

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-92-101

УДК: 618.19-006.6-073.584

Для цитирования: Павлов М.В., Пегов С.А., Орлова А.Г., Голубятников Г.Ю., Шкалова Л.В., Малинина П.А., Рыхтик П.И., Турчин И.В., Масленникова А.В. Возможности оптической диффузионной спектроскопии в диагностике рака молочной железы (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-92-101.

For citation: Pavlov M.V., Pegov S.A., Orlova A.G., Golubyatnikov G.Yu., Shkalova L.V., Malinina P.A., Ryhtik P.I., Turchin I.V., Maslennikova A.V. The role of diffuse optical spectroscopy in the diagnosis of breast cancer (case report). Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-92-101.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ ДИФФУЗИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**М.В. Павлов^{1,4}, С.А. Пегов², А.Г. Орлова³, Г.Ю. Голубятников³, Л.В. Шкалова¹,
П.А. Малинина⁴, П.И. Рыхтик¹, И.В. Турчин³, А.В. Масленникова⁴**

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, г. Нижний Новгород, Россия¹
Россия, г. Нижний Новгород, 603001, Нижне-Волжская набережная, 2.

E-mail: pavlov.med88@gmail.com¹

ООО «Центр лучевой диагностики «Тонус Премиум», г. Нижний Новгород, Россия²
Россия, г. Нижний Новгород, 603000, ул. Большая Покровская, 62²

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики
Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия³

Россия, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-120, ул. Ульянова, 46³

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
г. Нижний Новгород, Россия⁴

Россия, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1⁴

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из ведущих проблем клинической онкологии. Обще-принятыми методами диагностики РМЖ являются рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование, которые имеют существенные ограничения при отсутствии «классических» визуальных симптомов рака в ткани молочной железы. В сложных клинических ситуациях для дифференциальной диагностики РМЖ применяются такие методы, как МРТ и ПЭТ. В течение последних 20 лет возможности уточняющей диагностики РМЖ расширились благодаря внедрению в клиническую практику оптических методов, основанных на различиях оптических свойств нормальных и патологических тканей. Использование различных длин волн зондирующего излучения позволяет детектировать различные тканевые составляющие в зависимости от их спектра поглощения. Использование оптических методов позволяет получить косвенную информацию об оксигенации, кровенаполнении, доставке и потреблении кислорода в ткани молочной железы, а также об изменении ее рассеивающих свойств. В представленном клиническом случае метод оптической диффузионной спектроскопии (ОДС) позволил выявить существенные изменения оптических свойств образования молочной железы, не имеющего никаких «классических» визуальных симптомов рака. У пациентки заболевание проявилось увеличением аксиллярных лимфоузлов. После выполнения core-биопсии лимфатического узла при гистологическом исследовании был выявлен метастаз рака молочной железы. При этом в молочных железах по стандартным методам исследования (цифровая рентгеновская маммография, УЗИ) данных за наличие злокачественной опухоли не было. Однако методом ОДС в небольшом участке ткани молочной железы слева были выявлены изменения коэффициентов поглощения и рассеяния, характерные для злокачественной опухоли. По данным УЗИ и рентгеновской маммографии этот участок соответствовал доброкачественным изменениям. После пункции образования под ультразвуковым контролем цитологически были обнаружены раковые клетки. Таким образом, метод ОДС позволил выявить изменения, присущие злокачественной опухоли, в случае образования, не имеющего признаков малигнизации при использовании рутинных методов диагностики.

Ключевые слова: рак молочной железы, ранняя диагностика, ультразвуковая диагностика, рентгеновская маммография, оптические методы диагностики, оптическая диффузионная спектроскопия, кислородный статус опухоли, оптические свойства опухоли.

THE ROLE OF DIFFUSE OPTICAL SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER (CASE REPORT)

**M.V. Pavlov^{1,4}, S.A. Pegov², A.G. Orlova³, G.Yu. Golubyatnikov³, L.V. Shkalova¹,
P.A. Malinina⁴, P.I. Rykhtik¹, I.V. Turchin³, A.V. Maslennikova⁴**

Volga Region Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia¹
2, Lower Volga Embankment, 603001-Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: pavlov.med88@gmail.com¹
LLC «Center of Radiology» Tonus Premium», Nizhny Novgorod, Russia²
62, Pokrovskaya Street, 603000-Nizhny Novgorod, Russia²
Institute of Applied Physics RAS, Nizhny Novgorod, Russia³
46, Ul'yanov Street, 603950-Nizhny Novgorod, Russia⁴
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia⁴
10/1, Minina Square, 603950-Nizhny Novgorod, Russia⁴

Abstract

Breast cancer (BC) is one of the most common malignancies and the leading cause of cancer-related death in women worldwide. Currently, mammography and ultrasound are the methods most commonly used for the detection of BC, but these methods have significant limitations in the absence of "classic" visual symptoms of cancer in the breast tissue. In the complicated clinical situations, such methods as magnetic resonance imaging and positron emission tomography are used for the differential diagnosis of breast cancer. Over the past 20 years, the BC imaging capabilities have expanded due to the introduction of optical methods into clinical practice. These methods are based on differences in the optical properties between normal and pathological breast tissues. Optical imaging provides the ability to obtain indirect information about oxygenation, blood supply, delivery and consumption of oxygen in the breast tissue, as well as changes in its scattering properties. We present a clinical case of a woman with enlarged axillary lymph nodes. After the core biopsy of the lymph node, histological examination revealed breast cancer metastasis. The standard imaging modalities, such as digital mammography and ultrasound, did not show the evidence of breast cancer. However, the use of diffuse optical spectroscopy (DOS) allowed the detection of changes in the absorption and scattering coefficients in a small part of the breast tissue characteristic of a malignant tumor. Ultrasound and mammography images of this site of the breast demonstrated the features of benign lesion. After ultrasound-guided biopsy, cytological examination revealed cancer cells. Thus, the method of DOS allowed identification of changes characteristic to malignant tumor that was not detected by routine imaging modalities.

Key words: breast cancer, early detection, ultrasound investigation, X-ray mammography, optical methods of diagnostics, diffuse optical spectroscopy, tumor oxygen status, optical properties of the tumor.

