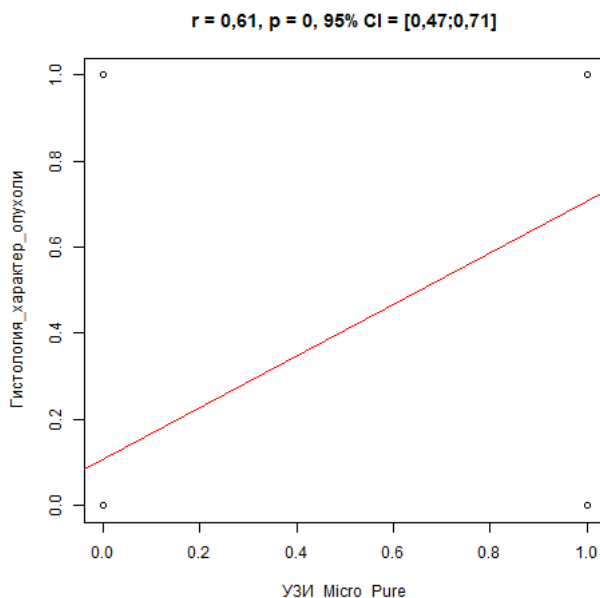


Рисунок 63- Корреляция между наличием сгруппированных микрокальцинатов на УЗИ в режиме «MicroPure» и гистологией опухоли

В рамках исследования диагностической чувствительности данного метода в диагностике различного вида микрокальцинатов проведен расчет

чувствительности и специфичности для каждого типа кальциатов по отдельности и в общем.

Общая чувствительность (Se) «MicroPure» в диагностике микрокальциатов составила модели = 43,1%, специфичность (Spe) = 83,67%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5 (рисунок 64).

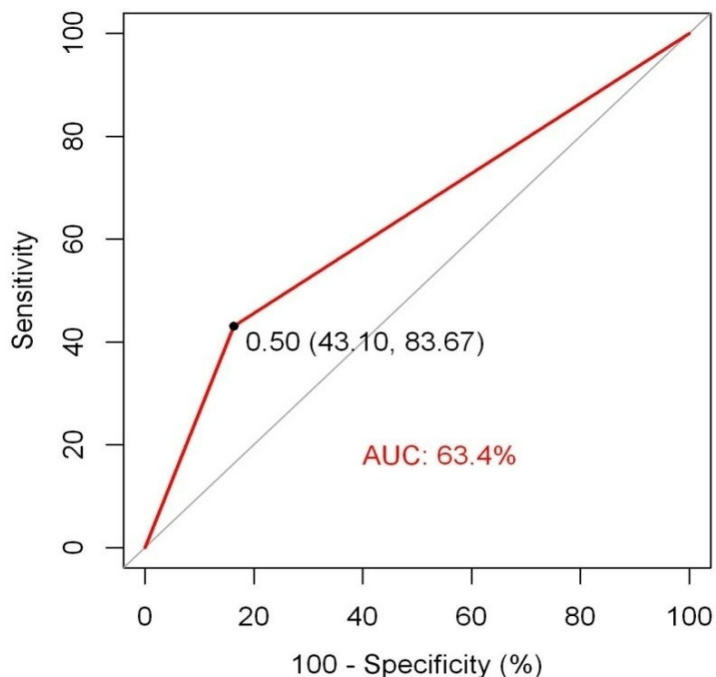


Рисунок 64- Чувствительность и специфичность метода УЗИ MicroPure  
*Линейный тип*

Чувствительность (Se) модели = 37,14%, специфичность (Spe) = 100%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5 (рисунок 65).

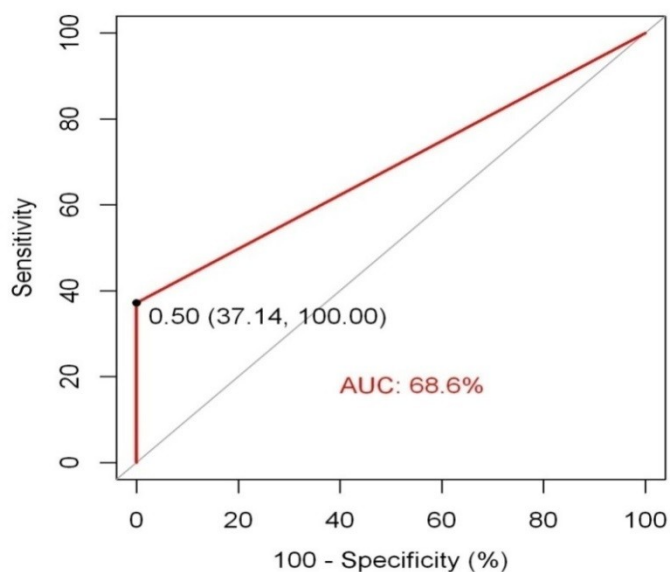


Рисунок 65 - Чувствительность и специфичность выявления линейных  
микрокальциатов



### Сегментарный тип

Два варианта лучших значений Se/Spe:

1. Чувствительность (Se) модели = 100%, специфичность (Spe) = 0%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 1.

2. Чувствительность (Se) модели = 0%, специфичность (Spe) = 100%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0 (рисунок 66).

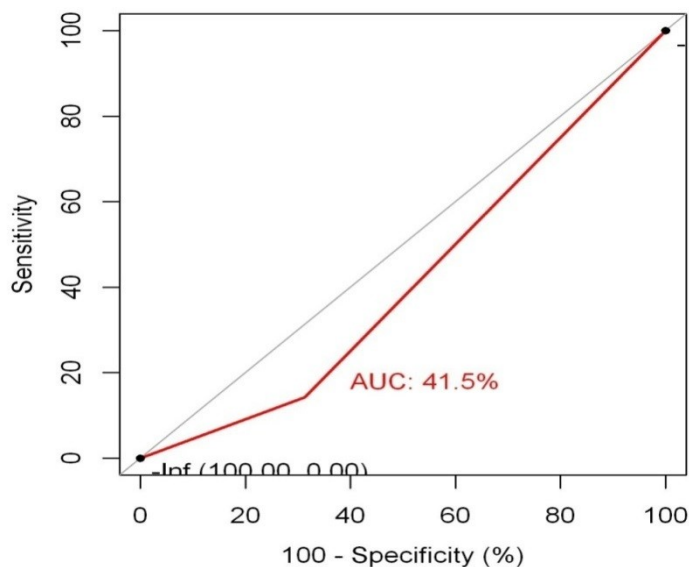


Рисунок 66- Чувствительность и специфичность выявления сегментарных микрокальциатов

### Сгруппированные

Чувствительность (Se) модели = 51,43%, специфичность (Spe) = 68,75%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5 (рисунок 67).

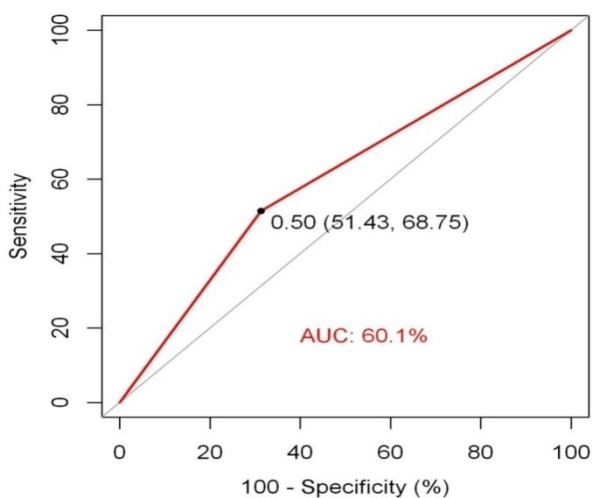


Рисунок 67- Чувствительность и специфичность выявления сгруппированных микрокальциатов

В рамках данной работы проведено экспериментальное проведение трепанобиопсии участка сгруппированных микрокальцинатов под контролем УЗИ в режиме «MicroPure». Показаниями служили наличие сгруппированных микрокальцинатов на маммографии, категория BIRADSM4, хорошая визуализация микрокальцинатов на УЗИ, информированное согласие женщины. Проведено 6 биопсий (рисунок 68). Во всех случаях гистологически верифицировано наличие микрокальцинатов в препаратах (6-7 столбиков ткани). В одном случае выявлена карцинома молочной железы, в других доброкачественные изменения. Все женщины находятся под дальнейшим диспансерным наблюдением.

