

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИСМАИЛОВА М.Х., НИШАНОВА Ю.Х., СУЯРКУЛОВ Ж.С.

**АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ТОМОСИНТЕЗА В КОМПЛЕКСНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(методические рекомендации)**

Ташкент – 2025

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

“УТВЕРЖДАЮ”

Председатель координационного
экспертного совета

_____ 2025 год
« ____ » _____

ИСМАИЛОВА М.Х., НИШАНОВА Ю.Х., СУЯРКУЛОВ Ж.С.

**АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ТОМОСИНТЕЗА В КОМПЛЕКСНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(методические рекомендации)**

Ташкент – 2025

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Алгоритм применения томосинтеза в комплексной диагностике заболеваний молочной железы/ Исмаилова М.Х., Нишанова Ю. Х. Суяркулов Ж.С. – Ташкент, 2024. – 37 с.

Аннотация. Скрининг рака молочной железы (исследование молочных желез у потенциально здоровых женщин с целью раннего, доклинического выявления злокачественных опухолей) был введен в 60-х годах прошлого столетия в США, а затем в ряде стран мира. Многолетний опыт показал важное клиническое и прогностическое значение программ маммографического скрининга за счет увеличения доли рака *in situ* и рака молочной железы I стадии, что привело к существенному улучшению показателей отдаленной выживаемости. В методической рекомендации представлены основные этапы формирования скрининговых программ, различия в организации проведения скрининга в различных странах мира, а также даны определения «скринингового возраста», факторов высокого риска развития рака молочной железы и представлены возможности интенсификации программ ранней диагностики. Дано подробное описание существующих методов скрининга, их преимущества и недостатки, а также выделены возможные направления развития скрининговых программ. Повышая информативность получаемых изображений, цифровой томосинтез в маммографии позволяет с успехом использовать методы компьютерной диагностики – CAD и SMART CAD, и при наработке достаточной базы данных увеличить надежность проводимой диагностики. Кроме того, за исключением «сомнительных» случаев, аппаратура для обследований с применением самообучающихся программ в принципе способна проводить автоматизированную диагностику, что значительно удешевит обследование. Также такая аппаратура может быть подключена посредством стандартизованных интерфейсов к сетям лечебно-профилактических комплексов и клиник, использована для удаленных обследований и консультаций через медицинские сети обмена данными, и др. Основная проблема и реализация метода Одна из основных проблем маммографии состоит в повышении достоверности интерпретации изображений, поскольку перекрытие тканей может создать существенную визуальную помеху. Точность диагноза на ранних стадиях, по различным источникам, составляет не более 85%, что зачастую приводит к необходимости проведения дополнительных исследований, и, как следствие,

увеличению дозовой нагрузки на пациента, удорожанию исследований, дополнительным стрессовым факторам у обследуемых. Томосинтез обеспечивает возможность получения трехмерных изображений молочной железы и обзора полученного среза, убирая изображения вышележащих или нижележащих тканей, которые приводят к усложнению диагностики в обычной рентгеновской маммографии. Томосинтез имеет следующие преимущества перед классической маммографией: • позволяет существенно повысить качество диагностики, что снижает вероятность врачебной ошибки, уменьшает количество дополнительных обследований; • уменьшается количество биопсий из-за улучшения визуализации объектов; увеличивается выявляемость рака молочной железы у пациенток с плотной структурой желез, с протезами и имплантатами, а также при наличии диагноза «фиброзно-кистозная мастопатия»; • сокращается время на исследование, само исследование становится более комфортным из-за снижения давления при компрессии молочной железы.

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

Algorithm for the use of tomosynthesis in the complex diagnosis of breast

diseases/ Ismailova M.Kh., Nishanova Y.Kh. Suyarkulov J.S. – Tashkent, 2025. – 37 p.

Abstract. The incidence of breast cancer on a global scale has increased in recent years. Since 2008, an estimated 20% increase in global incidence of the disease has been reported, whereas mortality has decreased 14%. Breast cancer is the most frequent cause of death among women and the most frequently diagnosed cancer in 140 out of 184 countries. A lack of early detection and access to proper treatment is the cause of greater breast cancer mortality in developing countries [2]. Breast cancer mortality has constantly increased for the last two decades, showing an increase of 9.5 per 100 000 population in 2020 to 11.5 per 100 000 in 2023. Continuous improvement and implementation of new technologies has paved the way for the development of diagnostic imaging. Mammographic imaging, however, has experienced a slower rate of evolution compared to other imaging techniques, such as computerized tomography or magnetic resonance imaging. Mammography (MG) is the only effective screening method proven to lower mortality in up to 30% (5); it is an accessible, low-cost, low-radiation method. Nonetheless, cancer is not visualized in 10% to 30% of cases. MG is incredibly useful, but not enough for accurate detection. Ultrasound, along with mammography, can increase breast cancer detection rates particularly among high-risk women and in those with denser breasts (6,7). The bidimensional nature of a MG causes image superposition, which poses a great challenge for radiologists and is the leading cause for requesting complementary diagnostic tests (focal compression, magnification, ultrasound, or magnetic resonance) to reach a definitive diagnosis. Image superposition can cause false positive results due to anatomical noise, which appears as consequence of projecting mammary volume on a bidimensional image, or may darken real lesions giving way to false negative results. This situation is even more critical in denser breasts; not only a diagnostic challenge, such breasts have a relative risk of 5 for contracting breast cancer (8) and a relative risk of 7 for interval breast cancer (9). High breast density decreases the sensitivity of mammography; overall sensitivity of the technique reaches 70%-90% yet, for denser breasts, sensitivity decreases to

30%-48% (10). In addition, according to a study by Cochrane, many women experience significant psychological distress for months as a consequence of a false positive result (11). Aiming to overcome these limitations, mammographic technology has moved forward. In 2000, the FDA approved digital mammography and the use of both of its components: indirect converted digital mammography (CR, for Computed Radiography) and full-field direct digital mammography (DR, for Digital Radiography) (12). Several investigations have assessed the efficiency of digital MG for breast cancer diagnosis. In 2005, Pizano et al. found that no significant statistical differences existed between analog and digital MG. However, results stemming from a specific patient sample of under 50 years of age, premenopausal, with high breast density (dense, heterogeneous breast tissue) provided statistically significant evidence that the sensitivity of digital MG was greater (78%) than that of analog MG (51%) (13). Newer research, namely that of Sérador in France, have found evidence for a greater rate of abnormal findings using DR (7.78%) than analog MG (6.11%) and CR (5.34%). Cancer detection rates were also high using DR (0.71%), compared to analog MG (0.66%) and CR (0.55%). Tomosynthesis Aiming to improve mammography specificity while maintain sensitivity, new technological developments have been approved for use. In 2011, the FDA approved the use of tomosynthesis for breast cancer screening, a technique developed with the purpose of improving specificity and sensitivity of mammography considering that normal breast structures may hide malignant tumors.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин [1]. Известно, что ранняя диагностика РМЖ является залогом успешного лечения этих больных, т.к. с одной стороны, позволяет повысить эффективность противоопухолевого лечения, а с другой – создаёт благоприятные условия для уменьшения агрессивности терапии и снижения частоты серьёзных нежелательных последствий лечения [15]. В настоящее время такие методы, как цифровая маммография (ММГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковые исследования (УЗИ) являются основным инструментом диагностики РМЖ. Обычная маммография выделяется как метод скрининга и раннего выявления рака молочной железы, демонстрируя хорошую чувствительность для выявления злокачественных поражений, но перекрытие тканей является ограничением при идентификации некоторых поражений.

