

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МАММОГРАФИЧЕСКИ ПЛОТНОЙ ПАРЕНХИМЕ: РОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА МАММОГРАММ (ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Пасынков Д.В.^{1,2}, Тухбатуллин М.Г.³, Егошин И.А.¹,
Колчев А.А.^{1,4}, Ключкин И.В.⁵

Цель исследования. Сравнить результаты ультразвукового исследования (УЗИ) молочной железы (МЖ) с целью скрининга рака молочной железы (РМЖ) при плотной (ACR C-D) паренхиме МЖ, без подозрительных изменений при маммографии, в зависимости от использования при УЗИ результатов системы компьютерного анализа маммограмм (CAD).

Материалы и методы. Включено 2078 пациенток в возрасте 40-72 лет, которые были рандомизированы для УЗИ МЖ (группа УЗИ) или анализа маммограмм CAD и УЗИ МЖ с прицельным анализом промаркированных CAD зон (группа CAD + УЗИ).

Результаты. В группе УЗИ обнаружено 16 РМЖ (медиана – 15 мм, размах вариации – 8-24 мм), в группе CAD + УЗИ – 22 РМЖ (медиана – 10 мм, размах вариации – 5-24 мм). 3 из 16 (18,75%) – в группе УЗИ и 11 из 22 (50,00%) – в группе CAD + УЗИ ($p < 0,05$) РМЖ был до 1 см. РМЖ был выявлен при прицельном исследовании в зоне метки CAD у 5 из 11 пациенток, и все образования были ≤ 1 см. Частота доброкачественных образований, потребовавших биопсии, составила: 76 из 1039 (7,31%) – в группе УЗИ и 68 из 1039 (6,54%) – в группе CAD + УЗИ ($p > 0,05$).

При 3-летнем наблюдении в группе УЗИ было выявлено еще 9 РМЖ, в группе CAD + УЗИ – 2 РМЖ ($p < 0,05$).

Обсуждение. Частота паренхимы ACR C-D в другой выборке из 10000 маммографий составила: 51,61% – среди женщин 40-44 лет, 37,10% – 45-49 лет, 13,22% – 50-54 лет, 12,07% – 55-59 лет, 8,41% – ≥ 60 лет.

Выводы. При плотной паренхиме МЖ прицельное УЗИ областей, промаркированных CAD, обеспечивает достоверное повышение выявляемости РМЖ малых размеров, достоверно снижая частоту РМЖ, выявляемого в процессе 3-летнего наблюдения, и не повышая частоту ненужных биопсий.

Ключевые слова: маммография, плотная паренхима, система компьютерной диагностики, ультразвуковое исследование, рак молочной железы, скрининг.

Контактный автор: Пасынков Д.В., e-mail: passynkov@mail.ru;

Для цитирования: Пасынков Д.В., Тухбатуллин М.Г., Егошин И.А., Колчев А.А., Ключкин И.В. Ультразвуковой скрининг рака молочной железы при маммографически плотной паренхиме: роль системы компьютерного анализа маммограмм (одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование). REJR 2021; 11(1):103-113. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-103-113.

Статья получена: 04.03.21

Статья принята: 01.04.21

1 – ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки России. г. Йошкар-Ола, Россия.
2 – ГБУ «Республиканский онкологический диспансер Республики Марий Эл» Минздрава Республики Марий Эл. г. Йошкар-Ола, Россия.
3 – Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. г. Казань, Россия.
4 – ФГАУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки России. г. Казань, Россия.
5 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. г. Казань, Россия.

ULTRASOUND BREAST CANCER SCREENING IN DENSE PARENCHYMA: THE VALUE OF COMPUTER AIDED DETECTION SYSTEM FOR MAMMOGRAPHY (SINGLE-CENTER, PROSPECTIVE, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL)

Pasynkov D.V.^{1,2}, Tukhbatullin M.G.³, Egoshin I.A.¹,
Kolchev A.A.^{1,4}, Kliouchkin I.V.⁵

Purpose. To compare the results of screening ultrasound (US) in women with dense (ACR C-D) breast parenchyma, with no suspicious changes at mammography, with and without considering the CAD results during the examination.

Materials and methods. We randomized 2078 women aged 40-72 years old for breast US (US group) or CAD + breast US with targeted analysis of the areas marked by CAD on the mammograms (CAD + US group).

Results. In the US group we found 16 breast carcinomas (BC) (median: 15 mm, range: 8-24 mm), in the CAD + US group – 22 BCs (median: 10 mm, range: 5-24 mm). 3 of the 16 BCs (18.75%) in the US group and 11 of 22 (50.00%) BCs in the CAD + US group ($p < 0.05$) were less than 1 cm. BCs were revealed only during the targeted scanning of the CAD marking area in 5 of 11 women, and all these BCs were ≤ 1 cm. The rate of benign lesions required biopsy was 76 of 1039 (7.31%) – in the US group and 68 of 1039 (6.54%) – in the CAD + US group ($p > 0.05$).

During the 3-year follow up we found 9 more BCs in the US group and 2 more BCs in the CAD + US group ($p < 0.05$).

Discussion. The probability of ACR C-D parenchyma in another sample of 10000 mammography sets was: 51.61% – in women of 40-44 years old, 37.10% – in women of 45-49 years old, 13.22% – in women of 50-54 years old, 12.07% – in women of 55-59 years old, 8.41% – ≥ 60 years old.

Conclusion. In the mammographically dense breast parenchyma the targeted ultrasound of the areas marked by CAD as suspicious significantly increased the small BCs detectability and significantly decreased the rate of BCs revealed during the 3-year follow up with no raise of unnecessary biopsy rate.

Keywords: mammography, dense breast, computer-aided detection system, ultrasound, breast carcinoma, screening.

Corresponding author: Pasynkov D.V., e-mail: passynkov@mail.ru

For citation: Pasynkov D.V., Tukhbatullin M.G., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Kliouchkin I.V. Ultrasound breast cancer screening in dense parenchyma: the value of computer aided detection system for mammography (single-center, prospective, randomized clinical trial). REJR 2021; 11(1):103-113. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-103-113.

