



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2013117223/14](#), 15.04.2013(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.04.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.04.2013

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2014 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2336822 C1, 27.10.2008. RU 2404709 C2, 27.11.2010. БУРДИНА Л.М. и др. Методы и средства современной рентгенодиагностики заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М., 2003. КОРЖЕНКОВА Г.П. и др. Скрининг рака молочной железы. Проблемы клинической медицины. N4 (8), 2006, С.24-26. SHOOTMAN M. et al Aft R. The full potential of breast

cancer screening use to reduce mortality has not yet been realized in the United States. Breast Cancer Res Treat, N85(3), 2004, P.219-222

Адрес для переписки:

634009, г.Томск, Кооперативный, 5, ФГБУ
"НИИ онкологии" СО РАМН

(72) Автор(ы):

Бухарин Дмитрий Геннадьевич (RU),
Величко Светлана Андреевна (RU),
Слонимская Елена Михайловна (RU),
Фролова Ирина Георгиевна (RU),
Дорошенко Артем Васильевич (RU),
Толмачев Иван Владиславович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ "НИИ онкологии" СО РАМН) (RU), Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ВЫЯВЛЕНИЯ "МАЛЫХ" ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, онкологии, и предназначено для диагностики малых форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. Проводят рентгеновскую маммографию женщинам с фиброзно-кистозной болезнью. Определяют наличие диагностически значимых рентгенологических симптомов: наличие или отсутствие объемного образования высокой плотности в молочной железе (ОВПМЖ). При наличии ОВПМЖ присваивают весовые коэффициенты следующим симптомам: лучистость контуров опухолевого узла; локальная перестройка железы; промежуточный тип микрокальцинатов; округлая форма микрокальцинатов. В случае отсутствия ОВПМЖ: промежуточный тип микрокальцинатов; округлая форма микрокальцинатов; локальная перестройка железы; средний размер кальцинатов. Далее суммируют значения выявленных весовых коэффициентов, получая показатель, и рассчитывают вероятность риска «малых» форм рака молочной железы по математической формуле. По полученному значению прогнозируют низкий риск или высокий риск выявления «малых» форм рака молочной железы». Способ позволяет повысить точность и информативность прогноза, повысить частоту выявления «малых» форм заболевания, снизить показатели инвалидизации и смертности пациенток за счет определения диагностически значимых рентгенологических симптомов. 4 табл., 2 пр.

Изобретение относится к медицине, онкологии, и может быть использовано для прогнозирования риска выявления «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни.

Сложности ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ) связаны, в основном, с выявлением «малых» форм заболевания [2, 8, 10]. Зарубежные и отечественные специалисты относят к ним клинически скрытые раки, которые определяются лишь при рентгенологическом исследовании и представлены объемным образованием от 0,5 до 1,0 см в диаметре и/или микрокальцинатами, а также могут

проявляться в виде перестройки структуры железы на ограниченном участке, либо сочетанием этих признаков [3, 16]. В случае индивидуальных особенностей, таких как большие размеры молочной железы или наличие выраженной фоновой патологии, изменяющей структуру органа, к этой категории могут относиться опухоли, достигающие в диаметре 1,5 см [3].

Благодаря внедрению маммографического скрининга в экономически развитых странах Европы и США, частота выявления «малых» форм рака молочной железы достигает 80-90%, и столь ранняя диагностика рака молочной железы позволила добиться снижения показателей смертности от данного заболевания на 30% [13, 16, 19].

В России удельный вес «малого» рака составляет 10-15% от всех выявляемых случаев заболевания [1, 4]. Неудовлетворительные результаты ранней диагностики РМЖ обусловлены рядом причин как организационного, так и объективного характера. Существенное значение имеют недостаточный уровень технического и кадрового обеспечения, а также оказывает влияние и отсутствие онкологической настороженности как со стороны самих пациентов, так и врачей общей лечебной сети [6]. Объективные трудности в определенной мере связаны с разрешающей способностью основного стандартизированного метода исследования - рентгеновской маммографии [9, 15, 20]. Это проявляется прежде всего при наличии так называемого рентгеноплотного фона, который формируется за счет проекционного наложения тканей молочной железы при мастопатии и потому делает мало возможным выявление опухолей малых размеров. Вместе с тем, проявления различных форм фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) имеют место у 50-80% женщин репродуктивного возраста [7, 12]. По данным Американской коллегии радиологов (2003), чувствительность маммографии в отношении выявления рака молочной железы зависит от степени плотности железы: в жировой паренхиме (I степень рентгеновской плотности) приближается к 100%, тогда как при наличии мастопатии (III-IV степень рентгеновской плотности) она снижается до 6-40% [14]. Аналогичные данные приводятся и отечественными авторами [5]. Выраженная фоновая патология молочных желез не только значительно ухудшает визуализацию патологических процессов и их интерпретацию, но и создает дополнительные трудности при получении информативного материала для морфологического исследования [14, 17, 18].