Цифровой томосинтез молочной железы – это новый метод, который в настоящее время используется при ее визуализации в ранней диагностике РМЖ в мире. Он создан с целью усовершенствования цифровой маммографии (ЦМ) и обладает способностью снижать эффект наложения нормальных тканей молочной железы, повышая видимость новообразований путем получения изображений в нескольких проекциях под разными углами. Это позволяет с помощью ЦТ обнаруживать дополнительные виды рака, которые могли быть упущены при использовании обычной маммографии [2]. История развития цифрового томосинтеза молочных желез началась в 1997 г., когда Niklason и его соавторы провели клиническую визуализацию добровольцев в Массачусетской больнице общего профиля. Они сравнили снимки, полученные с помощью обычной маммографии и томосинтеза. Обоснован

вывод, что маммография не подтвердила выявленный при томосинтезе непальпируемый инвазивный внутрипротоковый рак [3]. С февраля 2011 г. методика цифрового томосинтеза была одобрена FDA и признана как наиболее перспективная в диагностике рака молочной железы. В 2016 г. ЦТ была признана в США скрининговым методом [4]. Прогноз и исход ОМТ зависит от правильно поставленного диагноза и его раннего выявления, что позволяет провести своевременное эффективное лечение [9]

Цифровой томосинтез (ЦТ) молочной железы – эффективная методика, обеспечивающая получение серии низкодозовых маммограмм под разными углами через молочную железу, уменьшающая эффект перекрытия тканей и улучшающая визуализацию злокачественных новообразований. Для обеспечения изображения ЦТ включает вращение рентгеновской трубки в различных режимах, так получают серию низкодозированных изображений в различных проекциях. Угол может составлять от 15 до 50°. При одинаковой дозе облучения и количестве проекций меньший угол обзора обеспечивает лучшее разрешение в плоскости и визуализацию микрокальцинатов, а больший угол обзора – вне плоскости для более крупных объектов, таких как образования, занимающие несколько плоскостей. Изображения, полученные в разных проекциях, затем складываются в секции, толщина которых составляет 0,5–1,0 мм, находящиеся параллельно детектору. Их количество зависит от размеров груди, а реконструированные изображения можно последовательно изучать [5, 7, 8]. Независимо от диапазона рентгеновской трубки, сложенные изображения предоставляют информацию о локализации и улучшенной характеристике поражения, потенциально уменьшая или устраняя необходимость в дополнительных диагностических исследованиях.

Жоао В. Хорват и соавторы в статье рассматривали эффективность цифрового томосинтеза при скрининге молочных желез с целью обнаружения злокачественных кальцинатов, проведения биопсии под контролем ЦТ, а также комбинированного исследования ЦТ и цифровой маммографии (ЦМ). Результаты их исследования показали, что ЦТ значительно повышает

эффективность визуализации поражений молочной железы, включая доброкачественные и злокачественные кальцификации. Однако некоторые поражения могут быть пропущены при скрининге ЦТ в комбинации с ЦМ [10]. Научные исследователи доказали, что при скрининге рака молочных желез методика ЦТ показывает более эффективные результаты в сравнении с цифровой маммографией при обнаружении архитектурных нарушений. Благодаря уменьшению эффекта наложения тканей при ЦТ значительно снизилась частота диагностированных асимметрий [12].

Бурное развитие рентгенологии за последние несколько десятилетий, повышение оснащенности лечебных учреждений высокотехнологичной аппаратурой диктует необходимость не только констатации факта наличия объемного образования, его размеров и локализации, но и определения характера процесса, его распространенности в случае злокачественного образования для подбора соответствующей схемы лечения, а также предоперационного планирования хирургического вмешательства.

Рентгеномаммографическая диагностика

На сегодняшний день остается «золотым стандартом» лучевой диагностики, поскольку это быстрый, недорогой, объективный, оператор-независимый метод [4], который уже много лет позиционируется в российском и зарубежном здравоохранении как скрининговый. Ежегодный маммографический скрининг обычно выполняется пациенткам с 35–40 лет. Применение РМГ в качестве скринингового привело к значимому снижению смертности от РМЖ [5,6].

Основными рентгенологическими признаками РМЖ традиционно считают узловые образования с неровными контурами, скопления микрокальцинатов, наличие тяжистой перестройки стромальных компонентов железистой ткани. В случае когда РМЖ представлен солидным образованием, точность маммографической диагностики не вызывает сомнений, малые размеры опухоли требуют дополнительных методов обследования. Зачастую единственным рентгенологическим признаком, позволяющим

заподозрить РМЖ, является скопление микрокальцинатов, морфологическим субстратом которых принято считать обызвествления в некротизированных участках опухоли. Обнаружение микрокальцинатов при отсутствии объемного образования всегда подозрительно на рак. Однако этот признак не патогномичен, поскольку при некоторых гистологических формах РМЖ, например дольковой карциноме, составляющей 5–15% от всех гистологических форм РМЖ, микрокальцинаты не встречаются. С другой стороны, микрокальцинаты могут иметь место при таких доброкачественных процессах, как склерозирующий аденоз, плазмоцитарный мастит, некоторые фибroadеномы.

Несмотря на очевидные достоинства, метод РМГ имеет ряд ограничений в определенных клинических ситуациях и у определенной группы пациенток [7]. Некоторые гистологические формы РМЖ являются трудновизуализируемыми для маммографии, по этой причине в рентгенологической терминологии даже присутствует понятие рентген-негативного, или оккультного РМЖ. Общепринятая чувствительность маммографии составляет 77–95%, специфичность – 94–97% [4].

РМГ традиционно применяется при скрининге женщин после 40 лет, при уточнении диагноза у женщин до 40 лет, когда объемное образование выявлено на УЗИ, после осмотра маммолога или самостоятельной пальпации. Метод не пригоден для беременных и кормящих.

Известно, что не менее 40% женщин европеоидной расы после 40 лет имеют рентгенологически плотный тип строения молочных желез, что может легко маскировать проявления РМЖ в виде плюс-ткани на маммограммах. Показатели диагностической эффективности РМГ при обследовании женщин с рентгенологически плотным типом строения молочных желез снижаются до 40%.

Компьютерно-томографическая диагностика

Говоря об ионизирующих неинвазивных лучевых диагностических методах, стоит упомянуть о рентгеновской компьютерной томографии (КТ).

На современном этапе для выполнения КТ используют методику динамического спиралевидного мультисрезового сканирования. Чувствительность и специфичность данной методики составляют 98% и 84% соответственно [4]. Особенно оправданно применение РКТ для дифференциальной диагностики отечной формы РМЖ и для оценки метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов.

По причине того, что РКТ плохо отображает архитектуру молочной железы, ранняя диагностика форм РМЖ, проявляющихся в виде тяжелой перестройки стромальных структур, трудноосуществима.

Метод РКТ преимущественно применяется в качестве дополнительного в силу высокой стоимости, высокой лучевой нагрузки, имеющих ограничения со стороны пациентки (клаустрофобия, невозможность применения контраста), сложности визуализации малых форм РМЖ. Словом, РКТ целесообразно применять у пациенток с объемными образованиями диаметром >1 см, которые с высокой долей вероятности являются РМЖ по результатам предыдущего исследования

Позитронно-эмиссионная томография

В качестве первичной диагностики РМЖ и для определения распространенности процесса в последнее время применяют метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Метод основан на применении $Tc-99m$, который преимущественно накапливается в тканях, пораженных неопластическим процессом, вследствие различий со здоровыми тканями в величинах митохондриальных и мембранных клеточных потенциалов, а также вследствие особенностей неоваскуляризации [10]. По данным Ханцерлиогулари и соавт., чувствительность, специфичность, положительный прогностический и негативный прогностический результаты в первичной диагностике РМЖ составили соответственно 77, 50, 77 и 22%. Относительно невысокая специфичность ПЭТ сцинтиграфии объясняется тем, что повышенное накопление $Tc-99m$ тканями может иметь место в т. ч. и при воспалительных, инфекционных и доброкачественных процессах, таких как

фиброаденомы, протоковые аденомы. Адлер и соавт. в своем исследовании показали зависимость дифференцировки (Grade) опухоли от величины накопления Tc-99m [4]. Медленнорастущие и хорошо дифференцированные опухоли, такие как протоковая и дольковая карциномы или carcinoma in situ, показывают низкие значения накопления препарата [11, 12], что может приводить к ложноотрицательным результатам, т. е. для метода ПЭТ сцинтиграфии диагностика малых размеров опухоли составляет определенные трудности. По данным ряда исследователей, процент ложноотрицательных результатов колеблется в пределах 10–20%, что статистически сопоставимо с данными УЗИ и РМГ (Hancerliogullari O. et al.). Чувствительность ПЭТ для диагностики метастатического поражения подмышечных лимфоузлов достаточно высока (до 90%), хотя ложноотрицательные результаты могут иметь место при диагностике лимфоузлов диаметром <1 см [13]. Таким образом, целесообразно использовать метод ПЭТ сцинтиграфии прежде всего для исследования лимфоузлов регионарного лимфооттока и поиска отдаленных метастазов, т. е. на этапе стадирования процесса и формирования лечебной тактики. Радиационная нагрузка на пациента, низкая специфичность и высокая стоимость делают метод непригодным для скрининга [14].

