

## Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы

А. В. Чёрная, П. И. Крживицкий, Е. А. Бусько, П. В. Криворотко, А. С. Артемьева,  
Н. С. Попова, В. В. Данилов, В. Ф. Семиглазов, С. Н. Новиков, С. В. Канаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;  
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Антонина Викторовна Чёрная [dr.chernaya@mail.ru](mailto:dr.chernaya@mail.ru)

**Введение.** Разработка эффективных методов диагностики мультицентричного процесса у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет большое клиническое значение, так как в значительной степени определяет тактику хирургического и лучевого лечения.

**Цель исследования** – сравнить диагностические возможности маммосцинтиграфии (МСГ), цифровой маммографии (ММГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике мультицентричного РМЖ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 410 женщин с гистологически подтвержденным РМЖ. МСГ осуществляли в планарном режиме на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips, Нидерланды). Цифровую ММГ проводили всем женщинам на цифровом маммографе Senographe DS (GE Healthcare, США); 319 из 410 обследованных женщин было выполнено предоперационное УЗИ с высокочастотным (7–18 МГц) линейным датчиком высокого разрешения. Окончательный диагноз выставляли по результатам патоморфологического исследования. Критерием для постановки диагноза мультицентричного РМЖ было наличие 2 и более опухолевых узлов различной формы и структуры, расположенных в разных квадрантах молочной железы. Также признаком мультицентричности РМЖ считалось выявление отдельных дополнительных сгруппированных скоплений микрокальцинатов злокачественного типа (>15 на 1 см<sup>2</sup>).

**Результаты.** По данным патоморфологического исследования мультицентричный РМЖ был диагностирован у 51 из 410 пациенток. МСГ была эффективнее ММГ при выявлении мультицентричного РМЖ – ее чувствительность составила 84,3 % против 54,9 % ( $p < 0,001$ ), специфичность – 98 % против 95,8 % ( $p = 0,02$ ), точность – 96,3 % против 90,7 % ( $p = 0,04$ ), предсказательная точность положительных и отрицательных результатов – 86 % против 65,1 % ( $p = 0,004$ ) и 97,8 % против 93,7 % ( $p = 0,01$ ) соответственно. Мультицентричный РМЖ был подтвержден гистологически у 44 из 319 пациенток, которым было проведено УЗИ молочных желез. Чувствительность, специфичность, точность, предсказательная точность положительных и отрицательных результатов для УЗИ составили 52,3; 94,5; 88,7; 60,5 и 92,5 % соответственно. МСГ значительно ( $p < 0,001$ ) превосходила УЗИ по всем диагностическим показателям. Комбинация ММГ и МСГ обладала более высокой чувствительностью (94,1 %), специфичность составила 94,2 %, точность – 94,1 %, предсказательная точность положительных результатов – всего 69,6 %.

**Выводы.** МСГ намного более чувствительный метод (84,3 %), чем ММГ (54,9 %) и УЗИ (52,3 %), при выявлении мультицентричного РМЖ. Высокая предсказательная точность положительных результатов МСГ (86 %) подтверждает тот факт, что МСГ является эффективным методом при планировании оперативного вмешательства и лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мультицентричный рак молочной железы, цифровая маммография, маммосцинтиграфия, ультразвуковое исследование

**Для цитирования:** Чёрная А. В., Крживицкий П. И., Бусько Е. А. и др. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):12–22.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-12-22



The role of digital mammography, scintimammography with  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer

A. V. Chernaya, P. I. Krzhivitskiy, E. A. Busko, P. V. Krivorotko, A. S. Artemyeva, N. S. Popova, V. V. Danilov,  
V. F. Semiglazov, S. N. Novikov, S. V. Kanaev

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement,  
Saint Petersburg 197758, Russia

**Background.** The development of effective methods for diagnosing multicentric breast cancer patients (BC) is of great clinical importance, because it determines the tactics of surgical and radiation treatment.

**The aim of study:** to compare diagnostic accuracy of scintimammography (SMG), digital mammography (MMG) and ultrasound (US) in the diagnosis of multicentric BC.

**Materials and methods.** 410 women with histologically confirmed BC were included in this analysis. SMG was performed with dual detector SPECT unit Forte (Philips, Netherlands). Mammographic digital images were obtained on Senographe DS unit (GE Healthcare, USA). In 319 of 410 evaluated women we were able to determine results of preoperative US with high-frequency (7–18 MHz), high resolution linear array transducer. The pathological report was used as the gold standard. Multicentric BC was defined as 2 or more distinct invasive tumors occupying more than one quadrant. Detection of additional grouped calcifications of malignant type occupying a small portion of breast tissue (more than 15 pieces per 1 sq. cm) was considered as another mammographic sign of multicentric BC.

**Results.** According to histopathological examinations multicentric BC was diagnosed in 51 of 410 patients. SMG was more effective than MMG in detecting multicentric BC: sensitivity – 84.3 % vs 54.9 % ( $p < 0.001$ ), specificity – 98 % vs 95.8 % ( $p = 0.02$ ), accuracy – 96.3 % vs 90.7 % ( $p = 0.04$ ), positive and negative predictive values – 86 % vs 65.1 % ( $p = 0.004$ ) and 97.8 % vs 93.7 % ( $p = 0.01$ ), respectively. Histologically multicentric BC was revealed in 44 of 319 women that had US of the breasts. Sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values for US were 52.3 %, 94.5 %, 88.7 %, 60.5 % and 92.5 %, respectively. SMG significantly ( $p < 0.001$ ) outperformed US for all diagnostic characteristics. Combination of MMG and SMG characterized by increased sensitivity (94.1 %), 94.2 % specificity, 94.1 % accuracy and positive predictive value of only 69,6 %.

**Conclusions.** SMG is significantly more sensitive (84.3 %) than MMG (54.9 %) and US (52.3 %) in detection of multicentric BC. High (86 %) positive predictive value of SMG advocates it as a tool for surgery and radiotherapy planning.

**Key words:** breast cancer, multicentric breast cancer, mammography, scintimammography, ultrasound

**For citation:** Chernaya A.V., Krzhivitskiy P.I., Busko E.A. et al. The role of digital mammography, scintimammography with  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(4):12–22. (In Russ.).

## Введение

Своевременная и точная диагностика мультифокального (МФ) и мультицентричного (МЦ) процесса у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет большое значение и для оценки прогноза заболевания, и для правильного выбора лечебной тактики. Прогностическое значение МЦ/МФ РМЖ было изучено в нескольких больших ретроспективных исследованиях. В частности, R. Yerushalmi и соавт. (2012) в группе из 19754 пациенток с РМЖ не обнаружили существенного снижения показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных МФ/МЦ РМЖ. Напротив, В. Ataseven и соавт. (2015) проанализировали результаты лечения 6134 пациенток с РМЖ и обнаружили, что показатели общей и безрецидивной выживаемости были существенно ниже у женщин с МЦ РМЖ по сравнению с больными с одним опухолевым очагом или мультифокальным РМЖ. В более поздних исследованиях было показано, что МФ РМЖ может быть эффективно излечен с помощью органосохраняющей операции с последующей лучевой терапией [1], но органосохраняющее лечение больных МЦ РМЖ приводит к значительному увеличению частоты местных рецидивов [2]. Неудивительно, что пациентки с МЦ РМЖ обычно не рассматриваются в качестве кандидатов на органосохраняющую операцию.