В этой связи особую актуальность приобретает изучение рентгенологической семиотики «малого» рака молочной железы, развившегося на фоне различных форм мастопатии. Литературные данные, касающиеся этого вопроса, немногочисленны и порой противоречивы. При том, что все-таки определение наиболее информативных признаков, характеризующих наличие злокачественных новообразований малых размеров в ткани молочной железы, позволит повысить не только качество диагностики истинно раннего рака молочной железы, но и улучшить результаты лечения у данного контингента пациентов.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ, включающий в себя комплексное обследование пациентки с вычислением диагностического коэффициента для каждого исследуемого параметра [11]. Проводят исследование крови пациента. Дополнительно при обследовании определяют показатели: возраст, социальный статус, сопутствующие заболевания, количество моноцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий билирубин крови, креатинин крови, удельный вес мочи, реакцию мочи. Затем определяют прогностический коэффициент (ПК) для каждого показателя. В системе возраст при маркере до 20 лет устанавливают ПК равным (0), при маркере 20-29 лет - равным (-10), при маркере 30-39 лет - равным (-7), при маркере 40-49 лет - равным (+4), при маркере 50-59 лет - равным (+3), при маркере 60-69 лет - равным (+2), при маркере 70-79 лет - равным (+4), при маркере 80 и более лет - равным (-3). В системе социальный статус при маркере рабочие устанавливают ПК равным (+4), при маркере служащие - равным (-1), при маркере учащиеся - равным (0), при маркере безработные - равным (-12), при маркере пенсионеры и инвалиды труда (ИТР) - равным (+1). В системе сопутствующие заболевания при маркере заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) устанавливают ПК равным (-10), при маркере заболевания сердечно-сосудистой системы - равным (+2), при маркере заболевания эндокринной системы - равным (+1,5), при маркере заболевания дыхательной системы - равным (0), при маркере заболевания опорно-двигательного аппарата - равным (0), при маркере заболевания мочеполовой системы - равным (-13), при маркере сочетание сопутствующих заболеваний - равным (-1), при маркере отсутствие сопутствующих заболеваний - равным (+2). В системе моноциты крови при маркере нет устанавливают ПК равным (0), при маркере 1-3% - равным (-2,5), при маркере 4-6% - равным (+2), при маркере 7-10% - равным (+2,5), при маркере более 10% - равным (0). В системе скорость оседания эритроцитов при маркере - 1-10 мм/ч устанавливают ПК равным (-1), при маркере 11-20 мм/ч - равным (-3), при маркере 21-30 мм/ч - равным (+7), при маркере 31-40 мм/ч - равным (0), при маркере более 40 мм/ч - равным (0). В

системе общий билирубин при маркере менее 8,8 мкмоль/л устанавливают ПК равным (0), при маркере 8,8-17 мкмоль/л - равным (-1), при маркере более 17 мкмоль/л - равным (+5,5). В системе креатинин при маркере менее 0,07 ммоль/л устанавливают ПК равным (+11), при маркере 0,07-0,17 - равным (-3), при маркере более 0,17 мкмоль/л - равным (0). В системе удельный вес мочи при маркере менее 1008 устанавливают ПК равным (0), при маркере 1008-1026 - равным (+2), при маркере более 1026 - равным (+6). В системе реакция мочи при маркере кислая устанавливают ПК равным (+3), при маркере нейтральная - равным (-3), при маркере щелочная - равным (-12). При сумме ПК от (-54,5) до (-21,5) прогнозируют низкую вероятность рака молочной железы, при сумме от (+11) до (+44,5) прогнозируют высокую вероятность рака молочной железы. Способ позволяет прогнозировать рак молочной железы на этапе лабораторного обследования и может применяться в ранней диагностике рака молочной железы, характеризуется доступностью и простотой выполнения. Однако известный способ имеет недостатки, а именно недостаточную точность и информативность. Это обусловлено тем, что не учитывается наличие у женщин фоновых заболеваний молочных желез; в нем учитываются только клиничко-лабораторные данные, без детального изучения рентгенологической семиотики.

Новая техническая задача - повышение точности и информативности способа, повышение частоты выявления «малых» форм заболевания, снижение показателей инвалидизации и смертности пациенток.

