

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44

Цитирование: Ковалева Е. В., Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Лепэдату П. И., Гудилина Е. А. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):37-44

Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому

Е. В. Ковалева¹, Т. Ю. Данзанова¹, Г. Т. Синюкова¹, П. И. Лепэдату¹, Е. А. Гудилина¹, И. В. Колядина², П. А. Зейналова¹, А. А. Семенова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: В статье на основе двух клинических примеров оцениваются возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике метастатических и лимфопрлиферативных изменений лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. В мультипараметрическое ультразвуковое исследование входит В-режим, режимы цветового и энергетического доплеровского картирования, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ). Стандартизация и воспроизводимость данных ультразвуковых методик позволит объективизировать исследование, получая конкретные показатели скорости сдвиговой волны в зонах интереса и специфические признаки контрастного усиления, что можно будет использовать в качестве важного дифференциально-диагностического инструмента в онкологии.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, лимфома, ультразвуковое исследование с контрастированием, эластография

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) – одновременно или последовательно диагностируемые опухоли, развивающиеся в пределах одного органа или в разных органах независимо друг от друга. К множественным злокачественным опухолям относят случаи выявления злокачественных опухолей, различающихся по гистологическому строению, или случаи, когда одна опухоль не является метастазом другой.

Частота ПМЗО, по данным разных авторов, существенно варьирует. В России доля ПМЗО среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2010 г. составила 2,8%, а в 2000 г. – 1,9% [1]. Таким образом, за 10 лет был отмечен отчетливый рост числа больных с ПМЗО. Тем не менее эти цифры не отражают истинного состояния проблемы в связи с недостаточно полным обследованием больных в неспециализированных медицинских учреждениях, трудностью дифференциальной диагностики ПМЗО с метастазами первичной опухоли, а также низкой частотой выполнения биопсий для морфологической верификации выявленных опухолевых изменений [2]. Кроме того, увеличение числа случаев ПМЗО отмечено у пациентов, у которых лечение первичной опухоли включало лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ) [3–6]. Так, в исследование Ж. Корсо

(G. Corso) с соавторами [7] было включено 21 527 женщин, перенесших комбинированное лечение рака молочной железы, из которых у 4,1% впоследствии были выявлены метастатические злокачественные опухоли других локализаций.

Дифференциальная диагностика поражения лимфоузлов при раке молочной железы и лимфопрлиферативных заболеваниях с использованием лучевых методов затруднена. «Золотым» стандартом в выявлении истинных причин изменений лимфатических узлов является биопсия опухоли с целью морфологической оценки ее гистогенеза и определения биологических характеристик опухоли. Именно инвазивные методы диагностики позволяют получить ценный материал для подтверждения факта прогрессирования рака молочной железы в лимфоузлах, оценить гетерогенность опухоли и исключить наличие ПМЗО [8, 9]. Однако современные возможности ультразвуковой диагностики вносят весомый вклад в вопросы дифференциальной диагностики вторичных опухолевых изменений и первично-множественных неоплазий, что представляет большой научный и практический интерес.

Наиболее перспективным методом ультразвуковой диагностики для дифференциальной диагностики опухолевых изменений лимфатических узлов может стать мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ), которое

включает в себя В-режим, режимы цветового и энергетического доплеровского картирования, компрессионную эластографию, эластографию сдвиговой волной и ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Ультразвуковое исследование в В-режиме оценивает такие характеристики лимфатических узлов, как форма, эхогенность, размеры и границы с окружающими тканями. При использовании режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) можно визуализировать сосудистые структуры в нормальных и реактивных лимфатических узлах, преимущественно в области ворот. При злокачественном поражении лимфатических узлов, в том числе и при лимфопролиферативных заболеваниях, отмечается усиление кровотока в периферической части в виде диффузного повышения васкуляризации либо единичных дефектных сосудистых структур. Несмотря на это, все же затруднена оценка мелких лимфатических узлов, что не позволяет повысить чувствительность УЗИ. Эластография представляет собой метод дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров, а эластометрия – это метод измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани (количественный анализ жесткостных свойств тканей) [10].