Введение

В России рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость РМЖ в настоящий момент составляет 20,9 % от общей онкологической заболеваемости женского населения в стране, а темпы ее роста в год равны 2–3 % в России и 1–2 % в мире [1]. Диагностика рака молочной железы в настоящее время в большинстве случаев не представляет значительных трудностей; «золотым стандартом» является маммография, чувствительность и специфичность которой колеблется от 62,9–89,1 % (у женщин с высокой плотностью молочных желез) до 87,0–96,9 % (у женщин с большим содержанием жировой ткани в молочных железах) [2–4]. У молодых женщин в возрасте до 35 лет широко используется ультра-

звуковое исследование, которое способно отличить более плотную ткань опухоли от окружающей нормальной ткани [4]. Получившая широкое распространение в последнее время соноэластография позволяет в режиме реального времени сравнивать эхо-сигнал, получаемый от участка ткани при нагрузке (мягкое давление, осуществляемое стандартным ультразвуковым датчиком) и без неё, и оценивать таким образом механические свойства, отличающиеся в нормальных и опухолевых тканях [5]. Общеизвестным и труднопреодолимым недостатком всех типов ультразвуковых исследований является оператор-зависимость метода.

Однако данные методы имеют существенные ограничения при отсутствии «классических» симптомов рака в ткани молочной железы, в случае очень небольшого размера новообразования или

при поиске первичной опухоли при выявлении диссеминированного опухолевого процесса. В этой ситуации для постановки диагноза используются современные методы визуализации. Одним из таких методов является МРТ. Наиболее часто для обследования молочных желез используются высокопольные МР-томографы, позволяющие дифференцировать доброкачественные и злокачественные поражения с чувствительностью 94 % и специфичностью 65 %, оценить размер и локализацию любого патологического образования более 5 мм в диаметре [5–7]. Существенными недостатками МРТ являются невысокая специфичность, дороговизна и дефицит специалистов, имеющих соответствующую квалификацию для оценки состояния ткани молочной железы [6, 8].

Еще одним методом, позволяющим дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В зависимости от стадии чувствительность метода при первичном выявлении рака молочной железы составляет 48–96 %, специфичность – 73–100 % [9]. Возможности ПЭТ в диагностике РМЖ зависят от размеров патологического очага, и в силу относительно низкой разрешающей способности метода результаты исследования опухолей размером менее 10 мм часто являются ложноотрицательными.

В течение последних 20 лет возможности уточняющей диагностики рака молочной железы расширились благодаря внедрению в клиническую практику оптических методов, обладающих высокой молекулярной чувствительностью, основанных на различиях оптических свойств нормальных и патологических тканей [10–12]. Использование различных длин волн зондирующего излучения позволяет детектировать различные тканевые составляющие в зависимости от их спектра поглощения. Основными хромофорами в красном и ближнем инфракрасном диапазоне длин волн являются окси- (HbO_2) и дезоксигемоглобин (Hb), вода и липиды, которые значительно отличаются друг от друга по спектрам поглощения [13]. Исследование их концентрации позволяет получить косвенную информацию об оксигенации, кровенаполнении, доставке и потреблении кислорода (по соотношению концентраций окси- и дезоксигемоглобина), а также об изменении рассеивающих свойств ткани [14]. Перечисленные свойства могут существенно отличаться в нормальных и опухолевых тканях.

Оптическая диффузионная спектроскопия (ОДС) более 15 лет используется как метод, позволяющий уточнить биологические свойства и прежде всего кислородный статус новообразований молочной железы [10–12], а также их изменения под влиянием лечебных воздействий [15–19].

В статье представлен клинический опыт уточняющей диагностики рака молочной

железы с помощью оптической диффузионной спектроскопии.

Пациентка В., 1952 г.р., обратилась в ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России в октябре 2017 г. с жалобами на увеличение аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон.

За неделю до обращения обнаружила болезненное уплотнение в левой подмышечной области, которое с течением времени уменьшилось; несколько дней спустя обнаружила аналогичное, менее отчетливое, уплотнение справа. В начале заболевания уплотнения были очень болезненными, принимала анальгин. Повышение температуры тела отрицает. Наследственный анамнез по раку молочной железы не отягощен. Менархе в 14 лет, менопауза с 40 лет.

При осмотре молочные железы симметричные. Кожа физиологической окраски. Сосково-ареоларные комплексы не изменены. Выделений из сосков нет. В молочных железах очаговых изменений при пальпации нет. С обеих сторон в зоне Зоргисуса, более отчетливо слева, пальпируются увеличенные до 3 см плотные малоподвижные малоболезненные лимфатические узлы. Надключичные и подключичные лимфатические узлы не пальпируются.

Рентгеновская маммография (рис. 1) выполнена на цифровом маммографе SIEMENS INSPIRATION (Siemens, Germany): кожа и подкожная клетчатка нормальной толщины, обычной прозрачности для рентгеновского излучения, симметричны. Соски симметричны, не деформированы, без втяжения. Структурный рисунок симметричен. Развитие стромальных и железистых структур соответствует возрасту: фиброзно-жировая инволюция с нерезковыраженным фиброзом стромы (ACR тип A). На этом фоне справа узловых образований, участков атипичной перестройки структуры, скопленений микрокальцинатов не выявлено. Слева в средней трети нижнего внутреннего квадранта визуализируется изоденсное объемное образование округлой формы с ровным четким контуром, размером 8×7мм. С обеих сторон визуализируются тени многочисленных лимфатических узлов размером от 10 мм до 36 мм, преимущественно жирового строения с «подчеркнутым» корковым слоем; слева определяются единичные гиперденные лимфатические узлы с потерей дифференцировки на мозговой и корковый слою. Заключение: Единичная протоковая киста левой молочной железы. Измененные аксиллярные лимфатические узлы слева (лимфопролиферативное заболевание?). Категория BI-RADS слева 3. BI-RADS справа 1.