Для решения поставленной задачи в способе прогнозирования риска вероятности «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни, включающем определение клинических данных с последующим расчетом диагностического показателя, отличающемся тем, что пациенткам проводят рентгеновскую маммографию, определяют наличие или отсутствие объемного образования высокой плотности в молочной железе (ОВПМЖ), и при наличии ОВПМЖ присваивают весовые коэффициенты (A)

следующим симптомам: лучистость контуров опухолевого узла: 0,877, локальная перестройка железы: - 0,606; промежуточный тип микрокальцинатов: - 2,599, округлая форма микрокальцинатов: 0,655; в случае отсутствия ОВПМЖ: промежуточный тип микрокальцинатов: - 2,779; округлая форма микрокальцинатов: 0,795; локальная перестройка желез: - 1,215; средний размер кальцинатов: - 1,301, далее, суммируют значения выявленных весовых коэффициентов A , получая показатель f , и рассчитывают вероятность риска «малых» форм рака молочной железы P по формуле:

$$f = \sum A_j$$

$$f = \sum A_j,$$

где f - дискриминантная функция,

A_j - суммарное значение весового признака,

и при приближении значения P к 0 прогнозируют низкий риск выявления, а при приближении значения P к 1 - высокий риск выявления «малых» форм рака молочной железы.

Способ осуществляют следующим образом.

Проводят исследование рентгеновских маммограмм пациенток с различными формами фиброзно-кистозной болезни в соответствии с разработанным клиничко-диагностическим кодификатором, включающим 3 клинических и 35 рентгенологических параметров, который позволяет оценивать все анатомические структуры молочных желез, семиотику опухолевого процесса, характер и выраженность фоновой патологии. Маммографию выполняют на пленочном маммографе «Mammodiagnost UC» (Phillips) в прямой и косой проекциях и цифровом маммографическом комплексе Giotto; технические параметры устанавливаются в автоматическом режиме.

Описание опухолевого узла включает в себя его локализацию, размер, форму, контуры, симптом лучистости, асимметрию плотности, деформацию окружающих тканей и однородность структуры. При наличии кальцинатов учитывается их размер, характер распределения и форма. На основании указанных характеристик формируется тип микрокальцинатов. Оценивается наличие локальной деформации строения молочной железы на ограниченном участке, очаговых асимметричных уплотнений, дорожки инфильтрации к соску (Табл 1). В системе возраст при маркере до 35-50 лет устанавливают ПК равным (0), старше 35-50 - равным - (1), в системе характер менструальной функции устанавливают следующие значения ПК при ее сохранении - (0), при отсутствии - (1), в системе симметричность молочных желез при наличии симметричности - (0) в обратном случае - (1), в системе однотипность участков молочных желез в симметричных зонах при наличии однотипности - (0), в ее отсутствии - (1). В системе изменения кожи при локальном уплотнении кожи - (0), в случае отсутствия локального уплотнения кожи - (1), при наличии нечеткости

внутреннего контура кожи - (0), в случае отсутствия нечеткости - (1), в системе подкожно-жировая клетчатка: повышение интенсивности/плотности - (0), в случае отсутствия - (1), при наличии расширения премаммарного пространства - (0), при отсутствии (1), при отсутствии дифференциации кожи железистого треугольника - (0), при наличии этого симптома - (1). В системе состояния соска, ареолы: при наличии ассиметричного утолщения ареолы-(0),при отсутствии - (1); при наличии втяжении соска - (0), при отсутствии - (1); при неровном контуре ареолы - (0), при ровном - (1); при наличии локального уплотнения в ретромаммарном пространстве - (0), при отсутствии - (1); при неровности контура границ грудной мышцы и опухоли - (0), при отсутствии - (1). При наличии нечеткости контура границ грудной мышцы - (0), при отсутствии (1). При наличии узла - (0), при его отсутствии - (1); при наличии мультицентрического роста опухоли - (0), при отсутствии - (1). В системе размера опухоли: при наличии опухоли размером до 1 см (-0), при наличии опухоли размером до 1 - 1,5 см - (1). В системе формы опухоли: при наличии округлой формы - (0), дольчатой - (1), неправильной - (2). При неровном контуре образования (0), при ровном (1). При нечетком контуре образования (0), при четком (1). При наличии симптома лучистости контура опухоли - (0), в случае отсутствия - (1). При наличии однородной структуры опухоли (0), при отсутствии (1). При наличии перестройки ткани молочной железы (0), при отсутствии (1). При наличии дорожки инфильтрации к соску (0), при ее отсутствии (1). При наличии кальцинатов (0) при отсутствии (1). В системе характеристики кальцинатов по форме: округлой (0, червеобразной (1), в виде неправильной точки (3), пылевидные (4), линейные (5), смешанные (6). В системе локализации кальцинатов: единично рассеянные (0), по ходу протока (1), локальное скопление (2); по типу кальцинатов: доброкачественный (0), промежуточный(1), злокачественный (2); в системе формы фиброзно-кистозной болезни аденоз (0), фиброзная форма (1), кистозная форма (2), смешанная форма (3), склерозирующий аденоз, по степени выраженности фиброзно-кистозной болезни: легкая (0), средняя (1), тяжелая (2).

Оценку фоновых изменений в молочных железах на маммограммах осуществляют по классификации дисгормональных дисплазий. Степень выраженности мастопатии на рентгенограммах определяют по соотношению соединительнотканно-железистого комплекса и жирового фона.