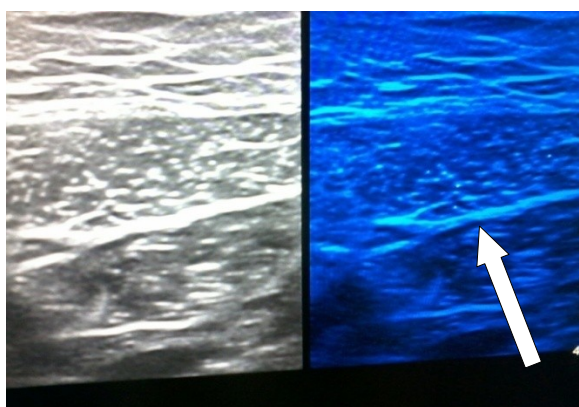


Рисунок 68- Положение иглы трепан-аппарата во время проведения биопсии-вверх апертурой по отношению к микрокальцинатам белого цвета

Примечание - Игла отмечена белой стрелкой

### **3.4 Алгоритм ранней диагностики РМЖ в рамках скрининговой программы**

На основании вышеприведенных результатов настоящего исследования был разработан практический алгоритм (рисунок 69) обследования пациенток скрининговой программы в условиях г.Астаны. Данный алгоритм может быть рекомендован к применению в СКДО ГОЦ. Он позволяет улучшить дифференциальную диагностику РМЖ с доброкачественными новообразованиями, дифференциальную диагностику жидкостных и солидных образований. Тем самым снижает частоту необоснованных биопсий, экономические затраты учреждения и улучшает психоэмоциональное состояние больных, посредством уменьшения их тревоги.

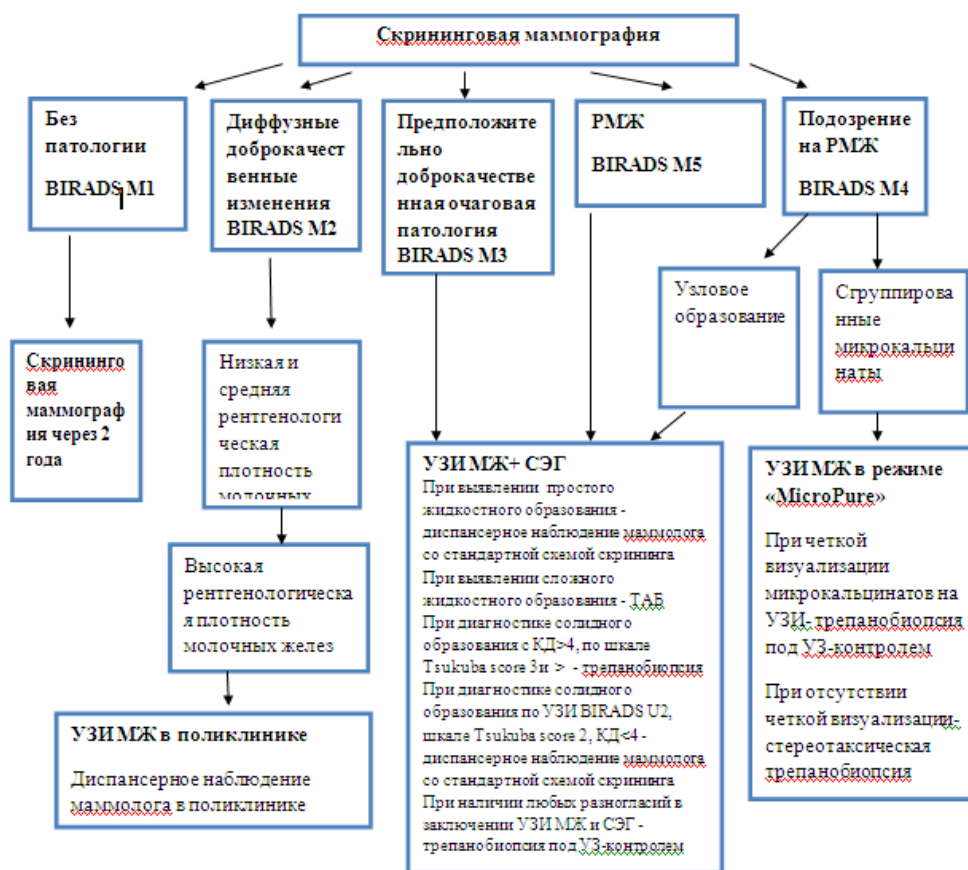


Рисунок 69- Алгоритм дообследования женщин в рамках скрининга

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин. В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза заболевания, организации диагностики и скрининга, были открыты новые, эффективные подходы к терапии заболевания. Несмотря на прогресс в терапии, раннее обнаружение опухоли остается чрезвычайно актуальным. Наличие клинически выраженных признаков, как правило, говорит о запущенной стадии болезни, поэтому большое значение имеет скрининг РМЖ. Во многих странах действуют скрининговые программы по раннему выявлению РМЖ, которые привели к существенному снижению смертности от данного заболевания. В

нашей стране скрининг был введен в 2011 г. Методом скрининга является маммографии в двух стандартных проекциях, каждая маммограмма проходит «вторую читку», скринингу подлежат женщины 50-60 лет каждые 2 года.

Целью этой работы явилась оценка эффективности скрининговой программы в г.Астана и оптимизация алгоритма обследования женщин по скринингу.

Для оценки эффективности скрининговой программы был проведен анализ эпидемиологических данных рака молочной железы в Казахстане, а также определен и проанализирован ряд ключевых индикаторов качества проведения маммографического скрининга. В данный список вошли такие индикаторы как: охват скринингом целевой группы населения, выявляемость рака молочной железы и другой патологии при проведении скрининга, чувствительность и специфичность маммографии, доля женщин, направленных на дообследование, процент женщин, подвергшихся биопсии, положительная прогностическая ценность биопсии, выявляемость РМЖ в зависимости от даты прохождения предыдущего маммографического исследования, распределение выявленного по скринингу РМЖ по стадиям, размерам и степени вовлеченности подмышечных лимфоузлов, частота интервальных раков (в 2015 и 2016гг.), гипер- и гипо-диагностика рака молочной железы по данным «первой читки».

В целях оптимизации алгоритма обследования женщин были обследованы 161 пациентки скринингового возраста, которым был выполнен расширенный стандарт предоперационного обследования. Дополнительно к стандартному алгоритму обследования было включено проведение компрессионной соноэластографии опухоли и УЗИ в режиме «MicroPure».

Показатель смертности на 100 тыс. населения от РМЖ у женщин в РК повысился с 8,2 до 8,8, несмотря на ожидаемое снижение смертности от РМЖ. Показатель заболеваемости повысился с 19.5 на 100 000 населения до 25.1 на 100 000 населения. Показатель запущенности РМЖ (доля РМЖ IV стадии) у женщин РК снизился с 8,2 в 2006г. до 4,7% в 2015 году. В то время как удельный вес ранних (I-II) стадий заболевания существенно вырос с 66% до 80%.