Received: 04.03.21

Accepted: 01.04.21

Несмотря на серьезные прорывы в клинической онкологии и социальной медицине, рак молочной железы (PMЖ) остается важной общемировой проблемой, разделяя среди представителей обоего пола первое место в структуре онкологической заболеваемости с раком легкого (2 088 849 новых случаев по данным 2018 года) и уверенно занимая третье место в структуре онкологической смертности после рака легкого и желудка (626 679 летальных исходов в 2018 году). При пересчете этих данных для женской популяции становится очевидным, что PMЖ является абсолютным лидером, ответственным

за 24,2% всех первичных злокачественных опухолей и 15,0% всех обусловленных злокачественными опухолями летальных исходов [1].

В Российской Федерации распространенность PMЖ в 2018 году составила 471,5 случая на 100 000 населения, что выше аналогичного показателя в 2008 году почти в 1,5 раза, при 64 544 первично взятых на учет пациентов. При этом у 28,4% заболевание было выявлено в III-IV стадии, и 1-годичная летальность составила 6,8% [2].

Конечные результаты лечения PMЖ напрямую определяются стадией заболевания на момент постановки диагноза: несмотря на

1 - Mari State University.
Yoshkar-Ola, Russia.
2 - Oncology Dispensary of Mari El Republic.
Yoshkar-Ola, Russia.
3 - Kazan State Medical Academy.
Kazan Russia.
4 - Kazan (Volga region) Federal University.
Kazan Russia.
5 - Kazan Medical University.
Kazan Russia.

весьма оптимистичные показатели 5-летней выживаемости больных РМЖ 0 и I стадии, приближающиеся к 100%, при II стадии заболевания данный показатель неуклонно снижается до 93%, при III стадии – до 72%, при IV – до 22% [3]. Поэтому остро необходимы любые технологии, позволяющие выявлять РМЖ в максимально ранней стадии.

На сегодняшний день единственным методом, продемонстрировавшим способность снижать летальность, обусловленную РМЖ, у женщин 50 лет и старше, является маммография. Напротив, у женщин 40-49 лет доказательства влияния маммографии на обусловленную РМЖ летальность расцениваются лишь как ограниченные [4], что, очевидно, обусловлено более высокой распространенностью у них плотной паренхимы молочной железы (типов С-D, согласно классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики [ACR] 2013) и снижает чувствительность метода до 50,0% – 68,1% по сравнению с 85,7% – 88,8% при жировой паренхиме ACR A [5, 6]. В то же время, было показано, что плотная паренхима может ассоциироваться с повышением относительного риска (ОР) постановки диагноза РМЖ до 4,6 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,7–12,6) – в пременопаузе и 3,9 (95% ДИ: 2,6–5,8) – в постменопаузе, что, в общем, неудивительно, поскольку часто высокая плотность паренхимы молочной железы обусловлена фиброзно-кистозной болезнью, пролиферативные формы которой являются облигатным предраком, или ассоциируется с другими состояниями, являющимися факторами риска РМЖ [7, 8]. Поэтому были предприняты многочисленные попытки дополнить маммографию другими методами исследования с целью повышения выявляемости РМЖ на фоне плотной паренхимы.

Было показано, что дополнение маммографии ультразвуковым исследованием (УЗИ) при плотной паренхиме обеспечивает повышение частоты выявления РМЖ с 1,1 до 7,2 случаев на 1000 пациенток высокого риска, при этом 92% обнаруженных только при УЗИ РМЖ являлись инвазивными, медиана их размера составила 10 мм, и в 89% случаев они не ассоциировались с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов [9, 10]. Также было показано, что добавление цифрового томосинтеза к стандартной маммографии повышает шанс выявления РМЖ на 34% (отношение шансов [ОШ] = 1,34), однако различие было лишь пограничным ($P = 0,06$) [11]. При этом на сегодняшний день ни одно из этих вмешательств не продемонстрировало удлинения выживаемости при их рутинном использовании в качестве дополнительного скрининга РМЖ при плотной паренхиме [4]. В результате в США стоимость их при использовании с данной целью не возме-

щается как государственными (Medicare, Medicaid), так и частными программами медицинского страхования [12].

В последнее время, как за рубежом, так и в Российской Федерации, разрабатываются системы компьютерного анализа маммограмм (CAD), которые, по сравнению с человеческим глазом, более чувствительны к малым градиентам оттенков серой шкалы на изображении, а также вариантам текстур, характерных для РМЖ. В результате неудивительно, что они продемонстрировали высокую чувствительность в выявлении различных маммографических вариантов РМЖ [13], в том числе малых, ранних и трудно идентифицируемых при визуальном анализе маммограмм [14]. Поэтому представлялось интересным скомбинировать дополненную CAD маммографию с УЗИ молочных желез с целью повышения выявляемости РМЖ при плотной паренхиме в условиях скрининга.

Цель исследования.

Сравнить результаты УЗИ МЖ, выполняемого с целью скрининга РМЖ, у пациенток с плотной (ACR C-D) паренхимой молочной железы и отсутствием подозрительных изменений при маммографии, в зависимости от использования в процессе исследования результатов анализа CAD полученных маммограмм.

Материалы и методы.

Пациенты и дизайн исследования.

В исследование включались пациентки, у которых по результатам выполненной маммографии была констатирована высокая (ACR C-D) плотность паренхимы молочной железы и не было выявлено изменений, которые были бы подозрительны на наличие РМЖ. Исключались из исследования пациентки, имевшие в анамнезе любые злокачественные опухоли (за исключением адекватно пролеченных базально-клеточного рака кожи и рака шейки матки *in situ*), а также пациентки, перенесшие любые оперативные вмешательства или травмы, затрагивавшие молочную железу (что оценивалось по наличию на ней кожных рубцов).