В настоящее время для оценки жесткости лимфатических узлов используется система качественной оценки результатов компрессионной эластографии лимфатических узлов, разработанная М. Фурукавой (M. Furukawa) и соавторами в 2007 г. [11], согласно которой выделяют четыре степени жесткости узлов:

- первый тип (мягкие), характеризуется преобладанием зеленого окрашивания с включениями красного и синего цвета – эластографические признаки неоднородности лимфатического узла с преобладанием мягко-эластического компонента;
- второй тип (умеренно мягкие), характеризуется неоднородностью цветовой палитры окрашивания оттенками синего, зеленого и красного цветов – эластографические признаки неоднородности лимфатического узла с преобладанием жесткого компонента по периферии;
- третий тип (умеренно жесткие), характеризуется преобладанием интенсивного синего окрашивания с включениями зеленых оттенков цвета – эластографические признаки жестко-неоднородной структуры лимфатического узла во всем объеме;
- четвертый тип (жесткие), характеризуется интенсивным синим окрашиванием более 90% объема лимфатического узла – эластографические признаки жесткой структуры лимфатического узла (наличие участка зеленого цвета может соответствовать сосудистой ножке лимфатического узла).

Другим ценным методом оценки статуса лимфатических узлов при раке молочной железы и лимфопротифе-

ративных заболеваниях является ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ). Метод КУУЗИ основан на использовании микропузырьковых контрастных агентов в дополнение к стандартному ультразвуковому исследованию в В-режиме. Используемые в настоящее время ультразвуковые контрастные препараты представляют собой микропузырьки инертного газа (гексофторида серы), стабилизированные фосфолипидной оболочкой, которые обладают высокой эхогенностью. Размеры микропузырьков сопоставимы с размерами эритроцитов и составляют всего 1–4 мкм в диаметре, что способствует их проникновению в микрососудистое русло без выхода за его пределы. В результате в режиме реального времени можно проводить оценку сосудистой архитектоники.

В Российской Федерации для выполнения КУУЗИ лицензирован только один контрастный препарат SonoVue® (гексафторид серы, окруженный фосфолипидной оболочкой, Bracco SpA, Milan, Italy), однако опыт его применения в клинической практике для дифференциальной диагностики эпителиальных и лимфопротиферативных изменений лимфатических узлов недостаточно изучен. По нашим данным, ежегодно в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» выявляются семь случаев лимфом у пациенток, перенесших ранее лечение рака молочной железы; именно данная когорта больных может иметь существенную пользу от применения метода КУУЗИ для постановки правильного диагноза.

В данной публикации мы представляем собственный опыт применения мультипараметрического ультразвукового исследования лимфатических узлов у двух пациенток с ПМЗО (раком молочной железы и лимфомой), находящихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; для проведения КУУЗИ периферических лимфатических узлов нами использовалось 2,4 мл контрастного препарата SonoVue с последующим болюсным введением 10 мл физиологического раствора при условии использования высокочастотного датчика. Все данные, полученные при помощи мультипараметрического ультразвукового исследования, сравнивались с морфологическими данными (цитологическими и гистологическими результатами биопсий, проведенных после КУУЗИ).

Клинический пример 1

Пациентка 71 года.

Диагноз: рак правой молочной железы T4N1M0 (тройной негативный рак). Состояние: после комплексного лечения в 2014 г. – неoadъювантной химиотерапии (паклитаксел + цисплатин), радикальной мастэктомии, адъювантной лучевой терапии. В 2017 г. заподозрено прогрессирование заболевания: метастазы в подключичные и подмышечные лимфоузлы слева, паховые лимфоузлы с обеих сторон.