Исходя из вышесказанного, следует признать главным недостатком всех ионизирующих лучевых методов диагностики, вне зависимости от качества визуализации, собственно лучевую и радиационную нагрузку. Этот фактор ограничивает применение данных методов у ряда категорий женщин, например беременных и женщин молодого возраста. Далее следуют факторы высокой стоимости, времязатратности и качества визуализации, которые определяют диапазон использования метода от скринингового до уточняющего.

Ультразвуковые методы

Применение метода ультразвуковой диагностики (УЗИ) для обследования молочных желез берет свое начало в 1990-х гг. Исторически УЗИ применялось для дифференциальной диагностики кист молочных желез

и объемных образований, что являлось трудной задачей для РМГ. Также УЗИ применяли для обеспечения визуальной навигации при выполнении малоинвазивных вмешательств [15–18]. Интерес к ультразвуковому методу увеличивался с улучшением параметров визуализации и появлением мультисекторных датчиков высокой разрешающей способности. Кроме того, многие исследования показывали более высокую диагностическую ценность УЗИ в сравнении с РМГ у пациенток с плотными молочными железами [4, 19–21], что делало метод еще более востребованным.

Основными преимуществами УЗИ считают достаточно высокую информативность, отсутствие лучевой нагрузки, высокую пропускную способность, доступность, лучшую визуализацию объемных образований при плотном железистом фоне по сравнению с РМГ, возможность многократного повторения [20]. По данным ряда авторов [21], чувствительность УЗИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочных желез колеблется в пределах 95,0–98,4%, специфичность – 42–59%.

На сегодняшний день УЗИ широко применяется как основной метод диагностики заболеваний молочных желез у женщин моложе 40 лет и как уточняющий метод после выполнения рентгеновской маммографии у женщин после 40 лет, если после РМГ остаются сомнения в силу особенностей строения молочной железы (плотный тип строения).

К недостаткам УЗИ традиционно относят времязатратность, оператор-зависимость, плохую воспроизводимость, отсутствие сопоставимости и преимущества с другими методами лучевой диагностики [16,17].

С развитием технического прогресса серошкальное УЗИ дополнилось такими методиками, как цветное дуплексное картирование (ЦДК) и доплерография. При этом показатели чувствительности УЗИ для диагностики РМЖ увеличились с 82 до 99% [18, 19], показатели специфичности – с 59 до 88% [20]. Несмотря на бесспорное возрастание диагностической ценности УЗИ, следует помнить о существовании

аваскулярных форм РМЖ, или малых форм РМЖ диаметром <1 см, которые имеют слабую васкуляризацию. Также встречаются теневые формы рака (рак в виде скопления микрокальцинатов), васкуляризация которых также крайне скудна.

На сегодняшний день не существует достоверных ангиографических критериев малигнизации образования [11]. Известно, что для РМЖ характерны повышенные значения индекса резистентности (ИР) за счет дисплазии и фиброзирования сосудов опухоли. Но существуют медуллярный рак, который протекает без характерной десмоплазии, и неинвазивный дольковый рак со слабым эффектом десмоплазии, при которых ИР не повышается. В последние годы наблюдается рост интереса к методике соноэластографии (СЭГ), основанной на визуализации упругих модулей (elasticity imaging, или эластография) [12, 13] для дифференциальной диагностики доброкачественности и злокачественности образований. В основе отображения эластичности ткани лежит цветовая шкала. При этом более плотная структура отображается оттенками синего цвета, а легкосжимаемые эластичные участки маркируются красным цветом. Первые три типа эластограмм относятся к доброкачественным образованиям, четвертый и пятый типы – к злокачественным. Отдельно выделяют трехслойный тип, характерный для жидкостных структур. Согласно данным разных авторов, чувствительность СЭГ в дифференциации доброкачественных и злокачественных образований в молочной железе составляет 70–87%, специфичность – 81–92% [14–16]. Вместе с тем существуют формы РМЖ, которые не отличаются повышенной плотностью, такие как медуллярный рак, неинвазивные формы рака – протоковый и дольковый. Надо иметь в виду, что СЭГ может оценивать плотность только в уже обнаруженных объемных образованиях, не являясь технологией диагностического поиска. Возможности СЭГ не позволяют проводить дифференциальную диагностику между постоперационным рубцом и РМЖ.

МРТ - диагностика

В качестве современного альтернативного неионизирующего метода дообследования пациенток с заболеваниями молочных желез достаточно широко применяется МРТ [4]. К основным достоинствам метода следует отнести высокую разрешающую способность, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность получения мультиплоскостного изображения [12].

Чаще всего МРТ применяют для дифференциальной диагностики стабильных рубцовых изменений после оперативного и лучевого лечения РМЖ, после реконструктивных операций (установка имплантатов, аугментационная маммопластика), а также для диагностики мультицентрических поражений (как доброкачественных, так и злокачественных).

Наибольшей диагностической ценностью МРТ обладает при диагностике инвазивной карциномы [11]. Доказана высокая чувствительность МРТ и при мультицентрическом раке, выявляемость – до 80% всех фокусов [13]. В то же время в диагностике DCIS-метод показывает низкую чувствительность [14]. В целом, по данным ряда исследователей [15], чувствительность метода МРТ достигает 96–98%, специфичность – 74,0–76,5%.

Метод имеет ряд недостатков: высокую стоимость, необходимость внутривенного введения гадолиний-содержащего контраста, невозможность применения у пациенток с избыточной массой тела и клаустрофобией.

МРТ не всегда позволяет провести адекватную диагностику начальных доклинических проявлений РМЖ в виде скопления микрокальцинатов и локальной тяжистой перестройки структуры [13], поэтому его нельзя использовать в качестве скринингового. Невысокая специфичность МРТ зачастую приводит к увеличению количества ненужных биопсий и повторных осмотров [16].

Неионизирующие методы неинвазивной лучевой диагностики так же, как и ионизирующие методы, различаются по параметрам визуализации, диапазон их применения зависит от отношения цены и качества диагностики.

Бесспорным преимуществом их является возможность многократного повторения и применения у большинства женщин, т. к. лучевая нагрузка на пациенток отсутствует.

Цифровой томосинтез

Это особый тип маммографии, при котором создается трехмерное изображение молочной железы. Рентгеновское излучение сканирует молочную железу под разными углами, информация в цифровом виде передается на компьютер с построением 3D-изображения. Исследователь получает возможность оценить внутреннюю архитектуру тканей молочной железы, наличие микрокальцинатов, плюс-тканей, асимметричных структур в различных анатомических плоскостях в результате лишь одного сканирования. Доза рентгеновского излучения при томосинтезе со стандартным количеством сканирующих проекций сопоставима с дозой при обычной маммографии.