В результате реализации скрининговой программы в Астане за период с 2011-2016 гг. были обследованы 70093 здоровые женщины 50-60 лет. В среднем охват женского населения Астаны маммографическим скринингом за исследуемый период составил 96,4% от запланированного количества. У 19,9% женщин, прошедших скрининг, выявлены патологические изменения на маммограммах. Из них за исследуемый период 6277 (в среднем 9,7%) пациенток скрининга были направлены в СКДО ГОЦ с подозрением на узловое образование молочных желез, где им проводилось дополнительное

обследование (recall rate). Это женщины с категориями BIRADSM3, M4, M5. Из них 681 женщине проведена биопсия (трепанобиопсия или ТАБ) – 0,97% (biopsy rate). Рак молочной железы был выявлен у 3,3% женщин, направленных для дообследования в онкологическом диспансере. Таким образом, положительная прогностическая ценность (PPV for biopsy) биопсии составила 30,6%. Всего за шестилетний период проведения скрининга РМЖ в Астане было выявлено 209 случая РМЖ. В 2011-2016 гг. С помощью скрининга выявлено 5 больных с РМЖ *in situ* (2%), 23 (11%) больных с Ia стадией РМЖ, 73 (36%) с РМЖ Ib стадии, обнаружено 69 человек (33%) с II стадией, с III стадией – 30 (14%), с IV стадией – 9 (4%). Показатель выявляемости РМЖ при скрининге в г.Астане составил в среднем 3,0 на 1000 обследованных. Чувствительность скрининговой маммографии составила 92,3%, специфичность 61,4%. 40% пациенток с РМЖ, выявленным в ходе скрининга, не имели метастазов в подмышечных лимфоузлах, 54 (26%) имели микрометастазы, и у 72 (34%) женщин метастазы в аксиллярных лимфоузлах были подтверждены патоморфологически. В 2015 и 2016гг. зарегистрировано по 2 случая интервальных раков в г.Астане. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты гипердиагностики РМЖ и количества пропущенных образований на этапе первой читки. В 2016г. всего в 1,2% маммограмм категория BIRADS изменена в сторону уменьшения врачами-рентгенологами СКДО по сравнению с 2,5% в 2015г. За 2016г. 2% образований не были визуализированы врачами ПМСП, и были выявлены лишь на этапе «второй читки» по сравнению с 2,6% в 2015 г. Однако увеличилось количество маммограмм, выполненных с техническими погрешностями. В 2016г. 2% маммограмм были выполнены с техническими ошибками, против 1,4% в 2015г.

Всего 109 пациенток скрининговой программы были обследованы на УЗИ в режиме соноэластографии. Из 109 женщин 1 подгруппы у 78 (72%) была диагностированы доброкачественные изменения, у 31 (28%) злокачественные опухоли разной степени дифференцировки. У 86,3% пациенток была диагностирована категория BIRADSM3 и M4 на маммографии, у 77,9%-категории U3, U4 на УЗИ. У большинства - 78(72%) на маммографии и 64% на УЗИ было диагностировано узловое образование. Средний размер образования на маммографии составил 1,3см, на УЗИ 1,2 см.

На УЗИ гипоехогенная эхоструктура опухоли превалировала среди пациенток - у 73%. У 56% женщин в данной подгруппе контуры образования были четкими, в то время как у остальных 44% на УЗИ визуализировались нечеткие контуры. Вертикальная ориентация образования встречалась у 30% пациенток, у 76% встречалась горизонтальная ориентация. Были найдены следующие статистически значимые предикторы злокачественного характера опухоли: вертикальная ориентация (р для модели < 0,0000001), нечеткие контуры (р для модели = 0,0000182), гипоехогенная эхоструктура (р для модели = 0,0043129). Самым сильным предиктором является ориентация, следующим по силе

контуры, и последним структура. Чувствительность (Se) метода УЗИ в В-режиме = 83,87%, специфичность (Spe) = 77,92%.

Соноэластография проводилась пациенткам с подтвержденным на серошкальном УЗИ МЖ узловым образованием молочной железы. При этом нами оценивались и регистрировались два количественных параметра: коэффициент деформации (КД, strain ratio) и тип эластограммы по шкале Тсукуба. Большинство пациенток- 37 (33,9%)- входили в 3 группу по шкале Tsukuba score, 33 пациентки в группу 2 (30,3%), 24 (22%) женщины в 4 группу, 5 (4,6%) и 10 (9,2%) пациенток в 1 и 5 группы соответственно. Была выявлена статистически значимая ассоциация между гистологией опухоли и шкалой Tsukuba score и КД на СЭГ. Чем выше КД, тем ниже степень дифференцировки опухоли ( $p = 0,026$ , 95% CI = [-0,7;-0,06])

Предиктором злокачественности при СЭГ был КД ( $p$  для модели  $< 0,0000001$ )

Чувствительность (Se) метода СЭГ = 77,42%, специфичность (Spe) = 88,16%.

Чувствительность (Se) двух методов в комбинации УЗИ в В-режиме+соноэластография = 96,77%, специфичность (Spe) = 67,53%, точка отсечения, при которой достигаются значения Se и Spe = 0,5

Большинство микрокальцинатов, обнаруженных на скрининговой маммографии, относилось к сгруппированному типу -29 (55%). Превалирующее количество пациенток имели до 10 микрокальцинатов на 1 см<sup>2</sup>-24 из 52 (46%).

Общая чувствительность (Se) «MicroPure» в диагностике микрокальцинатов составила 43,1%, специфичность (Spe) 83,67%.

Для микрокальцинатов линейного типа чувствительность (Se) метода = 37,14%, специфичность (Spe) = 100%. Для микрокальцинатов сгруппированного типа чувствительность (Se) метода = 51,43%, специфичность (Spe) = 68,75%.

На основании результатов, полученных в ходе исследования, разработан алгоритм ведения пациенток с новообразованиями, выявленными в ходе скрининговой маммографии. Разработанный алгоритм позволяет улучшить дифференциальную диагностику РМЖ с доброкачественными новообразованиями, дифференциальную диагностику жидкостных и солидных образований, снижая тем самым частоту необоснованных биопсий.

## **ВЫВОДЫ**

1. Охват скринингом населения составляет более 90% от запланированного количества, однако реально охватывает лишь около 40% проживающего в городе женского населения скринингового возраста; выявляемость РМЖ составила 3,0 на 1000 маммографий; выявляемость патологии на скрининге составляет 38%; чувствительность скрининговой маммографии 92,3%.
2. Анализ эпидемиологических данных и индикаторов скрининга показал низкую эффективность существующей скрининговой программы в условиях г.Астаны. За 6 лет действия скрининга в г. Астане показатель смертности от рака молочной железы остается стабильно высоким (8,0 на 100 000 населения).

3. Предложены пути усовершенствования скрининга: смена аналоговых маммографических аппаратов на цифровые, увеличение охвата женщин до 75% от реально проживающего в г.Астане количества женщин, увеличение возраста женщин, подлежащих скринингу, до 69 лет, повсеместное использование шкалы BIRADS для стандартизации интерпретации результатов исследования молочных желёз, введение единой формы отчета по всей республике.
4. При обследовании женщин с выявленными в ходе скрининга узловыми образованиями операционные характеристики ультразвукового метода исследования составили: ультразвуковое исследование в В-режиме чувствительность 83,87%, специфичность 77,92%; компрессионная соноэластография чувствительность 77,42%, специфичность 88,16%; двух методов в комбинации чувствительность 96,7%, специфичность 87,53%.
5. При диагностике микрокальцинатов операционные характеристики ультразвукового исследования в режиме «MicroPure» составили: общая чувствительность 43,1%, специфичность 83,67%; для сгруппированных микрокальцинатов чувствительность 51,43%, специфичность 68,75%; для линейных микрокальцинатов чувствительность 37,14%, специфичность 98%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

*По улучшению скрининговой программы:*

1. Улучшение технической оснащённости. Предлагается смена аналоговых аппаратов с оцифровщиками на цифровые, что позволит снизить лучевую нагрузку на пациента и врача и увеличить пропускную способность кабинетов.
2. Подготовка дополнительных кадров для работы в программе скрининга в ПМСП и СКДО.
3. Увеличение охвата населения выше 75%. Необходимо составлять ежегодный план исходя из реальной численности населения города. На данный момент это подразумевает проведение около 32000 скрининговых маммографий в год.



4. Расширение возраста женщин, подлежащих скринингу с 40 до 69 лет в соответствии с мировыми стандартами.

5. Стандартизация формы отчета по скринингу по всей стране и внедрение в него показателя «интервальные раки».