В настоящее время цифровая маммография (ММГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ) рассматриваются в качестве основных инструментов диагностики МФ/МЦ РМЖ [3, 4]. Вместе с тем известно, что в 19–33 % случаев МФ/МЦ

РМЖ не определяется при стандартном рентгенологическом обследовании [5, 6]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) МЖ обладает более высокой чувствительностью в выявлении новообразований МЖ и, вероятно, может рассматриваться в качестве эффективного метода диагностики МФ/МЦ РМЖ [7, 8]. Однако низкая специфичность МРТ МЖ ограничивает возможности широкого использования этого метода для планирования терапии [9–11]. Кроме того, ограниченная доступность и высокая стоимость исследования служат препятствием для рутинного использования МРТ МЖ у широкого круга больных РМЖ [12]. В последние десятилетия появились сообщения о высокой эффективности радионуклидных методов диагностики опухолей МЖ с помощью туморотропных радиофармпрепаратов на основе катионов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  [4–6]. Накопленный нами опыт подтверждает высокую эффективность маммосцинтиграфии (МСГ) при диагностике РМЖ, в том числе небольших (<2 см) новообразований МЖ [3, 4]. Было показано, что у больных с рентгенологически плотной тканью МЖ МСГ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с ММГ и УЗИ [4, 7, 8, 13]. К сожалению, сведения о возможностях применения МСГ для выявления МЦ РМЖ немногочисленны, сравнительный анализ диагностических возможностей МСГ, ММГ и УЗИ не проводился.

**Целью** представленного исследования было проведение сравнительного анализа информативности ММГ, УЗИ и МСГ в диагностике МЦ РМЖ. Кроме того, были изучены перспективы совместного

использования указанных диагностических методов, в том числе для планирования противоопухолевого лечения.

### Материалы и методы

Этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России одобрил данное исследование, в котором мы ретроспективно сравнили диагностические возможности цифровой ММГ, УЗИ и МСГ при выявлении МЦ РМЖ. Все вышеперечисленные инструментальные исследования проводились в период с 09.01.2014 по 01.06.2018. Изображения МЖ, полученные у 512 пациенток в возрасте 22–83 лет (средний возраст 55 лет), были независимо оценены рентгенологами и радиологами, имеющими значительный опыт работы в сфере визуализации МЖ. Основными показаниями для исследования являлись подозрительные изменения, выявленные при физикальном осмотре, при цифровой ММГ и УЗИ, а также результаты предоперационного локального стадирования. Патоморфологическую верификацию проводили всем пациенткам: в 468 случаях – после оперативного вмешательства, в 44 случаях – с помощью биопсии. У 410 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ были оценены данные цифровой ММГ и МСГ. Рентгенологам и радиологам не были известны результаты других исследований.

Цифровую ММГ осуществляли на аппарате Senographe DS (GE Healthcare, США), снабженном плоскопанельным детектором, размер изображения  $24 \times 31 \text{ см}^2 = 7,4 \text{ Мп}$ . Цифровую ММГ проводили с компрессией МЖ по стандартной методике в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, дополнительных проекциях, а также выполняли прицельные снимки на подозрительные изменения.

Полученные изображения были проанализированы и описаны в соответствии с терминологией BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [14]. Категории 1–3 считали отрицательными, а категории 4 и 5 – положительными. МЦ РМЖ определялся как 2 или более различных инвазивных образования, выявленные в более чем 1 квадранте или на расстоянии  $>4 \text{ см}$  от первичной опухоли. Обнаружение дополнительных сгруппированных кальцинатов злокачественного типа, занимающих небольшую часть ткани МЖ ( $>15 \text{ на } 1 \text{ см}^2$ ), рассматривалось как еще один ММГ-признак МЦ РМЖ.

Рентгеновскую плотность МЖ оценивали в соответствии с классификацией BI-RADS: А – жировая, В – жировая с рассеянной фиброгландулярной тканью, С – неоднородно плотная и D – чрезвычайно плотная. В нашем исследовании случаи с С и D плотностью МЖ рассматривались как плотная ткань МЖ.

Из 410 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ плотная ткань МЖ была у 139 пациенток. Маммоцинтиграфию с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) осуществляли на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips, Нидерланды) с 2 детекторами, снабженными низкоэнергетическими коллиматорами. Исследование обеих МЖ выполняли через 10–15 мин после инъекции 740 МБк  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в вену стопы. Сцинтиграфические изображения были получены в переднем (на спине) и боковом (наклонном) положениях с использованием специальной подушки со свинцовым вкладышем, помещенной между МЖ. Изображения были получены через 10 мин после введения радиофармпрепарата, детекторы гамма-камеры располагались в непосредственной близости от МЖ. Особое внимание было уделено стандартизации основных параметров сбора данных: активности вводимого препарата, времени после инъекции, времени экспозиции и расстояния между МЖ и детекторами.

При анализе историй болезни у 319 из 410 обследованных женщин мы смогли оценить результаты предоперационных УЗИ. УЗИ проводили с использованием аппаратов Hitachi Avius и Hitachi Noblus (Япония). Обе МЖ были исследованы с использованием высокочастотного (7–18 МГц) линейного датчика высокого разрешения. Во всех случаях были выполнены доплерография и эластография.

Наконец, 262 из 410 обследованных женщин была проведена мастэктомия, а оставшимся 148 пациенткам – органосохраняющие операции. Удаленные ткани МЖ были исследованы патоморфологом, имеющим значительный опыт работы в онкомаммологии, и опухоли были классифицированы как унифокальные, МФ или МЦ. Патоморфологическое заключение было «золотым стандартом». Если заключение лучевых методов исследования о МЦ РМЖ совпадало с патоморфологическими данными, результат считали истинно положительным, если патоморфологическое заключение указывало на унифокальный и МФ РМЖ – ложноположительным. Заключение расценивали как истинно отрицательное, если унифокальный и МФ РМЖ при лучевых исследованиях был выявлен и при патоморфологическом исследовании. Заключение расценивали как ложноотрицательное, если МЦ РМЖ, определяемый при лучевых методах исследования, не был выявлен при патоморфологическом исследовании. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, точность, предсказательная точность положительных и отрицательных результатов. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica. Критерий  $\chi^2$  использовали для оценки статистической достоверности различий диагностических показателей МСГ, цифровой ММГ, УЗИ, а также их комбинаций.

