

АЛИЕВА ГЮНЕЛЬ САБИР КЫЗЫ

**КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Корженкова Галина Петровна

доктор медицинских наук

Колядина Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Меских Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории диагностики (включая заболевания молочной железы) научно-исследовательского отдела комплексной диагностики и радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «9» декабря 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «....» 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространённая онкологическая патология у женщин как в России, так и во всём мире. В 2018 году в России было диагностировано более 70 тысяч новых случаев РМЖ и, несмотря на современные методы лечения, 22,3 тысячи российских женщин погибло от прогрессирования заболевания (Каприн А.Д. и др., 2018). Введение маммографического скрининга в ряде стран Европы и США позволило снизить смертность от РМЖ на 15-25% ввиду выявления заболевания на ранней, потенциально излечимой стадии (Kerlikowske K. 1995, Humphrey L.L. 2002, Gotzsche P.C. 2013). Ранние формы РМЖ, выявляемые в рамках маммографического скрининга, представленные неинвазивным раком и инвазивными карциномами размером до 1,0 см, являются наиболее сложными в вопросах дооперационной дифференциальной диагностики (Hofvind S. 2005, Duncan J.L. 2000, Chan C.H. 2015).

Маммография (ММГ) является единственным методом корректного скрининга РМЖ и ведущим методом диагностики ранних форм заболевания; цифровая ММГ сочетает в себе диагностическую ценность аналоговых предшественников и возможностей цифровых технологий, а использование системы формализованной оценки изображения BIRADS позволяет стандартизировать анализ полученных данных и обеспечить врачу-рентгенологу правильную дальнейшую тактику введения больных (Корженкова Г.П. 2013). В отличие от ММГ, ультразвуковая диагностика (УЗИ) не обладает достаточной разрешающей способностью при опухолях менее 1,0 см.; возможности УЗ-диагностики не позволяют визуализировать ранние формы РМЖ, проявляющиеся в виде скопления микрокальцинатов, локальной тяжистой перестройки структуры, а также поражения протоков молочной железы (Hooley R.J. 2013, Ohuchi N. 2016). Появление ультразвуковой эластографии и разработка качественных и количественных критериев соноэластографии позволили улучшить возможности диагностики непальпируемых новообразований молочных желез (Gong, X. 2011). Магнитно-резонансная томография (МРТ) вошла в практику обследования по поводу РМЖ относительно недавно; благодаря высокой разрешающей способности и контрастности отображения мягкотканых элементов, а также использованию контрастного усиления, удалось добиться высокой чувствительности метода (94%) в выявлении ранних форм РМЖ (Raikhlin A. 2015, Strigel R.M., 2017).

Несмотря на наличие в арсенале онкологов таких современных методов диагностики заболевания, как ММГ, УЗИ и МРТ молочных желез, их чувствительность при разных биологических подтипах РМЖ недостаточно изучена, не установлены точные дифференциально-диагностические критерии предоперационной оценки инвазивности опухолевого процесса, что

является весьма актуальным и своевременным для выработки современного персонифицированного подхода. Кроме того, наибольшие диагностические сложности возникают при выявлении ранних форм РМЖ, когда диагноз устанавливается на основании минимальных признаков заболевания, таких как наличие микрокальцинатов, изменения структуры ткани молочной железы и изменений внутри протоков. Выделение и систематизация рентгенологических признаков, характерных для микрокарцином позволит увеличить частоту выявления ранних форм заболевания на доклинической стадии и добиться максимальной эффективности лечения. Таким образом, изучение рентгенологических характеристик ранних форм рака молочной железы, их взаимосвязи с клиническими и биологическими характеристиками является актуальной онкологической проблемой и требует проведения исследований на достаточном клиническом материале.

Цель исследования

Оптимизация комплексной диагностики ранних форм РМЖ с учетом клинических, рентгенологических и биологических особенностей опухолей

Задачи исследования

1. Оценить диагностические возможности клинического обследования больных с ранними формами РМЖ.
2. Определить наиболее патогномичные для маммографии, УЗИ и МРТ признаки раннего РМЖ.
3. Оценить чувствительность ММГ, УЗИ и МРТ в установлении категории BIRADS 4-5 у больных ранним РМЖ.
4. Определить факторы, влияющие на постановку ложноотрицательного результата ММГ и УЗИ (категории BIRADS 0-3) у больных ранним РМЖ.
5. Определить дифференциально-диагностические критерии лучевой диагностики DCIS и инвазивного РМЖ.
6. Изучить рентгенологические и ультразвуковые характеристики микрокарцином различных биологических подтипов раннего инвазивного РМЖ

Методы и методология исследования

В настоящее ретроспективное исследование было включено 110 пациенток с протоковой карциномой *in situ* (DCIS) и инвазивным раком молочной железы размером до 1 см по данным морфологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования — стадии pT1a-bN0M0. Все пациентки находились на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для выполнения задач исследования разработан дизайн, согласно которому

всем пациенткам проводился клинический осмотр врачом-онкологом, сбор анамнеза и комплексная лучевая диагностика (ММГ, УЗИ и, при необходимости МРТ молочных желез). Каждое из исследований завершалось классификацией выявленных изменений по системе BIRADS. Все пациентки с категорией BIRADS 4-5 направлялись на биопсию подозрительного образования молочной железы. Определение морфологических характеристик (гистологического типа, степени злокачественности и пролиферативной активности) и биологических подтипов РМЖ выполнялось в биопсийном/операционном материале в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии RUSSCO. Всем пациенткам выполнена радикальная операция, а послеоперационный морфологический диагноз служил критерием деления пациенток на группы DCIS и инвазивного РМЖ (с целью оценки дифференциально-диагностических критериев инвазивности), а также для разделения пациенток на подгруппы в соответствии с биологическим подтипом РМЖ. Все рентгенологические и ультразвуковые характеристики проанализированы у пациенток в общей группе, в подгруппах инвазивного рака и DCIS, а также при различных биологических подтипах заболевания.

Для статистической обработки все полученные данные о пациентках, ключевых рентгенологических и ультразвуковых характеристиках и биологических факторах опухоли были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе SPSS 20.0 for Windows. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 20.0 for Windows. Статистически достоверными различиями считались при достижении $p < 0,05$.

Научная новизна

В диссертационной работе на основании анализа большого клинического материала (110 больных с DCIS и инвазивным РМЖ размерами до 1,0 см), собранного и проанализированного в профильном лечебном учреждении — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России были оценены результаты комплексной лучевой диагностики раннего РМЖ. Выделены наиболее патогномичные рентгенологические, ультразвуковые и МР-признаки, позволяющие с высокой вероятностью установить правильный диагноз на дооперационном этапе; определена чувствительность ключевых методов диагностики (ММГ, УЗИ и МРТ) в установлении категории BIRADS 4-5; выделены факторы, влияющие на постановку ложноотрицательного результата при выполнении ММГ и УЗИ при ранних формах РМЖ; выделены дифференциально-диагностические критерии для дооперационной диагностики инвазивности злокачественного процесса, представлены ключевые рентгенологические и ультразвуковые признаки при микрокарциномах различных биологических подтипов. Полученные результаты могут быть

использованы для оптимизации алгоритма обследования больных с подозрением на ранний РМЖ. Выделение характерных рентгенологических и сонографических признаков у пациенток с агрессивными вариантами РМЖ (тройным негативным и HER2+) поможет не только повысить продуктивность скрининговой маммографии и снизить частоту выявления интервальных раков, но и улучшить возможности уточняющих методов диагностики пациенток с пальпируемыми опухолями.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе выполнения данной работы была проведена систематизация рентгенологической картины при неинвазивных и инвазивных формах РМЖ, а также сопоставление рентгенологической картины с морфологическими данными и иммунобиологическими характеристиками на достаточной популяции пациенток, что позволит оптимизировать алгоритм обследования больных с подозрением на РМЖ. Знание основных рентгенологических критериев и умение их интерпретировать при ранних формах заболевания позволит специалисту по лучевой диагностике установить правильный диагноз даже при непальпируемых формах РМЖ, а клиницисту поможет выбрать оптимальную лечебно-диагностическую стратегию. Выявленные рентгенологические, ультразвуковые и МР-признаки позволят проводить дифференциальную диагностику ранних форм РМЖ уже на этапе первичного обследования пациенток и повысить качество диагностики раннего РМЖ в условиях практического здравоохранения.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведена систематизация рентгенологической картины при неинвазивных и инвазивных формах РМЖ, а также сопоставление рентгенологической картины с морфологическими данными и иммунобиологическими характеристиками опухолей больных, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автор самостоятельно составил структуру и дизайн диссертационной работы, сформулировал цель и задачи исследования, провел анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор и обработку данных, самостоятельно провел статистический анализ информации, интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.25. Лучевая диагностика.

