

*На правах рукописи*

**Бусыгина Ольга Валерьевна**

**МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ  
СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.25. Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Москва — 2024

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Тухбатуллин Мунир Габдулфатович.**

**Официальные оппоненты:**

**Гажонова Вероника Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Сенча Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_. \_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.204.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.204.04.

Доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Частота оперативных вмешательств, затрагивающих паренхиму молочных желез (МЖ), выполненных по поводу доброкачественных процессов, достаточно велика (Фисенко Е.П. и др., 2015, 2023; Блудов А.Б. и др., 2021; Esen G. et al., 2016). В настоящее время получают распространение малоинвазивные диагностические вмешательства на МЖ (Бусько Е.А. и др., 2023). Тем не менее, до сих пор приблизительно в 80% случаев эксцизионная биопсия выполняется по поводу доброкачественных образований МЖ. В результате число прооперированных женщин с патологическими процессами доброкачественного характера в 25-30 раз превышает число женщин, заболевших раком молочной железы (РМЖ). Частота оперативных вмешательств по поводу острой гнойной инфекции МЖ составляет 0,1-3% от числа кормящих женщин (Zhang X. et al., 2020).

При этом рубцы после таких вмешательств повышают плотность паренхимы МЖ, изменяя нормальную ее структуру, затрудняя обследование (Panta S. et al., 2021) и могут маскировать РМЖ или наоборот ошибочно расцениваться как подозрительные на злокачественные образования. В случаях, когда секторальная резекция МЖ выполняется по поводу фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), развитие рубцовых изменений накладывается на уже имеющиеся фиброзные изменения, что, с одной стороны, еще больше затрудняет раннюю диагностику РМЖ у таких пациенток (Бородина М.Е. и др., 2020), с другой — открывает обширное поле для использования ультразвукового исследования (УЗИ) — анатомичного метода визуализации тканей в реальном времени (Сандриков В.А. и др., 2022).

В то же время известно, что оперативные вмешательства на органах, содержащих эпителиальный компонент (желудок, двенадцатиперстная кишка), достоверно повышают риск развития в них эпителиальных злокачественных опухолей через 5 и более лет с момента операции (Tatar F.A. et al., 1991). Сходная ситуация наблюдается и в отношении частоты развития рака кожи после перенесенных термических или химических ожогов кожи, приведших к формированию рубцов (Lindelof V. et al., 2008). Таким образом, можно предположить, что любая травма эпителия МЖ, в том числе хирургическая, также может повышать последующий риск РМЖ.

В итоге вероятное повышение риска РМЖ у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественных процессов, наряду с многообразием вариантов рубцовых изменений, обуславливает необходимость специальной программы их наблюдения.

### **Степень разработки темы диссертации**

Своевременное выявление РМЖ на фоне послеоперационных рубцов данного органа представляет собой значительную и трудно решаемую проблему клинической онкомамологии. Обе ткани, будучи гиперинтенсивными, практически не дифференцируются при маммографии, в результате такие опухоли обычно выявляются только при идентификации изменений рубца при динамическом исследовании [Sickles E.A., Herzog K.A., 1981; Breest van Smallenburg V. et al., 2012]. Несмотря на то, что опухолевая ткань обычно гипоэхогенна, что, казалось бы, облегчает ее выявление на фоне гиперэхогенной рубцовой ткани при УЗИ, высокая вероятность развития гипоэхогенных рубцов сильно ограничивает использование и этой технологии [Baz E. et al., 2000; Ramani S.K. et al., 2017]. Использование методов, основанных на выявлении гиперваскулярных зон МЖ, в частности, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим контрастированием (ДК), также может быть ассоциировано с низкой специфичностью, поскольку доброкачественные изменения (например, жировые некрозы) могут являться гиперваскулярными [Gigli S. et al., 2017]. Применение комбинированного исследования, включающего маммографию, УЗИ, в том числе динамическое УЗИ, позволяет повысить выявляемость РМЖ у таких пациенток [Бусыгина О.В. и др., 2019], что важно для своевременной постановки диагноза, выбора своевременных лечебных мероприятий и определения дальнейшего прогноза для пациента. В этой области недостаточно научных работ и клинического материала, что делает тему актуальной в настоящее время.

### **Цель исследования**

Повышение выявляемости рака молочной железы на фоне послеоперационных рубцов по данным методов лучевой диагностики.

### **Задачи исследования**

1. Изучить и оценить ассоциацию между наличием в личном анамнезе оперативных вмешательств на молочной железе по поводу доброкачественных процессов и риском развития рака молочной железы в

последующем.

2. Изучить варианты изменений в молочной железе после оперативных вмешательств по поводу доброкачественных процессов, выявляемые при маммографии и оценить ее диагностическую ценность.

3. Изучить варианты изменений в молочной железе после оперативных вмешательств по поводу доброкачественных процессов, выявляемые при ультразвуковом исследовании, с разработкой методики количественного динамического ультразвукового исследования гипоехогенного рубца, и оценкой его диагностической ценности.

4. Изучить возможности магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием в выявлении рака молочной железы после оперативных вмешательств на молочной железе по поводу доброкачественных процессов.

5. Разработать алгоритм динамического наблюдения пациенток, перенесших оперативные вмешательства на молочной железе по поводу доброкачественных процессов, и оценить его диагностическую ценность.

### **Научная новизна исследования**

Исследованы и описаны возможные варианты маммографической, ультразвуковой и МР-картины послеоперационных изменений у пациенток, перенесших оперативное вмешательство на МЖ по поводу доброкачественных процессов, и рассчитана диагностическая ценность маммографии, УЗИ и МРТ с ДК в выявлении РМЖ в этих ситуациях. Впервые произведена оценка риска развития РМЖ у таких пациенток. Также впервые разработана методика динамического УЗИ гипоехогенного рубца.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанный алгоритм наблюдения пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественных процессов, включающий методику динамического УЗИ гипоехогенного рубца, и выделение таких пациенток в новую группу риска развития РМЖ, будут способствовать более раннему выявлению РМЖ у данных пациенток.