Диагностическая эффективность томосинтеза достигает высокого уровня. По данным Рафферти (2007), при сравнении томосинтеза со скрининговой РМГ в двух проекциях установлено, что в 89% случаев радиологи сочли томосинтез более эффективным в отношении определения объема образования и нарушения архитектуры, в 88% случаев визуализация микрокальцинатов также улучшилась.

По данным Теертстра и соавт. (2010), чувствительность цифрового томосинтеза груди (digital breast tomosynthesis (DBT)) при выявлении РМЖ составила 93%, специфичность – 84%, в 3% случаев результат был ложноотрицательным, а в 7% случаев – ложноположительным.

Потенциал использования РТ достаточно широк – от скрининга до уточняющего метода диагностического поиска. Показаниями к применению РТ служат необходимость дифференциальной диагностики объемных образований РМЖ, выявленных другим методом, а также динамическое наблюдение пациенток на этапах неoadьювантной химиотерапии.

Методика цифрового томосинтеза с ограниченным углом сканирования в

последнее время все чаще используется для скрининга за рубежом [9].

Так как цифровой томосинтез является высокотехнологичной и довольно дорогой методикой, мы считаем его применение более целесообразным в качестве дополнительного, уточняющего метода, т. е. в спорных клинических случаях, на этапе перед проведением биопсии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: улучшение диагностики РМЖ у женщин с высокой плотностью молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Общая характеристика клинического материала.

В основу научной работы включены 1250 женщин, проходивших скрининга в Сырдарьинского филиала РСНПМЦОиР с мая 2024 по июня 2025 гг. Всем пациентам проведено маммоскрининг, по необходимости цифровой томосинтез и ультразвуковое исследование также гистологические и морфологические исследования пунктатов из очаговых образований. При проведении комплексного обследования и морфологической верификации диагноза больные основной группы были разделены на две группы. В первой группе были (n=41) были злокачественные опухоли (ЗНО) и во второй группе пациентов с доброкачественными опухолями (ДО) (n= 139) и другие заболеваний МЖ (n= 72)

На основе маммоскрининга пациенты были распределены по возрастному показателю (таблица 1). Средний возраст составил 53 года (от 45 лет до 70 года).

Таблица 1

Распределение женщин по возрастным группам

Возраст	45-49лет		50-54 лет		55-59лет		60-65		Старше 66 лет	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
n=1250	291	23,3	451	36,0	278	22,2	139	11,1	91	7,3
Всего	100,0%									

Из данной таблицы 1 видно, что в возрастных группах от 45 года до 70 лет больше захвачены.

Всем пациентам основной и контрольной группы было проведено комплексные лучевые методы исследования в следующих направлениях (табл. 2).

Таблица 2

**Виды комплексной лучевой диагностики больных
с опухолями молочной железы**

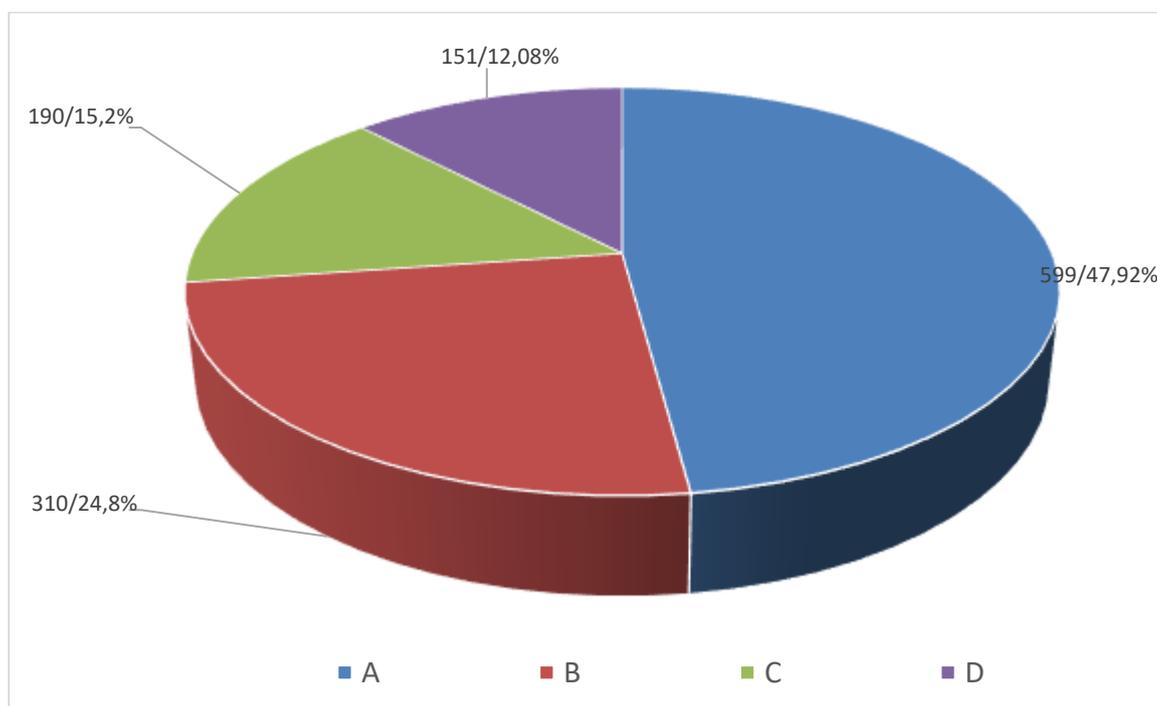
Методы лучевой диагностики	Количество больных, n=1250	
	абс	%
Рентгеномаммография	1250	100,0
Цифровой томосинтез	211	16,9
Ультразвуковая диагностика	211	16,9
Патоморфологическая диагностика	91	7,3
Всего	1250	100,0

На основе данной таблицы 2, цифровую томосинтеза МЖ проводили у пациентов по показаниям в зависимости от высокой плотности ткани молочной железы таже при участки ассиметричной плотности МЖ. Ультразвуковое исследование проводилось в обязательном порядке после цифрового томосинтеза.

Рентгеновская плотность тканей молочной железы оценивалась в соответствии с системой BI-RADS: А – жировая (МЖ с наличием фиброгландулярной ткани менее 25% площади маммограмм), В – жировая с

рассеянной фиброглангулярной тканью (очаги фиброглангулярной ткани от 25 до 50 % площади маммограмм), С – неоднородно плотная (фиброглангулярной ткани от 51 до 75 % площади маммограмм) и D – чрезвычайно плотная (фиброглангулярной ткани более 75 %) (рисунок 6). В соответствии с международными рекомендациями ACR (American College of Radiology, 2014) низкая рентгеновская плотность тканей МЖ оценивалась при А и В типах маммографической картины и повышенная рентгеновская плотность тканей МЖ при С и D типах маммографической картины. В нашем исследовании повышенная рентгеновская плотность ткани МЖ установлена у D-плотность 151 (12,1%) пациентки из 1250 обследованных женщин, а у 599 (47,92%) – А- низкая рентгеновская плотность тканей МЖ (рисунок 1)

Распределение женщин по плотности ткани молочной железы



1. Рисунок. Распределение женщин по плотности ткани молочной железы

При анализе данных всех пациентов основной группы мы распределили на основе морфологической верификации на подгруппы (табл.3).

Таблица 3

Распределение морфологических видов образований молочной железы

Тип опухоли		абс	%
1	Инвазивный-протоковый рак	25	16,7
2	Инвазивный-дольковый рак	11	7,3
3	Отечно-инфильтративный рак	2	1,3
4	Медуллярный рак	2	1,3
5	Муцинозный рак	1	0,7
Всего		41	16,3
1	Фиброаденома	87	34,5
2	Липома	9	3,6
3	Фибролипома	43	17,1
4	Киста	34	13,5
5	Локальный фиброз*	38	15,1
Всего		211	83,7
Всего		252	100,0
<i>Примечания: * локальный фиброз - включая сосудистые сплетения уплотненные дольки.</i>			

Как видно из таблицы, наибольшее число больных РМЖ по гистологической форме имели инвазивно-протоковый рак – 16,7%; инвазивно-дольковый рак – 7,3%; другие формы 1,3% и 0,7% соответственно.