Положения, выносимые на защиту

1. Чувствительность отдельных методов исследования ММГ и УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 весьма схожа (84,4% и 81,6%, соответственно), а комбинация двух

методов (ММГ+УЗИ) позволила существенно увеличить чувствительность до 92,7%, $p=0,01$, что подтверждает важность комплексной лучевой диагностики при раннем РМЖ.

2. Характерными рентгенологическими признаками инвазивного рака являлись наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо узлового образования с кальцинатами (35% случаев), в то время как при DCIS чаще отмечались наличие кальцинатов без узла (56,7% случаев) и нарушение архитектоники (30%), $p=0,0001$.

3. Частота ложноотрицательных заключений (BIRADS 0-3) при DCIS при выполнении только УЗИ — 37%; при выполнении ММГ — 10%, а сочетание ММГ+УЗИ позволило снизить число ошибок до 6,6%. Частота ложноотрицательных результатов при инвазивном РМЖ при выполнении только ММГ или только УЗИ составила 18% и 11,3%, соответственно, а при их комбинации — всего 7,4%.

4. Чувствительность ММГ в установлении категории BIRADS 4-5 низка при HER2+ раке — всего 64%, при других биологических подтипах составляет $> 75\%$. Чувствительность УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 при HER2+ раке также низка — 79%, при других биологических подтипах достигает 100%, $p<0,05$. Комбинация ММГ и УЗИ позволяет установить категорию BIRADS 4-5 у всех больных с люминальным HER2-негативным и тройным негативным раком и всего у 79% пациенток с HER2+ подтипом раннего РМЖ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 25 мая 2021 года на совместной научной конференции отделения научно-консультативного, онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения ультразвуковой диагностики, отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Результаты диссертационной работы были представлены на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов в 2014 году, на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов в 2017 году, на Втором Национальном Конгрессе «Онкология репродуктивных органов» и V Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» в 2017 году, на конференции International Scientific and Practical Conference-

"Radiology: The eye of Medicine" в 2019 году в Баку, на Конгрессе "Онкорadiология: лучевая диагностика и терапия" в 2020 году.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных публикаций, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объём и структура работы

Диссертация представлена на 159 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 5 глав, в том числе 4-х глав с собственными результатами исследования, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 47 рисунками. Список литературы включает 25 отечественных и 71 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В анализ включено 110 пациенток с морфологически подтвержденными ранними формами РМЖ: протоковой карциномой *in situ* (DCIS) или инвазивным РМЖ размером до 1,0 см по данным планового гистологического исследования операционного материала при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования — стадии pT1a-bN0M0. Все пациентки находились на обследовании и последующем лечении в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проводился клинический осмотр врача, включающий сбор анамнеза и мануальный осмотр молочных желез и зон регионарного метастазирования. Всем женщинам старше 40 лет выполнялась ММГ (в двух проекциях, при необходимости – с прицельным увеличением) с последующим УЗИ молочных желез. Инструментальное обследование у женщин моложе 40 лет включало УЗИ молочных желез; при подозрительной сонографической картине выполнялась маммография. МРТ молочных желез назначалось на усмотрение врача в качестве дополнительного метода исследования.

При ММГ оценивались следующие параметры: наличие и локализация узловых образований, их форма и контуры, наличие деформации молочной железы, изменения кожи, сосков, ареол и подкожной жировой клетчатки, рентгенологическая плотность ткани молочной железы (по ACR BI-RADS), а также симметричность распределения участков плотности, нарушение архитектоники молочной железы, рентгенологическая структура молочной железы. Оценивалось наличие, число и локализация кальцинатов. Кальцинаты разделялись по степени злокачественности (доброкачественные, промежуточные и злокачественные), а также по виду в соответствии с общепринятой классификацией. При УЗИ определялось наличие образования, его форма и локализация в молочной железе, ориентация, наличие эхогенного ареола, эхогенность

структуры, а также наличие кальцинатов или микрокальцинатов, васкуляризация выявленных узловых образований, наличие кист молочных желез. При МРТ оценивались наличие, локализация, форма и края, а также тип контрастирования новообразований молочной железы; определялся тип динамической кривой контрастирования (первый, второй или третий), максимальная интенсивность сигнала, распределение зоны контрастирования. Каждое из исследований (ММГ, УЗИ и МРТ) завершалось классификацией выявленных изменений по BIRADS. Все пациентки с категорией BIRADS 4-5 направлялись на биопсию подозрительного образования молочной железы, с определением морфологического варианта опухоли (инвазивного/неинвазивного), гистологического типа, степени злокачественности, а также биологического подтипа при верификации инвазивной карциномы. Все объемные образования, выявляемые при УЗИ, подвергались core-биопсии под контролем УЗИ. В случае, если при выполнении УЗИ не выявлялись найденные при ММГ изменения в виде асимметричного уплотнения, перестройки структуры ткани железы, а также в виде скопления промежуточных и злокачественных микрокальцинатов (BIRADS 4 и BIRADS 5), выполнялась биопсия со вспомогательным вакуумом.

Определение морфологических характеристик (гистологического типа, степени злокачественности и пролиферативной активности) и биологических подтипов РМЖ выполнялось в биопсийном/операционном материале в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии RUSSCO. В соответствии с общепринятой классификацией были выделены следующие биологические подтипы инвазивных карцином: люминальный А подтип - рецепторы эстрогенов (РЭ) положительные, HER2-негативный, Ki67 низкий (<20%), рецепторы прогестерона (ПП) высокие (>20%); люминальный В HER2-негативный - РЭ положительные, HER2-негативный и наличие либо высокой пролиферативной активности (Ki67>20%), либо низкой экспрессии ПП (<20%); люминальный HER2-положительный подтип - наличие экспрессии РЭ и/или ПП и HER2-положительный статус; нелюминальный HER2-положительный - отсутствие экспрессии РЭ и ПП и HER2-положительный статус опухоли; тройной негативный подтип (ТН РМЖ) - отсутствие в опухоли экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. Выполнен анализ основных клинических, рентгенологических и ультразвуковых и МР-признаков ранних форм РМЖ, выделены наиболее характерные критерии инвазивного рака и карцином *in situ*, оценена предсказательная ценность маммографии, УЗИ и МРТ в установлении категории BIRADS (BIRADS), а также представлены дифференциально-диагностические различия между основными биологическими подтипами раннего РМЖ (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая и рентгенологическая диагностика ранних форм РМЖ

Возраст женщин, включенных в исследование, составил 21-77 лет (медиана – 53,5 года, средний возраст – 52,9 лет); большинство пациенток в исследовании было старше 50 лет: в возрасте 50-59 лет — 36 женщин (32,7%) и столько же (36 пациенток, 32,7%) — в возрасте старше 60 лет. Моложе 40 лет было 11 больных (10%) и в возрасте 40-50 лет — 27 (24,5%). Пациентки в менопаузе преобладали — 60 случаев, 54,5%, в пременопаузе/перименопаузе было 50 женщин (45,5%). Подавляющее большинство больных не имели явных факторов повышенного высокого риска развития РМЖ (105 больных, 95,5%), отягощенный семейный анамнез был отмечен в 3 случаях (2,7%), наличие значимых герминальных мутаций генов BRCA1/2 выявлено у двух женщин (1,8%).