Все пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 для последующего выполнения УЗИ молочных желез (группа УЗИ) или анализа полученных маммограмм с помощью CAD с последующим выполнением УЗИ молочных желез, включавшим прицельный анализ промаркированных CAD зон (группа CAD + УЗИ) (рис. 1). В последующем всем пациенткам, у которых по результатам комбинированного обследования были идентифицированы подозрительные на злокачественные изменения, выполнялась их морфологическая верификация. Все пациентки, у которых подозрительных изменений в процессе комбинированного обследования выявлено не было, наблюдались в течение 3 лет после скринингового обследования с целью ис-

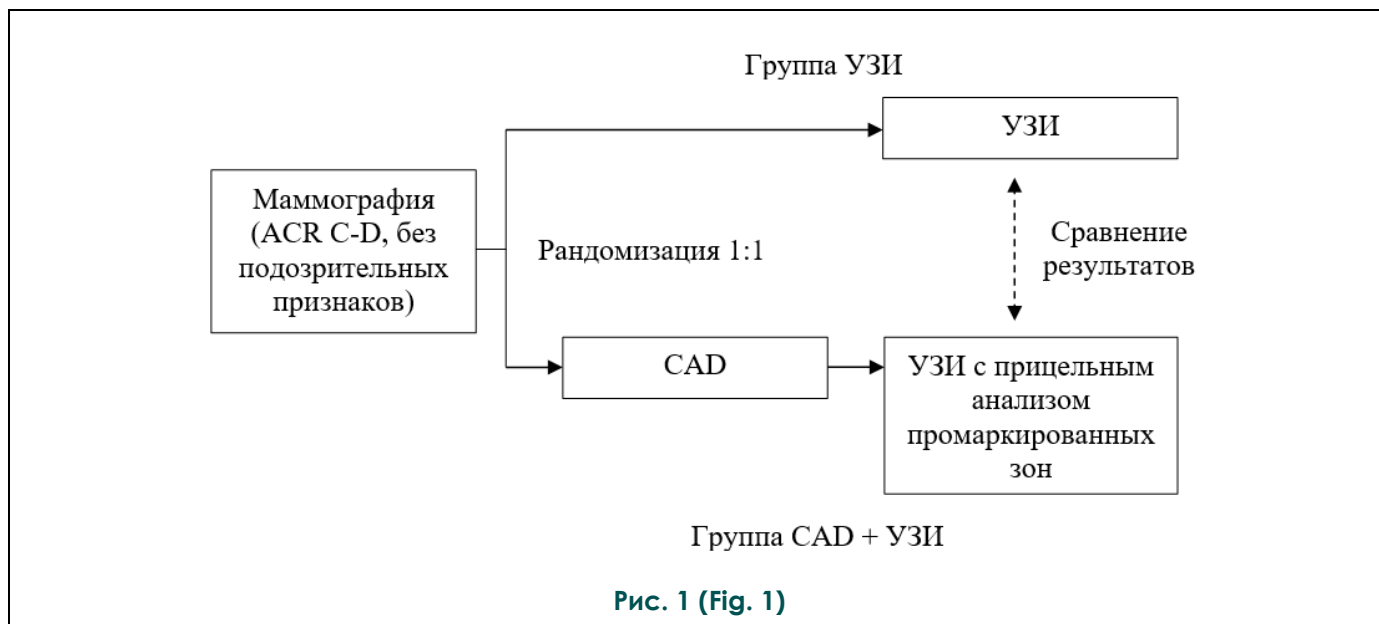


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Схема.

Дизайн исследования.

Fig. 1. Scheme.

Study design.

ключения пропущенного в процессе обследования РМЖ.

В общей сложности, в исследование было включено 2078 пациенток (1039 – в группу УЗИ и 1039 – в группу CAD + УЗИ) в возрасте 40-72 лет (средний возраст – 50,20±9,56 года).

Анализ маммограмм.

Для автоматизированного анализа маммограмм использовали CAD собственной разработки MammCheck II [15], которая позволяла без дополнительных настроек анализировать как цифровые (Siemens Mammomat 3000 Nova, Siemens Mammomat Fusion), так и оцифрованные аналоговые (с разрешением 300 точек на дюйм и глубиной цвета 8 бит с помощью сканера Epson Perfection V700 Photo) изображения.

Ультразвуковое исследование для исключения систематической погрешности выполнялось на одной и той же системе Mindray DC-8EX (КНР) с помощью одного и того же линейного датчика с частотой 6-12 МГц при индивидуальных настройках изображения в зависимости от характеристик пациентки, специалистами, имевшими опыт проведения УЗИ молочных желез в течение не менее 3 лет (при годовом количестве соответствующих исследований не менее 1500).

Статистическая обработка.

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. Сравнение нормально распределенных выборок производили с использованием t-критерия Стьюдента, ненормально распределенных – с использованием критериев Уилкоксона и хи-квадрат (для сравнения долей). Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений $P < 0,05$. Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

Результаты.

Обе группы были хорошо сбалансированы по демографическим и исходным характеристикам пациенток (табл. №1).

В общей сложности, в группе УЗИ в процессе ультразвукового скрининга было обнаружено 16 РМЖ (медиана размера – 15 мм, размах вариации – 8-24 мм), в группе CAD + УЗИ – 22 РМЖ (медиана размера – 10 мм, размах вариации – 5-24 мм). Доля РМЖ размером до 1 см составила в группе УЗИ 18,75% (3 из 16), в группе CAD + УЗИ – 50,00% (11 из 22), $p < 0,05$. При этом подозрительный очаг был выявлен только в процессе прицельного исследования в зоне метки CAD у 5 из 11 пациенток группы CAD + УЗИ, и все эти случаи соответствовали РМЖ размером до 1 см. Частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным УЗИ составила: 6 из 16 (37,5%) – в

Таблица №1. Демографические и исходные характеристики пациенток.