6. Использование шкалы BIRADS для всех лучевых методов обследования в целях стандартизации результатов обследования молочных желёз.

7. Последовательное улучшение квалификации среднего и высшего медперсонала, работающего в скрининге, для чего ввести: дифференциальную оплату и премирование, ежемесячный разбор несовпадения диагнозов на базе СКДО, мастер-классы и семинары.

8. Улучшение осведомленности населения о скрининговой программе. Предлагается съемка социальных роликов о РМЖ и скрининге, привлечение внимания к данной проблеме звезд эстрады и политиков, перевод буклетов и постеров на казахский язык, активная пропаганда скрининга на телевидении и радио.

*По оптимизации алгоритма ранней диагностики рака молочной железы:*

1. При подозрении на РМЖ у пациенток скрининговой программы в традиционный диагностический алгоритм необходимо включать проведение компрессионной соноэластографии, которая позволит:

а) более четко дифференцировать мелкие жидкостные образования от солидных, способствуя тем самым уменьшению количества необоснованных биопсий;

б) более четко определить показания для биопсии, особенно при использовании коэффициента деформации и шкалы Tsukuba score.

2. При обнаружении сгруппированных микрокальцинатов на скрининговых маммограммах, классифицированных как BIRADS M4, необходимо рекомендовать прохождение ультразвукового исследования в режиме «MicroPure» для определения метода навигации при трепанобиопсии. В случае если сгруппированные микрокальцинаты четко визуализируются на УЗИ в режиме «MicroPure» возможно проведение биопсии под УЗ-контролем.

3. Полученные результаты компрессионной соноэластографии очаговых образований молочной железы должны описываться по системе BIRADS для преемственности и облегчения дальнейшего ведения пациента.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, №1. – С. 45-51.

2 Комарова Л.Е. Скрининговая маммография рака молочной железы. За и против? // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - №2. – С.9-11.

3 Ли И.Н., Букин Д.Г., Бейсебаев Э.Н. Результаты комплексного лечения рака молочной железы// Журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии. – 2014. - №3-4 (33-34). –С.23-25.

4 Статистический сборник КазНИИОиР за 2013 и 2014гг. / /НИИОиР.– Алматы, 2014. – С.32

- 5 Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака молочной железы. Образовательный курс ESMO.- М., 2008. – 87 с.
- 6 Alexander F.E., Anderson T.J., Brown H.K. et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening // *Lancet*. – 1999.- 353(9168). - P. 1903-1908
- 7 Давиденко И.С. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака молочной железы // *Российский биотерапевтический журнал*. - 2010. - Т. 9, №3. – С.87-90
- 8 Taherian-Fard A., Srihari S., Ragan M.A. Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis // *Brief. Bioinform.*- 2015. - Vol. 16, №3. - P. 461–474.
- 9 Талахадзе Н.Т. и др. Классификация злокачественных опухолей молочной железы по системе TNM: необходимость перемен // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. - 2012. - Т. 23, №1. – С.69-76
- 10 Mardekian S.K., Bombonati A., Palazzo J.P. Ductal carcinoma in situ of the breast: the importance of morphologic and molecular interactions // *Hum. Pathol.*- 2016. - Vol. 49. - P. 114–123.
- 11 Rakha E.A., Ellis I.O. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics // *Adv. Anat. Pathol.* - 2011. - Vol. 18, №4. - P. 255–267.
- 12 Cornejo K.M. et al. Theranostic and Molecular Classification of Breast Cancer // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2014. - Vol. 138, №1. - P. 44–56.
- 13 Anderson T.J., Miller W.R. Morphological and biological observations relating to the development and progression of breast cancer // *Cancer Treat. Res.* - 1994.- Vol. 71. - P. 3–27.
- 14 Portier B.P. et al. From morphologic to molecular: established and emerging molecular diagnostics for breast carcinoma // *N. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 29, №6. - P. 665–681
- 15 Tavassoli F.A. Correlation between gene expression profiling-based molecular and morphologic classification of breast cancer // *Int. J. Surg. Pathol.* - 2010. - Vol. 18, №3.-P. 167S–169S.
- 16 Бит- Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. - 2013. - Т. 1, №55. – С.75-81
- 17 Корженкова Г.П., Курдюкова Л.Н., Иванкина О.В. Скрининг рака молочной железы // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. - 2004. - Т. 15, №1-2. – С.53-56
- 18 Oeffinger K.C. et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society // *JAMA*. - 2015. - Vol. 314, №15. - P. 1599–1614.
- 19 Miller A.B., Baines C.J. The role of clinical breast examination and breast self-examination // *Prev. Med. (Baltim)*. - 2011. - Vol. 53, №3. - P. 118–120.
- 20 Carlsen J. et al. Ultrasound Elastography in Breast Cancer Diagnosis // *Ultraschall Med.* - 2015. - Vol. 36, №6. - P. 550–562.
- 21 Gøtzsche P.C., Jørgensen K.J. Screening for breast cancer with mammography // *Cochrane database Syst. Rev.* - 2013. - №6.- CD001877.

22 Исмаилова Г.Н., Ермекбаева Б.А., Жусупова Б.Т. Рак молочной железы: современные подходы диагностики и лечения // Клиническая медицина Казахстана. - 2014. - Т.4, №34. – С.10-19.

23 Boisserie-Lacroix M. et al. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers // Diagn. Interv. Imaging.- 2013. - Vol. 94, №11. - P. 1069–1080.

24 Мусаева Н.Э., Дыхно Ю.А., Слонимская Е.М. Качество жизни больных при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. - 2005. - №2. – С.50-55.

25 Morrow P.K. et al. Effect of Age and Race On Quality of Life in Young Breast Cancer Survivors // Clin. Breast Cancer.- 2014. - Vol. 14, №2. - P. 21–31.

26 Niu H.-Y. et al. Health-related quality of life in women with breast cancer: a literature-based review of psychometric properties of breast cancer-specific measures // Asian Pac. J. Cancer Prev. - 2014. - Vol. 15, №8. - P. 3533–3536.

27 Pusic A.L. et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes // J. Cancer Surviv. - 2013. - Vol. 7, №1. - P. 83–92.

28 Ekwueme D.U., Trogdon J.G. The Economics of Breast Cancer in Younger Women in the U.S. // Am. J. Prev. Med. - 2016. - Vol. 50, №2. - P. 249–254.

29 Hall P.S. et al. Costs of cancer care for use in economic evaluation: a UK analysis of patient-level routine health system data // Br. J. Cancer. - 2015. - Vol. 112, №5. - P. 948–956.

30 Padoan M. et al. Study of socio-economic characteristics, diagnosis and outcome of women participating or not participating in mammogram screening // Ann. Ig. – 2014. - Vol. 26, №6. - P. 518–526.

31 Akinyemiju T.F. et al. Race/ethnicity and socio-economic differences in breast cancer surgery outcomes // Cancer Epidemiol. - 2015. - Vol. 39, №5. - P. 745-751.

32 Zelle S.G., Baltussen R.M. Economic analyses of breast cancer control in low- and middle-income countries: a systematic review // Syst. Rev. - 2013. - Vol. 2, №1. - P. 20-46

33 Мирзаева Л.И. и др. Эпидемиология рака молочной железы в Южном Казахстане // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - №1. – С.35-36

34 Ахунджанов М.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения промышленного города Аксу и территории, подчиненной его маслихату // Наука и здравоохранение. - 2010. - №1. – С.5

35 Бейсебаев Е.Н. Современные сравнительные аспекты эпидемиологии рака молочной железы (обзор литературы) // Вестник казахского национального медицинского университета. - 2014. - №1. - С. 78–93.