У 57 женщин (51,8%) жалобы со стороны молочных желез отсутствовали, 43 (39,1%) отметили наличие уплотнения в молочной железе, а в 10 случаях (9,1%) причиной обращения к онкологу стало наличие выделений из сосков. Следует отметить, что при клиническом осмотре врачом дополнительно выявлено уплотнение в молочной железе еще у 11 пациенток. Наличие пальпируемого уплотнения в молочной железе соответствовало зоне распространения опухоли при ее поверхностной локализации и малых размерах молочной железы. Преобладали опухоли, выявленные при скрининговой ММГ — 46 случаев (41,8%), диагностированные при профилактическом УЗИ — 7 случаев (6,4%) или случайно обнаруженные при обследовании по поводу других заболеваний — 3 случая (2,7%). Клинический размер пальпируемого уплотнения в молочной железе составил 0,5 см - 2,9 см (средний размер — 1,28 см, медиана — 1,0 см), преобладала неправильная форма пальпируемого уплотнения (75,9%), малая подвижность или

неподвижность относительно окружающих тканей (57,4% и 35,2%, соответственно). Выделения из сосков у пациенток с ранними формами РМЖ были редки (всего 10 случаев, 89,1%), у 3 пациенток (2,7%) — серозные, у 2 (1,8%) — кровянистые, у 2 (1,8%) — зеленые и в 3 случаях (2,7%) — темные.

Таким образом, клиническая симптоматика раннего РМЖ достаточно скудна; в более половине случаев отсутствуют какие-либо признаки злокачественного процесса, что затрудняет первичную диагностику и является частой причиной ошибок при первичном обследовании больных ранним РМЖ.

Рентгенологическая диагностика включала у 91 пациентки (82,7%) маммографию и УЗИ молочных желез и регионарных зон; у 18 пациенток (16,4%) было выполнено комплексное обследование, включающее ММГ, УЗИ и МРТ; только в 1 случае у очень молодой пациентки было выполнено УЗИ и МРТ молочных желез (0,9%) (Рисунок 2).

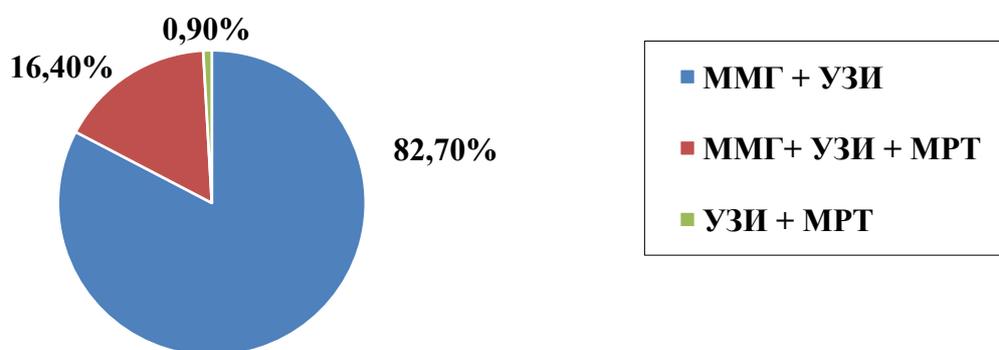


Рисунок 2 — Методы рентгенологической диагностики раннего РМЖ

ММГ выполнена 109 женщинам в исследовании; преобладала низкая плотность молочных желез (1-2 тип) — в 81 случае, 74,3%, у 28 больных (25,7%) плотность ткани МЖ была выше 50%, что является негативным маммографическим признаком, затрудняющим интерпретацию результатов исследования. Наиболее характерными рентгенологическими признаками раннего РМЖ при ММГ были наличие узлового образования, кальцинатов или сочетание данных признаков. Наличие узлового образования при ММГ определялось у 61 пациентки (55,9%); размеры узла были 0,6 см - 1,8 см (медиана размера — 1,0 см); преобладала локализация узла в верхне-наружном квадранте (42,6%) и в средней трети молочной железы (80,3%). Наиболее патогномичными рентгенологическими признаками злокачественности были: неправильная форма узлового образования (93,4%), нечеткие или лучистые края (62,3% и 29,5%, соответственно) и высокая плотность новообразования (90,2%).

Кальцинаты в молочной железе выявлены при ММГ в 62 случаях (57,9%); размер площади скопления кальцинатов был от 0,5 см до 13,0 см (медиана — 1,4 см). преобладали множественные кальцинаты (69,4%), причем, в 38,7% случаев отмечено их сгруппированное расположение.

Характерные рентгенологические признаки злокачественности микрокальцинатов отмечены у 32 пациенток (51,6%); преобладали кальцинаты в виде битого камня (37,5%) и плеоморфные кальцинаты (34,4%). В каждом третьем случае (35,5%) кальцинаты имели вид доброкачественных, среди которых преобладали округлые кальцинаты (77,3%). Промежуточный характер кальцинатов отмечен у 8 (12,9%) пациенток; доминировали аморфные кальцинаты (50%).

Таким образом, основными патогномичными рентгенологическими признаками злокачественного процесса при ММГ были: наличие узлового образования без микрокальцинатов — у 26 пациенток (23,9%), сочетание узлового образования и микрокальцинатов — у 35 (32,1%) и только микрокальцинаты без опухолевого узла определялись у 27 женщин (24,8%). Другие рентгенологические признаки (нарушение архитектоники или очаговая асимметрия) отмечены реже - в 17 случаях (15,6%) (Рисунок 3).



Рисунок 3 — Распределение рентгенологических признаков, выявленных при ММГ, у больных ранним РМЖ

УЗИ выполнено всем больным в исследовании; основным признаком раннего РМЖ было наличие узлового образования в молочной железе — (80% случаев), нарушение архитектоники без четкого опухолевого узла определялось всего в 3,7%, изменения в протоках — в 2,7%, а у 13,6% больных при УЗИ какие-либо изменения в ткани молочных желез отсутствовали (Рисунок 4).

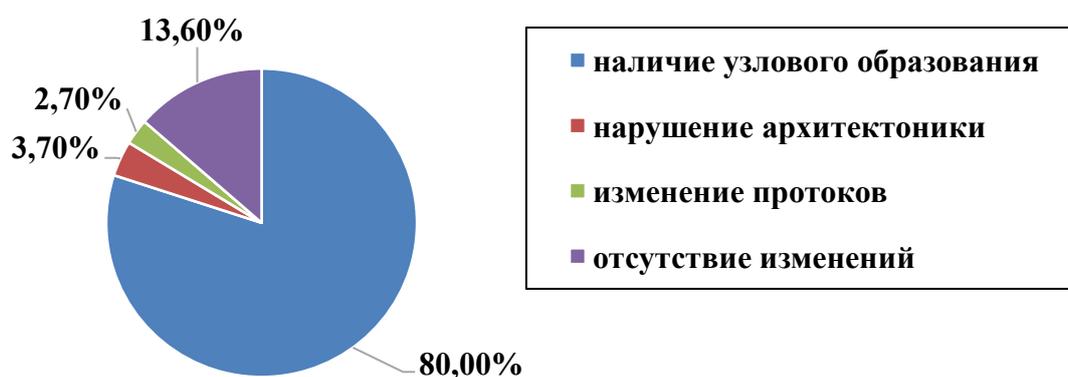


Рисунок 4 — Основные признаки раннего РМЖ при УЗИ

Размер опухоли при УЗИ составил от 0,5 см до 3,5 см (медиана размера — 0,8 см); наиболее характерными признаками злокачественности были: неправильная форма узлового образования (87,5%), нечеткие неровные границы образования (89,8%), вертикальная ориентация опухоли (90,9%), гипоехогенная структура (84,1%), неоднородная структура с участками различной эхогенности (85,3%), диффузные сосудистые изменения (70,5%).