Проводят рентгеновскую маммографию, определяют наличие или отсутствие объемного образования высокой плотности в молочной железе (ОВПМЖ), и при наличии ОВПМЖ присваивают весовые коэффициенты (А) следующим симптомам: лучистость контуров опухолевого узла: 0,877; локальная перестройка железы: -0,606; промежуточный тип микрокальцинатов: -2,599; округлая форма микрокальцинатов: 0,655; в случае отсутствия ОВПМЖ: промежуточный тип микрокальцинатов: -2,779; округлая форма микрокальцинатов: 0,795; локальная перестройка железы: -1,215; средний размер кальцинатов: -1,301, далее суммируют значения выявленных весовых коэффициентов А, получая показатель f, рассчитывают вероятность риска «малых» форм рака молочной железы Р по формуле:



и при приближении значения Р к 0 прогнозируют низкий риск выявления, а при приближении значения Р к 1 - высокий риск выявления «малых» форм рака молочной железы.

Предлагаемые критерии подбора способа были подобраны на основании анализа данных клинических исследований.

Была проведена ретроспективная оценка 100 комплектов маммограмм пациенток с гистологически верифицированным раком молочной железы ($T_{0-1}N_{0-3}M_0$), развившимся на фоне различных форм фиброзно-кистозной болезни. Были сформированы следующие критерии включения/исключения: возраст 35-60 лет, размеры опухолевого узла не более 1,5 см в диаметре, наличие мастопатии. Стадия опухолевого процесса соответствовала международной классификации TNM (МКБ-10).

До начала специфического лечения всем пациенткам проводился комплекс обследования, включающий клинический осмотр, выполнение рентгеновской маммографии и пистолетной биопсии. Маммография выполнялась на пленочном маммографе «Mammodiagnost UC» (Phillips) в прямой и косой проекциях и цифровом маммографическом комплексе Giotto; технические параметры устанавливались в автоматическом режиме. На маммограммах оценивались следующие структуры молочных желез: кожа, зона ареолы и сосок, премаммарное пространство, ткани, составляющие тело железы, ретромаммарное пространство с оценкой состояния грудной мышцы. При наличии выраженных проявлений мастопатии, затрудняющих интерпретацию рентгенограмм, проводилось ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов на аппарате «Aloka SSD-5500»

высокочастотным линейным датчиком 13 мГц в серошкальном режиме и режиме ЦДК, выполнение автоматической pistolетной биопсии под ультразвуковым контролем или стереотаксической биопсии. Всем пациенткам впоследствии выполнялось оперативное вмешательство в объеме радикальной резекции или мастэктомии с гистологическим исследованием операционного материала.

По результатам маммографии проведено изучение лучевой семиотики «малого» рака молочной железы и фоновых изменений молочных желез, сформировано три группы больных. Группу I (n=62) составили женщины, диагноз рака молочной железы у которых был установлен по результатам выполненной рентгеновской маммографии. В группе II (n=20) диагноз рака молочной железы носил предположительный характер, поскольку на маммограммах выявлялись изменения, подозрительные на злокачественный процесс. III группу (n=18) составили женщины, у которых рак молочной железы был диагностирован только по результатам ультразвукового и морфологического исследования.

Для подробного изучения рентгенологической семиотики «малых» раков, развившихся на фоне мастопатии, нами был разработан клиничко-диагностический кодификатор, включающий 3 клинических и 35 рентгенологических параметров, который позволил охарактеризовать все анатомические структуры молочных желез (кожу, подкожно-жировую клетчатку, состояние соска и ареолы, ретромаммарное пространство), семиотику опухолевого процесса, характер и степень выраженности фоновой патологии. Описание опухолевого узла включало в себя его локализацию, размер, форму (округлая, овальная, дольчатая, неправильная), контуры (четко очерченные, микродольчатые, затененные, нечеткие, спикурообразные), симптом лучистости контуров, асимметрию плотности, зоны интереса - деформацию окружающих тканей в зоне поражения, однородность и неоднородность структуры. При наличии кальцинатов учитывался их размер (крупные, средние, мелкие), характер распределения (единично рассеянные, по ходу протоков железы, локальное скопление, смешанный вариант) и форма (округлые, червеобразные, пылевидные, линейные микрокальцинаты и смешанные варианты). На основании указанных характеристик формировался тип микрокальцинатов (доброкачественный, промежуточный, злокачественный или сочетанный). Проводилась оценка наличия локальной деформации строения молочной железы на ограниченном участке в зоне поражения, присутствие очаговых асимметричных уплотнений. Регистрировалось наличие мультицентрического характера роста опухоли. Рентгенологические симптомы рака молочной железы трактовались как первичные, вторичные и косвенные. К первой группе отнесли узел высокой плотности и/или наличие микрокальцинатов злокачественного типа. Ко второй группе - утолщение и втяжение соска, локальное утолщение кожи и/или ареолы, инфильтрация пре- и ретромаммарного пространства. К косвенным признакам отнесены различные варианты нарушения нормальной структуры молочной железы. В каждой группе женщин были проанализированы частота встречаемости первичных, вторичных и косвенных симптомов рака молочной железы. Кроме этого, отдельно регистрировались особенности рентгенологической семиотики каждой группы с фиксированием тех рентгенологических признаков, которые не являются патогномичными для рака молочной железы.