УЗИ молочной железы и периферических лимфоузлов проводилось на цифровом сканере MEDISON ACCUVIX V20 (Samsung, Korea) мультимодальным линейным датчиком 8–13 МГц (рис. 2): в молочных железах фиброзно-жировая инволю-

ция. Слева на 8 часах условного циферблата, в 7 см от соска лоцируется гипоехогенное образование овальной формы с ровным четким контуром, размером 6×3,4×5,2 мм. В режиме энергетического доплеровского картирования пери- или интранодулярный кровоток не регистрируется. В аксиллярной области с обеих сторон лоцируются множественные увеличенные лимфоузлы, размером до 36 мм, с резко утолщенным корковым слоем и наличием выраженного интранодулярного кровотока. Заключение: объемное образование левой молочной железы (дифференциальный диагноз между фибroadеномой и кистой с густым содержимым). Больше данных за метастазы в аксиллярные лимфоузлы справа и слева. Категория BI-RADS справа 1, слева 3.

Под ультразвуковым контролем была выполнена core-биопсия аксиллярного лимфоузла слева. Гистологически был подтвержден метастаз рака молочной железы, трипл-негативный иммунофенотип (рецепторы эстрогена 0 баллов, рецепторы прогестерона 0 баллов, Her2neu отрицательный, индекс пролиферации 80 %).

Таким образом, у пациентки были выявлены метастазы РМЖ в подмышечные лимфатические узлы. Хотя при использовании рутинных методов исследования было обнаружено образование левой молочной железы, убедительных данных за его злокачественный характер не получено. Для получения дополнительной информации о биологических свойствах образования левой молочной железы была выполнена оптическая диффузионная спектроскопия. Исследование выполняли на установке для оптической диффузионной спектроскопии, созданной в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород, Россия) [20]. Источниками излучения в установке служат лазеры видимого

и ближнего ИК-диапазона с длинами волн 684 нм (близкой к максимуму поглощения HНb), 850 нм (близкой к максимуму поглощения HbO₂) и 794 нм – длина волны, на которой коэффициенты поглощения окси- и дезоксигемоглобина совпадают. Для разделения показателей поглощения и рассеяния применяется высокочастотная амплитудная модуляция (140 МГц). В установке используется синхронное пошаговое сканирование в конфигурации «на просвет» с использованием источников и детектора, расположенных с противоположных сторон исследуемого объекта с шагом 1 мм. В каждой позиции производится считывание данных от всех трех источников.

Первым этапом исследования было получение ОДС-изображений непосредственно в процессе сканирования. На них отображались амплитуда и фаза прошедшего через исследуемую ткань излучения на 3 длинах волн. Локальное изменение соответствующих показателей свидетельствовало о наличии оптической неоднородности в исследуемой зоне. На втором этапе путем численной обработки полученных изображений воссоздавали картину распределения коэффициента поглощения и транспортного коэффициента рассеяния (μ_s). Конечным этапом было восстановление двумерного распределения концентраций окси- и дезоксигемоглобина и уровня сатурации крови (StO₂). Уровень насыщения крови кислородом определяли как $StO_2 = [HbO_2] / [HНb + HbO_2] \times 100\%$ [21]. Полученные данные были использованы для восстановления распределения концентраций общего, окси- и дезоксигемоглобина для ткани молочной железы в зоне опухоли.

В ткани молочной железы наблюдались равномерное распределение и стабильная концентрация общего, окси- и дезоксигемоглобина, а также

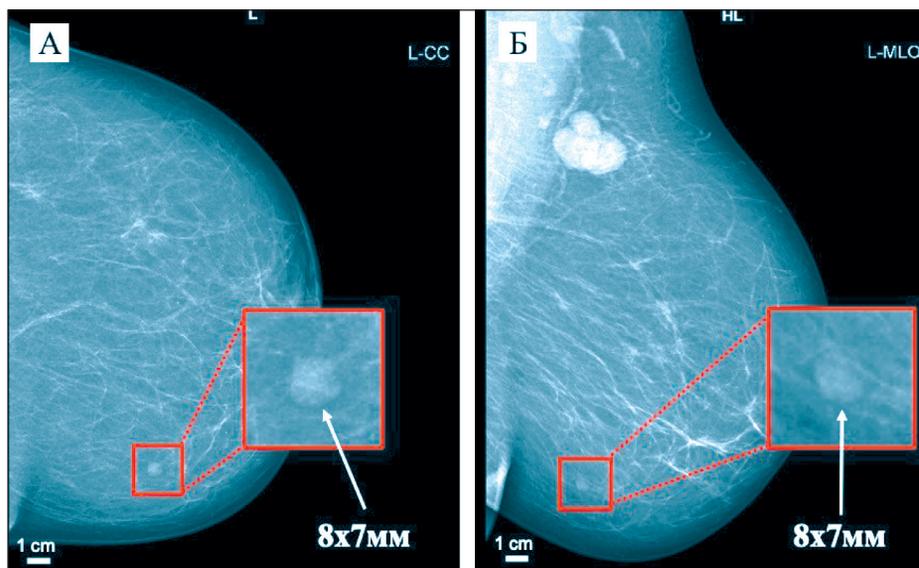


Рис. 1. Пациентка В. Цифровая рентгеновская маммография (левая молочная железа): А – прямая проекция, Б – боковая косая проекция