Была проанализирована чувствительность маммографии, УЗИ и сочетания ММГ и УЗИ в установлении категории BIRADS 4 и BIRADS 5, а также установлены факторы, ассоциирующиеся с ложноотрицательными заключениями (категория BIRADS 0-3). Чувствительность отдельных методов исследования ММГ vs УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 была весьма схожа (84,4% vs 81,6%, соответственно), а комбинация двух методов (ММГ+УЗИ) позволило существенно увеличить чувствительность в установлении категорий BIRADS 4-5 до 92,7%, $p=0,01$, что подтверждает важность комплексной лучевой диагностики при раннем РМЖ. Выполнение УЗИ в дополнение к ММГ позволило сократить число ложноотрицательных результатов (категории BIRADS 0-3) более чем в 2 раза (при ММГ — 15,6%, при УЗИ — 18,4%, при ММГ+УЗИ — 7,3%), $p=0,01$ (Таблица 1).

Таблица 1 — Оценка чувствительности ММГ, УЗИ и их сочетания в установлении категорий BI-RADS 4-5 при раннем РМЖ

Категория BIRADS	ММГ	УЗИ	ММГ+УЗИ
BIRADS 0-3	15,6%	18,4%	7,3%
BIRADS 4	8,3%	7,3%	10,0%
BIRADS 5	76,1%	74,3%	82,7%
BIRADS 4-5	84,4%	81,6%	92,7%
Достоверность	$p=0,01$		

Ложноотрицательные результаты при ММГ отмечены в 16% (при отсутствии микрокальцинатов и высокой плотности молочных желез), при УЗИ — в 18% случаев (при DCIS, при размере опухоли <0,5 см, горизонтальной ориентации образования, четких ровных контурах, гиперэхогенной структуре, отсутствии дистальных характеристик, отсутствии диффузного кровотока). Комбинация ММГ+УЗИ снижает число ложноотрицательных заключений до 7%, $p<0,05$.

В исследуемой группе МРТ выполнено 18 пациенткам. МР-признаки РМЖ включали наличие образований в 34%, очаговых изменений в 16% и зон высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах (nonmass-like enhancement) в 50% случаев; категория BIRADS 4-5 была установлена всем больным после МРТ (BIRADS 4 — 38,9%; BIRADS 5 — 61,1%). Дополнительное использование МРТ в сложных для диагностики случаях позволило полностью исключить ложноотрицательные результаты у больных ранним раком молочной железы.

Роль клинических и рентгенологических методов в дифференциальной диагностик инвазивного рака молочной железы и карциномы in situ

В нашем исследовании инвазивный РМЖ был выявлен у 80 больных (72,7%), а протоковая карцинома in situ (DCIS) — в 30 (27,3%) случаев. Маммография показала значимую роль для их дифференциальной диагностики; вероятностными признаками инвазивного рака являлись наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо узлового образования с кальцинатами (35% случаев), в то время как при DCIS наиболее часто отмечались наличие кальцинатов без узла (56,7% случаев) и сочетание узла с кальцинатами (23,3%), $p=0,0001$. Следует отметить, что узловые образования без кальцинатов не были обнаружены ни в одном случае в группе неинвазивных опухолей. Кроме того, дифференциально-диагностическим критерием может служить наличие нарушения архитектоники, которое встречалось редко при инвазивном раке (всего 5,1% случаев), а у женщин с DCIS частота обнаружения данного признака достигла 30%, $p=0,0001$ (Рисунок 5).

Было выявлено, что информативность УЗИ в диагностике раннего инвазивного РМЖ высока, узловое образование в молочной железе выявляется 90% случаев, с такими характерными признаками злокачественности как: неправильная форма, горизонтальная ориентация новообразования, наличие эхогенного ареола, гипоэхогенность опухоли, наличие задней акустической тени и диффузного кровотока. Диагностические возможности УЗИ при карциноме in situ невысоки; доля выявляемых узловых образований составляет всего 53,3% и ультразвуковые признаки злокачественности выражены слабее, что нередко требует дополнительного обследования пациенток.

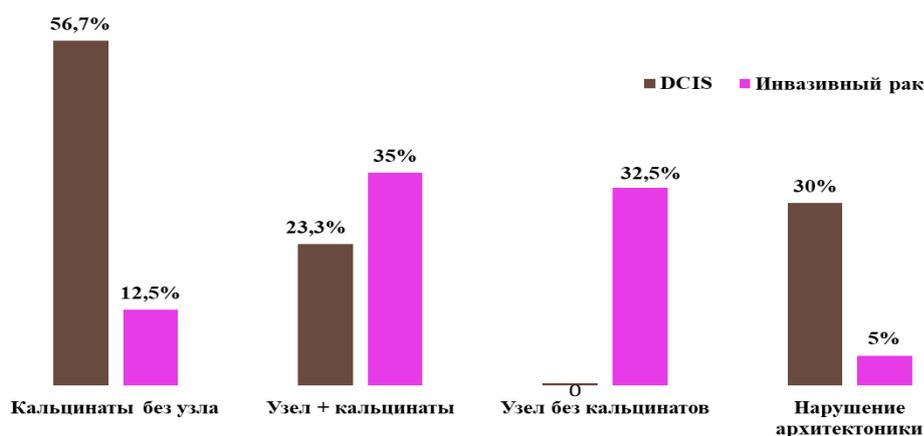


Рисунок 5 — Дифференциально-диагностические критерии для дооперационной диагностики инвазивности злокачественного процесса

При оценке данных МРТ было отмечено, что DCIS наиболее часто проявляется в виде патологических зон контрастирования с небольшой зоной поражения (сегментарная), со всеми

тремя типами динамических кривых. Для инвазивного рака характерны узловые образования. Среди же патологических зон контрастирования наиболее характерно большая площадь изменений (регионарная и диффузная), с характерным злокачественным типом динамической кривой (III тип). Статистическая достоверность выявленных различий не оценивалась ввиду небольшого числа наблюдений.

При оценке чувствительности лучевых методом диагностики при DCIS и инвазивном РМЖ было отмечено, что ММГ имеет высокую диагностическую предсказательную ценность при карциноме *in situ* и инвазивном раке: чувствительность метода в установлении категории BIRADS 4-5 достигает 90 и 82%, соответственно, $p=0,09$. УЗИ имеет низкую чувствительность при карциноме *in situ* (63%) и высокую чувствительность (89%) при инвазивном раке, $p=0,001$. Сочетание маммографии и УЗИ позволяет повысить чувствительность методов в установлении категории BIRADS 4-5 до 93%, как при DCIS, так и при инвазивном раке, $p=0,185$. Чувствительность МРТ в нашем исследовании составила 100% и не зависела от инвазивности опухоли (Таблица 2).