### **Методология и методы исследования**

Выполнение диссертационного исследования проводилось в несколько этапов. На первом этапе изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература, посвященная теме диссертации (всего — 205

источников, из них 125 – зарубежных, 80 – отечественных). Далее был выполнен анализ влияния ранее выполненных оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов на риск развития ее злокачественных новообразований в последующем, в рамках которого группа пациенток с РМЖ, включала 295 пациенток, страдавших данной патологией, а скрининговая группа — 1244 женщины, явившихся для выполнения скрининговой маммографии. Затем было обследовано 263 пациентки, перенесших операции на МЖ, посредством маммографии и УЗИ в различных режимах (включая предложенную методику динамического УЗИ послеоперационного рубца), и 63 аналогичных пациентки — путем МРТ с динамическим контрастированием, с целью анализа соответствующих характеристик послеоперационных рубцов МЖ.

Завершающим этапом научной диссертационной работы было проведение статистического анализа полученных результатов исследования.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выполненное оперативное вмешательство на МЖ по поводу доброкачественной патологии может повышать риск развития злокачественных новообразований данного органа в последующем.
2. До получения противоположных данных необходимо выделить таких пациенток в группу риска РМЖ и организовать наблюдение за ними в соответствии с разработанным алгоритмом.

#### **Связь работы с научными программами, планами**

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета хирургического факультета КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМНПО Минздрава России (протокол №10 от 13.12.2023). Работа была одобрена на заседании Комитета по этике КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМНПО Минздрава России (протокол №2/11 от 23.11.2023), а также проведена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, этическими принципами проведения научных исследований с участием человека (с учетом поправок от 2013 г.) и «Правилами клинической практики РФ», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика» (медицинские науки).

### **Личный вклад диссертанта**

Диссертантом лично был проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, выполнено в полном объеме планирование диссертационной работы. Самостоятельно проведены клинические исследования, маммография, мультипараметрическое УЗИ и МРТ МЖ с динамическим контрастированием. Автором лично выполнены анализ, интерпретация, статистическая обработка и изложение результатов, формирование выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикации.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством пациентов, которые были включены в анализ влияния ранее выполненных оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов на риск развития РМЖ в последующем (1539 пациенток), а также которым был проведен комплекс современных методов исследования, в частности, маммографии и УЗИ МЖ (263 дополнительных пациентки) и МРТ с ДК (63 дополнительных пациентки). По итогам был проведен статистический анализ полученных данных методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Оценка диагностической и прогностической точности качественных и количественных параметров проводилась путем расчета чувствительности и специфичности.

### **Апробация результатов исследования**

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании кафедры ультразвуковой диагностики; кафедры хирургии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМНПО Минздрава России, кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии; кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 8.02.2024 г.).

### **Обсуждение основных положений диссертации**

Основные положения исследования доложены и обсуждены на Европейском конгрессе специалистов в области лучевой диагностики (Вена, 2008), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 200-летию Казанского военного госпиталя (Казань, 2009), международной

конференции «Современные проблемы медицины и естественных наук» (Йошкар-Ола, 2016), Межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы современной онкологии, пути развития» (Йошкар-Ола, 2017), II медицинском форуме «Актуальные вопросы медицины» (Йошкар-Ола, 2017), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2023» (г. Красногорск, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции "Инновационные методы диагностики и лечения злокачественных опухолей" (Йошкар-Ола, 2023).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы используются в клинической практике отделения рентгенодиагностики Государственного бюджетного учреждения «Республиканской онкологической диспансер Республики Марий Эл» (г. Йошкар-Ола); а также в учебном процессе кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии (КГМА) - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения (ФГБОУ) дополнительного профессионального образования (ДПО) «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань); кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ высшего профессионального образования (ВПО) «Марийский государственный университет» (г. Йошкар-Ола).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ (полнотекстовых статей – 9, тезисов – 3), из которых 9 статей — в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 80 отечественных и 125 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 8 таблицами.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

*Анализ влияния ранее выполненных оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов на риск развития ее злокачественных новообразований в последующем* сводился к выявлению достоверности различия частоты оперативных вмешательств на МЖ среди больных РМЖ и пациенток контрольной группы. В первичную выборку группы больных РМЖ (дополнительного анализа) включались все пациентки, находившиеся под нашим наблюдением с 2006 по 2017 гг. (n=295). В контрольную группу включались женщины, явившиеся для выполнения скрининговой маммографии или ультразвукового исследования (УЗИ) МЖ в течение данного периода (n=1244). После формирования первичных выборок была предпринята попытка максимально точного их сопоставления по факторам, влияющим как на вероятность выполнения оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов в течение жизни, так и на риск развития РМЖ в течение жизни. Выполнялось это в рамках фиксированного заранее разработанного алгоритма. В заключительную выборку группы РМЖ (основного анализа) было включено 204 пациентки, а в заключительную выборку контрольной группы (основного анализа), сопоставленную по возрасту и наличию ФКБ в анамнезе с выборкой группы РМЖ основного анализа, — 1141 пациентка.

На основе этих данных было выполнено два анализа: основной (сравнение частоты оперативных вмешательств по поводу доброкачественных процессов в группе РМЖ основного анализа и в контрольной группе) и дополнительный (аналогичный анализ в первичной группе РМЖ и в контрольной группе).