Рисунок 1. Измененные лимфатические узлы в В-режиме: А – округлый гипоэхогенный паховый лимфатический узел слева; Б – лимфатический узел с неравномерно утолщенным корковым слоем в подмышечной области слева

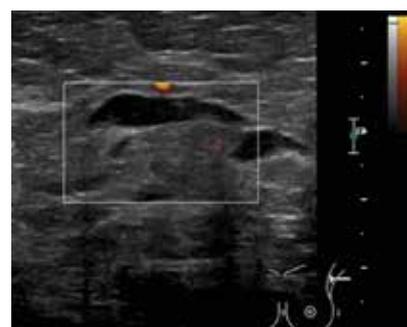


Рисунок 2. Энергетическое доплеровское картирование измененного подмышечного лимфатического узла слева, при котором выявляются единичные мелкие сосудистые структуры

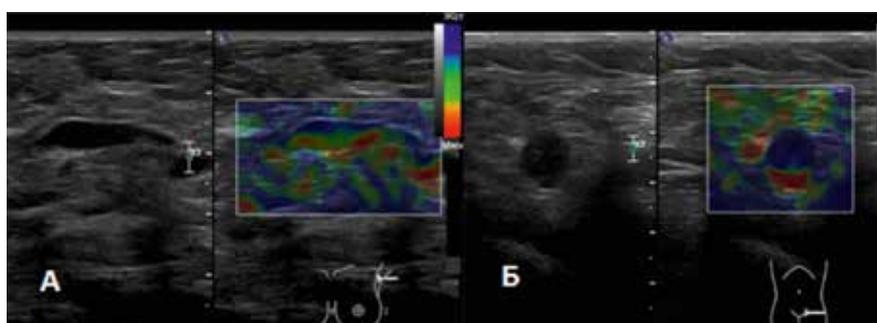


Рисунок 3. Компрессионная эластография измененных лимфатических узлов: А – лимфатический узел в левой подмышечной области с неоднородной эластографической структурой, с преобладанием жесткого компонента по периферии; Б – паховый лимфатический узел слева с интенсивным синим окрашиванием более 90% объема (эластографические признаки жесткой структуры лимфатического узла)

При УЗИ с использованием высокочастотных поверхностных датчиков выявлены измененные лимфатические узлы в подключичной и подмышечных областях слева размерами до 3,2×0,6 см и в паховых областях с обеих сторон размерами до 2,3×0,6 см. В стандартном В-режиме измененные лимфатические узлы имели полностью гипоэхогенную структуру (рис. 1А) и неравномерно утолщенный гипоэхогенный корковый слой (рис. 1Б). При цветовом и энергетическом доплеровском картировании выявлялись единичные сосудистые структуры (рис. 2). Оценка эластографической картины проводилась по системе М. Фурукавы (М. Furukawa) [11]; отмечена неоднородность цветовой палитры окрашивания оттенками синего, зеленого и красного цветов – эластографические признаки неоднородности лимфатического узла с преобладанием жесткого компонента по периферии (рис. 3А) и интенсивное синее окрашивание более 90% объема лимфатического узла (эластографические признаки жесткой структуры лимфатического узла) – второй и четвертый тип эластографической картины соответственно (рис. 3Б). Также была произведена эластография сдвиговой волной: средняя скорость волны составила 2,4 м/с, что свидетельствует о жесткой структуре лимфатического узла. По данным международной литературы, повышен-

ная жесткость лимфатического узла характерна для метастатического поражения, а для лимфопролиферативных изменений – преимущественно мягкая и умеренно-мягкая структура [12, 13]. На основе полученных данных о скорости сдвиговой волны в паховом лимфатическом узле возникло подозрение о возможном его метастатическом поражении. После выполнения мультипараметрического ультразвукового исследования пациентке была выполнена биопсия лимфатических узлов под ультразвуковой навигацией, по результатам гистологического и иммуногистохимического анализа диагностирована В-клеточная лимфома (В-лимфоцитарная лимфома). Диагноз прогрессирования рака молочной железы был исключен, пациентка направлена к онкогематологу на противоопухолевое лечение.