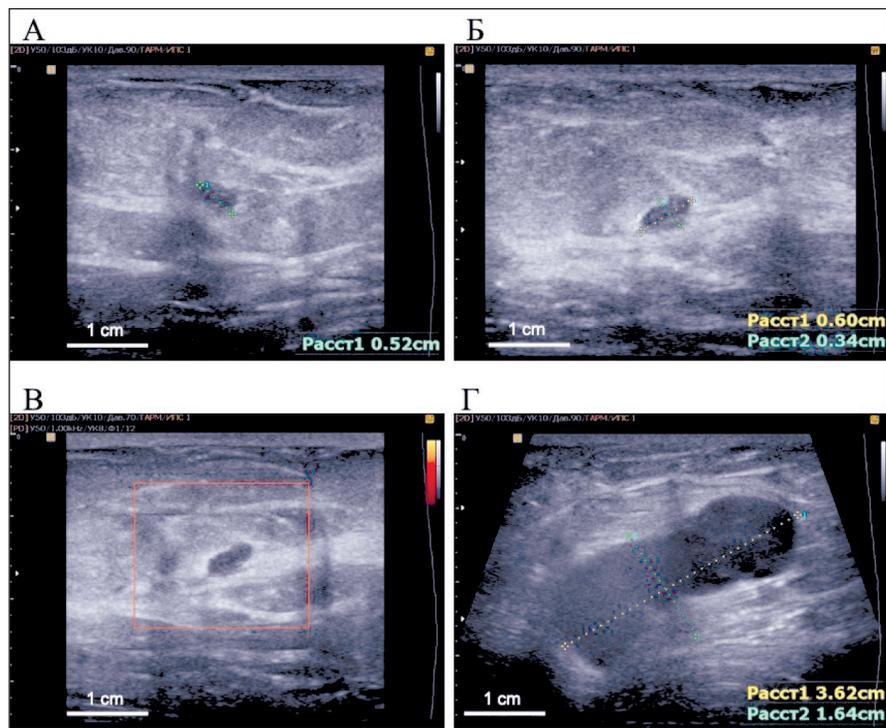


Рис. 2. Пациентка В.
УЗИ молочных желез:
А – объемное образование молочной железы; В-режим (аксиальная плоскость); Б – объемное образование молочной железы, В-режим (сагиттальная плоскость); В – объемное образование молочной железы, режим энергетического доплеровского картирования; Г – аксиллярный лимфоузел, В-режим

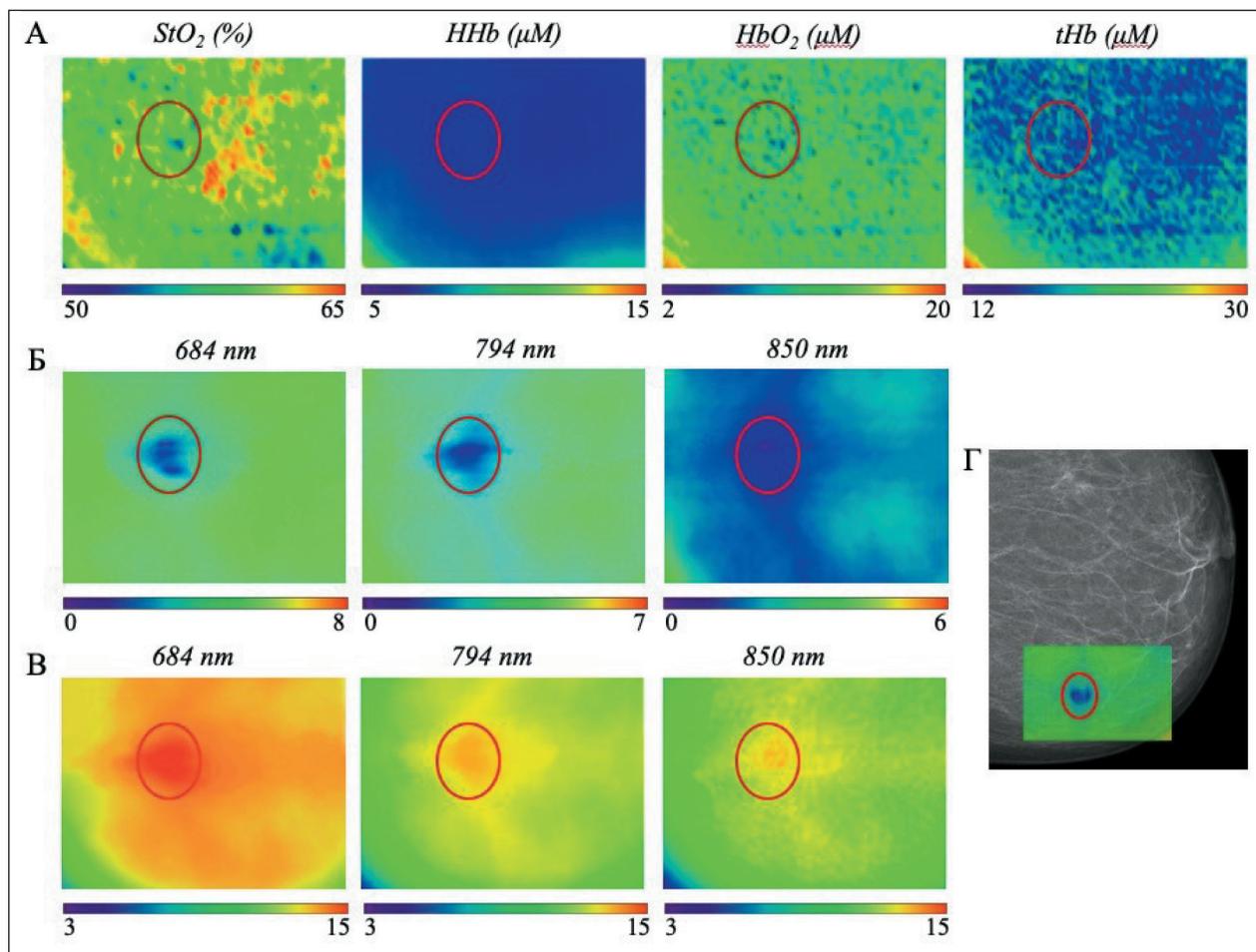


Рис. 3. Результаты ОДС-исследования молочной железы пациентки В. (красным овалом отмечена область опухоли):
А – двумерное распределение уровня насыщения крови кислородом (StO_2), дезокси- (HHb), окси- (HbO_2) и общего (tHb) гемоглобина. Размер ОДС-изображения 60×50 мм; Б – амплитуда сигнала, усл. ед.; В – распределение транспортного коэффициента рассеяния (μ_s), cm^{-1} ; Г – совмещенные маммография и ОДС-изображение

равномерное насыщение крови кислородом (рис. 3А). В области новообразования на всех длинах волн фиксировались снижение амплитуды сигнала (рис. 3Б) и повышение транспортного коэффициента рассеяния (рис. 3В).

Под ультразвуковым контролем иглой 21G была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли нижне-внутреннего квадранта левой молочной железы. При цитологическом исследовании были обнаружены клетки рака (рис. 4).

Таким образом, метод оптической диффузионной спектроскопии позволил выявить изменения, присущие злокачественной опухоли, в случае «безобидного» с виду образования, не имеющего признаков малигнизации при использовании рутинных методов диагностики.

Для сравнения приводим данные обследования пациентки с гистологически подтвержденной фибroadеномой правой молочной железы.

Пациентка Н., 1958 г.р., обратилась в ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России в январе 2018 г. для плановой рентгеновской маммографии. Жалоб у пациентки со стороны молочных желез не было. Наследственный анамнез по раку молочной железы не отягощен. Менархе в 13 лет, менопауза с 46 лет.