По результатам ретроспективного анализа рентгенограмм в отношении выявления «малых» форм рака молочной железы, развившихся на фоне ФКБ, показано, что стандартный подход к их интерпретации на основании выявления первичных рентгенологических признаков злокачественного процесса оказался недостаточно эффективным (Табл 2). В первую очередь это было связано с наличием и характеристиками узлового образования на рентгенограммах. Интерпретацию осложнили небольшие размеры, а в некоторых случаях отсутствие визуализации на рентгенограммах опухоли, ретроареолярная локализация образования. «Малые» формы рака молочной железы, развившиеся на фоне ФКБ, характеризовались также низкой частотой выявления, а в большинстве случаев и отсутствием на рентгенограммах, вторичных рентгенологических признаков. Это не позволило у большинства пациенток верифицировать патологический процесс, выявленный по маммограммам. Наиболее часто регистрируемыми рентгенологическими признаками у пациенток всех групп явились косвенные, в частности - асимметричные участки уплотнения ткани молочной железы звездчатого характера на одной проекции маммограммы.

Произведена оценка чувствительности метода рентгеновской маммографии в выявлении малого рака молочной железы на фоне различных форм фиброзно-кистозной болезни по формуле $A/(A+C) \times 100\%$, где А - истинно положительные, а С - ложноотрицательные результаты. За число истинно положительных результатов принято количество женщин, которым рак молочной железы был установлен рентгенологически, т.е. пациентки I группы (n=62). К ложноотрицательным результатам отнесены остальные пациентки, т.к. рак молочной железы по данным маммографии не был установлен (n=38). Таким образом, чувствительность метода

рентгеновской маммографии в выявлении «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне различных форм ФКБ, составила 62%.

Вышесказанное предположило необходимость более детального изучения маммограмм для разработки иного подхода к их анализу с целью повышения чувствительности метода рентгеновской маммографии в отношении выявления «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне различных форм ФКБ с учетом дополнительных рентгенологических проявлений злокачественного процесса и характеристик фиброзно-кистозной болезни.

Для определения степени достоверности наиболее часто встречаемых рентгенологических признаков «малых» форм рака молочной железы на фоне различных форм мастопатии, которые позволяют определять вероятность состояния, нами была использована логистическая регрессия, представляющая собой многомерный метод статистики, позволяющий на основе выбранных качественных признаков определить вероятность состояния возникновения некоторого события путем сопоставления данных с логистической кривой. Весовые коэффициенты считались значимыми при $p < 0,05$.

В данном случае зависимой переменной явился рак молочной железы, а независимыми переменными послужили наиболее часто встречаемые рентгенологические симптомы. При наличии ОВПМЖ присваивали весовые коэффициенты (А) следующим симптомам: лучистость контуров опухолевого узла: 0,877; локальная перестройка железы: -0,606; промежуточный тип микрокальцинатов: -2,599; округлая форма микрокальцинатов: 0,655; в случае отсутствия ОВПМЖ: промежуточный тип микрокальцинатов: -2,779; округлая форма микрокальцинатов: 0,795; локальная перестройка железы: -1,215; средний размер кальцинатов: -1,301, далее суммировали значения выявленных весовых коэффициентов А, получая показатель f, рассчитывали вероятность риска «малых» форм рака молочной железы Р по формуле:



и при приближении значения Р к 0 прогнозируют низкий риск выявления, а при приближении значения Р к 1 - высокий риск выявления «малых» форм рака молочной железы.

В зависимости от наличия на рентгенограммах основанного рентгенологического симптома - объемного образования высокой плотности - все пациентки были разделены на две группы. Первую (n=76) составили женщины, у которых на рентгенограммах визуализировалось объемное образование высокой плотности. Вторую группу (n=34) составили пациентки, на рентгенограммах которых объемное образование высокой плотности не визуализировалось. На основании анализа встречаемости рентгенологически значимых симптомов были разработаны две математические модели прогнозирования наличия у пациентки с ФКБ «малого» рака молочной железы, в зависимости от наличия/отсутствия основного рентгенологического симптома - объемного образования высокой плотности. Произведен расчет чувствительности и специфичности данной модели и процент ее правильного распознавания в каждом отдельном случае.