Клинический пример 2

Пациентка 65 лет.

Диагноз: рак правой молочной железы Т4N3M0 (люминальный А подтип), с сентября 2017 г. получала эндокринотерапию летрозолом. При контрольном обследовании в марте 2018 г. отмечен частичный регресс опухоли правой молочной железы, однако выявлено увеличение подмышечных лимфоузлов контралатеральной левой аксиллярной, подмышечной и подключичной области, ранее не определявшееся.

При УЗИ от 16 марта 2018 г. обнаружено новообразование в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы размерами 0,7×1,0×2,0 см с кальцинатами в структуре. В правой подмышечной области определялось несколько лимфатических узлов с неравномерно утолщенным корковым слоем размером до 2,1×0,9 см и в правой надключичной области – несколько округлых гипоэхогенных



Рисунок 4. Измененные лимфатические узлы в В-режиме: А – в правой подмышечной области; Б – в левой подмышечной области

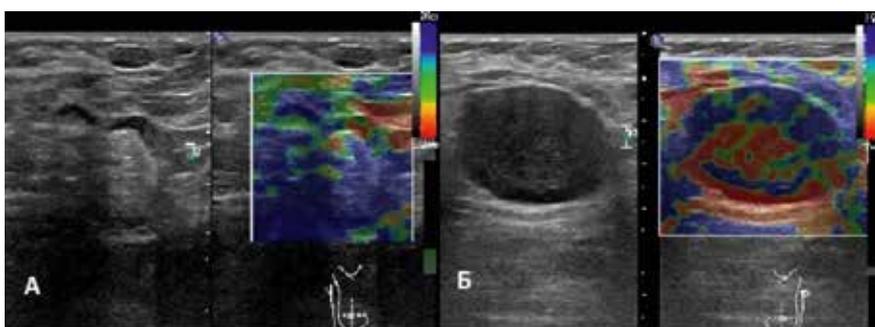


Рисунок 5. Компрессионная эластография измененных лимфатических узлов: А – лимфатический узел в правой подмышечной области неоднородной структуры с небольшим жестким участком коркового вещества и областями средней жесткости в синусе (2-й тип); Б – лимфатический узел в левой подмышечной области с жесткими участками преимущественно по периферии и мягкими участками в центральной зоне (3–4-й тип).

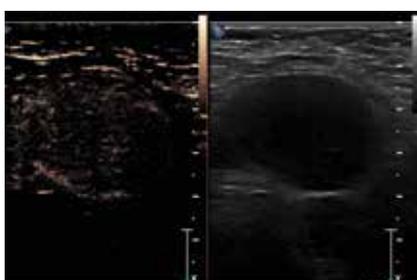


Рисунок 6. КУУЗИ измененного лимфатического узла в левой подмышечной области в момент максимального накопления контраста в структуре

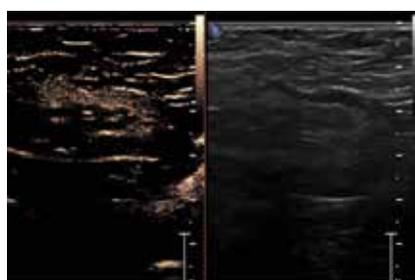


Рисунок 7. КУУЗИ лимфатического узла в правой подмышечной области с неоднородным накоплением контраста, преимущественно в корковом веществе

лимфатических узлов размерами до 0,5×0,3 см; по сравнению с исследованием от сентября 2017 г. – положительная динамика. Однако стали визуализироваться множественные измененные гипоэхогенные лимфатические узлы с единичными мелкими сосудами в структуре в левой надключичной области размерами до 1,4×1,0 см, в левой подключичной области – до 2,4×2,0 см, в левой подмышечной области – до 4,0×2,6 см (рис. 4). Данные изменения выявлены впервые.