При осмотре молочные железы симметричные. Кожа физиологической окраски. Сосково-ареоларные комплексы не изменены. Выделений из сосков нет. В молочных железах очаговых изменений при пальпации нет. Аксиллярные, надключичные и подключичные лимфатические узлы не увеличены.

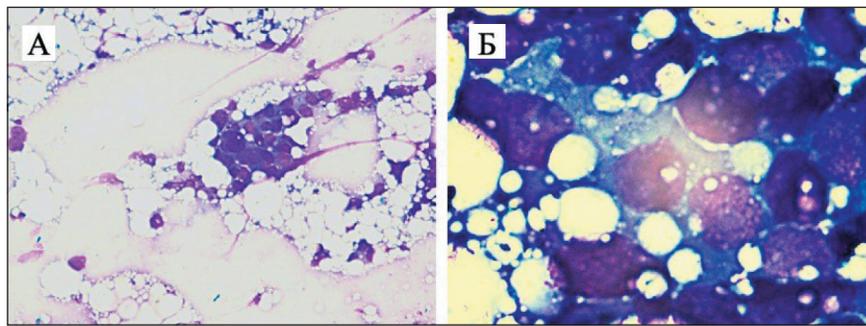


Рис. 4. Пациентка В. Микрофото. Цитологическое исследование, окраска по Романовскому: А – $\times 20$; Б – $\times 100$

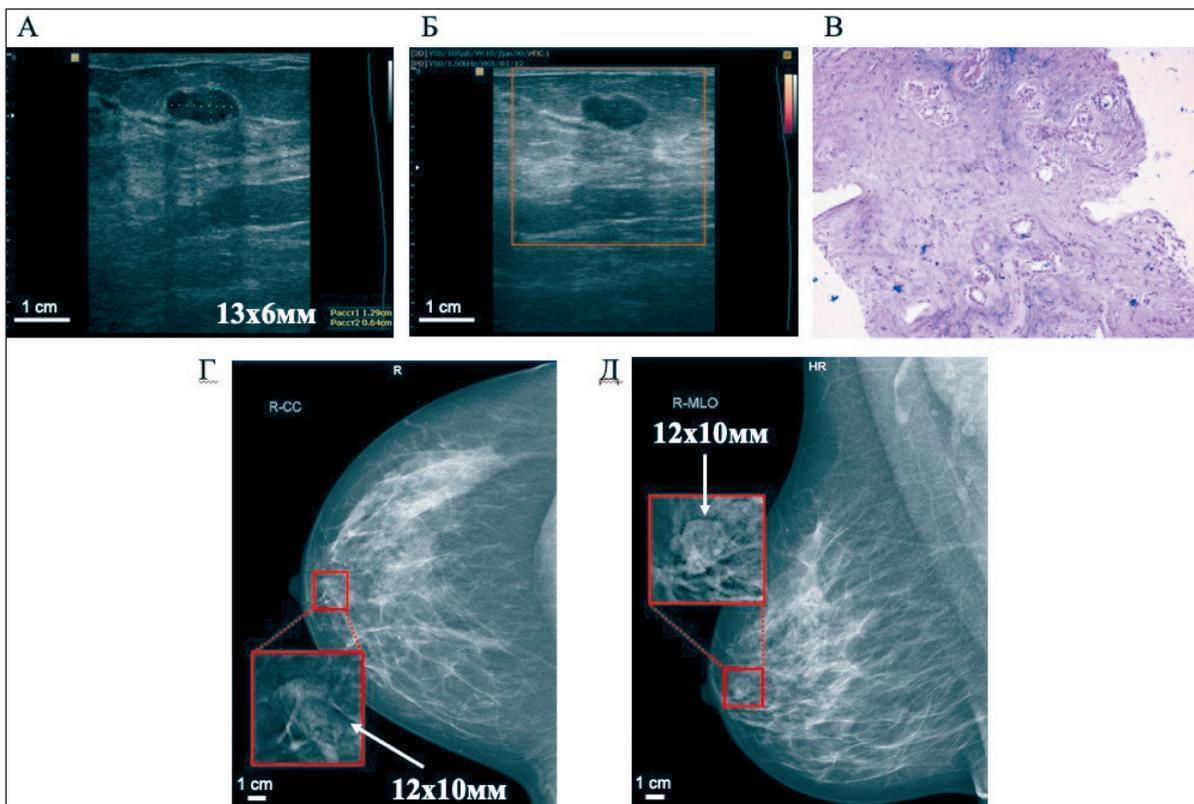


Рис. 5. Пациентка Н. Фибroadенома:

А – ультразвуковое изображение, В-режим; Б – ультразвуковое изображение, режим энергетического доплеровского картирования; В – гистологический образец после core-биопсии (окраска гематоксилин-эозин, $\times 50$); Г – цифровая рентгеновская маммография (прямая проекция); Д – цифровая рентгеновская маммография (боковая косая проекция)

