

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Айнакуловой Акмарал Сериковны на тему **«Современные лучевые методы исследования в ранней диагностике рака молочной железы»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»

### **Актуальность темы исследования**

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием, как во всем мире, так и в Казахстане (Sung H., 2021).

По данным GLOBOCAN (2020) заболеваемость РМЖ в мире достигла более 2,2 миллионов новых случаев в год, что составляет 11,7% всех новых случаев рака среди обоих полов, смертность более 680 тыс. женщин в год (Sung H., 2021).

В Казахстане ежегодно регистрируется около 4000 новых случаев и 1400 случаев смертности от РМЖ (Кайдарова Д.Р., 2019). В структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин рак молочной железы занимает первое место (Кайдарова Д.Р., 2019).

Для ранней диагностики рака молочной железы, начиная с 1977 года, во многих странах (США, Канада, Великобритания, Швеция, Германия, Франция и др.) внедрены маммографические скрининговые программы (Tabár L., 2019; Duffy S., 2020; Zielonke N., 2020; Tabár L., 2021).

В Казахстане с 2008 года утверждены целевые группы, подлежащие скрининговым исследованиям на раннее выявление злокачественных опухолей, в том числе целевые группы для ранней диагностики РМЖ. Как и во многих развитых странах, в РК скрининг проводится с применением маммографического метода исследования с использованием дополнительных методов лучевой диагностики в сложных дифференциально-диагностических случаях (Приказ МЗ РК № 685 от 10 ноября 2009).

Несмотря на улучшение показателей пятилетней выживаемости при РМЖ, выявляемость ранних стадий составляет 31,7%, а показатели выявляемости РМЖ на поздних стадиях остаются стабильными (DeSantis C., 2015; Verumen A., 2018; Ginsburg O., 2020; Mutebi M., 2020). При своевременной диагностике РМЖ на ранней стадии процесса полное выздоровление пациенток составляет до 95% (Ilbawi A., 2018; McCormack V., 2020; Rositch A., 2020; Stoltenberg M., 2020). На выявление РМЖ на поздних стадиях влияют ряд факторов: участие женщин в скрининговой программе и сложности в дифференциальной диагностике рака молочной железы.

В диагностике рака молочной железы важное значение имеют лучевые методы исследования: маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография (Fallenberg E., 2017; Monticciolo D., 2017; Katzen J., 2018; Sorin V., 2018; Emami L., 2021; Zielonke N., 2021).

Маммография имеет некоторые ограничения в диагностике патологических изменений на фоне плотной молочной железы (Melnikow J.,

2016; Geisel J., 2018; Bakker M.F., 2019). По статистическим данным рак молочной железы наиболее часто встречается у женщин в возрасте от 40 до 60 лет (Melnikow J., 2016). В этом возрасте у женщин наблюдается превалирование фиброглангулярной ткани в молочной железе над жировой, что затрудняет диагностику заболеваний молочной железы (Melnikow J., 2016).

Чувствительность маммографии зависит от возраста женщины, плотности молочных желез, качества исследования, и составляет по данным разных авторов от 60% до 95% (Mandelson M., 2000; Kolb T., 2002; Nikolova N., 2007; Checka C., 2012; Friedewald S., 2018). До 35% всех инвазивных злокачественных опухолей не выявляются при маммографии в возрасте 40–49 лет по сравнению с 10% в 50–59 лет (Hubbard R., 2011; Moss S., 2015; Duffy S., 2020).

Ультразвуковое исследование является информативным, неинвазивным, доступным методом исследования для диагностики патологии молочных желез. Чувствительность УЗИ в диагностике РМЖ составляет 73-93%, специфичность – 62-88% (Brem R., 2015; Guo R., 2018; Ding Z., 2021). Однако, метод имеет свои ограничения: субъективность интерпретации изображения, низкая информативность при жировой инволюции молочных желез, сложность при оценке внутрипротоковых опухолей и при ретромаммарной локализации образований (Scoggins M., 2015; Weigert J., 2017; Liu G., 2019).

Магнитно-резонансная томография - информативный метод диагностики рака молочной железы, чувствительность которого по данным разных авторов составляет 75-100%, а специфичность 53-98% (Sung J., 2016; Mann R., 2019; Partovi S., 2020). Наряду с достоинствами метода, МР-маммография является относительно дорогим и менее доступным методом для рутинного применения в диагностике рака молочной железы (Mann R., 2020).

Научно-технический прогресс способствует непрерывному развитию новых медицинских технологий. В последние годы в клиническую практику внедрены современные методы медицинской визуализации молочных желез.

Одним из таких методов является контрастная спектральная маммография. С 2011 года проведено более 50 научных исследований по изучению возможностей контрастной спектральной маммографии в диагностике рака молочной железы (Suter M., 2020).

В опубликованных источниках литературы имеются данные о чувствительности и специфичности контрастной спектральной маммографии в диагностике рака молочной железы, которая составила чувствительность 85% (62-96%) и специфичность 66% (50-83%) (Diekmann F., 2011; Dromain C., 2012; Brandan M., 2016; Luczyńska E., 2016; Tohamey Y., 2018; Xing D., 2019; Clauser P., 2020; Sogani J., 2021;). Все исследования были проведены с участием разного количества пациентов от 18 до 235.