При наличии объемного образования высокой плотности в молочной железе наиболее значимыми рентгенологическими признаками оказались объемное образование высокой плотности, симптом лучистости контуров опухолевого узла, локальная перестройка железы, промежуточный тип кальцинатов и округлая форма кальцинатов (Табл. 3).

Чувствительность формулы расчета вероятности наличия у пациентки «малого» рака молочной железы в данном случае составила 93,5%, специфичность - 67,1%, процент правильного распознавания - 87,2%.

При отсутствии объемного образования в молочной железе наиболее значимыми рентгенологическими признаками оказались промежуточный тип кальцинатов, округлая форма кальцинатов, локальная перестройка железы и средний размер кальцинатов (Табл. 4). Чувствительность формулы расчета вероятности наличия у пациентки «малого» рака молочной железы в данном случае составила 93,5%, специфичность - 65,0%, процент правильного распознавания - 86,6%.

Общая чувствительность модели составила 87,9%, специфичность - 78,2%, процент правильного распознавания - 86,2%.

Пример 1. Больная Л., 36 лет, обратилась на прием к маммологу с жалобами на чувство дискомфорта в молочных железах во вторую фазу менструального цикла. После проведения клинического осмотра выполнена рентгеновская маммография. Из статистически значимых диагностических признаков на маммограммах

визуализировались следующие: объемное образование высокой плотности в верхнем квадранте левой молочной железы диаметром 10 мм, округлой формы, с четкими контурами, однородной структуры, микрокальцинаты округлой формы,

локальная деформация структуры молочной железы на ограниченном участке. Диагностирована фиброзно-кистозная болезнь - аденоз, средней степени выраженности. Как видно из анализа маммограммы, в данном случае не выявлено ни одного классического рентгенологического признака рака молочной железы. Дополнительно проведено исследование согласно предлагаемому способу. Определено с помощью кодификатора (Табл. 1) наличие обнаруженных симптомов: далее, определено значение весовых коэффициентов А (Табл. 3) и рассчитана вероятность наличия малых форм рака молочной железы Р по формуле:



Получили то, что вероятность того, что у данной пациентки имеется рак молочной железы, составила 0,861. Пациентке проведена прицельная биопсия объемного образования под ультразвуковым контролем, полученный материал отправлен на гистологическое исследование. Заключение - дольковый рак I степени злокачественности. Пациентке проведено оперативное лечение - секторальная резекция молочной железы. Прогноз благоприятный.

Пример 2. Пациентка В., 42 года. Обратилась на прием к маммологу для профилактического осмотра, жалоб не предъявляла. После проведения клинического осмотра выполнена маммография. Из статистически значимых диагностических признаков на маммограммах визуализировались округлая форма микрокальцинатов и локальная деформация структуры молочной железы на ограниченном участке. Диагностирована фиброзно-кистозная болезнь - фиброзная форма, средней степени выраженности.

Дополнительно проведено исследование согласно предлагаемому способу. Определено с помощью кодификатора (Табл. 1) наличие обнаруженных симптомов: далее, определено значение весовых коэффициентов А (Табл. 4) и рассчитана вероятность наличия малых форм рака молочной железы Р по формуле



Получено, что вероятность, того, что у данной пациентки имеется рак молочной железы, составила 0,925. Выполнена автоматическая пистолетная биопсия микрокальцинатов на стереотаксической приставке высокочастотного рентгеновского маммографа «Маммо-МТ» (Россия), полученный материал отправлен на гистологическое исследование. Заключение - инфильтрирующий протоковый рак II степени злокачественности. Выполнена операция - радикальная резекция молочной железы, проведена послеоперационная химиотерапия. Прогноз благоприятный.

Таким образом, предлагаемый способ, включающий исследование маммограмм в соответствии с разработанным клинико-диагностическим кодификатором и использование математических моделей расчета вероятности наличия «малых» форм рака позволяет с высокой точностью и информативностью прогнозировать наличие злокачественного новообразования, что способствует улучшению качества диагностики «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни и позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях. Способ способствует снижению показателей инвалидизации и смертности от данного заболевания.

Источники информации

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. // Маммология. - 2006. - №1. - С. 9-13.
2. Бурдина Л.М., Маковкин Д.В. Методы и средства современной рентгенодиагностики заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М., 2003. - 183 с.
3. Громов Г.Б., Шестопалова И.Г., Атрощенко Е.Р. Преинвазивный рак молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2007. - №4. - С. 7-10.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2006. - Т.17, №3 (прил. 1). - С. 132.
5. Запирова С.Б., Берщанская А.М., Чазова Н.Л., Рожкова Н.И. Особенности клинических, рентгеносонографических и патоморфологических проявлений различных форм мастопатий. Медицинская визуализация. 2009; 5: 45-52.
6. Захарова Н.А., Котляров Е.В. Опыт организации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России. // Российский онкологический журнал. - 2010. - №3. - С.31-33.
7. Зотов А.С. Мастопатия и рак молочной железы: краткое руководство. 4-е изд., доп. // М., МЕДпресс-информ - 2005. - 112 с.
8. Иванов В.Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака

молочной железы. // Практическая онкология: избранные лекции под ред. Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. «Центр ТОММ», Санкт-Петербург, 2004. - С.15-22.