*Исследование рентгеновских и ультразвуковых изменений после оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов.* В анализ включено 263 пациентки в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст —  $58,00 \pm 10,76$  лет), перенесшие одну или несколько операций на МЖ за 0,5-54 года (в среднем — 18 лет) до этого. Минимальная длительность периода наблюдения составляла 3 года, что было необходимо для достоверного исключения злокачественной опухоли в МЖ. Всем пациенткам проводились клиническое обследование (1 раз в 6 месяцев), УЗИ МЖ 1 раз в 6 месяцев (в режиме «серой шкалы», цветового доплеровского

картирования, энергетической доплерографии, спектральной доплерографии, метода тканевых гармоник) и маммография (начиная с 40 лет — 1 раз в год). Очаговые образования, расцененные как подозрительные, подвергались тонкоигольной аспирационной и/или трепан-биопсии под контролем УЗИ либо маммографии, и/или эксцизионной биопсии.

**Исследование вариантов изменений при МРТ с ДК после оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов.** В данный анализ было включено 63 пациентки в возрасте 33-77 ( $58,95 \pm 10,26$ ) лет, которым были выполнены оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественной патологии за 1,5 года - 30 лет до этого.

МРТ с ДК выполняли на системе Siemens Amira (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т с использованием специальной катушки для исследований МЖ. Протокол МРТ включал: 1) локалайзер (сагиттальные изображения); 2) T1-TSE взвешенные изображения: время повторения (TR) — 6,69 мс, время получения эхо (TE) — 2,36 мс, толщина среза — 3,0 мм, поле наблюдения (FOV) — 340 мм; 3) T1-VIBE с жироподавлением: TR — 4,99 мс, TE — 2,36 мс, толщина среза — 4,0 мм, расстояние между срезами — 2 мм, FOV — 360 мм; 4) T2-TSE взвешенные изображения: TR — 4000 мс, TE — 65 мс, толщина среза — 3,0 мм, FOV — 340 мм; 5) постконтрастные T1-FL3D-SPAIR с жироподавлением: TR — 4,84 мс, TE — 2,39 мс, толщина среза — 1,5 мм, FOV — 360 мм (после болюсного введения МР-контрастного препарата Гадовист (гадобутрол) в дозе 7,5 мл со скоростью 3-5 мл/с. Выделяли четыре типа накопления контраста: 1) отсутствие контрастирования; 2) медленное постепенное контрастирование во всех фазах (тип I согласно классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики [ACR]); 3) быстрое контрастирование в начальной фазе с последующим плато (тип ACR II); 4) быстрое контрастирование в начальной фазе с последующим вымыванием (тип ACR III) [Commander S.J. et al., 2016].

**Статистические методы.** Для полученных значений объемов большей и меньшей сравниваемых выборок (1141 и 204 пациентки, соответственно), а также общей частоты оперативных вмешательств на МЖ в них (0,039 и 0,074, соответственно) статистическая мощность основного анализа влияния ранее выполненного оперативного вмешательства на МЖ на риск РМЖ в последующем при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  составила 95,7%.

Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных — медиану и размах вариации. Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений.

Оценку достоверности различия нормально распределенных выборок осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, ненормально распределенных — с помощью критериев Уилкоксона-Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса (анализ влияния хирургической техники секторальной резекции по поводу доброкачественной патологии на риск РМЖ).

Сравнение частот осуществляли путем расчета отношений шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ) (достоверность различия при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  констатировалась в случае, если полученные 95% доверительные интервалы не содержали 1) и с помощью критерия  $\chi^2$  для перекрестных таблиц 2x2.

Проводили также корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений  $P < 0,05$ . Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

Рассчитывали также чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (PPV) и прогностическую ценность отрицательного результата (NPV) диагностических методов в выявлении злокачественной трансформации рубцов МЖ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

*Результаты анализа влияния ранее выполненных оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов на риск развития ее злокачественных новообразований в последующем.*

**Различие распределений по возрасту и частоте ФКБ в различных группах.** Различие по возрасту и частоте ФКБ между контрольной группой и группой больных РМЖ (основного и дополнительного анализов) было недостоверным ( $p=0,129$  и  $p=0,960$ ;  $p=0,707$  и  $p=0,720$ , соответственно), что

свидетельствует об адекватной сбалансированности сравниваемых выборок по данным характеристикам.

**Зависимость частоты хирургических вмешательств от возраста пациенток.** Среди пациенток в возрасте от 20 до 30 лет оперативные вмешательства на молочных железах в анамнезе имели место у 3,54%; 31-40 лет – у 2,66%; 41-50 лет – у 2,96%, 51-60 лет – у 6,00%; 61-70 лет – у 3,49%, 71-80 лет – у 2,86%, 81-90 лет – у 0%. При попарных сравнениях данных показателей было констатировано достоверное различие между возрастными группами 41-50 и 51-60 лет ( $p = 0,001$ ). При сравнении объединенных данных для пациенток в возрасте 20-50 лет и 51-90 лет полученное различие оказалось достоверным ( $p=0,005$ ). Это свидетельствует о необходимости сопоставления сравниваемых выборок в основных анализах по возрасту.

**Зависимость частоты оперативных вмешательств от наличия ФКБ в анамнезе пациенток.** Было показано, что у пациенток, имевших ФКБ в анамнезе, частота оперативных вмешательств на МЖ составляла 6,17%, у не имевших ее – 2,13% ( $p<0,001$ ), что требует сопоставления сравниваемых выборок по данному параметру в основном анализе.