### Результаты

У 410 обследованных больных РМЖ был диагностирован при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала: унифокальная и МФ формы – у 359 женщин, в остальных 51 случаях – МЦ РМЖ. У пациенток с МЦ РМЖ инвазивная протоковая карцинома была диагностирована в 33 случаях, инвазивная протоковая карцинома с обширным внутрипротоковым компонентом – в 5, дольковая карцинома – в 13. При цифровой ММГ МЦ РМЖ был установлен в 28 случаях и пропущен у 23 женщин. Истинно отрицательные результаты получены в 344 случаях, ложноположительные – в остальных 15 случаях.

При МСГ истинно положительные случаи МЦ РМЖ выявлены у 43 пациенток, истинно отрицательные – у 352, ложноотрицательные – у 8, ложноположительные – у 7.

Диагностические показатели цифровой ММГ, МСГ и их комбинации представлены в табл. 1. Чувствительность МСГ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI составила 84,3 % и была значительно выше, чем чувствительность цифровой ММГ ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, МСГ продемонстрировала значительно более высокую специфичность (98 %,  $p = 0,02$ ) и общую точность (96,3 %,  $p = 0,04$ ) при выявлении МЦ РМЖ. Предсказательная точность отрицательных и положительных результатов МСГ составили 86 и 97,8 % соответственно.

При проведении сравнительного анализа диагностических возможностей МСГ и цифровой ММГ было показано, что ложноотрицательные заключения при МСГ (5 наблюдений) наблюдались в тех случаях, когда МЦ РМЖ проявлялся на маммограмме в виде фокуса нарушения архитектоники (рис. 1) или группы микрокальцинатов с нечеткими границами, различной плотности и формы, расположенных вдоль извитых протоков в нескольких сегментах МЖ.

У 2 женщин с ложноотрицательным заключением МСГ в 1 случае дополнительные опухолевые узлы были  $< 10$  мм в диаметре. В 1 наблюдении МЦ РМЖ манифестировал в виде микрокальцинатов ( $> 15$  на  $1 \text{ см}^2$ ). Напротив, ложноположительные результаты МСГ наиболее часто (в 5 случаях) отмечались у женщин с пролиферативными фиброаденомами больших размеров (диаметром  $\geq 30$  мм).

Основной причиной ложноотрицательных заключений ММГ (20 случаев) была высокая плотность тканей МЖ, которая препятствовала эффективной визуализации анатомических изменений, вызванных опухолевыми поражениями (рис. 2).

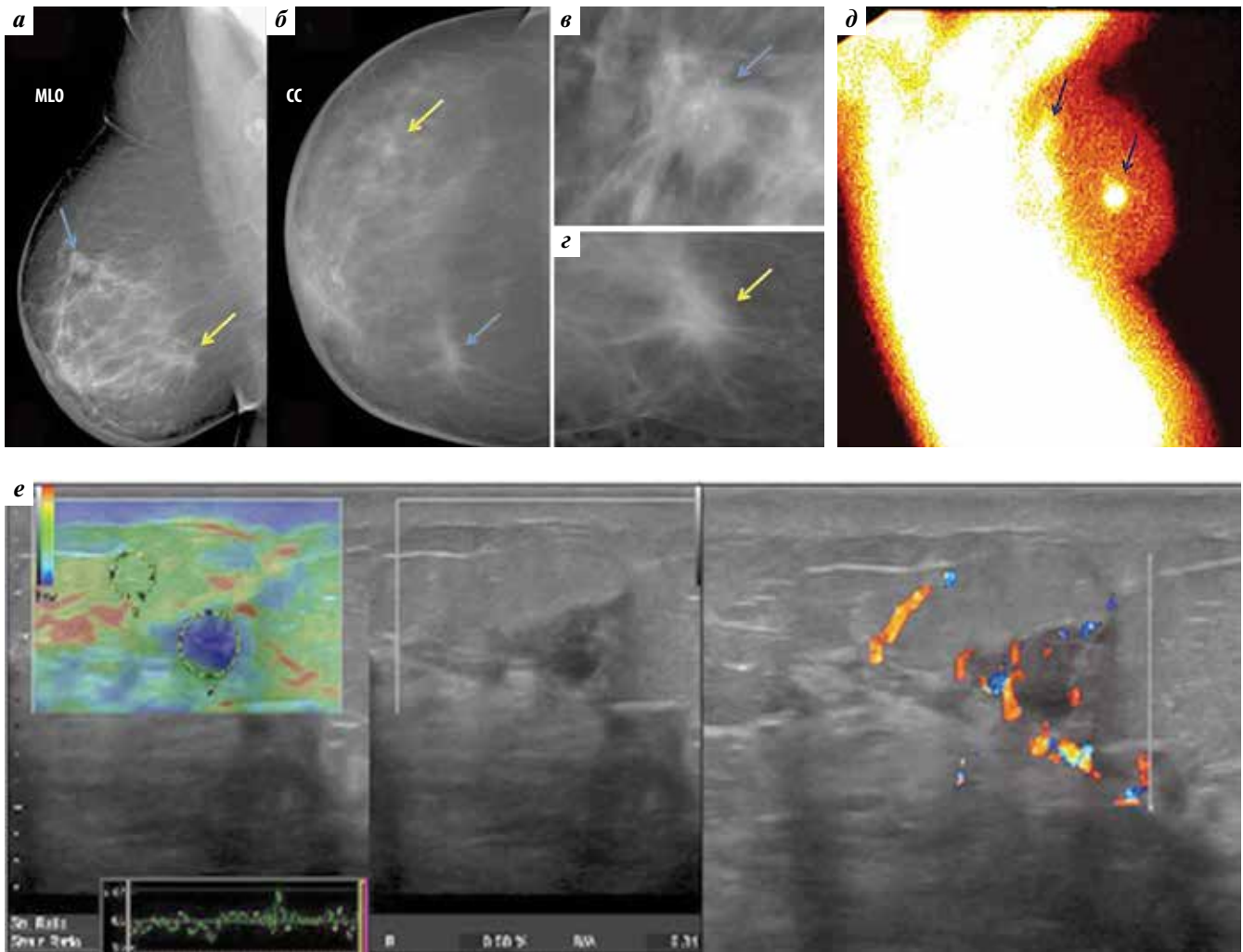
В 2 случаях ложноотрицательные результаты были получены у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией и в 1 случае, когда опухолевые узлы располагались в недоступных анатомических зонах на маммограммах. Участки МЖ, которые могут не визуализироваться

**Таблица 1.** Сравнительный анализ диагностических показателей цифровой маммографии, маммосцинтиграфии, их комбинации и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы

**Table 1.** Comparison of the diagnostic performance of mammography, scintimammography, their combination and ultrasonography in detection of multicentric breast cancer