Также в доступной литературе имеются результаты исследований, посвященных сравнительному анализу возможностей контрастной спектральной маммографии с другими лучевыми методами диагностики молочных желез, такими как маммография, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная маммография.

На сегодняшний день обсуждаются вопросы применения контрастной спектральной маммографии в диагностике рака молочной железы у женщин с высокой плотностью желез (Jochelson M., 2013; Badr S., 2014; Fallenberg E., 2014; Li L., 2017; Mori M., 2017).

Однако нет консенсусного решения по применению данного метода в диагностике рака молочной железы, в связи с отсутствием мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований.

Контрастная спектральная маммография – является одним из новых методов лучевой диагностики, изучение возможностей которого необходимо продолжить в связи с неоднозначными результатами по чувствительности и специфичности метода в диагностике рака молочной железы по данным разных авторов. Не до конца определено место данного метода исследования в ранней, уточняющей и дифференциальной диагностике рака молочной железы.

Дальнейшие исследования возможностей контрастной спектральной маммографии необходимы для оптимизации диагностики рака молочной железы.

**Цель исследования** - улучшение ранней диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии.

**Объект исследования:** за 2018-2021гг. в отделении лучевой диагностики Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии проведено маммографическое исследование 1968 женщинам по клиническим показаниям. По результатам маммографического исследования у 374 пациентов выявлены изменения молочных желез, требующие проведения дифференциальной и уточняющей диагностики. Всем 374 пациентам проведена контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией.

**Предмет исследования:** корреляция между данными маммографии, контрастной спектральной маммографии стандартной и контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией в диагностике рака молочной железы в сопоставлении с результатами патоморфологического исследования.

**Методы исследования:** радиологический (контрастная спектральная маммография); морфологический (гистологическое исследование); статистический анализ.

**Задачи исследования:**

1. Разработать способ диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии.

2. Изучить лучевую семиотику патологических изменений молочных желез с определением патогномоничных признаков рака молочной железы при контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией.

3. Оценить возможности контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией в диагностике рака молочной железы.

4. Оптимизировать алгоритм ранней диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии.

**Научная новизна:**

Впервые оптимизирован способ диагностики рака молочной железы с применением отсроченной визуализации при контрастной спектральной маммографии (**патент РК, Евразийский патент**).

Впервые определены динамические характеристики рака молочной железы при контрастной спектральной маммографии (**статья в журнале Web of science Core Collection и Scopus Q2**).

Впервые определены диагностические возможности контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией в диагностике рака молочной железы (**статья в журнале Web of science Core Collection и Scopus Q2**).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

Разработанный способ с применением контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией улучшает диагностику рака молочной железы.

Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволяет определить патогномичные признаки рака молочной железы.

Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией высокочувствительный и специфичный метод диагностики рака молочной железы, позволяющий снизить количество инвазивных исследований.

#### **Практическая значимость:**

Применение контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией позволит улучшить диагностику рака молочной железы.

Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволит оценить мультифокальность, мультицентричность, синхронность рака молочной железы, что имеет важное значение в своевременном выборе адекватного метода лечения.

#### **Выводы:**

1. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволяет оценить степень накопления (2091 ( $P_{25}=2061$ ;  $P_{75}=2138$ )), количественные характеристики (-16,0 ( $P_{25}=-31,5$ ;  $P_{75}=-3,0$ )), тип контрастирования злокачественных изменений молочных желез, что статистически достоверно превалирует возможности стандартной контрастной спектральной маммографии в диагностике рака молочной железы ( $U=1029,0$ ;  $Z=-9,515$ ;  $p<0,001$ ).

2. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволила выявить патогномичные признаки рака молочной железы, характеризующееся узловым образованием (64,2%); неправильной формой (76%) и лучистыми контурами (56%) на фоне А и В плотности молочных желез; накоплением контрастного вещества (100%) с последующим вымыванием в отсроченную фазу (80%) ( $p<0,001$ ).

3. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией обладает высокой чувствительностью 96%, специфичностью 91,6% и точностью 95,5% в диагностике рака молочной железы, что статистически достоверно выше показателей стандартной контрастной спектральной

маммографии на 3,2%, 23,7%, 14,6% и маммографии на 7,5%, 40,3%, 31,9% - соответственно ( $p < 0,001$ ).

4. Разработанный алгоритм диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией позволит улучшить раннюю и уточняющую диагностику с исключением рака молочной железы (33,2%) с уменьшением количества инвазивных вмешательств ( $p < 0,001$ ).

#### **Практические рекомендации:**

1. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией должна проводиться при выявлении патологических изменений молочных желез, обусловленных узловыми образованиями, нарушением архитектоники паренхимы молочных желез, асимметрией паренхимы молочных желез, требующих дифференциальной диагностики, что позволит уменьшить количество необоснованных инвазивных исследований.