Таблица 2 — Чувствительность ММГ, УЗИ, ММГ+УЗИ и МРТ в установлении категорий BIRADS 4-5 при раннем инвазивном РМЖ и DCIS

Метод диагностики	DCIS n=30	Инвазивный РМЖ n=79	Достоверность, p
ММГ	90%	82,3%	0,09
УЗИ	63,4%	88,7%	0,001
ММГ+УЗИ	93,4%	92,6%	0,185
МРТ	100%	100%	—

Максимальная частота установления категории BIRADS 0-3 отмечена при карциноме *in situ* при выполнении только УЗИ — до 37%; при выполнении ММГ частота ложноотрицательных результатов при DCIS не превышала 10%, а сочетание ММГ+УЗИ позволило минимизировать число ошибок в установлении правильного диагноза при неинвазивном раке до 6,6%. Частота установления категории BIRADS 0-3 при инвазивном РМЖ при выполнении только ММГ или только УЗИ составила 18 и 11,3%, а при комбинации двух лучевых методов — всего 7,4%, что подтверждает целесообразность комплексной лучевой диагностики у пациенток с ранними формами РМЖ, рисунок (Рисунок 6).

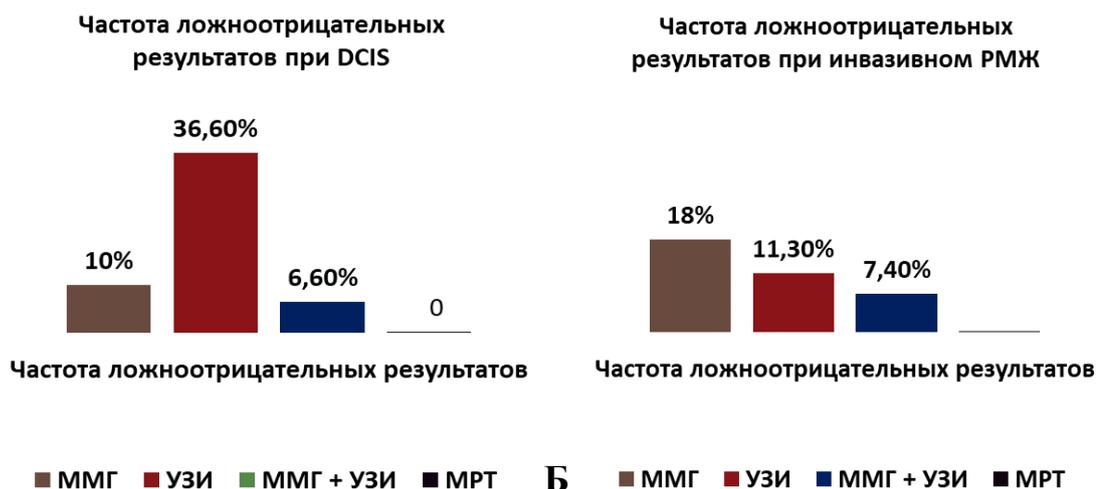


Рисунок 6 — Частота ложноотрицательных результатов (категории BIRADS 0-3) у пациенток: А — с DCIS; Б — с ранним инвазивным РМЖ

Клинический пример комплексной диагностики DCIS наглядно представлен на рисунках 7 и 8. У пациентки 54 лет при скрининговой ММГ были обнаружены сегментарно расположенные злокачественные плеоморфные микрокальцинаты на площади 5,1x2,1 см в правой молочной железе и овальное образование с четкими контурами с крупными глыбчатыми кальцинатами (фиброаденома с обезвествлением). BIRADS 4b, рисунок 7. При УЗИ признаков злокачественной опухоли не выявлено. При МРТ — на пре- и пост-контрастных срезах определяется нарушение архитектоники ткани с сегментарным асимметричным усилением интенсивности сигнала на площади 3,8x2,7 см — внутрипротоковое распространение процесса, BIRADS 4 (рисунок 8).

Выполнена биопсия микрокальцинатов под рентген-контролем, верифицирован DCIS низкой степени злокачественности (G1) без признаков инвазии.

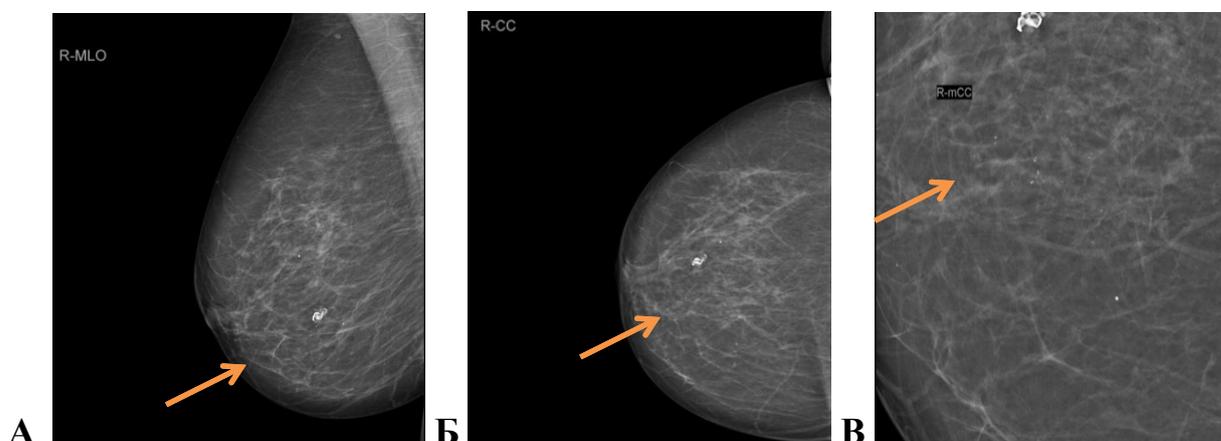


Рисунок 7 — Маммография правой молочной железы: А — косая проекция; Б — прямая проекция; В- прицельный снимок (стрелкой указаны микрокальцинаты)

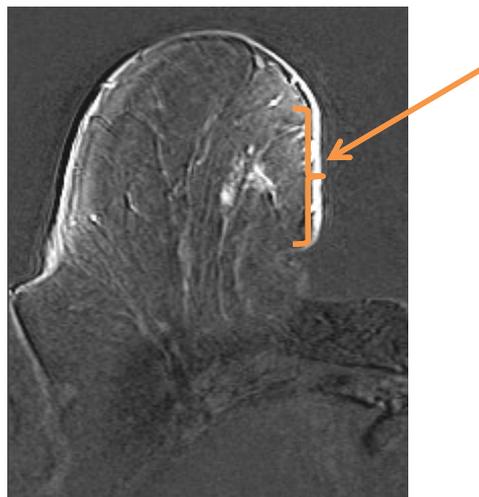


Рисунок 8 — DCIS на МРТ правой молочной железы. Постконтрастное изображение (стрелкой указаны выявленные изменения в молочной железе)

Вопросы дифференциальной диагностики микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного РМЖ

Наибольший клинический интерес представляет предсказательная ценность ММГ, УЗИ и МРТ в отношении дооперационной диагностики биологических подтипов инвазивного РМЖ. Биологические особенности опухоли играют ключевую роль в выработке алгоритма лечения и оценке прогноза при всех стадиях РМЖ, однако, вопросы дифференциальной диагностики микрокарцином различных биологических подтипов остаются открытыми и нерешенным. В наше исследование было включено 59 пациенток с инвазивным РМЖ размером до 1,0 см с установленным биологическим подтипом опухоли: люминальный А рак отмечен у 23 больных, 39%; люминальный В HER2-негативный подтип — у 18 пациенток, 30,5%; HER2+ рак — у 14 женщин, 23,7% (в 8 случаях — люминальный HER2+ и в 6 случаях — нелюминальный HER2+), реже всего (всего в 4 случаях, 6,8%) были отмечены опухоли тройного негативного подтипа (Рисунок 9).