	Группа УЗИ (n = 1039)	Группа CAD + УЗИ (n = 1039)
Возраст		
Медиана (годы)	45	47
Размах вариации	40-70	40-72
Распределение по возрасту (%)*		
40-45 лет	15,50%	17,04%
46-50 лет	17,52%	17,13%
51-55 лет	16,94%	17,42%
56-60 лет	16,17%	16,46%
61-65 лет	19,25%	16,94%
66-70 лет	9,82%	9,24%
71-75 лет	4,91%	5,77%
Индивидуальное повышение риска РМЖ более чем на 100%**	146 (14,05%)	151 (14,53%)

*Ввиду округления сумма может не соответствовать 100%.

**РМЖ у родственников первой линии, доказанная экспрессия генов BRCA1/2, менархе до 12 лет, менопауза после 50 лет, первая закончившаяся родами беременность в возрасте старше 30 лет, нерожавшие.

Таблица №2. Данные о размерах РМЖ, выявленных в процессе последующего наблюдения, и состоянии регионарных лимфоузлов при этих опухолях.

	Год наблюдения						Всего	
	1 год		2 год		3 год		Размер первичной опухоли (размах вариации, мм)	N+
	Размер первичной опухоли (мм)	N+	Размер первичной опухоли (мм)	N+	Размер первичной опухоли (мм)	N+		
Группа УЗИ	7; 10; 11	1	5; 17	1	6; 8; 12; 16	3	5-17	5 из 9
Группа CAD + УЗИ	—	—	8	0	7	0	7-8	0 из 2

Примечание: N+ – метастатическое поражение регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования.

группе УЗИ и 4 из 22 (18,18%) – в группе CAD + УЗИ ($p > 0,05$), по данным патоморфологического исследования: 7 из 16 (43,75%) – в группе УЗИ и 5 из 22 (22,73%) – в группе CAD + УЗИ ($p > 0,05$).

Частота выявления подозрительных (BIRADS ≥ 3) образований, потребовавших морфологической верификации, но соответствовавших в итоге доброкачественным процессам, составила: 76 из 1039 (7,31%) – в группе УЗИ и 68 из 1039 (6,54%) – в группе CAD + УЗИ ($p > 0,05$). Из них 38 из 68 (55,88%) в группе CAD + УЗИ располагались в зоне меток CAD.

При последующем наблюдении за пациентками когорты исследования длительностью 3 года в группе УЗИ было выявлено девять дополнительных РМЖ, в группе CAD + УЗИ – два дополнительных РМЖ ($p < 0,05$) (табл. №2). При ретроспективном анализе оба РМЖ, выявленных позднее в группе CAD + УЗИ, локализовались в зонах, изначально не промаркированных CAD как подозрительные. Таким образом, в процессе первичного скрининга в группе УЗИ было выявлено 16 из 25 (64%) РМЖ, в группе

CAD + УЗИ – 22 из 24 (91,60%) ($p < 0,05$).

Таким образом, суммарная частота РМЖ в нашей выборке составила 25 из 1039 (2,40%) – в группе УЗИ и 24 из 1039 (2,31%) – в группе CAD + УЗИ ($p > 0,05$).

При анализе маммограмм данной когорты с помощью CAD было установлено, что соответствующие метки на маммограммах хотя бы в одной проекции имелись в 832 из 1039 (80,08%) случаев. Средняя частота меток в данной когорте составила 1,9 – на пленочную маммограмму и 2,6 – на цифровую маммограмму ($p < 0,05$). При этом в зонах меток CAD располагались 16 из 22 исходно обнаруженных при УЗИ РМЖ в группе CAD + УЗИ.

В процессе последующего анализа меток CAD были идентифицированы два их типа, требующие, по нашему мнению, обязательного прицельного анализа соответствующих зон посредством УЗИ, поскольку данные метки могут соответствовать РМЖ: отдельно лежащая (рис. 2) и вложенная (рис. 3).