36 World Health Organization. Breast cancer prevention and control.2017.Электронный ресурс. Доступно на <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>

37 Coleman M. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study // Lancet Oncol. – 2008. - Vol. 9. – P. 730–756.

- 38 Дворниченко В.В. и др. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность (популяционное исследование) // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - Т. 117, №2. – С.70-73.
- 39 Ban K.A., Godellas C.V. Epidemiology of breast cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. - 2014. - Vol. 23, №3. - P. 409–422.
- 40 Chen W.Y., Colditz G.A. Risk factors and hormone-receptor status: epidemiology, risk-prediction models and treatment implications for breast cancer // Nat. Clin. Pract.Oncol.- 2007. - Vol. 4, №7. - P. 415–423.
- 41 Lahart I.M. et al. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. // Acta Oncol. - 2015. - Vol. 54, №5. - P. 635–654.
- 42 Babu G.R., Lakshmi S.B., Thiyagarajan J.A. Epidemiological correlates of breast cancer in South India // Asian Pac. J. Cancer Prev. - 2013. - Vol. 14, №9. - P. 5077–5083.
- 43 Barr R.G. et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast// Ultrasound Med. Biol. - 2015. - Vol. 41, №5. - P. 1148–1160.
- 44 Cosgrove D. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications // Ultraschall Med. - 2013. - Vol. 34, №3. - P. 238–253.
- 45 Nakashima K. et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: breast // J. Med. Ultrason. - 2013. - Vol. 40, №4. - P. 359–391.
- 46 Barr R.G., Zhang Z. Shear-wave elastography of the breast: value of a quality measure and comparison with strain elastography // Radiology. - 2015. - Vol. 275, №1. - P. 45–53.
- 47 Chiorean A. et al. Sonoelastographically Guided Preoperative Localization of Suspicious Breast Microcalcifications Detected with Mammography // Eur. J. Ultrasound. - 2009. –Vol. 30, №05. - P. 492–493.
- 48 Tan S.M. et al. Improving B mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound elastography--a clinical approach // Breast. - 2008. - Vol. 17, №3. - P. 252–257.
- 49 Nakashima K., Moriya T. Comprehensive ultrasound diagnosis for intraductal spread of primary breast cancer // Breast Cancer. - 2013. - Vol. 20, №1. - P. 3–12.
- 50 Ueno E. et al. A preliminary prospective study to compare the diagnostic performance of assist strain ratio versus manual strain ratio // J. Med. Ultrason. - 2015. - Vol. 42, №4. - P. 521–531.
- 51 Ueno E., Tohno E., Shiina T. Elasticity imaging: basic principles and role in assessing breast tumours // Nihon Rinsho. - 2007. - Vol. 65, Suppl 6. - P. 314–317.
- 52 Itoh A. et al. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis // Radiology. - 2006. - Vol. 239, №2. - P. 341–350.
- 53 Raza S. et al. Using real-time tissue elastography for breast lesion evaluation: our initial experience // J. Ultrasound Med. - 2010. - Vol. 29, №4. - P. 551–563.
- 54 Chang J.M. et al. Breast mass evaluation: factors influencing the quality of US elastography // Radiology. - 2011.- Vol. 259, №1. - P. 59–64.

- 55 Lacout A. et al. Intra- and Interobserver Variability of US Elastography: How Does It Affect Quality? // *Radiology*. - 2011. - Vol. 260, №2. - P. 610–612.
- 56 Hall T.J., Zhu Y., Spalding C.S. In vivo real-time freehand palpation imaging // *Ultrasound Med. Biol.* - 2003. - Vol. 29, №3. - P. 427–435.
- 57 Barr R.G. Real-Time Ultrasound Elasticity of the Breast // *Ultrasound Q.* - 2010. - Vol. 26, №2. - P. 61–66.
- 58 Barr R.G. Shear wave imaging of the breast: still on the learning curve // *J. Ultrasound Med.* - 2012. - Vol. 31, №3. - P. 347–350.
- 59 Barr R.G. Sonographic breast elastography: a primer // *J. Ultrasound Med.* - 2012. - Vol. 31, №5. - P. 773–783.
- 60 Barr R.G. et al. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial // *J. Ultrasound Med.* - 2012. - Vol 31, №2. - P. 281–287.
- 61 Destounis S. et al. Clinical experience with elasticity imaging in a community-based breast center // *J. Ultrasound Med.* - 2013. - Vol. 32, №2. - P. 297–302.
- 62 Grajo J.R., Barr R.G. Strain elastography for prediction of breast cancer tumor grades // *J. Ultrasound Med.* - 2014. - Vol. 33, №1. - P. 129–134.
- 63 Farrokh A., Wojcinski S., Degenhardt F. Diagnostic value of strain ratio measurement in the differentiation of malignant and benign breast lesions // *Ultraschall Med.* - 2011. - Vol. 32, №4. - P. 400–405.
- 64 Alhabshi S.M.I. et al. Semi-quantitative and qualitative assessment of breast ultrasound elastography in differentiating between malignant and benign lesions // *Ultrasound Med. Biol.* - 2013. – Vol. 39, №4. - P. 568–578.
- 65 Sadigh G. et al. Accuracy of quantitative ultrasound elastography for differentiation of malignant and benign breast abnormalities: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2012. - Vol. 134, №3. - P. 923–931.
- 66 Chang J.M. et al. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2011.- Vol. 129, №1. - P. 89–97.
- 67 Daniaux M. et al. Strain Elastography of Breast and Prostata Cancer: Similarities and Differences // *Rofo*. - 2016. - Vol. 188, №3. - P. 253–258.
- 68 Dobrosavljević A. et al. Diagnostic value of breast ultrasound in mammography BI-RADS 0 and clinically indeterminate or suspicious of malignancy breast lesions // *Vojnosanit. Pregl.* - 2016. - Vol. 73, №3. - P. 239–245.
- 69 Tourasse C. et al. Elastography in the assessment of sentinel lymph nodes prior to dissection // *Eur. J. Radiol.* - 2012. - Vol. 81, №11. - P. 3154–3159.
- 70 Andreo García F. et al. Experiencia inicial con elastografía en tiempo real mediante ecobroncoscopio en la evaluación de ganglios linfáticos mediastínicos // *Arch. Bronconeumol.* - 2015. - Vol. 51, №2. - P. e8–e11.
- 71 Cheng K.L. et al. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Shear Wave Elastography: Prospective Assessment of Cervical Lymph Nodes // *Ultrasound Med. Biol.* - 2016. – Vol. 42, №2. - P. 378–386.
- 72 Wojcinski S. et al. Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymph nodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases // *BMC Med. Imaging.* - 2012. - Vol. 12, №1. - P. 35.

73 Bhatia K.S.S. et al. Shear Wave Elasticity Imaging of Cervical Lymph Nodes // *Ultrasound Med. Biol.* - 2012. - Vol. 38, №2. - P. 195–201.

74 Choi J.J. et al. Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer // *J. Ultrasound Med.* - 2011. - Vol. 30, №4. - P. 429–436.

75 Huang Y.-H. et al. Diagnosis of Solid Breast Tumors Using Vessel Analysis in Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound Images // *J. Digit. Imaging.* - 2013. - Vol. 26, №4. - P. 731–739.

76 Kupeli A. et al. Role of 3D power Doppler ultrasound in the further characterization of suspicious breast masses // *Eur. J. Radiol.* - 2016. - Vol. 85, №1. - P. 1–6.

77 Liu Y. et al. Computer Aided Diagnosis System for Breast Cancer Based on Color Doppler Flow Imaging // *J. Med. Syst.* - 2012. - Vol. 36, №6. - P. 3975–3982.

78 Ma Y. et al. The Diagnostic Value of Superb Microvascular Imaging (SMI) in Detecting Blood Flow Signals of Breast Lesions // *Medicine (Baltimore).* - 2015. - Vol. 94, №36. - P. 1502 – 1518.

79 Shia W.-C. et al. Effectiveness of evaluating tumor vascularization using 3D power Doppler ultrasound with high-definition flow technology in the prediction of the response to neoadjuvant chemotherapy for T2 breast cancer: a preliminary report // *Phys. Med. Biol.* - 2015. - Vol. 60, №19. - P. 7763–7778.