9. Корженкова Г.П., Блинов Н.Н. Опыт работы мобильных маммографических комплексов в России // Маммология. 2005. - №1. - С.28-30.

10. Корженкова Г.П., Долгушин Б.И., Полунина В.А. Скрининг рака молочной железы. // Проблемы клинической медицины. - 2006. - №4 (8). - С.24-26.

11. Левченко К.Ф., Маргарилл Ю.А., Белогоролова Т.И., Краюшкина Н.А. Способ прогнозирования. // RU 2336822 С1 - 27.10.2008.

12. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. // Спб., 2003, 208 с.

13. Поляков К.В. Непальпируемый рак молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. Автореферат дис... к.м.н., Москва, 2006, 22 с.

14. Цитологический атлас. Диагностика заболеваний молочной железы / И.П. Шабалова, Т.В. Джангирова, Н.Н. Волченко и др. М., 2005, 245 с.

15. Hogge J.P. Quality assurance in mammography: Artifacts analysis. // Radiographics, 2003. - Vol.19. - P.503-522.

16. Morabia A., Zhang F.F. History of medical screening from concepts to action. // Postgrad Med J. - №2004. - №80(946). - P.463-469.

17. Pediconi F., Paduta S., Altomary F., Roselli A. Role of MR mammography in women with dense breast. // Eur Radiol. - 2006. - №1. - P.336.

18. Ross B.A. Milk of calcium in the breast: Appearance on prone stereotactic imaging. // Breast J. - 2001. - №7. - P.53-55.

19. Shootman M., Jeffe D., Reschke A., Aft R. The full potential of breast cancer screening use to reduce mortality has not yet been realized in the United States. // Breast Cancer Res Treat. - 2004. - №85(3). - P.219-222.

20. Stomper P.C., Winston J.S., Proulx G.M., et al. Mammographic detection and staging of ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. Seminars in Breast Disease. - 2000. - №3. - P.26-41.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1.

Клинико-диагностический кодификатор для описания семиотики «малого» рака молочной железы на фоне различных форм мастопатии.

Таблица 2.

Частота встречаемости первичных, вторичных и косвенных рентгенологических симптомов «малого» рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни.

Таблица 3.

Диагностически значимые весовые коэффициенты рентгенологических признаков у пациенток с «малым» раком молочной железы, развившимся на фоне фиброзно-кистозной болезни, при наличии объемного образования высокой плотности.

Таблица 4.

Диагностически значимые весовые коэффициенты рентгенологических признаков у пациенток с «малым» раком молочной железы, развившимся на фоне фиброзно-кистозной болезни, при отсутствии объемного образования высокой плотности.

Таблица 1.	
Симптом	
Возраст	
0 - 35-50 лет	
1 - Старше 50 лет	
Характер менструальной функции	
0 - сохранена	
1 - отсутствует	
Локализация процесса:	
Правая железа	
Левая железа	
Верхне-наружный квадрант	
Верхне-внутренний квадрант	
Нижне-наружный квадрант	
Нижне-внутренний квадрант	
Ретроареолярно	
Симметричность молочных желез	
0 - да	
1 - нет	
Однотипность участков молочных желез в симметричных зонах	
0 - да	
1 - нет	
Изменения кожи:	
Локальное уплотнение кожи	
0 - да	

1 - нет	
Локальное утолщение кожи	
0 - да	
1 - нет	
Нечеткость внутреннего контура кожи	
0 - да	
1 - нет	
Подкожно-жировая клетчатка:	
Повышение интенсивности/плотности	
0 - да	
1 - нет	
Локальное расширение премаммарного пространства	
0 - да	
1 - нет	
Отсутствие дифференциации кожи и железистого треугольника	
0 - да	
1 - нет	
Состояние соска, ареолы:	
Асимметричное утолщение ареолы	
0 - да	

1 - нет	
Асимметричное втяжение соска	
0 - да	
1 - нет	
Неровность контура ареолы	
0 - да	
1 - нет	
Наличие локального уплотнения в ретромаммарном пространстве	
0 - да	
1 - нет	
Неровность контура границ грудной мышцы и опухоли	
0 - да	
1 - нет	
Нечеткость контура границ грудной мышцы и опухоли	
0 - да	
1 - нет	
Узел	
0 - да	
1 - нет	
Мультицентрический рост опухоли	
0 - да	
1 - нет	