Исследование Examination	Истинно положительные случаи, n True positive, n	Ложноположительные, n False positive, n	Ложноотрицательные, n False negative, n	Истинно отрицательные, n True negative, n	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Точность, % Accuracy, %	Предсказательная точность положительных результатов, % Positive predictive value, %	Предсказательная точность отрицательных результатов, % Negative predictive value, %
Маммография Mammography	28	15	23	344	54,9	95,8	90,7	65,1	93,7
Маммосцинтиграфия Scintimammography	43	7	8	352	84,3	98,0	96,3	86,0	97,8
Маммография + маммосцинтиграфия Mammography + scintimammography	48	21	3	338	94,1	94,2	94,1	69,6	99,1
Ультразвуковое исследование Ultrasound	23	15	21	260	52,3	94,5	88,7	60,5	92,5





**Рис. 1.** Маммограммы: а – медиолатеральная проекция (MLO), б – краниокаудальная проекция (CC); результаты маммосцинтиграфии (д) и ультразвукового исследования (сонографии) (е) 60-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в CC (б) и MLO (а) проекциях в правой железе на фоне небольшого отека ткани (В-тип плотности молочной железы по ACR) в верхне-внутреннем квадранте (голубая стрелка) выявляется узловое образование с лучистыми контурами, в структуре немногочисленные плеоморфные кальцинаты (в). В нижне-наружном квадранте (желтая стрелка) выявляется фокус нарушения архитектоники ткани размерами 12 × 15 мм с плотным центром и единичными точечными кальцинатами (з). Кожа утолщена на всем протяжении. BI-RADS 5, карцинома правой железы (мультицентричная форма рака молочной железы).

Фрагмент маммосцинтиграммы (д) той же больной в боковой проекции с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом. В правой железе определяются 1 очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата размерами до 20 мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон – 3,0) и 1 очаг гиперфиксации в лимфатических узлах подмышечной области (синие стрелки). Других очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

Сонография (е) той же больной, где при В-режиме, энергетическом картировании и эластографии выявляется 1 солидное образование неоднородной гипозоногенной эхоструктуры за счет микрокальцинатов с последующей акустической тенью, при цветовом доплеровском картировании гиперваскулярное, отмечается ассиметричный кровоток, при соноэластографии картируется 5-м эластотипом, Strain Ratio – 10,29 (пороговое значение 4,0).

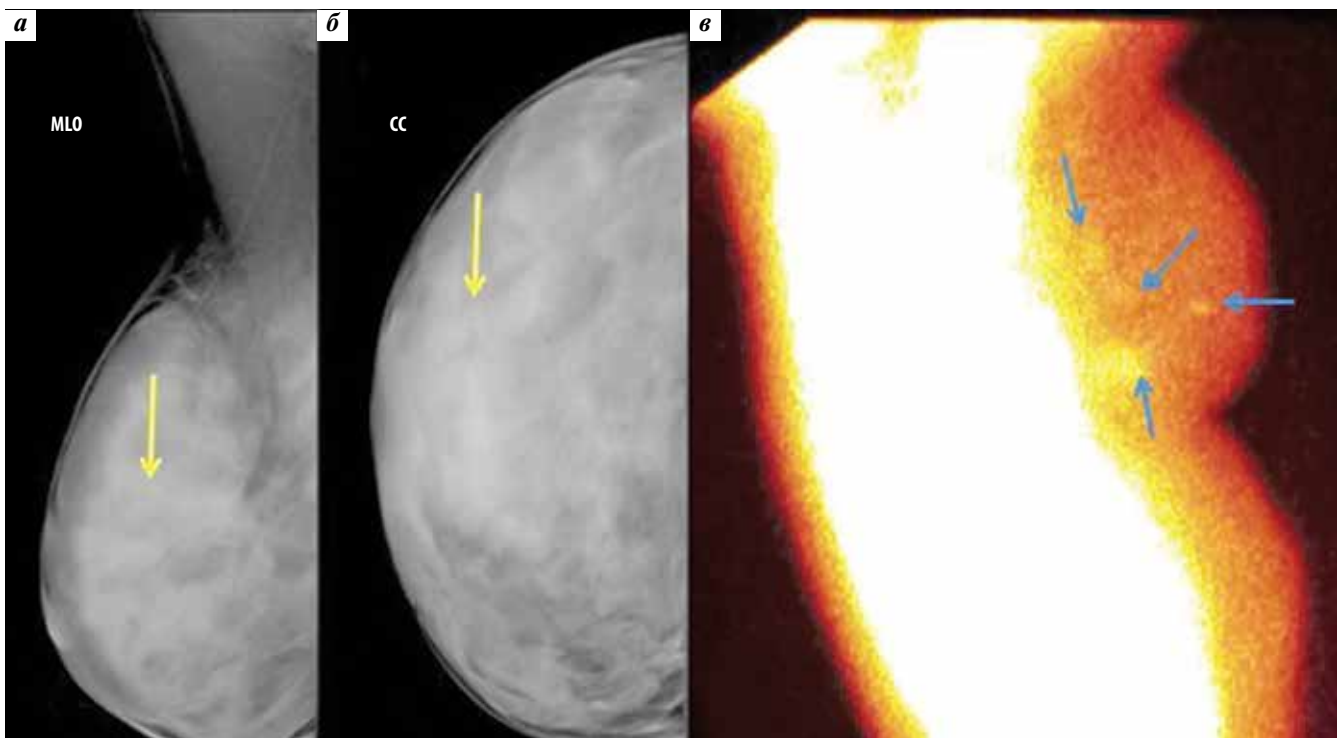
Морфологическая верификация: инвазивный дольковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

**Fig. 1.** Mammograms: а – mediolateral projection (MLO), б – craniocaudally projection (CC); results of scintimammography (д) and ultrasound (е) of a 60-year-old patient with a palpable lesion in the right breast. On mammograms in CC (б) and MLO (а) projections a mass with spiculated margins is detected in the right breast in the background of a tissue edema (B type of breast density in ACR) in the upper inner quadrant (blue arrow), a few pleomorphic calcifications in the structure (в). In the lower outer quadrant (yellow arrow), architectural distortion 12 × 15 mm is revealed with a dense center and single point calcifications (z). The skin is thickened. BI-RADS category 5, carcinoma of the right gland (multicentric form).

Fragment of scintimammogram (д) of the same patient in lateral projection with <sup>99m</sup>Tc-technetrit. One focus of <sup>99m</sup>Tc uptake was identified 20 mm in diameter (focal/background accumulation index – 3.0) in the right breast and in the lymph nodes of the axillary region (blue arrows). There were no other foci of radiopharmaceutical uptake.

Sonography (f) of the same patient in B-mode, color flow mapping and elastography. One solid mass is revealed with a heterogeneous hypoechoic echostructure due to micro calcifications with subsequent acoustic shadow, hypervascular, asymmetric blood flow is noted, of 5 elastotype, Strain Ratio – 10.29 (threshold value 4.0).