**Результаты основного анализа.** Анализ различия частоты оперативных вмешательств на МЖ выполнялся в три этапа. На первом этапе оценивалось различие частоты вскрытий маститов в обеих группах. На втором — различие частоты оперативных вмешательств, отличных от вскрытий маститов, на третьем — различие частоты всех оперативных вмешательств. В результате анализа первого этапа было констатировано отсутствие достоверного различия частоты вскрытий маститов в обеих группах: 3,16% — в контрольной группе против 2,94% — среди больных РМЖ (ОШ для больных РМЖ — 0,989; 95% ДИ: 0,873-1,122;  $p=0,871$ ). В процессе анализа второго этапа было установлено, что частота других оперативных вмешательств была достоверно выше среди больных РМЖ (4,41% против 0,87% в контрольной группе): ОШ для больных РМЖ — 1,621; 95% ДИ: 1,057-2,484;  $p<0,001$ . Аналогичные результаты были получены и на третьем этапе анализа: 7,35% среди больных РМЖ против 3,94% среди пациенток контрольной группы (ОШ для больных РМЖ — 1,137; 95% ДИ: 0,981-1,318;  $p=0,03$ ).

**Результаты дополнительного анализа.** Результаты дополнительного анализа соответствовали таковым основного. Так, на первом этапе было

показано отсутствие достоверности различия частоты вскрытий маститов в обеих группах: 3,05% — в контрольной группы против 3,73% — среди больных РМЖ (ОШ для больных РМЖ — 1,039; 95% ДИ: 0,885-1,219;  $p=0,622$ ). В процессе анализа второго этапа было установлено, что частота других оперативных вмешательств была достоверно выше среди больных РМЖ (5,08% против 0,88% в контрольной группе): ОШ для больных РМЖ — 2,004; 95% ДИ: 1,239-3,241;  $p<0,001$ . Аналогичные результаты были получены и для всех оперативных вмешательств: 8,81% среди больных РМЖ против 3,94% среди пациенток контрольной группы (ОШ для больных РМЖ — 1,267; 95% ДИ: 1,059-1,515;  $p=0,001$ ) — *табл. 1*.

Таблица 1. Результаты основного и дополнительного анализов.

	Основной анализ			Дополнительный анализ		
	РМЖ (n/N)	Контроль (n/N)	P	РМЖ (n/N)	Контроль (n/N)	P
Частота вскрытий маститов	6/204 (2,94%)	36/1141 (3,16%)	0,871	11/295 (3,73%)	38/1244 (3,05%)	0,622
Частота секторальных резекций	9/204 (4,41%)	10/1141 (0,87%)	<0,001	15/295 (5,08%)	11/1244 (0,88%)	<0,001
Частота всех оперативных вмешательств	15/204 (7,35%)	46/1141 (3,94%)	0,03	26/295 (8,81%)	49/1244 (3,94%)	0,001

n — количество пациентов, демонстрировавших признак; N — общее количество пациентов.

Длительность периода с момента выполнения оперативного вмешательства на стороне последующего развития РМЖ до постановки диагноза последнего составила  $20,05 \pm 11,373$  года (размах вариации — от 8 до 54 лет). При корреляционном анализе зависимости длительности периода, прошедшего с момента выполнения оперативного вмешательства, от возраста на момент постановки диагноза РМЖ было получено значение коэффициента корреляции Пирсона  $r^2 = -0,676$  ( $p=0,002$ ), что соответствует корреляции средней силы и может свидетельствовать о большей чувствительности паренхимы МЖ у пациенток более старшего возраста к эффектам механической травмы. Однако малый объем выборки не позволяет сделать окончательного заключения.

***Варианты рубцовых и иных изменений после оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественных процессов.***

***Маммография***

**Отсутствие маммографически определяемых асимметрий при А-В типах плотности паренхимы МЖ по классификации АСР** встречается нечасто (4,9%), как правило, в постменопаузе и по прошествии достаточно длительного периода времени (более 2 лет) после оперативного вмешательства на МЖ. В данной ситуации диагностические возможности УЗИ ограничены (чувствительность — 67%), в то время как чувствительность маммографии максимальна (100%), поэтому проведения каких-либо дополнительных исследований, как правило, не требуется.

Также был проведен корреляционный анализ с целью поиска факторов, позволяющих спрогнозировать полное рассасывание рубца после секторальной резекции МЖ. В результате было выявлено два достоверных независимых (т.е. не коррелировавших между собой) параметра: жировая паренхима (АСР А) непосредственно перед вмешательством ( $r^2 = 0,875$ ,  $p=0,001$ ; коррелировала с возрастом, который также коррелировал с данным исходом, однако в последнем случае отмечалась лишь корреляция средней силы:  $r^2=0,537$ ,  $p=0,034$ ), и индексом массы тела выше  $35 \text{ кг/м}^2$  непосредственно перед вмешательством (что соответствует ожирению II и более выраженной степени;  $r^2 = 0,735$ ;  $p = 0,001$ ).

**Маммографически определяемые асимметрии при А-В типах плотности паренхимы МЖ по классификации АСР** отмечались в 36,9% случаев. Большинство определяемых асимметрий у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ, было обусловлено рубцовыми изменениями в области ранее выполненного оперативного вмешательства либо другими патологическими процессами. Так как рубцовые изменения могут сопровождаться другими патологическими процессами (доброкачественными или злокачественными), с целью дифференциальной диагностики в данной ситуации наиболее часто выполняется УЗИ МЖ. Несмотря на высокую чувствительность маммографии при таком варианте (100%), общая специфичность ее при низкой (А-В) плотности паренхимы составила 88%, аналогичный показатель для УЗИ — 94%.