80 Stanzani D. et al. Can Doppler or contrast-enhanced ultrasound analysis add diagnostically important information about the nature of breast lesions? // *Clinics.* - 2014. - Vol. 69, №2. - P. 87–92.

81 Yu P.-C. et al. Clustered microcalcifications of intermediate concern detected on digital mammography: Ultrasound assessment // *The Breast.* - 2011. - Vol. 20, №6. - P. 495–500.

82 Kamiyama N. et al. Investigation of ultrasound image processing to improve perceptibility of microcalcifications // *J. Med. Ultrasound.* - 2008. - Vol. 35, №3. - P. 97–105.

83 Grigoryev M. et al. Detection of microcalcifications in women with dense breasts and hypoechoic focal lesions: comparison of mammography and ultrasound // *Ultraschall Med.* - 2014. - Vol. 35, №6. - P. 554–560.

84 Machado P. et al. New image processing technique for evaluating breast microcalcifications: a comparative study // *J. Ultrasound Med.* - 2012. - Vol. 31, №6. - P. 885–893.

85 Борисова М.С., Мартынова Н.В., Богданов С.Н. Рентгеновская маммография в диагностике рака молочной железы // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* - 2013. - Т. 3, №13. – С.1-13

86 Ng K.-H., Lau S. Vision 20/20: Mammographic breast density and its clinical applications // *Med. Phys.* - 2015. - Vol. 42, №12. - P. 7059–7077.

87 Gilbert F.J., Tucker L., Young K.C. Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool // *Clin. Radiol.* - 2016. - Vol. 71, №2. - P. 141–150.

88 Nguyen T. et al. Overview of digital breast tomosynthesis: Clinical cases, benefits and disadvantages // *Diagn. Interv.Imaging.*- 2015. - Vol. 96, №9. - P. 843–859.

89 Lalji U., Lobbes M. Contrast-enhanced dual-energy mammography: a promising new imaging tool in breast cancer detection // *Women's Heal.* - 2014. - Vol. 10. - №3.- P. 289–298.

90 Travieso Aja M.M. et al. Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía dual // *Radiologia.* - 2014. - Vol. 56, №5. - P. 390–399.

91 Hooley R.J., Andrejeva L., Scutt L.M. Breast Cancer Screening and Problem Solving Using Mammography, Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging // *Ultrasound Q.* - 2011. - Vol. 27, №1. - P. 23–47.

92 Jochelson M. Contrast-Enhanced Digital Mammography // *Radiol. Clin. North Am.* - 2014. - Vol. 52, №3. - P. 609–616.

93 Lobbes M.B.I. et al. Contrast enhanced mammography: Techniques, current results, and potential indications // *Clin. Radiol.*- 2013. - Vol. 68, №9. - P. 935–944.

94 Serrano L.F., Morrell B., Mai A. Contrast Media in Breast Imaging // *Magn. Reson.Imaging Clin. N. Am.* - 2012. - Vol. 20, №4. - P. 777–789.

95 Heywang-Köbrunner S.H., Hacker A., Sedlacek S. Magnetic resonance imaging: The evolution of breast imaging // *The Breast.* - 2013. - Vol. 22. - P. S77–S82.

96 Abdulkareem S.T. Breast magnetic resonance imaging indications in current practice // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* - 2014. - Vol. 15, №2. - P. 569-575.

97 Thomassin-Naggara I. et al. Tips and techniques in breast MRI // *Diagn. Interv.Imaging.*- 2012. - Vol. 93, №11. - P. 828–839.

98 Knuttel F.M. et al. Current clinical indications for magnetic resonance imaging of the breast // *J. Surg. Oncol.* - 2014. - Vol. 110, №1. - P. 26–31.

99 Le-Petross H.T., Shetty M.K. Magnetic Resonance Imaging and Breast Ultrasonography as an Adjunct to Mammographic Screening in High-Risk Patients // *Semin. Ultrasound, CT MRI.*- 2011. - Vol. 32, №4. - P. 266–272.

100 Menezes G.L. et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives // *World J. Clin. Oncol.*- 2014. - Vol. 5, №2. - P. 61- 68.

101 Partridge S.C., McDonald E.S. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Breast // *Magn. Reson.Imaging Clin. N. Am.* - 2013. - Vol. 21, №3. P. 601–624.

102 Lord S.J. et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer // *Eur. J. Cancer.* - 2007. - Vol. 43, №13. - P. 1905–1917.

103 Pilewskie M., King T.A. Magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed breast cancer: A review of the literature // *Cancer.* - 2014. - Vol. 120, №14. - P. 2080–2089.



104 Kennedy D.A., Lee T., Seely D. A Comparative Review of Thermography as a Breast Cancer Screening Technique // Integr. Cancer Ther.- 2009. - Vol. 8, №1. - P. 9-16.

105 Vreugdenburg T.D. et al. A systematic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital infrared thermography for breast cancer screening and diagnosis // Breast Cancer Res. Treat. - 2013. - Vol. 137, №3. - P. 665–676.

106 Amri A., Pulko S.H., Wilkinson A.J. Potentialities of steady-state and transient thermography in breast tumour depth detection: A numerical study // Comput. Methods Programs Biomed.- 2016. - Vol. 123. - P. 68–80.

107 Fitzgerald A., Berentson-Shaw J. Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review // N. Z. Med. J. - 2012. - Vol. 125, №1351. - P. 80–91.

108 Kolarić D. et al. Thermography--a feasible method for screening breast cancer? // Coll. Antropol. - 2013. - Vol. 37, №2. - P. 583–588.

109 Brkljacić B., Miletić D., Sardanelli F. Thermography is not a feasible method for breast cancer screening // Coll. Antropol. - 2013. - Vol. 37, №2. - P. 589–593.

110 Nicandro C.-R. et al. Evaluation of the Diagnostic Power of Thermography in Breast Cancer Using Bayesian Network Classifiers // Comput. Math.Methods Med. - 2013.- Vol. 2013. - P. 1–10.

111 Halter R.J. et al. Real-Time Electrical Impedance Variations in Women With and Without Breast Cancer // IEEE Trans. Med. Imaging. - 2015. - Vol. 34, №1. - P. 38–48.

112 Zain N.M., Chelliah K.K. Breast imaging using electrical impedance tomography: correlation of quantitative assessment with visual interpretation // Asian Pac. J. Cancer Prev. - 2014. - Vol. 15, №3. - P. 1327–1331.

113 Jatoi I., Miller A.B. Breast Cancer Screening in Elderly Women: Primum Non Nocere // JAMA Surg. - 2015. - Vol. 150, №12. - P. 1107–1108.

114 Nelson H.D. et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation // Ann. Intern. Med. - 2016.- Vol. 164, №4. - P. 244–55.

115 Dehkordy S.F. et al. Trends in Breast Cancer Screening // Am. J. Prev. Med. - 2015. - Vol. 49, №3. - P. 419–422.

116 Taplin S.H. et al. Teams and Teamwork During a Cancer Diagnosis: Interdependency Within and Between Teams // J. Oncol. Pract.- 2015. - Vol. 11, №3. - P. 231–238.

117 Taplin S.H., Yabroff K.R., Zapka J. A Multilevel Research Perspective on Cancer Care Delivery: The Example of Follow-Up to An Abnormal Mammogram // Cancer Epidemiol. BiomarkersPrev. - 2012.-Vol. 21, №10. - P. 1709–1715.

118 Жолдыбай Ж.Ж. и др. Ранняя диагностика рака молочной железы на уровне первичной медико-санитарной помощи. Маммографический скрининг: методические рекомендации. – Алматы, 2012. – С.1-56

119 Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы // Исследования и практика в медицине.- 2014. - Т. 1, №1. – С.45-51

120 Teh Y.-C. et al. Opportunistic mammography screening provides effective detection rates in a limited resource healthcare system // *BMC Cancer*. - 2015. - Vol. 15, №1. - P. 405- 413.

121 Ferrat E. et al. Understanding barriers to organized breast cancer screening in France: women's perceptions, attitudes, and knowledge // *Fam. Pract.* - 2013. - Vol. 30, №4. - P. 445–451.