The pathological diagnosis was invasive lobular cancer (multicentric growth) with metastases in axillary lymph nodes



**Рис. 2.** Маммограммы: а – медиолатеральная проекция (МЛО), б – краниокаудальная проекция (СС) и маммосцинтиграмма (в) 40-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в МЛО (а) и СС (б) проекциях в правой железе на фоне плотной ткани железы (D-тип плотности молочной железы по АСР) узловых образований не выявлено. В верхненаружном квадранте правой железы выявляется скопление точечных микрокальцинатов (желтые стрелки). Кожа не изменена – BI-RADS 0.

Фрагмент маммосцинтиграммы (в) той же больной в боковой проекции с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом: в правой железе определяются 4 очага патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (голубые стрелки) размерами от 12 до 26 мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон от 2,1 до 4,6) в железе и лимфатических узлах подмышечной области. Других очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

Морфологическая верификация: инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

**Fig. 2.** Mammograms: а – mediolateral projection (MLO), б – craniocaudally projection (CC) and scintimammogram (в) of a 40-year-old patient with a palpable lesion in the right breast. On mammograms in MLO (а) and CC (б) projections in the right breast no mass is detected in the background of dense tissue (D type of breast density in ACR). Point calcifications (yellow arrows) are revealed in upper outer quadrant of the breast. The skin is not changed – BI-RADS category 0.

Fragment of scintimammogram (в) of the same patient in lateral projection with <sup>99m</sup>Tc-technetrit. In the right breast four foci of radiopharmaceutical uptake are determined (blue arrows) with sizes from 12mm to 26mm in diameter (focus/background accumulation index – 2.1 to 4.6) and in axillary lymph nodes. There were no other foci of uptake.

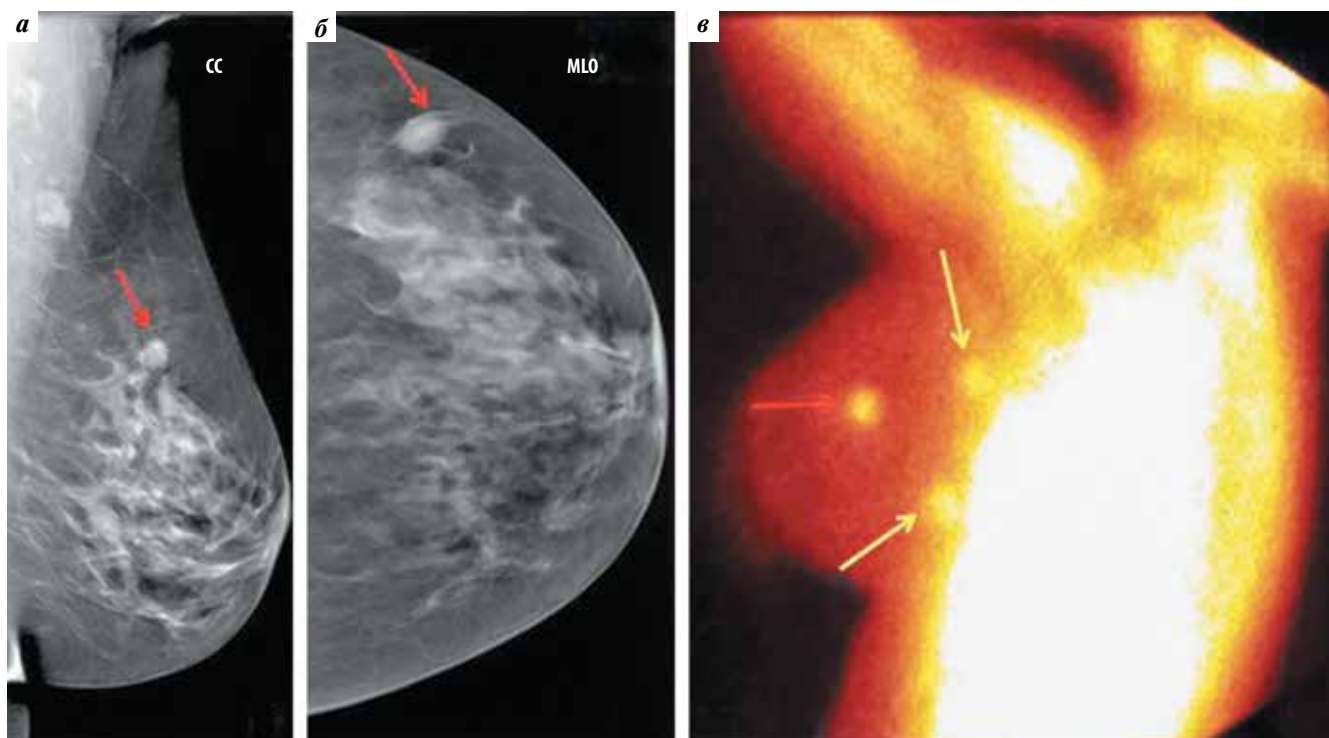
The pathological diagnosis was invasive ductal cancer (multicentric growth) with metastases in axillary lymph nodes

на маммограммах, – ретромаммарные и аксиллярные отделы (рис. 3).

Наиболее частыми причинами ложноположительных заключений при ММГ были дисгормональные гиперпластические заболевания МЖ (10 наблюдений) и фиброзно-кистозные заболевания (5 женщин). Принимая во внимание существенные различия в характере ложноотрицательных и ложноположительных заключений при МСГ и цифровой ММГ, мы предположили, что комбинация этих методов повысит точность обнаружения МЦ РМЖ или, по крайней мере, значительно увеличит чувствительность. Полученные данные показывают, что в случаях, когда МЦ РМЖ был диагностирован у пациенток с МСГ- или ММГ-признаками МЦ РМЖ, число истинно положительных результатов повышалось до 48 случаев при одновременном увеличении числа

ложноположительных заключений до 21 случая. В целом комбинация цифровой ММГ и МСГ характеризовалась значительным увеличением чувствительности при одновременном снижении специфичности (см. табл. 1). Однако следует отметить, что комбинация МСГ и цифровой ММГ не продемонстрировала статистически значимого увеличения чувствительности по сравнению с одной МСГ ( $p = 0,11$ ). Напротив, снижение специфичности и предсказательной точности положительных результатов оказалось статистически значимым:  $p = 0,007$  и  $0,04$  соответственно.

Ультразвуковое исследование было выполнено у 319 из 410 обследованных пациенток. В 23 случаях при УЗИ установлен МЦ РМЖ, в 15 случаях заключения УЗИ оказались ложноположительными, в 21 – ложноотрицательными и в 260 – истинно отрицательными. Чувствительность, специфичность,



**Рис. 3.** Маммограммы: а – медиолатеральная проекция (МЛО), б – краниокаудальная проекция (СС) и маммосцинтиграмма (в) 40-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения левой молочной железы. На маммограммах в МЛО (а) и СС (б) проекциях в левой железе на фоне неоднородно плотной ткани железы (С-тип плотности молочной железы по АСР) в верхненаружном квадранте (красные стрелки) выявляется узловое образование с неровными нечеткими контурами размерами 20 × 18 мм, других узловых образований не выявлено. BI-RADS 5 – узловатая форма карциномы.