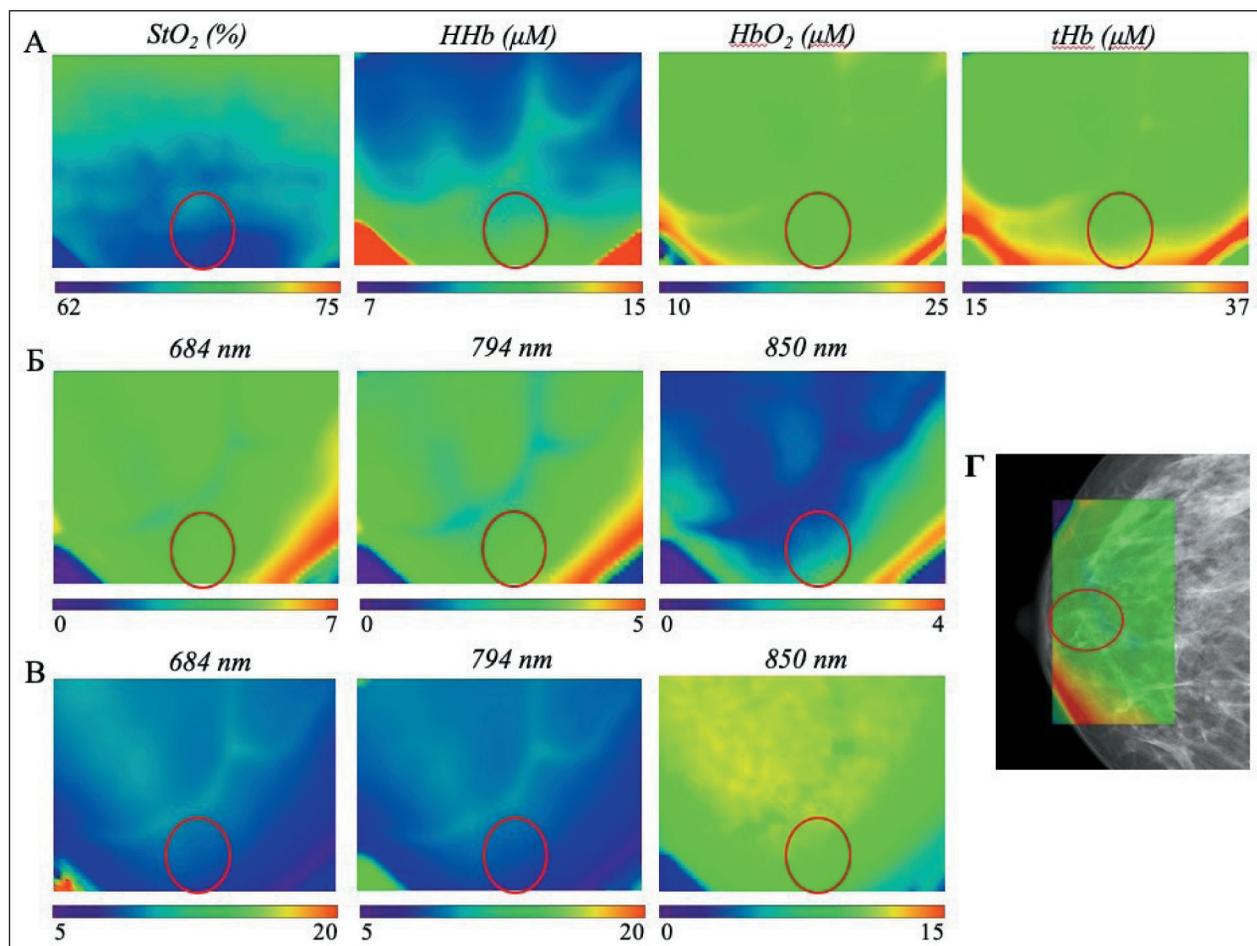


Рис. 6. Результаты ОДС-исследования пациентки Н. (красным овалом отмечена область опухоли): А – двумерное распределение уровня насыщения крови кислородом (StO_2), дезокси- (HHb), окси- (HbO_2) и общего (tHb) гемоглобина. Размер ОДС-изображения 60×50 мм; Б – амплитуда сигнала, усл. ед.; В – распределение транспортного коэффициента рассеяния (μ_s), cm^{-1} ; Г – совмещенные маммография и ОДС-изображение

Рентгеновская маммография выполнена на цифровом маммографе SIEMENS INSPIRATION (Siemens, Germany) (рис. 5Г, Д): в центральном квадранте правой молочной железы определяется изоденное объемное образование овальной формы с ровным четким контуром, размером 12×10 мм. Заключение: фиброаденома? киста? правой молочной железы. Категория BI-RADS справа 3.

УЗИ молочных желез и периферических лимфоузлов проводилось на цифровом сканере MEDISON ACCUVIX V20 (Samsung, Korea) мультичастотным линейным датчиком 813 МГц (рис. 5А, Б): в правой молочной железе ретроареоларно определяется гипохогенное образование овальной формы с неровным четким контуром, размером $12,9 \times 6,4 \times 7,1$ мм. В режиме энергетического доплеровского картирования интранодулярный кровоток не регистрируется. Заключение: эхоскопически больше данных за фиброаденому правой молочной железы. Категория BI-RADS справа 3.

Таким образом, по данным УЗИ и рентгеновской маммографии объемное образование имело схожие характеристики с новообразованием у

предыдущей пациентки. Выполнена core-биопсия под ультразвуковым контролем. Гистологически подтверждена интраканаликулярная фиброаденома (рис. 5В).

Пациентке проведено исследование правой молочной железы методом оптической диффузионной спектроскопии, по его данным в области новообразования не выявлено неоднородности амплитуды сигнала излучения на всех трех длинах волн (рис. 6Б). Изменений концентрации общего, окси- и дезоксигемоглобина выявлено не было (рис. 6А), как и изменения транспортного коэффициента рассеяния в соответствующей зоне.

Обсуждение

Возможности оптической диффузионной спектроскопии как метода дифференциальной диагностики очаговых образований молочной железы изучаются в течение последних 15 лет. Основным признаком, позволяющим отличить доброкачественные и злокачественные новообразования, является различие оптических свойств (поглощения и рассеяния) инвазивного рака и до-

брокачественных опухолей [10, 11, 22–24]. Другим важным симптомом является снижение уровня оксигенации опухоли, так как гипоксия является одной из характерных черт злокачественных новообразований [12].

В представленном случае ОДС-исследование позволило выявить существенные изменения оптических свойств небольшого образования молочной железы, не имеющего «классических» визуальных симптомов рака. Основным признаком, характеризующим опухоль, было снижение амплитуды прошедшего сквозь ткань молочной железы излучения, что соответствует данным Q. Zhu et al. [22]. Подобные изменения могут быть вызваны как увеличением поглощения излучения биологическими тканями за счет локального повышения концентрации соответствующих хромофоров, так и увеличением рассеяния излучения за счет повышения концентрации элементов, обладающих сильными рассеивающими свойствами. В биологических тканях к ним относятся митохондрии, ядра, структурные элементы соединительной ткани (коллагеновые и эластиновые волокна) [11, 25]. Существуют данные, что коэффициент рассеяния для РМЖ может быть в 2 раза выше, чем для доброкачественных новообразований [26]. В нашем случае источником локального снижения амплитуды сигнала стало существенное изменение рассеивающих свойств злокачественной опухоли молочной железы, отличающейся от нормальной ткани высоким содержанием клеточных элементов,

что повлекло снижение амплитуды сигнала. В поддержку этого предположения говорит также и повышение транспортного коэффициента рассеяния (μ_s) (рис. 3В). ОДС-исследование не выявило отличий поглощающих свойств новообразования по сравнению с окружающими тканями. Соответственно, не отличалось содержание компонентов, характеризующих поглощение (окси- и дезоксигемоглобина), как и изменений уровня оксигенации опухоли по сравнению с нормальной тканью молочной железы (рис. 3А).