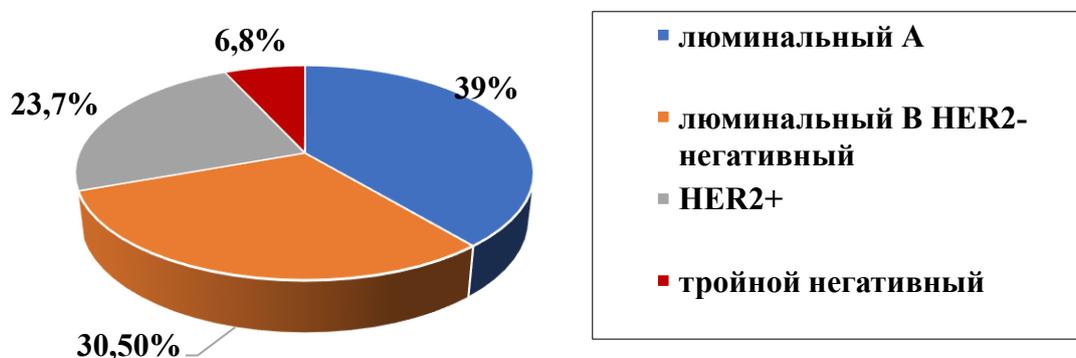


Рисунок 9 — Распределение основных биологических подтипов у пациенток с инвазивным ранним РМЖ

По результатам нашего анализа было установлено, что предположить наличие определенного биологического подтипа инвазивного РМЖ после клинического осмотра молочных желез не представляется возможным, поскольку клинические проявления раннего рака скудны, а характеристики пальпируемого уплотнения (при его наличии) весьма схожи — малоподвижность/неподвижность относительно окружающих тканей молочной железы и неправильные бугристые контуры.

Максимальные трудности после выполнения ММГ были отмечены в дифференциальной диагностике микрокарцином с HER2+ подтипом опухоли; 4 тип плотности молочных желез у пациенток с данным вариантом болезни был отмечен в 18,2% случаев, отсутствие опухолевого узла при ММГ имело место в 57,1% случаев, а также нетипичные характеристики узлового образования — мелкодольчатые контуры (в 16,7%) и изо-/гиподенсная структура (в 33,4%) привели к тому, что категория BIRADS 5 была установлена только 57,1% женщин после выполнения маммографии, а у 35,7% пациенток заключением исследования стала категория BIRADS 0, что потребовало дальнейшего дообследования. В противоположность этому, наличие узлового образования в молочной железе отмечено при ММГ в большинстве случаев при люминальном А раке (73,9%), люминальном В (72,2%) и тройном негативном подтипе (75%), а также наличие ключевых характеристик злокачественности позволили установить категорию BIRADS 5 большинству больных с данными биологическими подтипами опухолей (78,3% — с люминальным А, 83,3% — люминальным В, 75% — с ТН РМЖ), $p=0,049$.

Кальцинаты в молочной железе были обнаружены у 22 из 59 больных, 37,3%; в 12 случаях (54,5%) кальцинаты были единичными, в 10 случаях (45,5%) — множественными.

Кальцинаты наиболее часто выявлялись при люминальном В HER2-негативном подтипе (в 11 из 18 случаев, 61,1%), высокая частота отмечена и при люминальном А раке — 8 из 23 случаев, 34,8%. У пациенток с HER2+ РМЖ частота выявления кальцинов составила 21,4% (3 из 14 случаев), при этом кальцинаты отсутствовали во всех случаях тройного негативного рака, $p=0,04$ (Рисунок 10).

Частота распределения доброкачественных, промежуточных и злокачественных кальцинов составила 62,5%, 25% и 12,5%, соответственно, при люминальном А подтипе, а при люминальном В HER2-негативном раке — 63,6%, 9% и 27,3%, соответственно, а во всех случаях HER2+ РМЖ были отмечены злокачественные кальцинаты (Рисунок 11), $p<0,05$.

Высокая частота выявления доброкачественных кальцинов при люминальном HER2-негативном подтипе раннего РМЖ может говорить о наличии фонового пролиферативного процесса в молочной железе. Полученные нами результаты о распределении видов кальцинов среди различных биологических подтипов раннего РМЖ имеют важное дифференциально-диагностическое значение, поскольку у 2/3 пациенток с люминальными HER2-негативными

карциномами в реальной клинической практике возможны ошибки диагностики заболевания ввиду отсутствия у кальцинатов типичных признаков злокачественности.

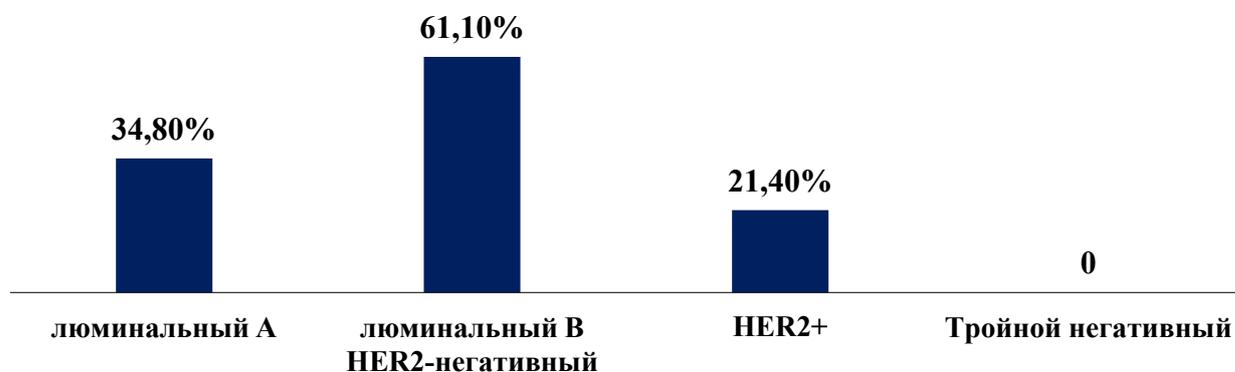


Рисунок 10 — Частота выявления кальцинатов в молочной железе при различных биологических подтипах раннего инвазивного РМЖ

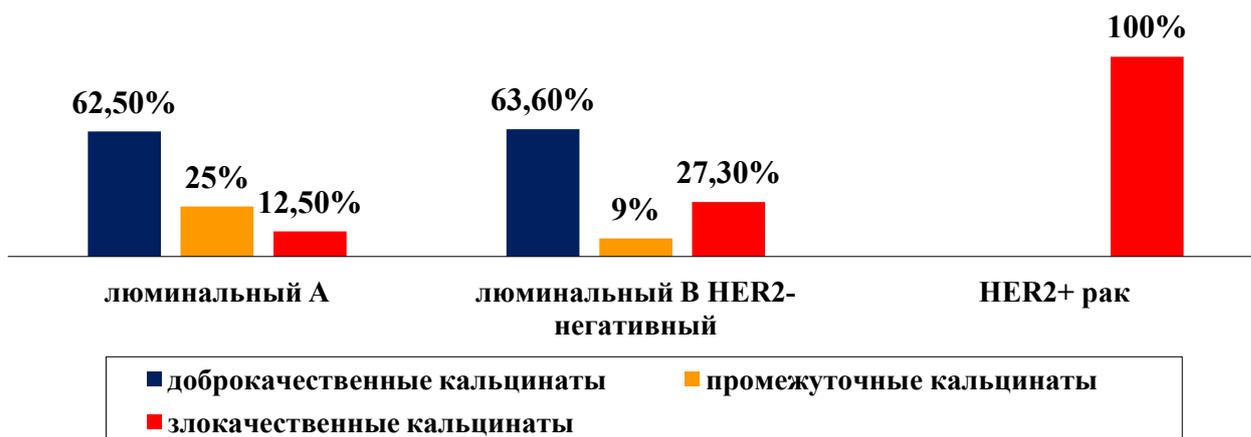


Рисунок 11 — Виды кальцинатов при различных биологических подтипах раннего инвазивного РМЖ