122 Lynge E. et al. Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: A survey within the International Cancer Screening Network // *Eur. J. Cancer*. - 2014. - Vol. 50, №1. - P. 185–192.

123 Moutel G. et al. Women's participation in breast cancer screening in France – an ethical approach // *BMC Med. Ethics*. - 2014. - Vol. 15, №1. - P. 64 - 72.

124 Sankatsing V.D.V. et al. Cost-effectiveness of digital mammography screening before the age of 50 in The Netherlands // *Int. J. Cancer*. - 2015. - Vol. 137, №8. - P. 1990–1999.

125 Jensen L.F. et al. Psychiatric morbidity and non-participation in breast cancer screening // *The Breast*. - 2016. - Vol. 25. - P. 38–44.

126 Jensen L.F. et al. Self-assessed health, perceived stress and non-participation in breast cancer screening: A Danish cohort study // *Prev. Med. (Baltim)*. - 2015. - Vol. 81. - P. 392–398.

127 Tabár L. et al. Insights from the Breast Cancer Screening Trials: How Screening Affects the Natural History of Breast Cancer and Implications for Evaluating Service Screening Programs // *Breast J.* - 2015. - Vol. 21, №1. - P. 13–20.

128 Williams J. et al. Breast cancer screening in England and the United States: a comparison of provision and utilization // *Int. J. Public Health*. - 2015. - Vol. 60, №8. - P. 881–890.

129 Drukteinis J.S. et al. Beyond Mammography: New Frontiers in Breast Cancer Screening // *Am. J. Med.* - 2013. - Vol. 126, №6. - P. 472–479.

130 Miglioretti D.L. et al. Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening // *Ann. Intern. Med.* - 2016. - Vol. 164, №4. - P. 205 -215.

131 Brodersen J., Jørgensen K.J., Gøtzsche P.C. The benefits and harms of screening for cancer with a focus on breast screening // *Pol. Arch. Med. Wewn.* - 2010. - Vol. 120, №3. - P. 89–94.

132 Bell R.J. Screening mammography – early detection or over-diagnosis? Contribution from Australian data // *Climacteric*. - 2014. - Vol. 17, №2. - P. 66–72.

133 Beckmann K. et al. Estimates of over-diagnosis of breast cancer due to population-based mammography screening in South Australia after adjustment for lead time effects // *J. Med. Screen.* - 2015. - Vol. 22, №3. - P. 127–135.

134 Glas N.A. de et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study // *BMJ*. - 2014. - Vol. 349. - P. 5410 -5416 .

135 Mansfield C. et al. Stated Preference for Cancer Screening: A Systematic Review of the Literature, 1990–2013 // *Prev. Chronic Dis.* - 2016. - Vol. 13. - P. 1504-1533.

136 Nelson H.D. et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation // *Ann. Intern. Med.* - 2016b.- Vol. 164, №4. - P. 256 -259.

137 Moshina N. et al. Positive predictive values by mammographic density and screening mode in the Norwegian Breast Cancer Screening Program // *Eur. J. Radiol.* - 2016. - Vol. 85, №1. - P. 248–254.

138 Nelson H.D. et al. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data // *Ann. Intern. Med.* - 2016c.- Vol. 164, №4. - P. 226 - 234.

139 Peppercorn J. et al. Breast cancer screening utilization and understanding of current guidelines among rural U.S. women with private insurance // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2015. - Vol. 153, №3. - P. 659–667.

140 Saadatmand S. et al. Cost-Effectiveness of Screening Women With Familial Risk for Breast Cancer With Magnetic Resonance Imaging // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* - 2013. - Vol. 105, №17. - P. 1314–1321.

141 Sato M. et al. Cost-effectiveness analysis for breast cancer screening: double reading versus single + CAD reading // *Breast Cancer.* - 2014. - Vol. 21, №5. - P. 532–541.

142 Wilt T.J. et al. Screening for Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* - 2015.- Vol. 162, №10. - P. 718-726.

143 Stout N.K. et al. Benefits, Harms, and Costs for Breast Cancer Screening After US Implementation of Digital Mammography // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* - 2014. - Vol. 106, №6. - P. 654-659.

144 Coldman A. et al. Pan-Canadian Study of Mammography Screening and Mortality from Breast Cancer // *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* - 2014. - Vol. 106, №11. - P. 261–268.

145 Berry D.A. Breast cancer screening: Controversy of impact // *The Breast.* 2013. - Vol. 22. - P. S73–S76.

146 Yaffe M.J. et al. Clinical outcomes of modelling mammography screening strategies // *Heal. reports.* - 2015. - Vol. 26, №12. - P. 9–15.

147 Geertse T.D. et al. Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes // *Eur. Radiol.* - 2015. - Vol. 25, №11. - P. 3338–3347.

148 Benard V.B. et al. Cancer Screening Practices Among Physicians in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program // *J. Women's Heal.* - 2011. - Vol. 20, №10. - P. 1479–1484.

149 Bento M.J. et al. Performance indicators evaluation of the population-based breast cancer screening programme in Northern Portugal using the European Guidelines // *Cancer Epidemiol.* - 2015. - Vol. 39, №5. - P. 783–789.

150 Mandelblatt J.S. et al. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies // *Ann. Intern. Med.* - 2016.-Vol. 164, №4. - P. 215 -226 .

151 Навесова В.Ш., Арыбжанов Д.Т., Туменбаева Ж.С. Результаты маммографического скрининга рака молочной железы в Южном Казахстане // *Сибирский онкологический журнал.* - 2009. - Т. 1, №1. - С. 141–142.

152 Nelson H.D. et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation // *Ann. Intern. Med.* - 2016.- Vol. 164, №4. - P. 244.

153 Smith R.A., Brawley O.W. The National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program: Toward a system of cancer screening in the United States // *Cancer.* - 2014. - Vol. 120, №S16. - P. 2617–2619.

154 Smith R.A. et al. Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening // *CA. Cancer J. Clin.* - 2015. - Vol. 65, №1. - P. 30–54.

155 Zagouri F. et al. Discrepancies between ESMO and NCCN breast cancer guidelines: An appraisal // *The Breast.* - 2015. - Vol. 24, №4. - P. 513–523.

156 Ribeiro J., Cardoso M.J. Highlights from the Tenth European Breast Cancer Conference (EBCC10)// *Ecancermedicalscience.*- 2016. - Vol. 9. - P. 644 -646.

157 Paluch-Shimon S. et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* - 2016. - Vol. 27, suppl 5. - P. v103–v110.

158 Parker L., Rychetnik L., Carter S. Values in breast cancer screening: an empirical study with Australian experts // *BMJ Open.* - 2015. - Vol. 5, №5. - P. 633-645.

159 Comas M. et al. Budget Impact Analysis of Switching to Digital Mammography in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: A Discrete Event Simulation Model // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9, №5. - P. 975-984.

160 Pocobelli G., Weiss N.S. Breast cancer mortality in relation to receipt of screening mammography: a case–control study in Saskatchewan// *Cancer Causes Control.* - 2015. - Vol. 26, №2. - P. 231–237.

161 Г.Г. Кармазановский Оценка диагностической значимости метода (“чувствительность”, ”специфичность”, “общая точность”)// *Анналы хирургической гепатологии.*- 1997.- Т2.- С. 139-142.

162 Faux A. et al. Interval breast cancers in the NHS breast cancer screening programme: does the current definition exclude too many?//*Journal of medical screening.*-1997.-4(3).-P.169-173

163 Chamberlain J. Which prescriptive screening programmes are worthwhile? // *Journal of epidemiology and community health.* – 1984. - №38. – P. 270-277

164 Petrelli N. et al. Clinical Cancer Advances 2009: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology// *Journal of clinical oncology.*- 2009.- Vol.35.- P.6052-6069

165 Frissel J. Follow up after 11 years—Update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial//Breast cancer res treat.-1997.-45(3).-P.263-270

166 Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии Руководство по проведению скринингу целевых групп женского населения на раннее выявление рака молочной железы и обеспечению его качества. Алматы 2012г. 119 с.