При ОДС-исследовании фиброаденомы, имеющей сходные рентгенологические и ультразвуковые проявления, также не было выявлено различий в содержании основных хромофоров между очаговым образованием молочной железы и окружающими тканями. В отличие от злокачественной опухоли, кроме отсутствия изменений в содержании хромофоров, не было выявлено и изменений коэффициентов рассеяния. Можно предположить, что это связано с меньшим количеством рассеивающих элементов, прежде всего клеточных ядер, в ткани образования. Приведенный клинический случай иллюстрирует многообразие проявлений рака молочной железы при использовании различных методов визуализации, диагностическую ценность стандартных инструментальных исследований и возможность применения метаболических методов для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями в наиболее сложных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 10. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 10. (in Russian)].
2. Carney P.A., Miglioretti D.L., Yankaskas B.C., Kerlikowske K., Rosenberg R., Rutter C.M., Geller B.M., Abraham L.A., Taplin S.H., Dignan M., Cutter G., Ballard-Barbash R. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 168–175. doi: 10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00008.
3. Комарова Л.Е. Роль и место скрининговой маммографии в диагностике рака in situ. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3: 20–23. [Komarova L.Ye. Screening mammography in the diagnosis of cancer in situ. Tumors of female reproductive system. 2008; 3: 20–23. (in Russian)].
4. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы (клинические наблюдения, эндокринологические, биохимические и молекулярно-биологические методы исследования). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005; 139(5): 556. [Kushlinsky N.E., Portnoy S.M., Laktionov K.P. Breast cancer (clinical observations, endocrinological, biochemical and molecular-biological research methods). Bulletin of experimental biology and medicine. 2005; 139(5): 556. (in Russian)].
5. Popiel M., Mróz-Klimas D., Kasprzak R., Furmanek M. Mammary carcinoma current diagnostic methods and symptomatology in imaging studies. *Pol J Radiol.* 2012 Oct; 77(4): 35–44.
6. Серебрякова С.В., Труфанов Г.Е., Юхно Е.А. Магнитно-резонансная семиотика рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 3–4: 20–25. [Serebryakova S.V., Trufanov G.E., Yukhno E.A. Magnetic resonance semiotics of breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2009; 3–4: 20–25. (in Russian)].
7. Popiel T.J., Kibil W., Herman-Sucharska L., Urbanik A. The use of magnetic resonance mammography in women at increased risk for developing breast cancer. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2013 Mar; 8(1): 55–62. doi: 10.5114/wiitm.2011.31534.
8. Тамкович С.Н., Войццкий В.Е., Лактионов П.П. Современные методы диагностики рака молочной железы. Биомедицинская химия. 2014; 60(2): 141–160. [Tamkovich S.N., Voytsitskiy V.E., Laktionov P.P. Modern approach of breast cancer diagnostics. *Biochemistry.* 2014; 60(2): 141–160. (in Russian)].
9. Warning K., Hildebrandt M.G., Kristensen B., Ewertz M. Utility of 18FDG-PET/CT in breast cancer diagnostics – a systematic review. *Dan Med Bull.* 2011; 58(7): A4289.
10. Cerussi A., Shah N., Hsiang D., Durkin A., Butler J., Tromberg B.J. In vivo absorption, scattering, and physiologic properties of 58 malignant breast tumors determined by broadband diffuse optical spectroscopy. *J Biomed Optics.* 2006; 11(4): 044005. doi: 10.1117/1.2337546.
11. Zhu Q., Huang M., Chen N., Zarfos K., Jagjivan B., Kane M., Hedge P., Kurtzman S.H. Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases. *Neoplasia.* 2003 Sep-Oct; 5(5): 379–88. doi: 10.1016/s1476-5586(03)80040-4.
12. Масленникова А.В., Голубятников Г.Ю., Орлова А.Г., Плеханов В.И., Артифкесова А.А., Шахова Н.М., Каменский В.А., Турчин И.В. Неинвазивный оптический метод оценки кислородного статуса новообразований молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010; 1: 5–10. [Maslennikova A.V., Golubyatnikov G.Yu., Orlova A.G., Plekhanov V.I., Artifeksova A.A., Shakhova N.M., Kamenskiy V.A., Turchin I.V. Non-invasive optical method for evaluating the oxygen status in breast neoplasms. Tumors of female reproductive system. 2010; 1: 5–10. (in Russian)].
13. Турчин И.В. Методы оптической биомедицинской визуализации: от субклеточных структур до тканей и органов. Успехи физических наук. 2016; 186(5): 550–567. [Turchin I.V. Methods of biomedical optical imaging: From subcellular structures to tissues and organs. *Physics-Uspekh.* 2016; 186(5): 550–567. (in Russian)].
14. McBride T.O., Pogue B.W., Poplack S., Soho S., Wells W.A., Jiang S., Osterberg U.L., Paulsen K.D. Multispectral near-infrared tomography: a case study in compensating for water and lipid content in hemoglobin imaging of the breast. *J Biomed Opt.* 2002; 7(1): 72–9. doi: 10.1117/1.1428290.

15. Tromberg B.J., Zhang Z., Leproux A., O'Sullivan T.D., Cerussi A.E., Carpenter P.M., Mehta R.S., Roblyer D., Yang W., Paulsen K.D., Pogue B.W., Jiang S., Kaufman P.A., Yodh A.G., Chung S.H., Schnall M., Snyder B.S., Hylton N., Boas D.A., Carp S.A., Isakoff S.J., Mankoff D. Predicting Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: ACRIN 6691 Trial of Diffuse Optical Spectroscopic Imaging (DOSI). *Cancer research*. 2016; 76(20): 5933–5944. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0346.