В группу с ДО были включены пациенты с чаще встречающимися формами опухоли в виде фиброаденомы и фибролипомы соответственно 34,5% и 17,1% случаях.

При анализе данных пациентов основной группы мы распределили больных в зависимости от локализации рака молочной железы (табл. 4).

Таблица 4.

Распределение больных раком молочной железы
в зависимости локализации опухоли

Локализация опухоли	Правая МЖ n=20	Левая МЖ n=21
Верхнее-наружный	6	6
Верхнее-внутренней	4	4
Нижнее-наружный	6	6
Нижнее-внутренней	3	4
Центральный	1	1
Всего	41	

На основе классификации опухоли по TNM классификации мы распределили больных с злокачественными опухолями МЖ (табл.5).

Таблица 5

Распределение больных со злокачественными опухолями в зависимости от
стадирования

TNM	Количество больных, n=41	
	абс	%
T1N0M0	7	17,1
T2N0M0	12	29,3
T2N1M0	19	46,3
T2N2M0	2	4,9
T3N2M0	1	2,4
Всего	41	100,0

Из таблицы 5 видно, что больше встречались T2N1M0 стадия в 46,3 % случаев, чем T2N0M0 - 29,3%, T2N0M0 в 17,1% случаях.

На основе морфологической верификации злокачественных новообразований мы распределили пациентов по степени дифференциации G (табл.6).

Таблица 6.

Распределение больных по степени дифференциации G

Степень дифференцировки	абс	%
G1	11	26,8
G2	22	53,7
G3	8	19,5
Всего	41	100,0

На основе таблицы 6, при злокачественных образованиях МЖ в большом количестве встречались все виды дифференции G₂ в 22 (53,7%) случаях.

Таким образом, постановка диагноза, стадии заболевания, определение тактики ведения пациента и динамического контроля осуществлялись путем применения комплексного обследования, включавшего в себя клинико-анамнестические, лучевые, лабораторные и гистологические методы исследования.

2.2. Рентгеномаммография молочных желез.

Цифровую маммографию проводили на мобильном маммографе Fujifilm (Япония, 2023 г.) плоскопанельным детектором прямого преобразования с разрешением пикселей 50 мкм.

Снимки производились в двух проекциях: косой и прямой (с наклоном трубки на 45°), при данной технике имеется возможность получения картины четкой локализации патологического процесса с дифференциацией узловых образований от области изменения архитектоники молочной железы.

На маммограммах в прямой проекции визуализируются структурные элементы большая грудная мышца, молочной железы и выведенный на контур сосок (рис. 2).



Рисунок 2 . Больная М., 48 л. Рентгеновская маммограмма молочных желез в прямой (а) и косой (б) проекциях.

1-сосок; 2-кожа; 3-подкожная жировая клетчатка; 4-железистый треугольник ; 5- подмышечная область; 6 – переходная складка.

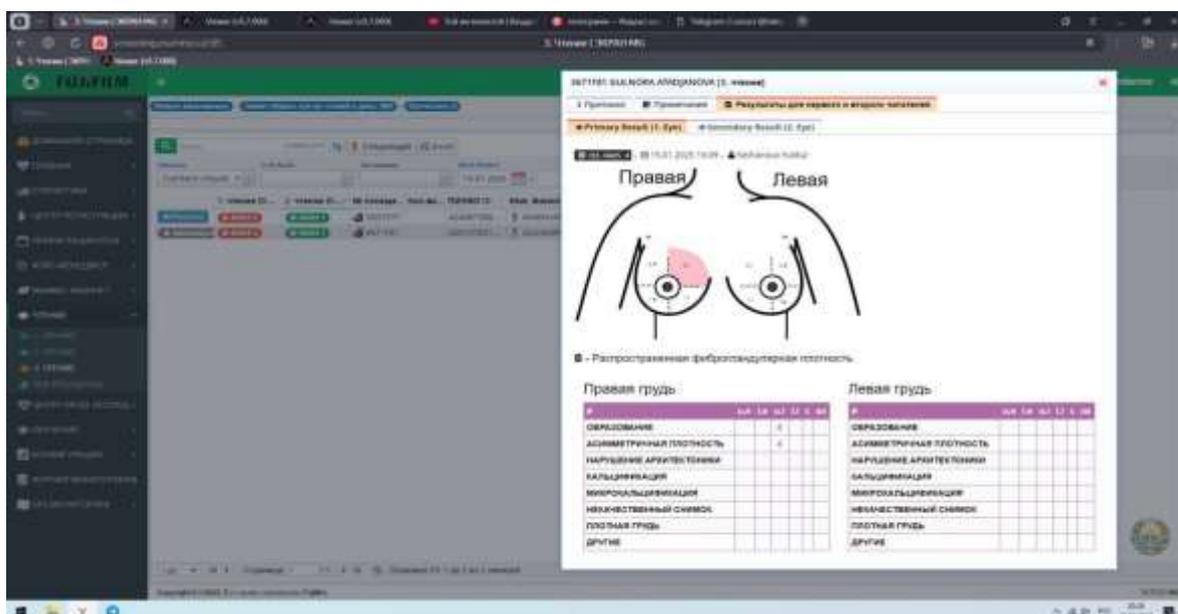


Рис 3. Результаты маммоскрининга на рабочем станции.

BIRADS 1: без патологических изменений

2.3. Цифровой томосинтез молочных желез

Томосинтез выполняли в том же мобильным маммографе. Особенностью функции томосинтеза у маммографа IMS является переменный угол сканирования в 40 градусов, который больше на периферии и меньше по центру, что позволяло сократить время сканирования и гарантировало адекватную реконструкцию областей близких к детектору и всех областей плотных молочных желез (рис 4.).

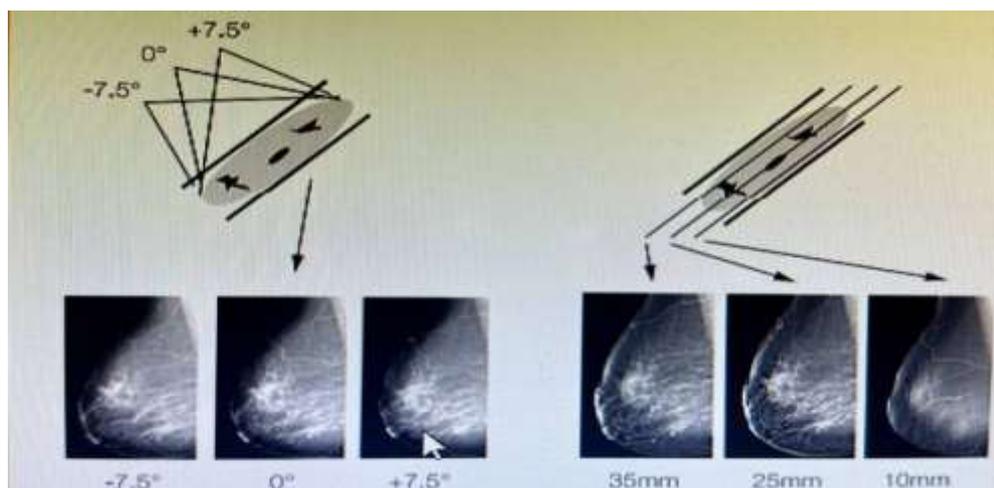


Рисунок 4. Принцип работы томосинтеза.

Продолжительность томографического исследования составляла 30 секунд с выполнением серии из 13 снимков-проекций (рис 5) в режиме «остановка и снимок», что давало преимущество в дозовой нагрузке и скорости обследования, обеспечивая при этом максимальную резкость и четкость снимков. Время обработки изображений зависело от толщины компримированной молочной железы и занимало до нескольких минут с минимальным временем обработки одного исследования с томосинтезом в кранио-каудальной проекции в 45 секунд, после чего они отправлялись на рабочую станцию врача-рентгенолога .