Также был идентифицирован один тип меток, которые никогда не соответствовали

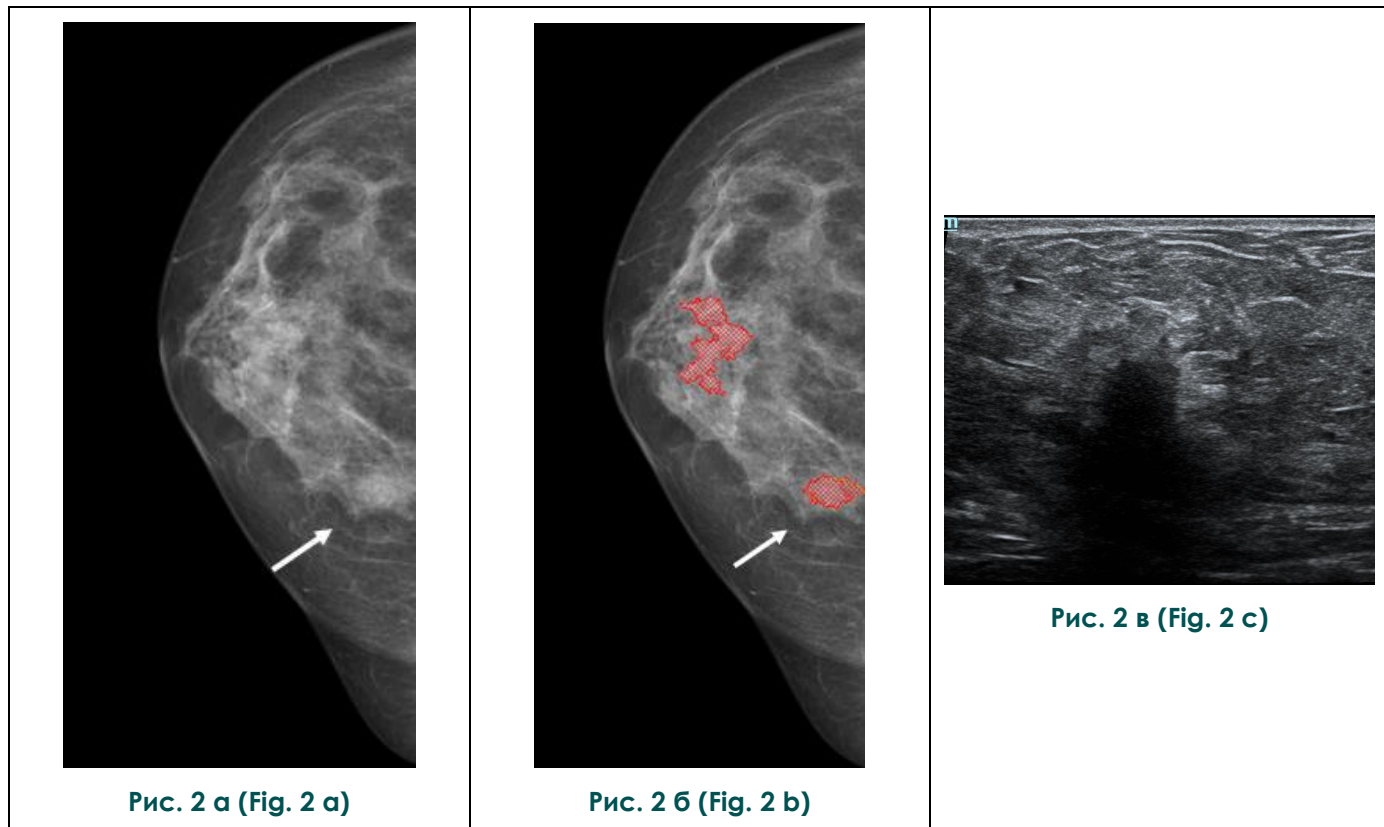


Рис. 2. Пример отдельно лежащей истинно положительной метки, соответствовавшей РМЖ (стрелка).

А – исходная маммограмма; Б – результат работы CAD; В – эхограмма области метки. Гистология – инвазивный протоковый рак T1N0M0.

Fig. 2. The example of isolated true positive marking corresponded to the breast cancer (arrow).

A – source mammography image; B – CAD output; C – ultrasound image in the area of the CAD marking defined by the arrow. Histology report: invasive ductal carcinoma T1N0M0.

РМЖ и были обусловлены тем, что у ряда пациенток характеристики области плотной паренхимы приблизительно соответствуют таковым патологического образования, в результате область плотной паренхимы маркируется CAD и сегментируется от жирового фона (рис. 4).

Что касается общей частоты встречаемости плотной паренхимы при скрининговой маммографии, то, согласно нашим данным, в другой выборке из 10000 маммографий доля таковых степеней плотности ACR C-D составила: 51,61% – среди женщин 40-44 лет, 37,10% – 45-49 лет, 13,22% – 50-54 лет, 12,07% – 55-59 лет, 8,41% – 60 лет и старше. Таким образом, у женщин в перименопаузе доля подобных случаев может достигать половины всех выполненных маммографий и оставаться значительной даже в постменопаузе.

Обсуждение.

Высокая плотность паренхимы молочных желез у пациенток в возрасте 40 лет и старше встречается весьма часто. Причины этого нередко носят наследственный характер, однако известны и другие факторы, способные оказы-

вать влияние на плотность паренхимы. В частности, факторами, ассоциированными со снижением показателя, являются увеличение возраста, наличие родов в анамнезе и прием тамоксифена. Напротив, факторами, ассоциированными с повышением плотности паренхимы, являются более молодой возраст, низкий индекс массы тела, перименопауза, отсутствие родов в анамнезе, поздняя первая беременность, меньшее количество родов живым плодом, гормонозаместительная терапия и наличие РМЖ в семейном анамнезе. Кроме того, повышение плотности паренхимы МЖ отмечается при сахарном диабете, заболеваниях щитовидной железы и после перенесенных оперативных вмешательств, затрагивающих паренхиму молочных желез [16].

Нетрудно заметить, что большинство перечисленных состояний ассоциируется с повышением индивидуального риска РМЖ, чем, наряду с тем, что данное исследование проводилось на базе республиканского онкологического учреждения, где концентрируются пациентки с подозрением на РМЖ, объясняется бо-