Размер опухоли	
0 - До 1 см	
1 - 1-1,5 см	
Форма опухоли	
0 - Округлая	
1 - Дольчатая	
2 - Неправильная	
Неровные контуры образования	
0 - да	
1 - нет	
Нечеткие контуры образования	
0 - да	
1 - нет	
Симптом лучистости контуров опухоли	
0 - да	
1 - нет	
Неоднородная структура опухоли	
0 - да	
1 - нет	
Локальная перестройка ткани молочной железы	
0 - да	
1 - нет	
Дорожка инфильтрации к соску	

0 - да	
1 - нет	
Кальцинаты:	
0 - да	

1 - нет	
Характеристика кальцинатов	
Крупные (более 1 мм)	
Мелкие (менее 0,5 мм)	
Средние (0,5-1 мм)	
Форма кальцинатов:	
0 - Округлая	
1 - Червеобразная	
2 - В виде неправильной точки	
3 - Пылевидные	
4 - Линейные	
5 - Смешанные	
Локализация кальцинатов:	
0 - Единично рассеянные	
1 - По ходу протока	
2 - Локальное скопление	
Тип кальцинатов:	
0 - Доброкачественный	
1 - Промежуточный	

2 - Злокачественный	
Формы фиброно-кистозной болезни:	
0 - Аденоз	
1 - Фиброзная форма	
2 - Кистозная форма	
3 - Смешанная форма	
4 - Склерозирующий аденоз	
Степень выраженности фиброно-кистозной болезни:	
0 - Легкая	
1 - Средняя	
2 - Тяжелая	
Заключение:	
Рентгенологически выявлен рак молочной железы	
Диагноз рака молочной железы сомнителен	
Данных за рак молочной железы не выявлено	

Таблица 2			
Симптом	Частота встречаемости симптома, %		
	I (n=62)	II (n=20)	III (n=18)
Первичные			
Узел высокой плотности	96,3*	82,4	-
Микрокальцинаты злокачественного типа	33,4*	17,0	-
Вторичные			
Втяжение соска	3,2	-	-
Локальное утолщение кожи и/или ареолы	6,5	-	-
Инфильтрация ретромаммарного пространства	1,6	-	-
Косвенные			
Локальная деформация структуры железы на ограниченном участке	70*	86	81,6
Примечание:			
* - p<0,05			

Таблица 3				
Индекс признака	Название признака	Наличие признака	Значение весового коэффициента признака	Изменение вероятности диагноза - рак молочной железы
A0	Свободное слагаемое	Отсутствие	0,746	17,90
A1	Объемное образование высокой плотности	Наличие	1,016	23,50
		Отсутствие	0	0
A2	Локальная перестройка железы	Наличие	-0,606	-14,76
		Отсутствие	0	0
A3	Симптом лучистости контуров	Наличие	0,877	20,70
		Отсутствие	0	0
A4	Промежуточный тип микрокальцинатов	Наличие	-2,599	-43,15
		Отсутствие	0	0
A5	Округлая форма микрокальцинатов	Наличие	0,665	16,10
		Отсутствие	0	0

Таблица 4				
Индекс признака	Название признака	Наличие признака	Значение весового коэффициента признака	Изменение вероятности диагноза - рак молочной железы
A0	Свободное слагаемое		2,926	44,97
	Промежуточный тип	Наличие	-2,779	-44,22

A1	микрокальцинов	Отсутствие	0	0
A2	Округлая форма микрокальцинов	Наличие	0,795	18,96
		Отсутствие	0	0
A3	Локальная перестройка железы	Наличие	-1,215	-27,21
		Отсутствие	0	0
A4	Средний размер кальцинов	Наличие	-1,301	-28,69
		Отсутствие	0	0

Формула изобретения

Способ прогнозирования риска вероятности «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни, включающий определение клинических данных с последующим расчетом диагностического показателя, отличающийся тем, что пациенткам проводят рентгеновскую маммографию, определяют наличие или отсутствие объемного образования высокой плотности в молочной железе (ОВПМЖ), и при наличии ОВПМЖ присваивают весовые коэффициенты (А) следующим симптомам: лучистость контуров опухолевого узла: 0,877; локальная перестройка железы: -0,606; промежуточный тип микрокальцинов: -2,599; округлая форма микрокальцинов: 0,655; в случае отсутствия ОВПМЖ: промежуточный тип микрокальцинов: -2,779; округлая форма микрокальцинов: 0,795; локальная перестройка железы: -1,215; средний размер кальцинов: -1,301, далее суммируют значения выявленных весовых коэффициентов А, получая показатель f, рассчитывают вероятность риска «малых» форм рака молочной железы Р по формуле



и при приближении значения Р к 0 прогнозируют низкий риск выявления, а при приближении значения Р к 1 - высокий риск выявления «малых» форм рака молочной железы.

ИЗВЕЩЕНИЯ

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **18.04.2015**

Дата публикации: [10.02.2016](#)