16. Cerussi A.E., Tanamai V.W., Hsiang D., Butler J., Mehta R.S., Tromberg B.J. Diffuse optical spectroscopic imaging correlates with final pathological response in breast cancer neoadjuvant chemotherapy. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011 Nov 28; 369(1955): 4512–30. doi: 10.1098/rsta.2011.0279.

17. Jiang S., Pogue B.W., Kaufman P.A., Gui J., Jermyn M., Frazee T.E., Poplack S.P., DiFlorio-Alexander R., Wells W.A., Paulsen K.D. Predicting breast tumor response to neoadjuvant chemotherapy with diffuse optical spectroscopic tomography prior to treatment. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1; 20(23): 6006–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1415.

18. Anderson P.G., Kalli S., Sassaroli A., Krishnamurthy N., Makim S.S., Graham R.A., Fantini S. Optical mammography in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: individual clinical response index. *Acad Radiol*. 2017 Oct; 24(10): 1240–1255. doi: 10.1016/j.acra.2017.03.020.

19. Pavlov M.V., Kalganova T.I., Lyubimtseva Y.S., Plekhanov V.I., Golubyatnikov G.Y., Ilyinskaya O.Y., Orlova A.G., Subochev P.V., Safonov D.V., Shakhova N.M., Maslennikova A.V. Multimodal approach in assessment of the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J Biomed Opt*. 2018 May; 23(9): 1–11. doi: 10.1117/1.JBO.23.9.091410.

20. Orlova A.G., Turchin I.V., Plekhanov V.I., Shakhova N.M., Fiks I.I., Kleshnin M.I., Konuchenko N.Yu., Kamensky V.A. Frequency-domain

diffuse optical tomography with single source-detector pair for breast cancer detection. *Laser Phys Lett*. 2008; 5(4): 321–327. doi:10.1002/lapl.200710131.

21. Durduran T., Choe R., Baker W.B., Yodh A.G. Diffuse optics for tissue monitoring and tomography. *Rep Prog Phys*. 2010; 73(7): 076701. doi: 10.1088/0034-4885/73/7/076701.

22. Zhu Q., Cronin E.B., Currier A.A., Vine H.S., Huang M., Chen N., Xu C. Benign versus malignant breast masses: optical differentiation with US-guided optical imaging reconstruction. *Radiology*. 2005; 237(1): 57–66. doi:10.1148/radiol.2371041236.

23. Kukreti S., Cerussi A.E., Tanamai W., Hsiang D., Tromberg B.J., Gratton E. Characterization of metabolic differences between benign and malignant tumors: high-spectral-resolution diffuse optical spectroscopy. *Radiology*. 2010 Jan; 254(1): 277–84. doi: 10.1148/radiol.09082134.

24. Choe R., Konecky S.D., Corlu A., Lee K., Durduran T., Busch D.R., Pathak S., Czerniecki B.J., Tchou J., Fraker D.L., Demichele A., Chance B., Arridge S.R., Schweiger M., Culver J.P., Schnall M.D., Putt M.E., Rosen M.A., Yodh A.G. Differentiation of benign and malignant breast tumors by in vivo three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography. *J Biomed Optics*. 2009; 14(2): 024020. doi:10.1117/1.3103325.

25. Симоненко Г.В., Тучин В.В. Оптические свойства биологических тканей. Саратов, 2007. 4. [Simonenko G.V., Tuchin V.V. Optical properties of biological tissues. Saratov; 2007. 4. (in Russian)].

26. Thomsen S., Tatman D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence optical diagnosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1998; 838: 171–193. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08197.x.

Поступила/Received 18.01.19
Принята в печать/Accepted 13.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлов Михаил Викторович, врач ультразвуковой диагностики, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 5342-3978. Author ID (Scopus): 57193805010.

Пегов Сергей Анатольевич, онколог-маммолог, ООО «Центр лучевой диагностики «Тонус Премиум» (г. Нижний Новгород, Россия).

Орлова Анна Геннадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН) (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 5422-4737. Researcher ID (WOS): E-3994-2014. Author ID (Scopus): 9842778700.

Голубятников Герман Юрьевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН) (г. Нижний Новгород, Россия).

Шкалова Любовь Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9706-5739. AuthorID (РИНЦ): 608369.

Малинина Полина Александровна, студент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

Рыхтик Павел Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород, Россия). Author ID (Scopus): 55164736000.

Турчин Илья Викторович, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН) (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 1868-5352. Researcher ID (WOS): E-3863-2014. Author ID (Scopus): 7004203632. ORCID: 0000-0002-8471-7361.

Масленикова Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 7511-8393. Researcher ID (WOS): S-2734-2016. Author ID (Scopus): 9841297600. ORCID: 0000-0003-0434-4372.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке РФФИ, грант 18-42-520041 «Комплексная оценка ответа рака молочной железы на цитостатическое воздействие на основе информации об оптических и механических свойствах опухоли».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail V. Pavlov, MD, Ultrasound doctor, Volga Region Medical Center (Nizhny Novgorod, Russia). Author ID (Scopus): 57193805010.

Sergey A. Pegov, MD, oncologist-mammologist, LLC «Center of Radiology» Tonus Premium» (Nizhny Novgorod, Russia).

Anna G. Orlova, PhD, Senior Researcher, Institute of Applied Physics RAS (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): E-3994-2014. Author ID (Scopus): 9842778700.

German Y. Golubyatnikov, PhD, Senior Researcher Institute of Applied Physics RAS (Nizhny Novgorod, Russia).

Lyubov V. Shkalova, PhD, Head of the Pathology Department Volga Region Medical Center (Nizhny Novgorod, Russia).

Polina A. Malinina, Student, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia).

Pavel I. Rykhtik, PhD, Head of Radiation Diagnosis Department Volga Region Medical Center (Nizhny Novgorod, Russia). Author ID (Scopus): 55164736000.

Илья В. Турчин, PhD, Head of Laboratory Institute of Applied Physics RAS (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): E-3863-2014. Author ID (Scopus): 7004203632. ORCID: 0000-0002-8471-7361.

Anna V. Maslennikova, MD, DSc, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). Researcher ID (WOS): S-2734-2016. Author ID (Scopus): 9841297600. ORCID: 0000-0003-0434-4372.

Funding

RFBR grant 18-42-520041 «The complex assessment of the response of breast cancer to cytostatic effects based on information about the optical and mechanical properties of the tumor».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.