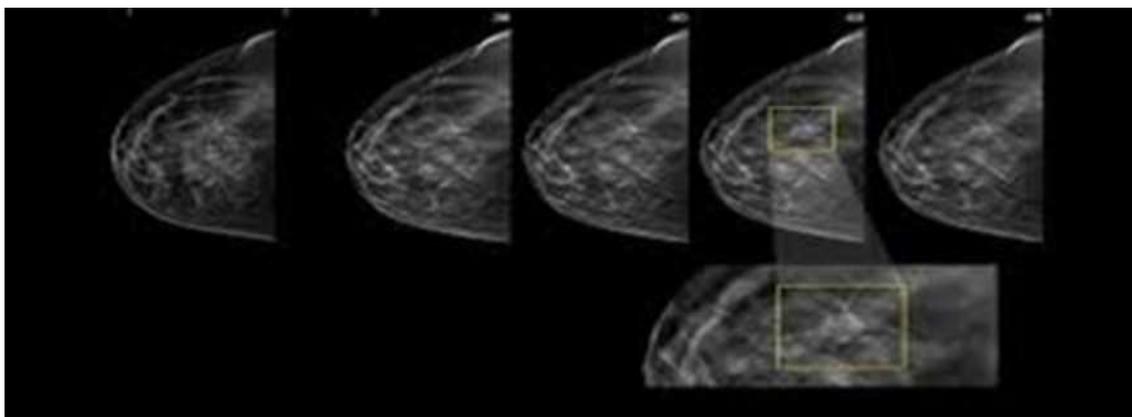


Рисунок 5. Больная М. 45 лет. Цифровой томосинтез молочных желез.

2.4. Сонография МЖ

Ультразвуковое исследование МЖ производилось на современных ультразвуковых аппаратах «MINDRAY DC-8» с диапазоном частот линейного датчика 5-13 МГц, обеспечивающих визуализацию в реальном режиме серой шкалы и доплеровских исследований.

Ультразвуковое исследование осуществлялось последовательно в режимах двухмерной серой шкалы (2D), цветового доплеровского картирования. В процессе исследовательской работы изучен потенциал технологий улучшения визуализации анатомических структур тканей МЖ.

Качество оборудования для ультразвуковой диагностики, богатый спектр датчиков и программного обеспечения, а также соблюдение принципов стандартного и расширенного приемов исследований влияют на полноценность полученных результатов ультразвуковой диагностики, но необходимо учитывать и уровень знаний, умений и практических навыков специалиста.

Серо шкальное УЗИ при опухоли МЖ являлось дополнительным методом. Ультразвуковое исследование опухоли МЖ заключалось в следующем:

1. Стандартное УЗИ опухоли МЖ осуществлялось в продольных и поперечных стандартных плоскостях сканирования (рис. 6.)
2. На ультразвуковом исследовании при выявлении опухоли МЖ шаг за шагом

анализировали: топографию, размеры, объем, форму, границы, четкость контуров, эхогенность; оценивали состояние подмышечных лимфатических узлов.

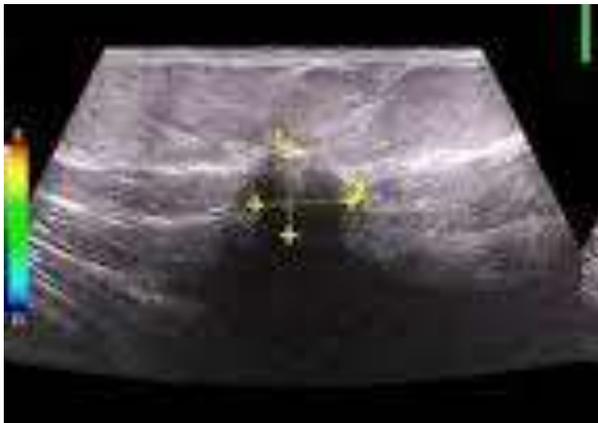


Рисунок 6 . Сонограмма больная 54 л. Правая молочная железа. В верхне-наружном квадранте определяется гипоэхогенное образование, неправильной формы с бугристыми контурами, размерами 2.3х3.1 см.

В проведенных исследованиях изучена сосудистая архитектоника опухоли в режимах ЦДК – ультразвуковая технология визуализации кровотока, основанная на регистрации скоростей движения крови, кодировании этих скоростей разными цветами и наложении полученной картины на двухмерные черно-белые изображения исследуемого объекта (рис. 7).

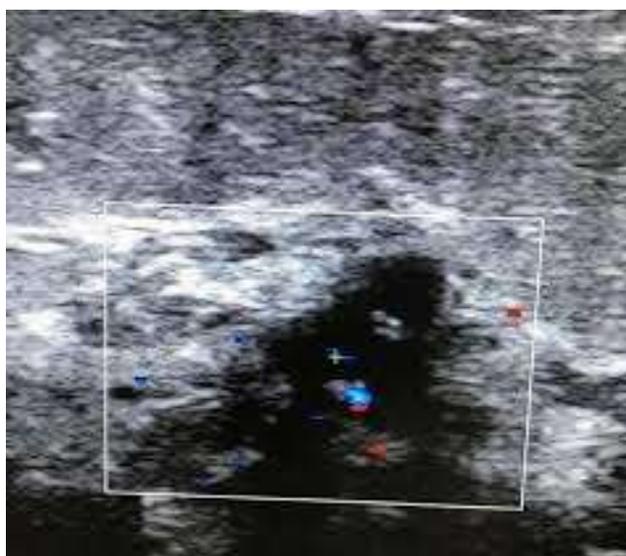


Рисунок 7 . Сонограмма - цветное доплеровское картирование потоков. Больная В., 51 год. В нижнее-внутреннем квадранте левой молочной железе определяется образование, неправильной формы с неровными контурами. Инвазивный- протоковый рак левой молочной железы.

2.5. Цитологическое исследование

Методами морфологической верификации, проводимыми на разных этапах обследования и лечения больного, являлись результаты тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с последующим цитологическим исследованием. Тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли МЖ, цитологическое и гистологическое исследования ТАБ опухоли МЖ в настоящее время является неотъемлемой частью обследования.

Прицельная ТАПБ проводилась на аппарате «BARD MAGNUM» фирмы США, иглами G 14. Манипуляция производилась под УЗ-наведением непосредственно из выявленного узлового образования или участка подозрительного на онкопроцесс, что обеспечивало точность попадания в структуры от 3 мм и более.

Полученный материал наносился на предметное стекло по возможности более тонким слоем с помощью шпателя или стекла со шлифованным краем. После чего готовые мазки направлялись на исследование в цитологическую лабораторию.

Мазки высушивали на воздухе и окрашивали гематологическими красителями (по Романовскому-Гимза), в некоторых случаях использовали фиксацию 96% спиртом и окраску по Папаниколау. Цитологические исследования выполнены в лаборатории при Сырдарьинском областном онкологическом диспансере. Цитологические заключения сопоставлялись с результатами планового гистологического исследования. Оперативное лечение выполнялось в объеме секторальной резекции опухоли. Во всех случаях проводилось гистологическое исследование операционного материала с окраской препаратов гематоксилин-эозином.

2.6. Статические данные

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартных методов медицинской статистики (Statistica 8.0) с вычислением среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (σ), t -критерия Стьюдента, критерии χ^2 с учетом поправки Йетси. При $p \leq 0,05$ полученные значения считались достоверными. Результаты ультразвукового и рентгенологического, томографического сопоставлялись данными лабораторных, морфологического исследования биоптата. Статистическая обработка представленного материала проводилась следующими методами математической статистики.