**Маммографически определяемые асимметрии при С-В типах плотности паренхимы МЖ по классификации АСР** наблюдались в 39,9%

случаев и были обусловлены как асимметричным распределением фиброзной ткани, так и послеоперационными изменениями, в том числе в результате удаления самых плотных отделов МЖ (когда оперированная МЖ выглядела менее плотной). Так как наличие асимметрии плотности паренхимы может наблюдаться при злокачественных процессах МЖ, каждый такой случай требует проведения дополнительных исследований. Чувствительность маммографии в данной ситуации составила 50%, специфичность — 92%, при чувствительности УЗИ — 100%, специфичности — 95%.

**Отсутствие маммографически определяемых асимметрий при С-D типах плотности паренхимы МЖ по классификации АСР наблюдалось в 18,3% случаев.** Высокая плотность паренхимы МЖ представляет значительные трудности при наблюдении пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественных процессов, поскольку может маскировать даже довольно крупные очаговые образования. Поэтому в такой ситуации стандартное клиническое обследование и маммографию всегда приходится дополнять УЗИ. Чувствительность УЗИ при таком варианте послеоперационных изменений достигает 100%, чувствительность маммографии — 50%.

*Ультразвуковое исследование.* По нашим данным, дополнение маммографии УЗИ значительно расширило общую информативность клинического и лучевого обследования пациенток, позволяя увеличить общую чувствительность с 50% (при плотной паренхиме) до 100%. В результате были выделены следующие варианты эхокартин.

**Гиперэхогенный рубец на фоне фиброзной паренхимы** (наблюдался у 36,9% пациенток). Данная ситуация характеризуется высокой эхогенностью паренхимы МЖ и рубца в ней, что облегчает выявление гипоэхогенных очаговых образований, какими являются большинство злокачественных опухолей, как в области рубца, так и в области окружающей его интактной паренхимы. В то же время, повышение количества фиброза в МЖ снижает информативность маммографии, в результате основная нагрузка ложится именно на УЗИ. Чувствительность УЗИ в данной ситуации составляет 100%.

**Гиперэхогенный рубец на фоне железистой паренхимы** (наблюдался у 20,1% пациенток). В данной ситуации рубцовая ткань также имеет высокую эхогенность, что позволяет сравнительно легко визуализировать на этом фоне гипоэхогенные образования. В то же время, эхокартина железистой

паренхимы характеризуется частым чередованием округлых гипо- и петлевидных гиперэхогенных структур небольшого размера, что весьма затрудняет исследование, снижая его чувствительность до 50%. Диагностические возможности маммографии и клинического обследования в данной ситуации также весьма ограничены.

**Гиперэхогенный рубец на фоне жировой паренхимы** (наблюдался у 33,1% пациенток). В целом, данная ситуация соответствует типу плотности паренхимы АСR А-В при маммографии с наличием зоны асимметрии и характеризуется аналогичными значениями чувствительности (100%) и специфичности (94%).

**Гипоэхогенный рубец** (наблюдался у 9,9% пациенток). По мере дальнейшего уплотнения и обызвествления рубца происходит снижение его эхогенности. Грануляционная ткань характеризуется низкой эхогенностью. Поэтому в данной ситуации возможности УЗИ резко снижаются, равно как и возможности клинического обследования и маммографии. Поэтому для таких пациенток была разработана методика динамического УЗИ рубца.

**Динамическая эхография рубца** была разработана с целью получения стандартизованных и пригодных для сравнения в последующем серий УЗ изображений. Выполнялась она следующим образом. Углы рубца соединяли прямой линией (воображаемой или прорисовывали на коже, стараясь не смещать при этом кожу и подлежащие ткани). Датчик устанавливали на латеральный (или соответствующий меньшему количеству часов согласно циферблату — при параареолярных и других циркулярных рубцах) край рубца, перпендикулярно данной прямой, и получали первое изображение. Затем датчик дискретно перемещали с шагом 5 мм таким образом, чтобы его середина не отклонялась от визирной прямой, и получали следующие изображения до противоположного угла рубца. Полученные изображения маркировали и сохраняли. Аналогичную процедуру выполняли после истечения интервала наблюдения, и новые изображения сравнивали со старыми (при наличии более двух серий наблюдений) — с предыдущими и первыми визуально и путем измерений. Различия размеров менее 3 мм не считали за динамику.

Кроме того, в процессе дальнейшего развития методики был предложен вариант количественной оценки сравниваемых изображений, позволявший производить автоматический расчет следующих параметров рубца после



ручного определения его контура на сравниваемых изображениях: длина контура зоны рубца; отношение высоты и ширины контура; площадь фигуры, ограниченной контуром; отношение площади фигуры к длине контура; отношения всех указанных параметров для исходного и последующего изображений (абсолютные и в процентах). Критерием злокачественной трансформации рубца по данным динамического УЗИ является превышение отношения всех используемых параметров более чем на 15%.

Использование методики динамического УЗИ рубца с математической обработкой позволяет выявлять случаи трансформации рубца, не выявляемые при стандартном сканировании без оценки динамики и повысить чувствительность УЗИ в данной ситуации с 50% до 100%.

**Очаговые образования в рубце** (наблюдались у 16,0% наших пациенток). В области рубца МЖ возможно выявление как образований, соответствующих послеоперационным осложнениям (гематом, сером на различных стадиях своего развития, гранулем), так и всего спектра патологии, характерной для МЖ. Эти изменения ассоциируются с изменениями архитектоники тканей МЖ, обусловленными перенесенным оперативным вмешательством, что может затруднять интерпретацию полученных результатов.

*МР-маммография рубца с динамическим контрастированием*

**Морфологическая характеристика.** Было выделено четыре типа морфологических изменений при МРТ в зоне вмешательства.

**Тип 1** (тонкостенная полость / серома; 5 из 63; 7,94%). Серомы и гематомы напоминали кисты и характеризовались переменными характеристиками сигнала и четкими контурами, но они также могли иметь нечеткий контур. В норме имелся также тонкий периферический ободок накопления контраста однородной толщины. Наличие нодулярных зон накопления контраста расценивалось как подозрение на РМЖ.