При анализе данных УЗИ отмечено, что в 100% случаев узел определялся только у пациенток с люминальным А и ТНР, в 94,1% — при люминальном В HER2-негативном подтипе, а у пациенток с HER2+ РМЖ в 14,2% случае узловое образование при УЗИ в молочной железе не определялось, $p=0,06$. При этом, гипэхогенные узловые образования преобладали при люминальном А, люминальном В и тройном негативном раке (95,2%, 93,3% и 100%, соответственно), в то время как при HER2+ подтипе были гипэхогенными 83,3% опухолей, а в 16,7% случаев отмечена изо-/гиперэхогенная структура выявленного узлового образования, $p=0,07$. Акустическая тень была характерным ультразвуковым признаком (100%) опухолей люминального А, люминального В и тройного негативного подтипа, в то время как при HER2+

РМЖ выявлялась при УЗИ только в 81,8% случаев, $p=0,049$. Таким образом, HER2+ биологический подтип раннего РМЖ оказался наиболее сложным как для рентгенологической, так и для ультразвуковой диагностики. Отсутствие опухолевого узла при УЗИ в 14,2% случаев, а также его нетипичные признаки (изо/гиперэхогенность в 16,7% случаев и отсутствие акустической тени у 18,2% пациенток) способствовали высокой частоте установления категории BIRADS 0 (21,4%), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

Анализ картины МРТ при различных биологических подтипах раннего РМЖ выполнен у 10 больных; были отмечено преобладание классических МР-признаков злокачественности. Определенной специфичности проявлений (очаг, образование, non-mass) при отдельных биологических подтипах РМЖ не отмечено.

В нашем исследовании была отмечена зависимость чувствительности лучевых методов диагностики от биологического подтипа опухоли; минимальная чувствительность ММГ в установлении категории BIRADS 4-5 была отмечена при HER2+ раке — всего 64%, в то время как при других биологических подтипах она составила более 75%. Чувствительность УЗИ в установлении категории BIRADS 4-5 при HER2+ раке составила всего 79%, в то время как при других биологических подтипах она достигла 100%, $p<0,05$. Комбинация ММГ и УЗИ позволила установить категорию BIRADS 4-5 у всех больных с люминальным HER2-негативным и тройным негативным раком и всего у 79% пациенток с HER2+ подтипом раннего РМЖ (Таблица 3).

Таблица 3 — Оценка чувствительности лучевых методов диагностики при различных биологических подтипах раннего РМЖ ($p<0,05$)

Метод диагностики	Биологический подтип раннего РМЖ			
	люминальный А	люминальный В HER2-	HER2+ подтип	ТН РМЖ
ММГ	82,6%	88,9%	64,3%	75%
УЗИ	100%	100%	78,6%	100%
ММГ+УЗИ	100%	100%	78,6%	100%

Клинический пример комплексной диагностики раннего люминального HER2-негативного РМЖ представлен на рисунках 12 и 13. У пациентки 67 лет при скрининговой ММГ заподозрено новообразование в левой молочной железе. При осмотре патологии в молочных железах не выявлено; по данным ММГ — на границе верхних квадрантов определяется гиперденсное образование неправильной формы, с нечетким контуром размерами 0,5x0,4 см (BIRADS 5), рисунок 12, при УЗИ — образование гипоехогенной структуры, неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами до 0,4 см в диаметре (BIRADS 5) (Рисунок 13А). При МРТ на пре- и постконтрастных срезах в верхне-внутреннем квадранте ближе к центральному

отделу левой молочной железы определяется образование с неровными нечеткими контурами, размерами 0,6x0,5 см с III типом динамической кривой (BIRADS 5) (Рисунок 13Б).

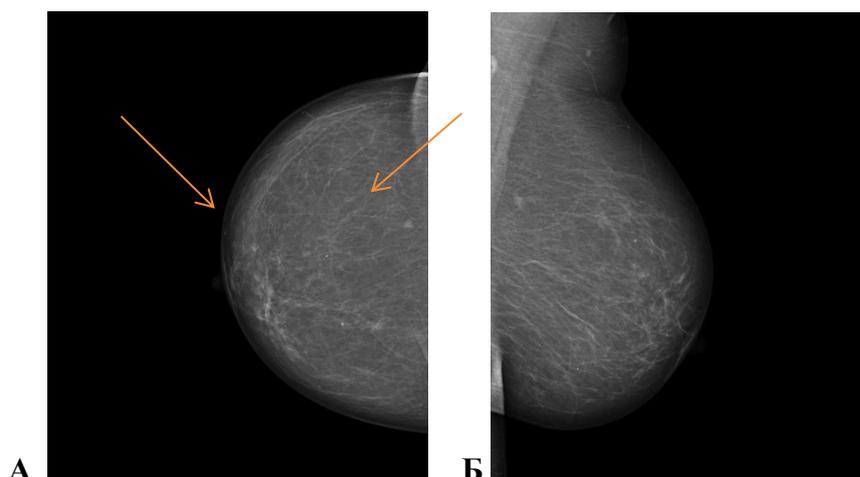


Рисунок 12 — ММГ левой молочной железы: А - прямая проекция; Б - косая проекция, новообразование указано стрелками

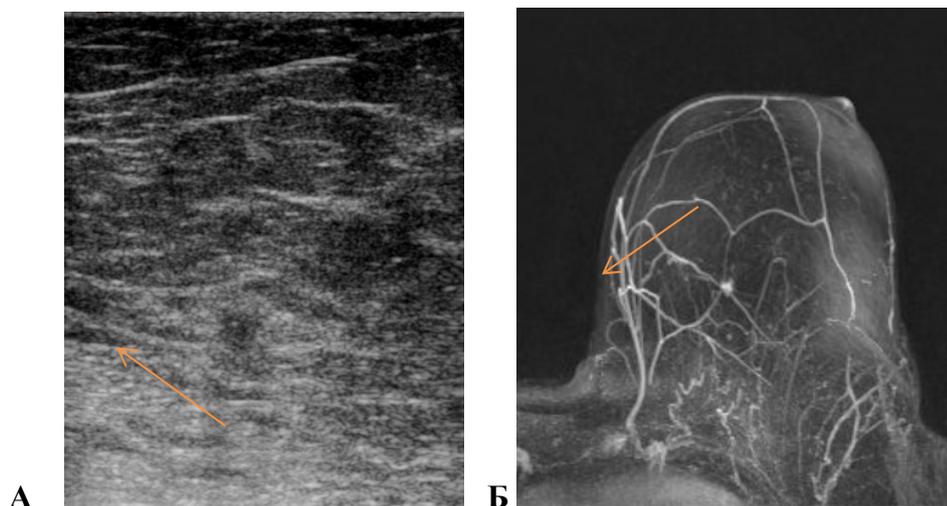


Рисунок 13 — А - УЗИ левой молочной железы в В-режиме, образование указано стрелкой; Б - МРТ левой молочной железы, постконтрастный срез, опухоль указана стрелкой

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании (core-биопсия под УЗ-контролем) — инфильтративный протоковый рак, G2, РЭ — 8 баллов, РП — 4 балла, Ki67 — 40%, HER2 — отрицательный (люминальный В, HER2- отрицательный подтип).