167 The European breast cancer coalition. The European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.- Brussels, 2006. Доступно на <http://www.europadonna.org/early-diagnosis-and-treatment/>

168 Elmore J. et al. Screening for breast cancer// JAMA. -2005.-293(10).-P. 1245-1256.

169 Захарова Н.А., Григорьев П.А., Громут И.П., Григорьева Л.Ф., Филимонов А.В. Опыт применения вакуумной аспирационной биопсии под рентгенологическим контролем в рамках маммографического скрининга на базе Окружной клинической больницы Ханты-Мансийска // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. - №1.– С. 28-31.

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

171 Рожкова Н.И., Зубарев А.В., Шерстнева Т.В. и др. Возможности соноэластографии в уточняющей диагностике злокачественных заболеваний молочных желез // Медицинский бизнес. – 2011. – №9. – С. 80–86.

172 Ueno E. New quantitative method in breast elastography: fat lesion ratio (FLR) // Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting. – Chicago, 2007. – P.345-364

173 Kurita T. Latest ultrasound diagnostic imaging for the mammary gland: Establishment of new image concept with 4D images and MicroPure // New Med. - 2008. - №35(5). - P. 66–69.

174 Okamura Y. Micro Pure, instruction.-Toshiba, Japan, 2009.–p.212

175 Кабин Ю.В., Громов А.И., Капустин В.В. Применение ультразвуковой технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPure) в диагностике рака молочной железы // Радиология практика. – 2011. – №6. – С. 47–53.

176 Язык программирования R//<http://www.R-project.org>.

177 Семиглазов В., Дашян Г. Скрининг рака молочной железы//Врач. - 2010. - №11. – С. 60-62.

178 Призова Н.С. Методологические аспекты, результаты и перспективы скрининга рака молочной железы в крупном административном регионе: дис.канд. мед.наук: 14.01.12. – М., 2014. – 114 с.

179 Демографический ежегодник г.Астаны // Статистический департамент г.Астаны. – Астана, 2015. – с.12-13

180 Министерство национальной экономики Республики Казахстан. Комитет по статистике. Перепись населения 2009год// [http://stat.gov.kz/faces/wcnav\\_externalId/p\\_perepis;jsessionid=8ds7Y08ClyBNlMphkCYhQSmlxQcx50dlk7JvM7y98qGlxKJ2kH0k!-](http://stat.gov.kz/faces/wcnav_externalId/p_perepis;jsessionid=8ds7Y08ClyBNlMphkCYhQSmlxQcx50dlk7JvM7y98qGlxKJ2kH0k!-)

181 Gotzsche P.C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography // Cochrane Database Syst Rev. (1): CD001877

182 Корженкова Г.П., Курдюкова Л.Н., Иванкина О.В. Скрининг рака молочной железы // Вестник РОНЦ. – 2004. - №1-2. – С.53-56

183 Perry N. et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition // International Agency for Research on Cancer. – Lyon, 2006. – 416 p.

184 Рожкова Н.И., Чикирдин Э.Г., Рюдигер Ю.Г. и др. Техническое обеспечение маммографии // Радиология – практика. – 2004. – №.5 - С. 20-23.

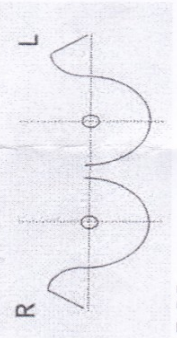
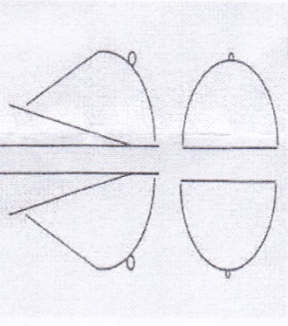
185 American College of Radiology: BIRADS// <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS>.

186 White E., Miglioretti D.L., Yankaskas B.C. et al. Biennial versus annual mammography and risk of late-stage breast cancer // Journal of National Cancer Institute. – 2004. - №96 – P. 1832-1839.

187 Семиглазов В., Дашян Г. Скрининг рака молочной железы // Врач. - 2010. - №11. – С. 60-62.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

Направление на «вторую читку» маммограмм

<p>1. Название мед. учреждения, город _____</p> <p>2. Дата: _____ 3. №амб.карты _____</p> <p>4. ФИО _____</p> <p>5. Год рождения _____</p> <p>6. адрес: _____                  контактный телефон _____</p> <p>8. Первичная маммография <u>ДА/НЕТ</u></p> <p>9. Повторная маммография <u>ДА/НЕТ</u></p> <p>9.1 Дата/год _____</p> <p>9.2 Место прохождения _____</p> <p>10. Менопауза <u>ДА/НЕТ</u></p> <p>10.1 Сколько лет менопауза _____                  /(последняя менструация _____)</p> <p>11. Анамнез (указать год)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>правая</th> <th>левая</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11.1 Аспирация кисты</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.2 Секторальная резекция (удаление доброкачественного образования)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.3 Секторальная резекция (по поводу лео-процесса)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.4 Мастэктомия</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.5 Лучевая терапия</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.6 Другие операции</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>12. Видимые изменения м/ж</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>правая</th> <th>левая</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12.1 Изменение формы, размеров</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12.2 Изменение соска, ареолы</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12.3 Выделения из соска</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12.4 Др.</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			правая	левая	11.1 Аспирация кисты			11.2 Секторальная резекция (удаление доброкачественного образования)			11.3 Секторальная резекция (по поводу лео-процесса)			11.4 Мастэктомия			11.5 Лучевая терапия			11.6 Другие операции				правая	левая	12.1 Изменение формы, размеров			12.2 Изменение соска, ареолы			12.3 Выделения из соска			12.4 Др.			<p>13. Наследственность отягощена? <u>ДА/НЕТ</u></p> <p>14. Изменение кожи (наличие папиллом, родинок, рубцов) _____</p> <p>15. Пальпируемое образование молочных желез _____</p>  <p>17. Маммограммы (первая читка)</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> <th>L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Дата:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Врач, подпись:</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		R	L	Дата:			Врач, подпись:			<p>18. Консультативно-диагностическое отделение _____                  (онкодиспансер)</p> <p>18.1 Вторая читка</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> <th>L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Дата</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Врач, подпись:</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>18.2 Третья читка</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> <th>L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Дата</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Врач, подпись:</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>19. Рекомендации:                  19.1. Пригласить на</p>		R	L	Дата			Врач, подпись:				R	L	Дата			Врач, подпись:			<p>20. МАММОГРАФИЯ</p> <p>_____</p> <p>_____ (название учреждения)</p> <p>ФИО _____</p> <p>Год рождения _____</p> <p>Дата прохождения маммографии: _____ 201__ г                  « _____ »</p> <p>Заключение (BI-RADS): _____</p> <p>Врач, подпись: _____</p> <p>M1 – нет изменений                  M2 – доброкачественное образование                  M3 – больше данных за доброкачественное образование                  M4 – больше данных за злокачественное образование                  M5 – злокачественное новообразование без верификации                  M6 – злокачественное новообразование, верифицированное патоморфологически</p>
	правая	левая																																																																	
11.1 Аспирация кисты																																																																			
11.2 Секторальная резекция (удаление доброкачественного образования)																																																																			
11.3 Секторальная резекция (по поводу лео-процесса)																																																																			
11.4 Мастэктомия																																																																			
11.5 Лучевая терапия																																																																			
11.6 Другие операции																																																																			
	правая	левая																																																																	
12.1 Изменение формы, размеров																																																																			
12.2 Изменение соска, ареолы																																																																			
12.3 Выделения из соска																																																																			
12.4 Др.																																																																			
	R	L																																																																	
Дата:																																																																			
Врач, подпись:																																																																			
	R	L																																																																	
Дата																																																																			
Врач, подпись:																																																																			
	R	L																																																																	
Дата																																																																			
Врач, подпись:																																																																			