2. При установленном раке молочной железы контрастную спектральную маммографию необходимо проводить для оценки мультифокальности, мультицентричности, синхронности процесса, что имеет важное значение в выборе тактики лечения.

**Личный вклад докторанта:** все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну получены автором лично. Автором лично проведена методика контрастной спектральной маммографии, а также полный статистический анализ данных. Метод контрастной спектральной маммографии внедрен в отделение лучевой диагностики в «Многопрофильный центр онкологии и хирургии» ВКО (акт внедрения №33-2019). Автором получен патент РК на инновационное изобретение «Способ диагностики рака молочной железы» №33709, который внедрен в практику отделения лучевой диагностики АО «Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии» (акт внедрения №56-2019, №23-2021). Автором получен Евразийский патент на изобретение «Способ диагностики рака молочной железы» №036245.

#### **Апробация результатов диссертации:**

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. Международном Конгрессе Радиологов. Бишкек, Кыргызстан, март 2019.

2. VIII Евразийском радиологическом форуме. Нур-Султан, Казахстан, июль 2019.

3. Korean Congress of Radiology and Annual Delegate Meeting of the Korean Society of Radiology. Сеул, Южная Корея, сентябрь 2019.

4. European Congress of Radiology. Вена, Австрия, июль 2020.

5. Korean Congress of Radiology and Annual Delegate Meeting of the Korean Society of Radiology. Сеул, Южная Корея, сентябрь 2020.

6. Конкурс молодых ученых в рамках внеочередного XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященного 25-летию I съезда, Россия, апрель 2021 (диплом 2 место).

7. На расширенном заседании кафедры «Визуальная диагностика», протокол №4, от 29.10.2021г.

**Публикации:**

Автором опубликовано всего – 21 научная статья, из них по теме диссертационной работы 8, в Перечне изданий – 6, в международном рецензируемом научном журнале, имеющий импакт-фактор по данным JCR (индексируемый в базе данных Web of science Core Collection, science Citation Index Expanded, показатель процентиля по CiteScore не менее 25 в базе данных Scopus) - 1, в материалах зарубежных международных конференций – 3, в других научных изданиях – 1, патенты – 2.

1. Ainakulova A., Zholdybay Zh., Kaidarova D., Inozemtceva N., Gabdullina M., Zhakenova Zh, Panina A., Toleshbayev D., Amankulov J. Contrast-enhanced spectral mammography without and with a delayed image for diagnosing malignancy among mass lesions in dense breast // Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. – 2021. – Vol.25, №1. – P.17-22 (процентиль 54, Q2 - WoS, Scopus);

2. Айнакулова А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж., Иноземцева Н.И., Габдуллина М.О., Карибаев И.М. Возможности современных лучевых методов дополнительной визуализации молочных желез в скрининге рака молочной железы: литературный обзор // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – №4. – С. 99-107 (процентиль 12, Q4 - Scopus);

3. Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Сактаганов М.И., Аманкулова Ж.Б., Сулейменова Д.М., Габдуллина М.О. Роль контрастной спектральной маммографии в уточняющей диагностике рака молочной железы (обзор литературы) // Вестник МЦ УДП РК. – 2020. – №3 (80). – С. 65-69;

4. Айнакулова А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Иноземцева Н.И., Сулейменова Д.М., Габдуллина М.О., Гуняшева Э.М., Мусаханова А.С., Молдажанова С.Б. Сравнительный анализ контрастной спектральной маммографии и МРТ молочных желез (литературный обзор) // Вестник КазНМУ. – 2020. – №2. – С. 135-139;

5. Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Иноземцева Н.И. Диагностическая ценность контрастной спектральной маммографии при образованиях молочной железы категории «BI-RADS IV» // Вестник КазНМУ. – 2019. – №4. – С. 90-93;

6. Сулейменова Д.М., Жолдыбай Ж.Ж., Айнакулова А.С., Аманкулова Ж.Б., Исаева А.М. Рак молочной железы у молодых женщин: адаптированные рекомендации по лучевому обследованию // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – №3. – С. 46-52;

7. Пат. 33709 Республика Казахстан, МПК А61В 6/00 (2006.01), А61К 49/04 (2006.01), G01N 33/574 (2006.01). Способ диагностики рака молочной железы / Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Иноземцева Н.И.; заявитель и патентообладатель Казахский Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Иноземцева Н.И.; заявл. 2017/0979.1; опубл. 21.10.2019;

8. Пат. 036245 Евразийская патентная организация, МПК А61В 6/00 (2006.01), А61К 49/04 (2006.01). Способ диагностики рака молочной железы /

Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Иноземцева Н.И.; заявитель и патентообладатель Казахский Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Иноземцева Н.И.; заявл. 201800379; опубл. 16.10.2020.

Диссертационное исследование проведено в рамках научного проекта Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний», индивидуальный регистрационный номер 55110/ПЦФ-МЗ РК-ОТ-19, номер государственной регистрации 0117РК00036.

### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 112 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, списка литературы из 202 источников. Работа иллюстрирована 37 рисунками и 10 таблицами.