**Тип 2** (тонкий рубец линейной формы; 27 из 63; 42,86%). При МРТ рубец часто (9 из 27; 33,33% случаев) накапливал контраст, часто — медленно и персистирующе, но встречались и варианты с быстрой начальной фазой накопления и вымыванием в отсроченной фазе. Рубцы, накапливающие контраст через 12-18 месяцев после вмешательства, демонстрирующие усиление накопления или изменения, характерные для РМЖ, расценивались как подозрительные на его наличие.

**Тип 3** (объемное образование; 5 из 63; 7,94%). Данный тип с наибольшей вероятностью ассоциировался со злокачественной трансформацией рубца (3 из 5 случаев). Кроме того, при ассоциации объемного образования с накапливающим контраст рубцом отмечалось различие динамики контрастирования этих зон.

**Тип 4** (жировой некроз; 26 из 63; 41,30%). Жировой некроз часто (18 из 26; 69,23%) определялся как зона кольцевидного контрастирования вокруг жиросодержащего образования, однако встречались и атипичные варианты. Кинетика накопления контраста варьировала от медленной до очень быстрой. Если жировые зоны жирового некроза имели малый размер, или отмечалось интенсивное воспаление, или возникала спикюлированная структура, имитирующая РМЖ, требовалась биопсия для исключения РМЖ.

**Динамика контрастирования.** Из 63 пациенток у 36 (57,14%) отмечалось накопление контраста в зоне рубца. Степень накопления контраста снижалась в процессе увеличения длительности периода с момента выполнения оперативного вмешательства.

ACR I тип кинетической кривой (медленное постепенное накопление контраста) отмечался в 10 из 28 случаев (35,71%) и во всех случаях соответствовал доброкачественным изменениям.

ACR II тип (быстрое начальное контрастирование и плато в отсроченной фазе) имел место у 10 из 36 (27,78%) пациенток, из которых у 2 имел место РМЖ, в результате чувствительность и специфичность данного типа кинетической кривой в отношении РМЖ составили 100% и 52%, соответственно.

ACR III тип (быстрое начальное контрастирование и вымывание в отсроченной фазе) имел место у 13 из 36 (36,11%) пациенток, из которых у 3 был верифицирован РМЖ. В результате чувствительность и специфичность данного типа кинетической кривой в отношении РМЖ составили 100% и 92%, соответственно ( $p = 0,3343-0,8870$  во всех сравнениях между типами контрастирования ACR).

**Стратегия наблюдения пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественных процессов.** Принцип последующего наблюдения пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ, должен определяться характеристиками паренхимы

органа и послеоперационных изменений в нем, а также параметрами пациентки.

**Ранний период (первые 5 лет).** Поскольку, согласно нашим данным, в течение первых 5 лет после оперативного вмешательства вероятность РМЖ, обусловленного послеоперационными изменениями, невелика, в течение этого периода времени, после завершения стандартного наблюдения за состоянием рубца в послеоперационном периоде, возможно ограничиться стандартным наблюдением пациенток, в соответствии с другими имеющимися факторами риска.

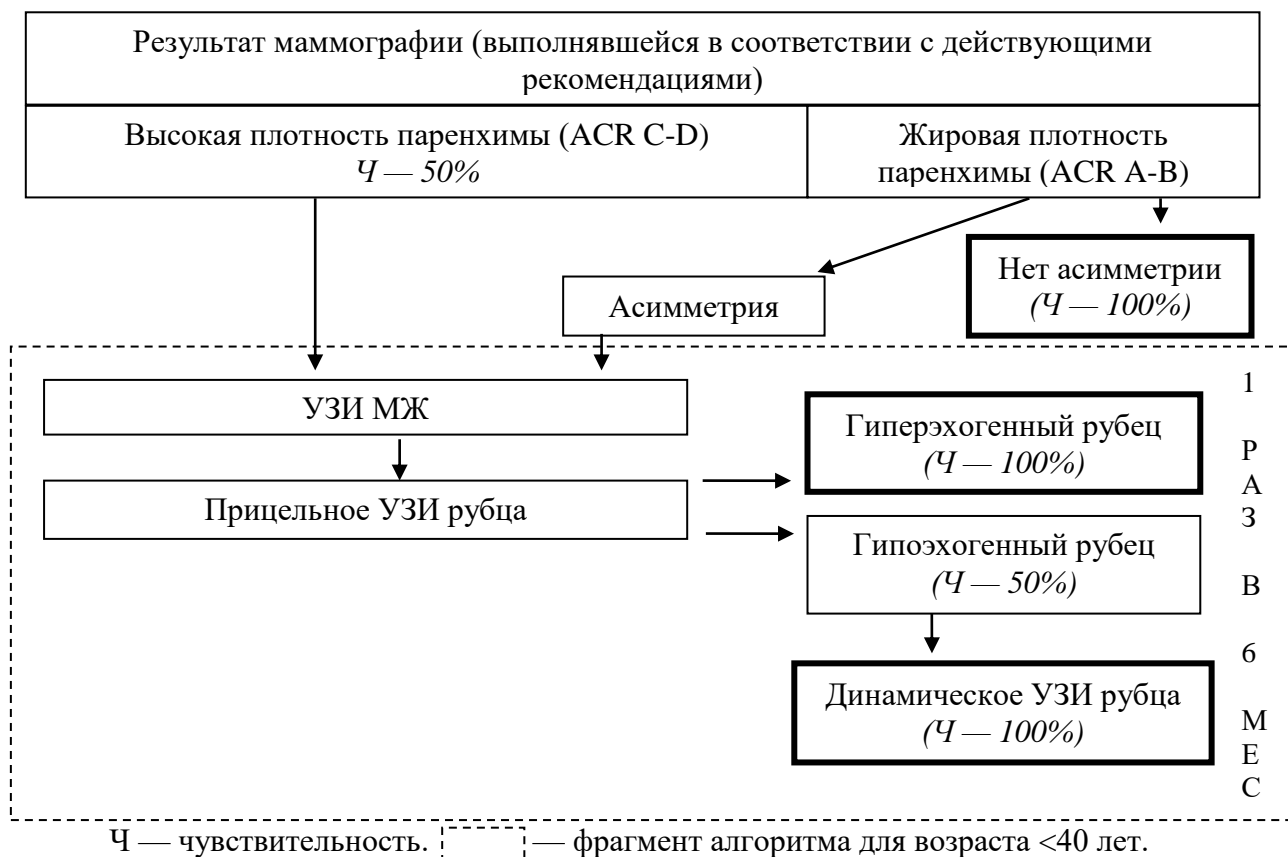
**Последующий период ( $\geq 5$  лет).** В данном периоде пациентки, перенесшие оперативные вмешательства на МЖ составляют, по нашим данным, группу риска РМЖ, что требует организации соответствующего наблюдения, принципы которого определяются, в первую очередь, маммографической плотностью паренхимы МЖ. Как правило, в течение предшествующих лет пациенткам выполняются маммография и УЗИ МЖ, что позволяет получить данные о структуре органа.