Фрагмент маммосцинтиграммы (в) той же больной в боковой проекции с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. В левой железе определяются 3 очага гиперфиксации радиофармпрепарата размерами до 20мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон от 2,1 до 4,6), 2 из которых расположены близко к грудной мышце (желтые стрелки).

Морфологическая верификация: инвазивный неспецифицированный рак (мультицентричный рост)

**Fig. 3.** Mammograms: a – mediolateral projection (MLO), б – craniocaudally projection (CC) and scintimammogram (в) of a 40-year-old patient with a palpable lesion of the left breast. On mammograms in MLO (a) and CC (б) projections in the left breast against the background of heterogeneous dense gland tissue (C type of breast density in ACR) in the upper outer quadrant (red arrows), mass with indistinct margins 20 × 18mm is detected, other masses are not identified. BI-RADS category 5 – nodular form of carcinoma.

Fragment of scintimammogram (в) of the same patient in lateral projection with  $^{99m}\text{Tc}$ -technetrit. Three foci of pathological radiopharmaceutical uptake are determined up to 20mm in the left breast (foci/background accumulation index – 2.1 to 4.6), two of which are located close to the pectoral muscle (yellow arrows).

The pathological diagnosis was invasive non-specific cancer (multicentric growth)

точность, предсказательная точность отрицательных и положительных результатов для УЗИ составили 52,3; 94,5; 88,7; 60,5; 92,5 % соответственно. МСГ значительно ( $p < 0,001$ ) превзошла УЗИ по всем диагностическим показателям.

Как упоминалось выше, МЦ РМЖ чаще всего пропускаться при цифровой ММГ у женщин с высокой рентгеновской плотностью МЖ. Поэтому мы сравнили диагностические показатели цифровой ММГ и МСГ у женщин с нормальной (А, В) и плотной (С, D) тканью МЖ (табл. 2). Установлено, что диагностические показатели при цифровой ММГ и МСГ были сопоставимы у женщин с нормальной плотностью МЖ, но у пациенток с высокой плотностью МСГ была значительно более чувствительной при выявлении МЦ РМЖ.

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте МЦ РМЖ, которая у обследованных нами женщин составила 12,4 %. По данным других авторов [15–17], частота МЦ РМЖ варьирует от 4,4 до 9,5 % и может достигать 21 % [18]. Согласно критериям, использованным в нашем исследовании, МЦ РМЖ определялся тогда, когда опухолевые образования были расположены в различных квадрантах МЖ и/или расстояние между ними превышало 4см. Этот факт может объяснить достаточно высокую частоту выявления МЦ РМЖ в представленной группе больных.

Маммография и УЗИ являются базовыми методами диагностики и стадирования РМЖ. Однако накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что у женщин с небольшими размерами опухоли



**Таблица 2.** Диагностические показатели цифровой маммографии и маммосцинтиграфии в зависимости от рентгеновской плотности ткани молочной железы в диагностике мультицентричного рака молочной железы

**Table 2.** Mammography and scintimammography diagnostic performance in detection of multicentric breast cancer related to mammographic breast density

Исследование Examination	Плотность ткани Breast density	Истинно положительные случаи, n True positive, n	Ложноположительные, n False positive, n	Ложноотрицательные, n False negative, n	Истинно отрицательные, n True negative, n	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Точность, % Accuracy, %	Предсказательная точность поло- жительных результатов, % Positive predictive value, %	Предсказательная точность отри- цательных результатов, % Negative predictive value, %
Маммография Mammography	Нормальная Normal	27	10	18	243	60,0	96,0	90,6	72,9	93,1
	Высокая Dense	1	5	5	101	16,7	95,3	91,1	16,7	95,3
Маммосцинти- графия Scintimammography	Нормальная Normal	38	5	7	248	84,4	98,0	95,9	88,4	97,3
	Высокая Dense	5	2	1	104	83,3	98,1	97,3	71,4	99,0
Маммография + маммосцинти- графия Mammography + scintimammography	Нормальная Normal	43	18	2	235	95,5	92,9	93,3	70,5	99,1
	Высокая Dense	6	3	0	103	100	97,2	97,3	66,7	100

и/или высокой плотностью ткани МЖ чувствительность цифровой ММГ и УЗИ при диагностике РМЖ снижается до 61–67 % [10]. Имеются указания на то, что применение дополнительных методов (МРТ, позитронно-эмиссионная томография, МСГ) позволяет повысить эффективность выявления раннего РМЖ, а также его МФ/МЦ форм [19].

Важность использования МСГ для обнаружения МФ и МЦ РМЖ была показана в работе J.В. Swikla и соавт. [20], которые провели сравнительный анализ результатов МСГ, цифровой ММГ с данными последующего патоморфологического исследования МЖ, удаленной при мастэктомии, у 353 первичных больных РМЖ. Авторы обнаружили, что чувствительность МСГ (52 %) при выявлении МФ/МЦ РМЖ была выше по сравнению с комбинацией ММГ и УЗИ (22 %). В нашем исследовании у 51 женщины с патоморфологически установленным МЦ РМЖ МСГ позволила выявить МЦ характер опухолевого процесса в 43 случаях со специфичностью 98 %. В целом чувствительность МСГ значительно превосходила таковую цифровой ММГ (54,9 %) и УЗИ (52,3 %). Многообещающие результаты были получены у женщин с плотной тканью МЖ. В этой группе для МСГ чувствительность

и специфичность составили 83,3 и 98,1 % соответственно, в то время как для цифровой ММГ – всего 16,7 и 95,3 %. Этот результат не является неожиданным, так как в проведенном ранее исследовании нами была отмечена более высокая чувствительность МСГ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI по сравнению с цифровой ММГ и УЗИ при выявлении раннего РМЖ у женщин с высокой рентгеновской плотностью МЖ.

На протяжении длительного времени возможности МСГ при диагностике новообразований МЖ диаметром до 10 мм оценивались как скромные [4, 6]. В связи с этим попытки применения МСГ для обнаружения МЦ РМЖ были немногочисленны. Полученные нами результаты указывают на то, что стандартизация протокола МСГ, применение достаточных (740 МБк) доз туморотропного радиофармпрепарата обеспечивают высокую эффективность метода. Значительное расстояние между опухолевыми очагами (>4 см) при МЦ РМЖ также способствует повышению информативности МСГ при визуализации каждого опухолевого образования. Следует отметить, что у части больных (36 %), вошедших в исследование, выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение, и это позволяет предположить возможность



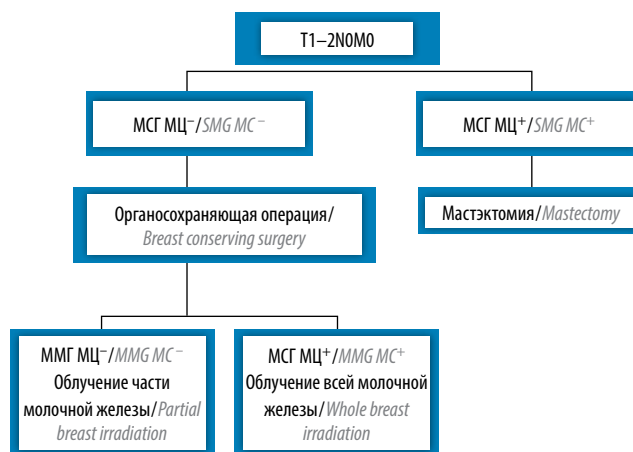
недооценки частоты ложноотрицательных заключений МСГ, цифровой ММГ и УЗИ.