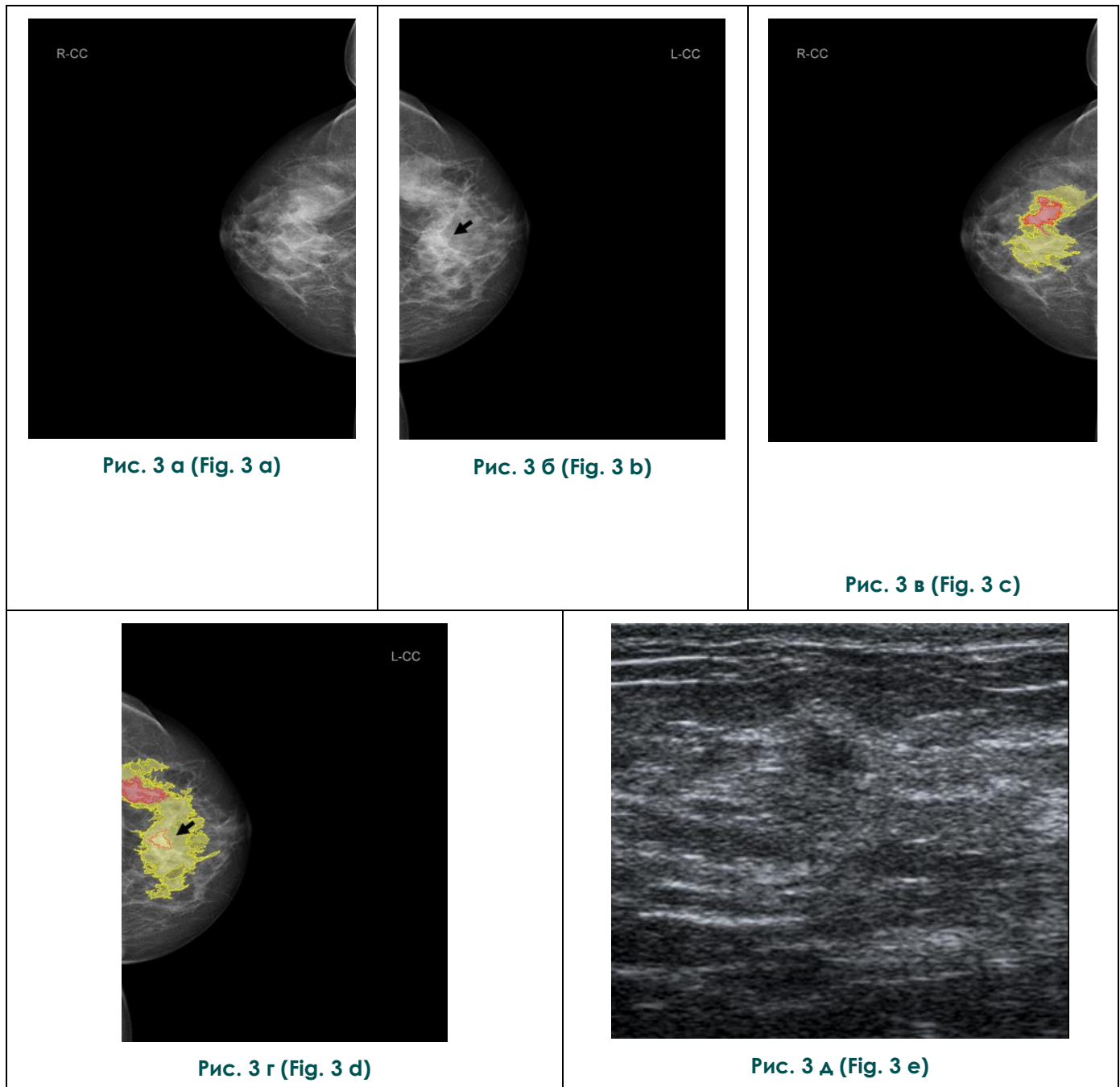


Рис. 3. Пример вложенной истинно положительной метки на краниокаудальной маммограмме левой молочной железы, соответствовавшей РМЖ (стрелка).

Желтым сегментированы плотные зоны обеих молочных желез: А, Б – исходные маммограммы; В, Г – результаты работы CAD с маммограммами, приведенными на рис. 3 А и Б, соответственно; Д – эхограмма области метки на рис. 3 Г, выделенной стрелкой. Гистология – инвазивный протоковый рак T1N0M0.

Fig. 3. The example of nested true positive marking on the left craniocaudal view corresponded to the breast cancer (arrow).

The segmented dense areas of both breasts are marked with yellow: A, B – source mammography images; C, D – CAD outputs for the images on fig. 3A and B, respectively; E – ultrasound image in the area of the CAD marking on fig. 3D defined by the arrow. Histology report: invasive ductal carcinoma T1N0M0.

более высокая (18,287 на 1000 населения) частота РМЖ в когорте исследования по сравнению со среднероссийским показателем (4,715 на 1000 населения [2]).

Особый интерес представляет вопрос о

том, имелась ли возможность выявления случаев РМЖ, не выявленных изначально в группе УЗИ, если бы эти пациентки были изначально распределены в группу CAD + УЗИ. Как известно, время удвоения размеров РМЖ может варьиро-

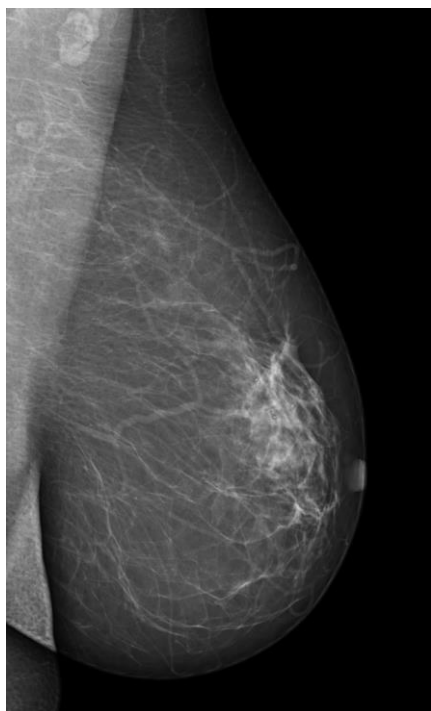


Рис. 4 а (Fig. 4 а)



Рис. 4 б (Fig. 4 б)

Рис. 4. Пример типичной ложноположительной метки, соответствующей сегментации зоны плотной паренхимы.

При УЗИ подозрительных изменений в данной зоне выявлено не было. Результаты последующего наблюдения также были отрицательны. При УЗИ подозрительных изменений в данной зоне выявлено не было. Результаты последующего наблюдения также были отрицательны.

Fig. 4. The example of typical false positive marking due to the dense area segmentation.

Ultrasound revealed no suspicious findings in this area. Follow-up was also negative.

вать от 46 до 825 дней, различаясь в зависимости от рецепторного статуса опухоли и составляя в среднем 193 ± 141 день. Для эстрогенпозитивного РМЖ общее среднее время удвоения составляет 241 ± 166 дней, для HER2-позитивного РМЖ – 162 ± 60 дней, для рецепторнегативного РМЖ – 103 ± 43 дня [17, 18]. С учетом этих данных, представляется вероятным, что, как минимум, половина РМЖ, выявленных в группе УЗИ в процессе последующего наблюдения, могла иметь размер не менее 4-5 мм при исходном УЗИ, что выше порога разрешения метода, но часто требует прицельного сканирования.