*Возраст  $\geq 40$  лет.* Приведенный алгоритм соответствует нашим представлениям о последовательности клинического и лучевого наблюдения данной категории пациенток (*рис. 1*). Указанная последовательность приведена для ситуации, когда пациентке уже выполнены клиническое обследование МЖ (с периодичностью 1 раз в 6 месяцев — *см. ниже*) и динамическая скрининговая маммография со стандартной периодичностью, и подозрительных образований при них обнаружено не было. В противном случае, при обнаружении их на каком-либо этапе наблюдения последнее прекращают, и начинают этап дифференциальной диагностики в соответствии со стандартными принципами.

*Возраст  $< 40$  лет.* Для использования в возрасте  $< 40$  лет приведенный на *рис. 1* алгоритм предлагается модифицировать следующим образом. Учитывая низкий риск РМЖ в возрасте  $< 35$  лет и большую чувствительность паренхимы МЖ к повреждающим эффектам ионизирующего излучения, в данной ситуации предлагается исключать маммографию из алгоритма, выполняя ее только при наличии неясных изменений по данным других исследований.

Учитывая умеренные значения чувствительности и специфичности, полученные при использовании МРТ МЖ с ДК, а также ее высокую

стоимость, включение ее в алгоритм динамического наблюдения пациенток, перенесших ранее оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественной патологии и не имеющих других факторов риска РМЖ, не представляется целесообразным.



**Рисунок 1.** Алгоритм наблюдения за пациентками в возрасте  $\geq 40$  лет.

Периодичность наблюдения. Время удвоения размеров РМЖ может варьировать от 46 до 825 дней, различаясь в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Среднее время удвоения размеров РМЖ составляет  $193 \pm 141$  день (Michaelson J., 2003; Ryu E.V. et al., 2014). Таким образом, за этот период, с одной стороны, опухоль с максимальным наиболее часто не выявляющимся размером (5 мм) достигнет размера 10 мм, что, тем не менее, все равно будет соответствовать прогностически благоприятной категории T1 по классификации TNM. С другой стороны, этого периода достаточно, чтобы зачастую неопределяемая опухоль размером 2,5 мм достигла минимального определяемого порога (5 мм). В результате периодичность скрининговых клинических осмотров и УЗИ МЖ в данной ситуации приблизительно соответствует длительности периода удвоения размеров опухоли, т.е. 1 раз в 6 месяцев. Напротив, периодичность маммографии в нашем исследовании соответствовала стандартной.

Диагностическая ценность. Согласно нашим данным, предложенный алгоритм наблюдения обеспечивает чувствительность 100% и допункционную специфичность 88,7% в выявлении злокачественной трансформации рубцов после оперативных вмешательств на МЖ по поводу доброкачественной патологии, при отсутствии случаев интервальных раков.

## **ВЫВОДЫ**

1. Оперативное вмешательство на молочной железе ассоциируется с риском развития рака молочной железы в последующем (отношение шансов: 1,621; 95% доверительный интервал: 1,057-2,484;  $p < 0,001$ ).

2. Независимо от наличия видимых асимметрий, общая чувствительность маммографии в выявлении рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативные вмешательства по поводу доброкачественной патологии, составляет 66,67%, специфичность — 77,19%.

3. Общая чувствительность ультразвукового исследования в выявлении рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативные вмешательства по поводу доброкачественной патологии, составляет 83,33%, специфичность — 80,61%. На фоне гипоехогенного рубца чувствительность исследования снижается до 50,00%, при этом разработанная методика количественного динамического гипоехогенного рубца позволяет повысить чувствительность до 100%, специфичность — до 82,89%.

4. Общая чувствительность магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием в выявлении рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативные вмешательства по поводу доброкачественной патологии, составляет 80%, специфичность — 85,9%, прогностическая ценность положительного результата — 30,8%, прогностическая ценность отрицательного результата — 98,2%.

5. Предлагаемый алгоритм динамического наблюдения пациенток, перенесших хирургические вмешательства на молочных железах по поводу доброкачественной патологии, обеспечивает 100% чувствительность и 88,7% специфичность в выявлении рака молочной железы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенток, перенесших оперативные вмешательства на МЖ по поводу доброкачественной патологии, необходимо выделять в группу риска РМЖ в последующем и организовывать последующее наблюдение за ними в соответствии с предложенным алгоритмом.