Особого внимания заслуживает тот факт, что с точки зрения развития технологии у МСГ имеются очевидные перспективы, связанные с появлением специализированных МСГ-гамма-камер с новым поколением СЗТ-детекторов высокого разрешения, адаптированных к геометрии МЖ. Основным преимуществом этих методов визуализации МЦ РМЖ является возможность обнаружения злокачественных новообразований МЖ размером  $\leq 4$  мм с пространственным разрешением, которое варьирует от 4,4 до 6 мм [21–23]. Неудивительно, что чувствительность так называемых технологий молекулярной визуализации РМЖ превысила 90 % [22, 24] и стала сопоставимой с таковой МРТ. В то же время специфичность молекулярной диагностики РМЖ достигает 80–85 % [23], что значительно превышает возможности МРТ, специфичность которой варьирует в пределах 60–70 % [10]. Систематический обзор 19 исследований, посвященный изучению информативности МРТ у 2610 больных РМЖ, показал, что с помощью МРТ дополнительные очаговые образования МЖ были выявлены в 16 % случаев, но в представленном анализе отмечалась очень высокая частота ложноположительных заключений (33 %). С другой стороны, С. Edwards и соавт. [25] отметили, что среди 218 женщин, которым выполнялась МСГ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (препарат, аналогичный  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилу), тактика лечения была изменена в 11,9 % случаев – вместо органосохраняющей операции выполнялась мастэктомия. Интересно, что авторы не указывают на случаи гипердиагностики, когда степень распространенности РМЖ была завышена по данным радионуклидного исследования. В литературе имеются и другие публикации, которые указывают на то, что молекулярная визуализация РМЖ на специализированных МСГ-гамма-камерах позволяет выявить МЦ/МФ РМЖ у 18–22 % обследованных пациенток при частоте ложноположительных заключений, не превышающей 7–10 % [8]. В частности, Т. Even-Sapir и соавт. [19] сообщают, что в группе больных локализованным РМЖ ( $n = 61$ ), у которых после завершения стандартного обследования с помощью УЗИ и ММГ планировалось выполнение органосохраняющего хирургического лечения, проведение дополнительного исследования с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI позволило обнаружить дополнительные опухолевые образования МЖ в 25 % случаев. Данные радионуклидного исследования МЖ изменили первичную тактику лечения в 15 % случаев.

Полученные нами результаты подтвердили высокую специфичность (98 %) и общую точность (96,3 %) МСГ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в диагностике МЦ РМЖ даже тогда, когда исследование выполнялось на стандартных эмиссионных томографах. Дополнительно было установлено, что при совместном проведении МСГ и цифровой ММГ чувствительность диагностики МЦ РМЖ

достигает 94,1 %. К сожалению, низкая предсказательная точность положительных заключений (69,6 %) данной комбинации методов ставит под сомнение целесообразность ее применения в качестве инструмента планирования хирургического лечения, но позволяет рекомендовать ее при отборе пациенток для парциального ускоренного облучения ложа удаленной опухоли после органосохраняющего лечения (рис. 4).

Во-первых, следует отметить, что исследование носит ретроспективный характер, что увеличивает риск возникновения систематических ошибок при статистическом анализе данных. Кроме того, как уже указывалось выше, значительному числу женщин (12,4 %) было проведено органосохраняющее хирургическое лечение. По этой причине возможна недооценка истинной частоты МЦ РМЖ у обследованных нами пациенток. Кроме того, на принятие решений об оптимальном объеме хирургического лечения оказывали существенное влияние результаты цифровой ММГ, УЗИ и МСГ, что может повлиять на точность оценки информативности каждого указанного метода. Из-за ретроспективного характера исследования у 91 из 410 (22 %) пациенток мы не смогли определить результаты УЗИ. Это может поставить под сомнение точность сравнения диагностических возможностей МСГ и УЗИ. Напротив, МСГ и цифровая ММГ использовались в качестве



**Рис. 4.** Диаграмма, характеризующая мультимодальный подход (применение маммографии и маммосцинтиграфии) при планировании лечения больных раком молочной железы T1–2N0M0. МСГ МЦ<sup>-</sup> – отсутствуют маммосцинтиграфические признаки мультицентричного рака молочной железы, МСГ МЦ<sup>+</sup> – присутствуют маммосцинтиграфические признаки мультицентричного рака молочной железы, ММГ МЦ<sup>-</sup> – отсутствуют маммографические признаки мультицентричного рака молочной железы, ММГ МЦ<sup>+</sup> – присутствуют маммографические признаки мультицентричного рака молочной железы

**Fig. 4.** Flow-chart that shows role of use of scintimammography and mammography for therapy planning in patients with T1–2N0M0 breast cancer. SMG MC<sup>-</sup> – scintimammography without signs of multicentric breast cancer, SMG MC<sup>+</sup> – scintimammography demonstrated signs of multicentric breast cancer, MMG MC<sup>-</sup> – mammography without signs of multicentric breast cancer, MMG MC<sup>+</sup> – mammography demonstrated signs of multicentric breast cancer

обязательных методов при стадировании всех больных РМЖ. Следует учитывать, что в ретроспективных исследованиях на характер диагностических заключений может оказывать влияние дополнительная информация о результатах других диагностических исследований. Мы попытались преодолеть это ограничение путем слепого повторного анализа данных МСГ и цифровой ММГ. Именно эти данные использовались при проведении сравнительного анализа.

### Заключение

Маммосцинтиграфия с отечественным опухолевым радиофармпрепаратом <sup>99m</sup>Tc-технетрил является эффективным методом диагностики МЦ РМЖ: ее чувствительность, специфичность и общая точность составляют 84,3; 98 и 96,3 % соответственно.

Сравнительный анализ возможностей МСГ, цифровой ММГ и УЗИ в диагностике МЦ РМЖ

указывает на достоверные преимущества МСГ в связи с ее более высокой чувствительностью: 84,3; 54,9; 52,3 % соответственно.

У женщин с плотной тканью МЖ чувствительность МСГ превосходит таковую цифровой ММГ почти в 5 раз (83,3 % против 16,7 %) при сопоставимых показателях специфичности (98,1 и 95,3 %).

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности позволяет рассматривать МСГ в качестве эффективного метода отбора больных для органосохраняющего хирургического лечения РМЖ.