Оценку информативности различных методов исследования у больных с верифицированными диагнозами опухолей МЖ, по ультразвуковой исследовании и рентгенографии, томографии и цитоморфологического исследования материала проводили по следующим показателям: чувствительность, специфичность и точность, которые определялись по стандартным формулам.

Чувствительность определяли по формулам:

$$Se = \frac{TP}{D^+} \times 100\%$$

где TP – истинно положительные результаты исследования.

D^+ – количество всех больных.

Специфичность (Sp) определяли по формулам:

$$Sp = \frac{TN}{D} \times 100\%$$

где TN – истинно отрицательные результаты исследования.

D – здоровые пациенты.

Точность (Ac) определяли по формулам:

$$Ac = \frac{TP + TN}{D + D^+} \times 100\%$$

D – количество здоровых пациентов

D^+ – количество всех больных

Резюме

Работа основана на результатах обследования 1250 женщин, которые по результатам скрининга пациенты были разделены на две группы. В первой группе были (n=41) были злокачественные опухоли (ЗНО) и во второй группе женщины с доброкачественными опухолями (ДО) (n=139) и другие заболеваний МЖ (n= 72). По показаниям проводили цифровой томосинтез и УЗИ, с включением методик доплерографии, также цитологическое исследование, с последующим проведением морфологических методов диагностики. Проведены статистические методы анализа для выявления закономерностей, проведены корреляционные анализы методов диагностики

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 1250 пациенток было выявлено 252 новообразований, из них % доброкачественной природы (n=41), % злокачественной- (n=211). Пальпируемые образования были выявлены у 57 пациенток (%), непальпируемые – у 39 (%), из которых 20 доброкачественной и 59 злокачественной природы. Размер образований варьировал от 0,37 до 4,7 см. Узловые образования были выявлены в 20% случаев (n=252), в 45% случаев (n=114) морфологически верифицированы, в том числе все случаи рака. Все результаты комплексного обследования 1250 пациенток были классифицированы по системе BI-RADS. Распределение по категории BI-RADS было следующим: BI-RADS 0 - % (n=24) BI-RADS 1 – % (n=675), BI-RADS 2 – % (n=400), BI-RADS 4 – % (n=140), BI-RADS 5 – % (n=11). 61 заключений были изменены в процессе дополнительного томосинтеза, в сторону увеличения порядка группы, одно из них ошибочно, а 53 заключений изменены в сторону снижения порядка группы, тем самым была снижена частота гипо- и гипердиагностики, число неоправданных инвазивных вмешательств. Информативность метода. В силу

неспецифических проявлений заболеваний в 11 случаях были даны ложноположительные, а в 4 – ложноотрицательные заключения. В одном случае участок перестройки структуры достоверно определялся только в прямой проекции (не визуализировался в косой и боковой проекциях). В двух случаях был рентгенонегативный рак в виде гетерогенных микрокальцинатов на площади до 5 мм. Относительно редкая локализация рака как бы «зажатого» между крупных кист – в основном информацию дала ультразвуковая картина как отражение структур разной плотности, на маммограммах с трудом различимая перестройка структуры: рак, не выявленный год назад при биопсии под контролем стереотаксической приставки, когда не были получены атипичные клетки; в одном из исследований не подтвердилась мультицентричность роста рака. Сононегативные изменения из 252 женщин были у 21 больных (8,3%), среди которых отмечались мелкие интрамаммарные лимфатические узлы и участки локализованного фиброза, не имеющие необходимой плотности для УЗИ. При постановке диагноза на основании комплекса информативных признаков данных анамнеза, пальпации, маммографии, томосинтеза, УЗИ и морфологической верификации в 8 из 91 случаев (8,8%) были выявлены расхождения. Они были связаны с неспецифичностью проявлений заболеваний. На тончайшем срезе тканей молочной железы в трёх случаях предполагаемая злокачественная природа микрокальцинатов (BI-RADS 4) оказалась доброкачественным фибросклерозом. В 3 случаях полученные данные первоначального обследования были интерпретированы как подозрение на рак, по патоморфологическому заключению был диагностирован радиальный рубец. Также из трёх случаев с подозрением на рак оказался доброкачественный локализованный фиброз, фибролипома и липома. Для определения диагностической эффективности метода было подсчитано количество совпадений заключений по категориям BI-RADS 0,4,5 (требующих дообследования). Всего из 91 пациентов рак гистологически подтвержден в 41 случаях. По результатам рентгенологического томосинтеза

выявлены: 36 истинно-положительных случаев, 7 ложноположительных случаев, 45 истинно-отрицательных случаев, 3 ложноотрицательных случая.

Клинический пример. Пациентке А., 51 год, выполнена стандартная ежегодная маммография в двух проекциях (рис. 8). РМГ. В верхне-наружном квадранте левой молочной железы определяется участок ассиметричной плотности с тяжами. Заключение BIRADS 0

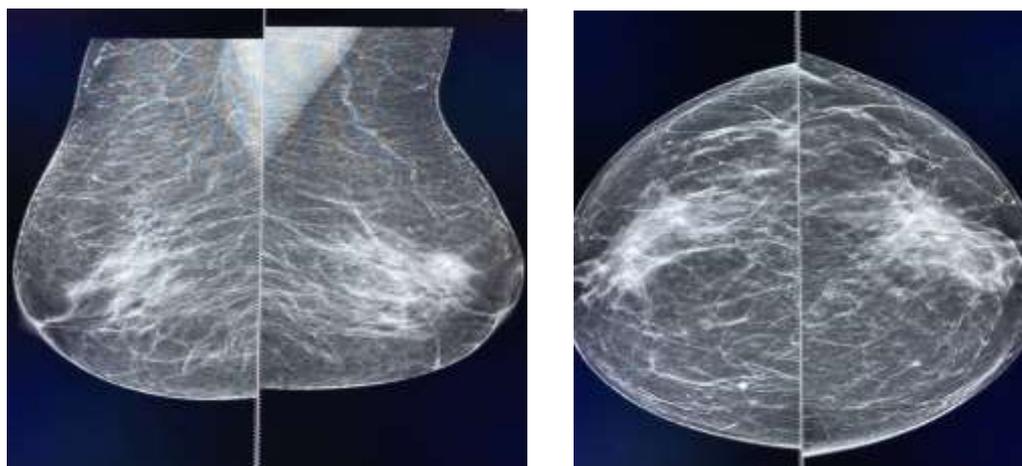


Рисунок 8. Результат маммоскрининга

С целью дообследования выполнен томосинтез в прямой и косой проекциях (рис. 9), где отчетливо определялось узловое образование до 10 мм в диаметре с перифокальной тяжистостью (BI-RADS 4).

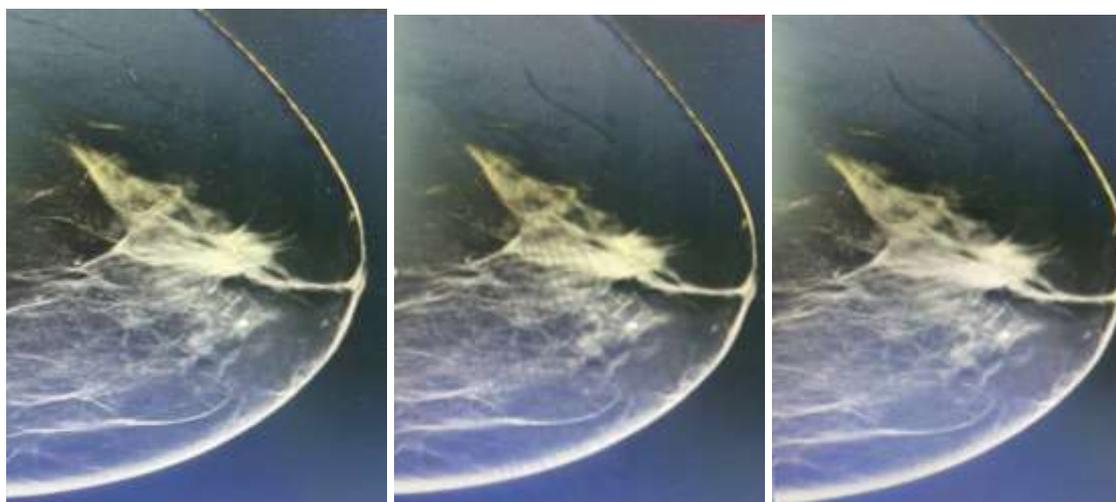


Рисунок 9. Цифровой томосинтез МЖ. Заключение по послойного рентгенографию заключение BI-RADS 4. Морфологическая диагностика показала инвазивный -протоковый рак G2.