Большее количество меток, полученное при анализе цифровых маммограмм (2,6 против 1,9), вероятно обусловлено лучшей детализацией плотной паренхимы и более широким динамическим диапазоном в этом случае, чем и обусловлено повышение чувствительности цифровой маммографии по сравнению с пленочной при плотной паренхиме, при отсутствии такового при жировой паренхиме [19]. Принцип работы CAD MammCheck II заключается в поиске зон на маммограммах с математическими ха-

рактеристиками, соответствующими объемному образованию. В связи с этим, ввиду часто встречающейся неспецифичной маммографической картины малых РМЖ, когда опухолевый удел имитирует, например, визуальные характеристики резидуального участка паренхимы, а также частого мультицентричного характера РМЖ, в особенности в молодом возрасте, представляется целесообразным прицельно анализировать все промаркированные зоны, за исключением очевидно не принадлежащих злокачественным очагам (соответствующих участкам проекционного наложения связок Купера, сегментированным зонам плотной паренхимы без признаков асимметрии, доброкачественным образованиям). Вероятно, именно это обстоятельство и является причиной того, что по данным 2016 года в США рутинно использовали CAD 92,3% учреждений, оснащенных цифровыми маммографами [20], а затраты на использование CAD возмещаются как государственными (Medicare, в размере около 7 долларов США на изображение), так и частными (более 20 долларов США на изображение) программами страховой медицины [21].

Отдельного внимания заслуживают характеристики самих меток CAD. Как известно, в большинстве зарубежных CAD в качестве меток используются различные символы (+, *, ▲, ◆ и т.п.), которые устанавливаются системой в центр подозрительной зоны и отражают характеристики данной зоны (например, * – спикულიрованное образование, ▲ – скопление микрокальцинатов) [22]. Однако, на наш взгляд, этот подход имеет ряд недостатков, поскольку не очерчиваются приблизительные контуры данной зоны, что затрудняет ее интерпретацию, особенно при наложении теней нескольких патологических очагов, а кроме того, невозможна идентификация вложенных подозрительных участков на фоне более крупных, так же имеющих подозрительные признаки. Напротив, характеристики патологической зоны, как правило, отчетливо определяются при визуальном анализе, поэтому наша CAD для маркировки подозрительных зон очерчивает их приблизительный контур.

Пациентки, имевшие метки CAD за пределами плотной зоны, не включались в данное исследование, однако это обстоятельство могло привести к занижению частоты РМЖ в нашей когорте.

Некоторым ограничением исследования

является тот факт, что оно не было слепым, и врач УЗИ всегда знал, к какой группе относится пациентка, но проведение аналогичного классического двойного слепого исследования методически не представляется возможным.

Заключение.

При маммографически плотной (ACR C-D) паренхиме молочной железы прицельное УЗИ областей, промаркированных CAD MammCheck II как подозрительные, обеспечивает достоверное повышение выявляемости РМЖ малых (до 10 мм) размеров, достоверно снижая тем самым частоту РМЖ, выявляемых в процессе последующего наблюдения пациенток в течение 3 лет, при отсутствии повышения частоты ненужных биопсий. При этом CAD промаркировала 16 из 22 (72,73%) РМЖ, обнаруживавшихся на момент первичного УЗИ, и 16 из 24 (66,67%) РМЖ, выявленных в течение всего периода наблюдения.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S., Penberthy L., Sherman M.E. The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program and Pathology: Towards Strengthening the Critical Relationship. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40 (12): e94-e102. doi: 10.1097/PAS.0000000000000749
4. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Benbrahim-Tallaa L., Bouvard V., Bianchini F. et al. Breast-cancer screening — viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2353-2358. doi: 10.1056/NEJMs1504363
5. Thigpen D., Kappler A., Brem R. The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation. *Diagnostics (Basel).* 2018; 8 (1): 20. doi:10.3390/diagnostics8010020
6. Weigel S., Heindel W., Heidrich J., Hense H.W., Heidinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol.* 2017; 27: 2744. DOI: 10.1007/s00330-016-4636-4
7. Vacek P.M., Geller B.M. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (5): 715-722.
8. Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микушин С.Ю. и др. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. *REJR* 2020; 10 (2): 205-222. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222.
9. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B., Mendelson E.B., Lehrer D., Böhm-Vélez M. et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer [published correction appears in JAMA. 2010; 303(15): 1482]. *JAMA.* 2008; 299 (18): 2151-2163. doi:10.1001/jama.299.18.2151
10. Гажонова В.Е., Ефремова М.П., Дорохова Е.А. Возможности ультразвуковой томографии в прогнозировании течения рака молочной железы (РМЖ) – молекулярная классификация РМЖ. *Поволжский онкологический вестник.* 2016; 24 (2): 26-32.
11. Gilbert F.J., Tucker L., Gillan M.G., Willsher P., Cooke J., Duncan K.A. et al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial). *Radiology.* 2015; 277(3): 697-706. doi:10.1148/radiol.2015142566
12. Tice J.A., Ollendorf D.A., Lee J.M., Pearson S.D. The comparative clinical effectiveness and value of supplemental screening tests following negative mammography in women with dense breast tissue. Available at: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/02/CEPAC-Supplemental-Screening-for-Breast-Cancer-11-08-13.pdf> (accessed August 3, 2020)
13. Пасынков Д.В., Егошин И.А., Колчев А.А., Ключкин И.В., Бусыгина О.В. Сравнительный анализ диагностической

ценности систем компьютерного анализа маммограмм I и II поколений. Медицинская визуализация. 2017; 21 (1): 90-102. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-90-102.

14. Пасынков Д.В., Егосин И.А., Колчев А.А., Клиушкин И.В., Пасынкова О.О. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии. REJR 2019; 9 (2): 107-118. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118.

15. Egoshin I, Pasyнков D., Kolchev A., Kliouchkin I., Pasynkova O. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value (2018). 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems, COMCAS 2017, 2018-January: 1-6. DOI: 10.1109/COMCAS.2017.8244764

16. Li T., Tang L., Gandomkar Z., Heard R., Mello-Thoms C., Xiao Q. et al. Characteristics of Mammographic Breast Density and Associated Factors for Chinese Women: Results from an Automated Measurement. J Oncol. 2019; 2019: 1-9. doi:10.1155/2019/4910854

17. Michaelson J., Satija S., Moore R. Estimates of breast cancer growth rate and sojourn time from screening database information. Journal of Women's Imaging. 2003; 5 (1): 11-19.

References:

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Cancer J Clin. 2018; 68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492

2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoi pomoschi naseleniyu Rossii v 2018 godu (The oncology care for Russian population in 2018: state of the art). Moscow, MNIOI im. P.A.Gertzena, 2019 (in Russian).

3. Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S., Penberthy L., Sherman M.E. The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program and Pathology: Towards Strengthening the Critical Relationship. Am J Surg Pathol. 2016; 40(12): e94-e102. doi: 10.1097/PAS.0000000000000749

4. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Benbrahim-Tallaa L., Bouvard V., Bianchini F. et al. Breast-cancer screening — viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2015; 372: 2353-2358. doi: 10.1056/NEJMs1504363

5. Thigpen D., Kappler A., Brem R. The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation. Diagnostics (Basel). 2018; 8(1): 20. doi:10.3390/diagnostics8010020

6. Weigel S., Heindel W., Heidrich J., Hense H.W., Heidinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. Eur Radiol. 2017; 27: 2744. DOI: 10.1007/s00330-016-4636-4

7. Vacek P.M., Geller B.M. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13 (5): 715-722.

8. Labazanova P. G., Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Mikushin S. Yu. et al. Mammographic density and risk of breast cancer (a look at the history of studying the issue). REJR 2020; 10(2):205-222. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222 (in Russian).

9. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B., Mendelson E.B., Lehrer

18. Ryu E.B., Chang J.M., Seo M., Kim S.A., Lim J.H., Moon W.K. Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound. European Radiology. 2014; 24 (9): 2227-2235. DOI: 10.1371/journal.pone.0144144

19. Glynn C.G., Farria D.M., Monsees B.S., Salcman J.T., Wiele K.N., Hildebolt C.F. Effect of transition to digital mammography on clinical outcomes. Radiology. 2011; 260 (3): 664-670. doi:10.1148/radiol.11110159

20. Keen J.D., Keen J.M., Keen J.E. Utilization of Computer-Aided Detection for Digital Screening Mammography in the United States, 2008 to 2016. J Am Coll Radiol. 2018; 15(1 Pt A): 44-48. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.033

21. Masud R., Al-Rei M., Lokker C. Computer-Aided Detection for Breast Cancer Screening in Clinical Settings: Scoping Review [published correction appears in JMIR Med Inform. 2019 Aug 21;7(3):e15799]. JMIR Med Inform. 2019;7(3):e12660. doi:10.2196/12660

22. Lehman C.D., Wellman R.D., Buist D.S., Kerlikowske K., Tosteson A.N.A., Miglioretti D.L. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. JAMA Intern Med. 2015; 175(11): 1828-1837. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5231.

D., Böhme-Vélez M. et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer [published correction appears in JAMA. 2010; 303(15): 1482]. JAMA. 2008; 299 (18): 2151-2163. doi:10.1001/jama.299.18.2151

10. Gazhonova V.E., Efremova M.P., Dorohova E.A. The value of the ultrasound tomography in the assessment of the breast cancer prognosis — molecular classification of the breast cancer. Oncology Bulletin of the Volga Region. 2016; 24 (2): 26-32 (in Russian).

11. Gilbert F.J., Tucker L., Gillan M.G., Willsher P., Cooke J., Duncan K.A. et al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial). Radiology. 2015; 277 (3): 697-706. doi:10.1148/radiol.2015142566

12. Tice J.A., Ollendorf D.A., Lee J.M., Pearson S.D. The comparative clinical effectiveness and value of supplemental screening tests following negative mammography in women with dense breast tissue. Available at: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/02/CEPAC-Supplemental-Screening-for-Breast-Cancer-11-08-13.pdf> (accessed August 3, 2020)

13. Pasyнков D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Kliouchkin I.V., Busygina O.V. Diagnostic Value of 1st and 2nd Generation Computer Aided Detection Systems for Mammography: a Comparative Assessment. Medical visualization. 2017; 21 (1): 90-102. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-90-102. (In Russian)

14. Pasyнков D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Kliouchkin I.V., Pasynkova O.O. The value of computer aided detection system in breast cancer difficult to detect at screening mammography. REJR. 2019; 9 (2):107-118. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118. (In Russian)

15. Egoshin I., Pasyнков D., Kolchev A., Kliouchkin I., Pasynkova O. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value (2018). 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Sys-

- tems, COMCAS 2017, 2018-January: 1-6. DOI: 10.1109/COMCAS.2017.8244764
16. Li T., Tang L., Gandomkar Z., Heard R., Mello-Thoms C., Xiao Q. et al. Characteristics of Mammographic Breast Density and Associated Factors for Chinese Women: Results from an Automated Measurement. *J Oncol.* 2019; 2019: 1-9. doi:10.1155/2019/4910854
17. Michaelson J., Satija S., Moore R. Estimates of breast cancer growth rate and sojourn time from screening database information. *Journal of Women's Imaging.* 2003; 5 (1): 11-19.
18. Ryu E.B., Chang J.M., Seo M., Kim S.A., Lim J.H., Moon W.K. Tumour volume doubling time of molecular breast cancer subtypes assessed by serial breast ultrasound. *European Radiology.* 2014; 24 (9): 2227-2235. DOI: 10.1371/journal.pone.0144144
19. Glynn C.G., Farria D.M., Monsees B.S., Salcman J.T., Wiele K.N., Hildebolt C.F. Effect of transition to digital mammography on clinical outcomes. *Radiology.* 2011; 260 (3): 664-670. doi:10.1148/radiol.11110159
20. Keen J.D., Keen J.M., Keen J.E. Utilization of Computer-Aided Detection for Digital Screening Mammography in the United States, 2008 to 2016. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15 (1 Pt A): 44-48. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.033
21. Masud R., Al-Rei M., Lokker C. Computer-Aided Detection for Breast Cancer Screening in Clinical Settings: Scoping Review [published correction appears in *JMIR Med Inform.* 2019 Aug 21; 7 (3): e15799]. *JMIR Med Inform.* 2019;7(3):e12660. doi:10.2196/12660
22. Lehman C.D., Wellman R.D., Buist D.S., Kerlikowske K., Tosteson A.N.A., Miglioretti D.L. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (11): 1828-1837. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5231.