Совместное использование МСГ и цифровой ММГ обеспечивает высокую чувствительностью (94,1 %) при выявлении МЦ РМЖ, что позволяет рекомендовать применение данной диагностической комбинации при отборе пациенток для частичного ускоренного облучения ложа удаленной опухоли МЖ после органосохраняющего лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R. et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol* 2012;23(4):876–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr326.
2. Chung A.P., Huynh K., Kidner T. et al. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2012;215(1):137–46. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.006.
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики. *Вопросы онкологии* 2011;57(5):622–6. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F. et al. Role of scintimammography and ultrasound in diagnosis of early (less than 10 mm) breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2011;57:622–6. (In Russ.)].
4. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-MIBI при выявлении минимального рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):274–80. [Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI in detection of minimal breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;63(2):274–80. (In Russ.)].
5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью <sup>99m</sup>Tc-технетрила. *Вопросы онкологии* 2012;58(6):768–72. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Interpretation of breast imaging with <sup>99m</sup>Tc-MIBI by semiquantitative lesion characterization. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2012;58(6):768–72. (In Russ.)].
6. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. *Маммосцинтиграфия. Библиотека практического радиолога. М., Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда», 2014. 32 с. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Standardized methods for radionuclide diagnostics. Scintimammography. Practical Radiologist Library. Moscow, Zelenograd: "NTC Amplituda" LLC, 2014. 32 p. (In Russ.)].*
7. Криворотко П.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы. *Вопросы онкологии* 2013;59(1):59–64. [Krivorotko P.V. Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy in multicentric breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2013;59(1):59–64. (In Russ.)].
8. Berg W.A., Gutierrez L., NessAiver M.S. et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830–49.
9. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Маммография и маммосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(6):876–81. [Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Mammography and mammoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;63(6):876–81. (In Russ.)].
10. Bitencourt A.G., Pereira N.P., França L.K. et al. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol* 2015;88:20150458. DOI: 10.1259/bjr.20150458.
11. Zhang Y., Ren H. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2017;13(5):862–8. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_678\_17.
12. Houssami N., Ciatto S., Macaskill P. et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248–58.
13. Phi X.A., Tagliafico A., Houssami N. et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):380. DOI: 10.1186/s12885-018-4263-3.
14. Sickles E.A., D'Orsi C.J., Bassett L.W. et al. *ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston: American College of Radiology, 2013.*
15. Ataseven B., Lederer B., Blohmer J.U. et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1118–27. DOI: 10.1245/s10434-014-4122-7.

16. Vera-Badillo F.E., Napoleone M., Ocana A. et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(2):235–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3018-3.
17. Lynch S.P., Lei X., Hsu L. et al. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist* 2013;18(11):1167–73. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0167.
18. Spanu A., Chessa F., Battista Meloni G. et al. Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(2):133–43. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2108.
19. Even-Sapir T., Golan O., Menes T. et al. Breast imaging utilizing dedicated gamma camera and <sup>99m</sup>Tc-MIBI: experience at the Tel Aviv Medical Center and review of the literature breast imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;46:286–93. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.01.001.
20. Cwikla J.B., Buscombe J.R., Holloway B. et al. Can scintimammography with <sup>99m</sup>Tc-MIBI identify multifocal and multicentric primary breast cancer? *Nucl Med Commun* 2001;22(12):1287–93.
21. Rhodes D.J., Hruska C.B., Connors A.L. et al. Journal club: molecular breast imaging at reduced radiation dose for supplemental screening in mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(2):241–51. DOI: 10.2214/AJR.14.13357.
22. Spanu A., Sanna D., Chessa F. et al. The clinical impact of breast scintigraphy acquired with a breast specific  $\gamma$ -camera (BSGC) in the diagnosis of breast cancer: incremental value versus mammography. *Int J Oncol* 2012;41(2):483–9. DOI: 10.3892/ijo.2012.1495.
23. Hruska C.B. Molecular breast imaging for screening in dense breasts: state of the art and future directions. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(2):275–83. DOI: 10.2214/AJR.16.17131.
24. Tadwalkar R.V., Rapelyea J.A., Torrente J. et al. Breast-specific gamma imaging as an adjunct modality for the diagnosis of invasive breast cancer with correlation to tumour size and grade. *Br J Radiol* 2012;85(1014):e212–6. DOI: 10.1259/bjr/34392802.
25. Edwards C., Williams S., McSwain A.P. et al. Breast-specific gamma imaging influences surgical management in patients with breast cancer. *Breast J* 2013;19(5):512–9. DOI: 10.1111/tbj.12147.

**Вклад авторов**

А.В. Чёрная: разработка дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи;  
 П.И. Крживицкий: получение данных маммосцинтиграфии, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 Е.А. Бусько: получение данных ультразвукового исследования, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;  
 П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, сбор данных;  
 А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования;  
 Н.С. Попова: получение данных маммосцинтиграфии, анализ полученных данных;  
 В.В. Данилов: обзор публикаций по теме статьи;  
 С.Н. Новиков: написание текста рукописи;  
 В.Ф. Семиглазов, С.В. Канаев: разработка дизайна исследования, консультативная помощь.

**Authors' contributions**

A.V. Chernaya: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;  
 P.I. Krzhivitskiy: obtaining scintimammography data, analysis of the obtained data, article writing;  
 E.A. Busko: obtaining ultrasound data, analysis of the obtained data, developing the research design;  
 P.V. Krivorotko: developing the research design, obtaining data for analysis;  
 A.S. Artemyeva: obtaining and analysis of pathomorphological data;  
 N.S. Popova: obtaining scintimammography data, analysis of the obtained data;  
 V.V. Danilov: reviewing of publications of the article's theme;  
 S.N. Novikov: article writing;  
 V.F. Semiglazov, S.V. Kanaev: developing the research design, advisory assistance.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.В. Чёрная/A.V. Chernaya: <http://orcid.org/0000-0002-7975-3165>  
 П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivitskiy: <http://orcid.org/0000-0002-6864-6348>  
 Е.А. Бусько/E.A. Busko: <http://orcid.org/0000-0002-0940-6491>  
 П.В. Криворотко/P.V. Krivorotko: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>  
 А.С. Артемьева/A.S. Artemyeva: <http://orcid.org/0000-0002-2948-397X>  
 Н.С. Попова/N.S. Popova: <http://orcid.org/0000-0002-3130-3624>  
 В.В. Данилов/V.V. Danilov: <http://orcid.org/0000-0002-9902-9414>  
 В.Ф. Семиглазов/V.F. Semiglazov: <http://orcid.org/0000-0003-0077-9619>  
 С.Н. Новиков/S.N. Novikov: <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>  
 С.В. Канаев/S.V. Kanaev: <http://orcid.org/0000-0002-1753-7926>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 04.11.2019. **Принята к публикации:** 14.12.2019.  
**Article submitted:** 04.11.2019. **Accepted for publication:** 14.12.2019.