Таким образом, полученные данные показали, что чувствительность томосинтеза при РМЖ составила 92,6%, 95% ДИ (82,4%-97,1%), специфичность – 88,5%, 95% ДИ (80,6%-93,5%), точность – 90,0%, 95%ДИ (83,8%-94.0%), PPV – 82,0%, 95% ДИ (70,5%-89,6%), NPV – 95,5%, 95% ДИ (89,0%-98,2%). Анализ результатов комплексного обследования пациенток выявил основные преимущества рентгенологического томосинтеза: 1) повышение информативности за счет лучшей визуализации характера контуров и особенностей структуры, определение более точных по сравнению с маммографией размеров измененных участков и уточнение локализации патологического процесса в 27,3% наблюдений (n=41);

2) повышение точности диагностики на 7,7% за счет исключения суперпозиции тканей, симулирующей образования на плотном фоне, лимфатических узлов, кажущейся пере-стройки структуры;

3) возможность дифференцировки структурных элементов на фоне высокой маммографической плотности за счет повышения информативности визуализации мелких деталей, что позволяло дополнительно выявить рак молочной железы в 3,3% случаев (n=5) и напротив – исключить подозрение на структурную перестройку в 4% случаев (n=6); 4) снижение числа предположительных заключений за счет лучшей визуализации контуров и структуры образования, протяженности инвазии, определения более точных размеров и уточнения топической диагностики у 22 больных. Заключение. Оценка эффективности новой рентгенологической послойной технологии в диагностике заболеваний молочной железы показала, что рентгенологический томосинтез за счет исключения эффекта суперпозиции тканей является более эффективным методом выявления и дифференциальной диагностики РМЖ, чем

маммография. Он обладает большей точностью и специфичностью в выявлении дополнительных признаков заболеваний доброкачественной и злокачественной природы, уточняющих их характеристики, что особенно важно при высокой маммографической плотности.

ВЫВОДЫ

1. В настоящий момент основным методом скрининга РМЖ является маммография (чувствительность метода до 92%, специфичность до 94%); в дополнение к ММГ в определенных клинических ситуациях (высокая плотность молочной железы, отягощенный индивидуальный или семейный анамнез, наличие генетических мутаций BRCA ½ и TP53, техногенное или медицинское облучение грудной клетки в анамнезе) могут быть рекомендованы цифровой томосинтез 94%, специфичность – 95% , точность – 90,0% , УЗИ (чувствительность до 88%, специфичность – до 92%) Поиск высокоэффективных методов скрининга РМЖ продолжается, и новые технологии помогут модернизировать существующие программы ранней диагностики РМЖ в будущем.

2. Исследование корреляции результатов цифрового томосинтеза и с морфологическими особенностями опухоли выявляет важные взаимосвязи, что помогает лучше понимать характер опухоли и предоставляет дополнительную информацию для диагностики и планирования лечения.
3. Разработанный алгоритм применения методов лучевой диагностики с использованием цифрового томосинтеза при подозрении опухоли молочной железы может значительно улучшить процесс диагностики, оптимизировать использование ресурсов и повысить точность выявления злокачественных опухолей.

Экономическая, социальная и медицинская значимость исследования

Исследование по оценке эффективности скрининга рака молочной железы с применением цифрового томосинтеза при дифференциальной диагностике образований молочных желез имеет значительное значение в различных областях:

Медицинская значимость:

Скрининг рака молочной железы с использованием цифрового томосинтеза, обеспечивает более точное и детальное, послойное изображение молочных желез, что способствует природы и структуры опухоли.

Исследование способствует разработке более эффективных методов лечения и улучшению прогноза заболевания.

Точная диагностика способствует индивидуализации лечения, определению наилучших стратегий и подходов к каждому пациенту, что в свою очередь улучшает результаты терапии.

Экономическая значимость:

Эффективная лучевая диагностика поможет снизить затраты на лечение, оптимизирован в процесс диагностики и выбора наилучшего метода лечения.

Повышение точности диагностики с помощью двух методов сокращает расходы на повторные и ненужные исследования.

Социальная значимость:

Более точная и ранняя диагностика рака молочной железы способствует раннему началу лечения, что повышает шансы на полное восстановление пациента.

Улучшение доступности и эффективности методов диагностики может сделать медицинскую помощь более доступной для широкого круга населения.

Таким образом, проведение исследования по оценке эффективности цифрового томосинтеза и рентгеновской маммографии в процессе скрининга имеет широкий спектр социальных, экономических и медицинских выгод, содействуя прогрессу в диагностике и лечении рака молочной железы.

Литературы:

1. Гажонова В.Е., Ефремова М.П. Возможности ультразвуковой томографии в прогнозировании течения рака молочной железы (РМЖ) – молекулярная классификация РМЖ. Поволжский онкологический вестник. 2016; 24 (2): 26-32. .(in Russ).
2. Корженкова Г.П., Долгушин Б.И.. Опыт использования цифровой маммографии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 1: 37–40. .(in Russ).
3. Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Микушин С.Ю. и др. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. REJR 2020; 10 (2): 205-222. .(in Russ).
4. Пасынков Д.В., Егшин И.А., Колчев А.А., Ключкин 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. .(in Russ).
5. 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. (in Eng)
6. 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. (in Eng)
7. Dromain C., Thibault F., Diekmann F., Fallenberg E.M., Jong R.A., Koomen M., Hendrick E.R., Tardivon A., Toledano A. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res*. 2012; 14: R94: 1–18. (in Eng)
 8. 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. (in Eng)
 9. Jochelson M.S., Dershaw D., Sung J.S., Heerdt A.S., Thoenton C., Moskowitz C.S., Ferrara J., Morris E.A. Bilateral contrast-enhanced dual-Energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013; 266 (3): 743–751. (in Eng)
 10. Kaiser J. Cancer. Cholesterol forges link between obesity and breast cancer // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – № 6162. – P. 1028. (in Eng)
 11. Keen J.D., Keen J.M., Keen J.E. Utilization of ComputerAided Detection for Digital Screening Mammography in the United States, 2008 to 2016. *J Am Coll Radiol*. 2018; 15(1 Pt A): 44- 48. (in Eng)
 12. 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. (in Eng)
 13. Lobbes M.B.I., Lalji U.C., Nelemans P.J., Houben I., Smidt M.L., Heuts E., Vries B., Wildberger J.E., BeetsTan R.G. The quality of tumor size assessment by contrastenhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J. Cancer*. 2015; 6 (2): 144–150. (in Eng)
 14. 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). (in Eng)
 15. Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S. et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – № 6162. – P. 1094–1098. (in Eng)
 16. Pasyukov D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Kliouchkin I.V., Pasyukova O.O. The value of computer aided detection system in breast cancer difficult to detect at screening mammography. *REJR*. 2019; (in Eng)
 17. 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(in Eng)
 18. Freer P.E. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015; 35 (2): 302–315. (in Eng)

19. Warner M., Gustafsson J.A. On estrogen, cholesterol metabolism, and breast cancer // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – № 6. – P. 572–573(in Eng)
20. Woolston C. Breast cancer // Nature. – 2015. – Vol. 527. – № 7578. – S101.
21. 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. (in Eng)