2. Все зоны МЖ, имеющие тип плотности АСР С-D при маммографии (в том числе зоны рубцовых изменений на фоне паренхимы низкой [АСР А-В] плотности), необходимо подвергать прицельному УЗИ.

3. При выявлении гипоэхогенного рубца на МЖ целесообразно использовать разработанную нами методику количественного динамического УЗИ с целью последующего его динамического наблюдения.

4. Количественное динамическое УЗИ гипоэхогенного рубца рекомендуется выполнять на одном и том же аппарате, одним и тем же специалистом.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ключкин И.В. Скрининг рака молочной железы с помощью УЗИ: эффективно ли это? / И.В.Ключкин, Д.В.Пасынков, **О.В.Пасынкова** // Успехи современного естествознания. — 2007. — №12. — С. 148 (под фамилией О.В.Пасынкова). 1/0,5 с.

2. Passynkov D.V. Value of ultrasonic breast cancer screening in women with fibrocystic disease (FCD) / D.V.Passynkov, I.V.Kliochkin, **О.Pasynkova** // European Radiology. — 2008. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 362. 2/0,5 с. ИФ – 7,034. (под фамилией О.Pasynkova).

3. Ключкин И.В. Эффективность ультразвукового скрининга рака молочной железы у больных фиброзно-кистозной болезнью / И.В. Ключкин, Д.В. Пасынков, М.Н. Насруллаев, **О.В. Пасынкова** // **Казанский медицинский журнал** – 2009. – Т. 90, №2. – С. 220-222. 3/1 с. ИФ – 0,490 (под фамилией О.В.Пасынкова).

4. Ключкин И.В. К вопросу о возможном повышении риска рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на

ней по поводу доброкачественных процессов / И.В. Ключкин, Д.В. Пасынков, О.В. Бусыгина, **О.О. Пасынкова** // **Казанский медицинский журнал** – 2015. – Т. 96, №3. – С. 316-321. 6/2 с. ИФ – 0,490 (под фамилией О.В.Пасынкова).

5. Пасынков Д.В. Контурный анализ маммографических изображений доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы / Д.В.Пасынков, И.В.Ключкин, **О.В.Бусыгина** // **Казанский медицинский журнал**. — 2015. — Том 96, №3. — С. 322-325. 4/0,5 с. ИФ – 0,490.

6. Пасынков Д.В. Способ повышения чувствительности и специфичности систем компьютерного анализа маммографических изображений при высокой плотности паренхимы молочной железы / Д.В. Пасынков, И.В. Ключкин, **О.В. Бусыгина** // **Казанский медицинский журнал**. — 2016. — Т. 97. — №3. — С. 443-449. — DOI: 10.17750/KMJ2016-443. 7/1 с. ИФ – 0,490.

7. Пасынков Д.В. Сравнительный анализ диагностической ценности систем компьютерного анализа маммограмм I и II поколений / Д.В. Пасынков, И.А. Егшин, А.А. Колчев, И.В. Ключкин, **О.В. Бусыгина** // **Медицинская визуализация**. — 2017. — №1. — С. 90-102. — DOI:10.24835/1607-0763-2017-1-90-102. 13/2 с. ИФ – 0,235.

8. **Бусыгина О.В.** Варианты рентгено-ультразвуковых изменений после оперативных вмешательств на молочных железах по поводу доброкачественных процессов. / **О.В. Бусыгина**, Р.Ф. Бахтиозин, Д.В. Пасынков, И.В. Ключкин // **Russian Electronic J. of Radiology**. — 2017. — Т. 7, №2. — С. 78-87. — DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-2-78-87. 10/3 с. ИФ – 0,313

9. **Бусыгина О.В.** Количественное динамическое ультразвуковое исследование в наблюдении гипоехогенных послеоперационных рубцов молочной железы / **О.В.Бусыгина**, Р.Ф.Бахтиозин, Д.В.Пасынков, И.В.Ключкин, О.О.Пасынкова // **Russian Electronic Journal of Radiology**. – 2019. — Т. 9, №3. — С. 93-105. — DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-93-105. 13/3 с. ИФ – 0,313.

10. **Бусыгина О.В.** Магнитно-резонансная томография в диагностике рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на данном органе // **О.В.Бусыгина** / Материалы XVII Всероссийского

национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2023». — М., 2023. — С. 100. 1/1 с.

11. Пасынков Д.В. К вопросу о сопоставимости размеров изменений, соответствующих раку молочной железы, при пленочной и цифровой маммографии / Д.В.Пасынков, С.Н. Меринов, Е.А. Романычева, Л.Х. Мухаматгалеева, О.А. Павликова, М.Н. Насруллаев, А.Л. Федоров, **О.В. Бусыгина** // **Acta medica Eurasica**. — 2023. — № 2. — С. 23–31. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/2/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-2-23-31. 9/2 с. ИФ – 0,318.

12. **Бусыгина О.В.** Диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием в оценке состояния рубцов молочной железы после вмешательств по поводу доброкачественной патологии / **О.В. Бусыгина**, М.Г. Тухбатуллин, Д.В. Пасынков. // **Acta medica Eurasica**. – 2023. – № 4. – С. 18–30. – URL: <http://acta-medicaeurasic.ru/single/2023/4/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-4-18-30. 13/8 с. ИФ – 0,318.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ — доверительный интервал

МЖ — молочная железа

МРТ — магнитно-резонансная томография

ДК — динамическое контрастирование

ОШ — отношение шансов

РМЖ — рак молочной железы

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФКБ — фиброзно-кистозная болезнь

ASCR — Американская коллегия специалистов в области лучевой диагностики