Клинический пример комплексной диагностики раннего HER2+ РМЖ представлен на рисунках 14 и 15. Образование в правой молочной железе выявлено при скрининговой ММГ; при клиническом осмотре — патологии в молочных железах не выявлено. При ММГ в правой молочной железе в нижне-внутреннем квадранте определяется узловое образование дольчатой формы с нечеткими контурами размерами 0,8x0,7 см (BIRADS 4c) (Рисунок 14). При УЗИ-узловое образование размерами 0,9x0,5 см с четко-нечеткими контурами гипозоногенной

структуры, дольчатой формы, с единичными сосудами по контуру (категория BIRADS 4c), (Рисунок 15).

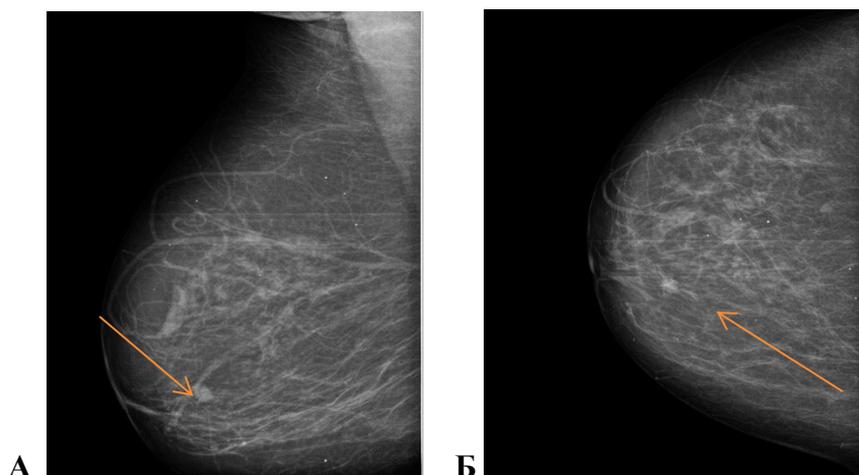


Рисунок 14 — ММГ правой молочной железы: А - косая проекция; Б - прямая проекция

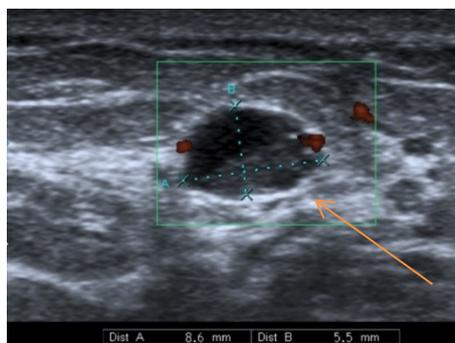


Рисунок 15 — УЗИ правой молочной железы в В-режиме

Пациентке выполнена core-биопсия узлового образования под УЗ-контролем, при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании — инвазивный протоковый рак неспецифического типа, G2, PЭ — 8 баллов, PП — 7 баллов, HER2- 3+, Ki67 — 45%, люминальный HER2+ подтип.

ВЫВОДЫ

1. Диагностические возможности клинического обследования больных с ранними формами РМЖ ограничены: при самообследовании и при мануальном осмотре врачом уплотнение определяется при пальпации только в 39,1 и в 49,1%, соответственно. Выделения из сосков отмечены у 9,1% больных ранним РМЖ.

2. Маммографические признаки раннего РМЖ: узловое образование (55,9%), наличие кальцинатов (57,9%) и нарушение архитектоники (11,9%). Основные признаки злокачественности при ММГ — неправильная форма образования, нечеткие лучистые контуры

и высокая плотность (в >60% случаев). При УЗИ узловое образование определялось у 80% пациенток; признаки злокачественности — неправильная форма (93,4%), нечеткие неровные контуры (62,3%), вертикальная ориентация (90,9%), гипоехогенная структура (84%) и диффузный кровоток (> 70%). Основными МР-признаками раннего РМЖ были очаговое изменение (16%), образование (34%) и зона высокой интенсивности сигнала на постконтрастных томограммах (50%).

3. Чувствительность ММГ в установлении категории BIRADS 4-5 при раннем РМЖ составила 84%, УЗИ — 82%, а их комбинация (ММГ+УЗИ) — 93%, $p < 0,05$. Чувствительность МРТ молочных желез — 100%.

4. Ложноотрицательные результаты при ММГ отмечены в 16% (при отсутствии микрокальцинатов и высокой плотности молочных желез), при УЗИ — в 18% случаев (при DCIS, при размере опухоли <0,5 см, горизонтальной ориентации образования, четких ровных контурах, гиперэхогенной структуре, отсутствии дистальных характеристик, отсутствии диффузного кровотока). Комбинация ММГ+УЗИ снижает число ложноотрицательных заключений до 7%, $p < 0,05$.

5. Признаки раннего инвазивного РМЖ: наличие узлового образования без кальцинатов (32,5%) либо узлового образования с кальцинатами (35%). При DCIS наиболее часто отмечается наличие злокачественных и смешанных кальцинатов без узлового образования (56,7%) или наличие узлового образования со злокачественными кальцинатами (23,3%), $p = 0,0001$. Нарушение архитектоники как единственный признак раннего РМЖ является характерным признаком DCIS (30%), но не инвазивного рака (5%), $p = 0,0001$.

6. Биологические подтипы раннего РМЖ имеют специфические проявления ($p < 0,05$): люминальный А и В HER2-негативные подтипы имеют наиболее характерную рентгенологическую картину: узловое образование ± микрокальцинаты (95%); тройной негативный рак при ММГ и УЗИ характеризуется наличием узлового образования без микрокальцинатов (100%); HER2+ РМЖ характеризуется максимальными трудностями в диагностике: отсутствие опухолевого узла и микрокальцинатов при ММГ (57,1%), нетипичная характеристика узлового образования (мелкодольчатые контуры и изоденсная плотность — 16,7 и 33,4%); при УЗИ — четкие контуры образования, отсутствие гиперэхогенного ободка и отсутствие дистальной акустической тени (16,7 и 18,2%), что является причиной установления категории BIRADS 0-3 после ММГ и УЗИ в 21,4% случаев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алиева, Г.С.** Анализ ключевых рентгенологических характеристик раннего инвазивного рака молочной железы стадий T1a-bN0M0 и DCIS / Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова,

И.В. Колядина // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.– 2021.– №1.– С.9-19.

2. **Алиева, Г.С.** Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы/ Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина // Опухоли женской репродуктивной системы.– 2020.– №4.–С.21-34.

3. **Алиева, Г.С.** Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы) / Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина // Современная онкология. – 2019. – Т21, №3. – С.10-16.

4. **Алиева, Г.С.** Предсказательная ценность цифровой маммографии, ультразвукового исследования и их комбинации в диагностике раннего рака молочной железы (обзор с собственными данными) / Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина // Современная онкология.– 2019.– Т. 21, № 3.– С. 32-39.

5. Колядина, И.В. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, О.А. Павликова, Я.В. Вишневская, Д.В. Комов, Т.Ю. Данзанова, **Г.С. Алиева** // Современная онкология. – 2017. – №1. – С.9-16.

6. Карпова М.С. Возможности магнитно-резонансной маммографии в диагностике неинвазивного протокового рака молочной железы (обзор литературы и собственный опыт использования) / М.С. Карпова, **Г.С. Алиева**, **А.В. Петровский**, Г.П. Корженкова // Радиология-практика.– 2017.– №6 (66).– С.60-70.

7. Павликова, О.А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0 / О.А. Павликова, И.В. Поддубная, И.В. Колядина, А.Г. Абдуллаев, Д.В. Комов, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Н.А. Козлов, И.П. Ганьшина, Л.Г. Жукова, **Г.С. Алиева**, Р.А. Керимов, О.О. Гордеева // Современная онкология. – 2017. – №19., Т.4. – С.16-21.