Для более детальной оценки измененных лимфатических узлов были проведены эластография, эластометрия и ультразвуковое исследование с контрастным усилением.

Контрольными лимфатическими узлами являлись подмышечные лимфоузлы справа и слева.

Эластографическая картина подмышечных лимфатических узлов справа соответствовала 2-му типу по системе М. Фурукавы (М. Furukawa) с соавторами [11] (рис. 5А). Для лимфатических узлов в левой подмышечной области был характерен 3–4-й тип эластографической картины (рис. 5Б)

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в режиме реального времени показало различия в макро- и микрососудистой структуре лимфатических узлов. При КУУЗИ измененного лимфатического узла в левой подмышечной области наблюдалось диффузное гомогенное накопление контрастного препарата. Пик контрастирования регистрировался на 16-й секунде при внутривенном введении контраста. Вымывание происходило параллельно с окружающими лимфатический узел тканями (рис. 6)

Ультразвуковое контрастирование лимфатического узла с неравномерно утолщенным корковым слоем в правой подмышечной области характеризовалось неоднородным центрифугальным накоплением контраста из области ворот к корковому веществу. Также на отдельных участках было выявлено центробежное контрастирование от коркового вещества к синусу, что свидетельствует о наличии патологических сосудов в этой зоне. Максимальное накопление контрастного препарата в лимфатическом узле было отмечено

на 20-й секунде после введения, с преимущественным гиперконтрастированием коркового вещества. Вымывание контраста из лимфатического узла также происходило параллельно с окружающей паренхимой (рис. 7).

Пациентке была выполнена биопсия лимфатических узлов правой и левой подмышечной области, по результатам которой рак молочной железы был подтвержден только в правых аксиллярных лимфоузлах, слева была диагностирована фолликулярная лимфома 2-го цитологического типа с фолликулярным характером роста.

Обсуждение и выводы

Дифференциальная диагностика опухолевого поражения лимфатических узлов при помощи ультразвукового исследования трудна. В отечественной и международной литературе в подробностях освещены характеристики структуры лимфатических узлов в В-режиме и при доплерографии, но данные о применении таких методов, как эластография и КУУЗИ, очень немногочисленны. Всего несколько исследований в мировой литературе посвящены вопросу оценки роли эластографии в дифференциальной диагностике эпителиальных и лимфопролиферативных изменений лимфатических узлов; чувствительность, специфичность и точность эластографии составила 66,7–83,9%, 35,1–97,1% и 61,1–84,5% соответственно [14–18].

КУУЗИ дает информацию о васкуляризации и перфузии и определяет различия в характеристиках кровотока между нормальными и патологическими тканями, при этом сведения об оценке лимфатических узлов ограничены [19]. Согласно большинству опубликованных работ, нормальные и воспалительные лимфоузлы характеризуются центробежным и гомогенным усилением контрастирования, а опухолевая инфильтрация вызывает развитие патологических сосудов (неоангиогенез) и, следовательно, изменение перфузии с гетерогенным усилением из-за разнокалиберных неопластических сосудов и артериовенозных шунтов [20, 21]. Критериями опухолевой инфильтрации лимфатических узлов при КУУЗИ являются центростремительное неоднородное усиление и дефекты перфузии [12]. В одном из наших клинических примеров при КУУЗИ лимфатического узла с неравномерно утолщенным корковым слоем в правой подмышечной области отмечалось неоднородное накопление контрастного препарата в корковом веществе с участками менее выраженного и хаотичного контрастирования. Основываясь на этих данных, можно предположить наличие локальной опухолевой инфильтрации в зоне с хаотичным неоднородным контра-

стированием коркового вещества лимфатического узла, что в дальнейшем подтвердилось морфологическим исследованием биопсийного материала.

Гомогенное контрастирование лимфатических узлов при КУУЗИ характерно как для лимфом, так и для реактивных лимфатических узлов [22, 23]. По данным мировой литературы, разные виды лимфом с поражением периферических лимфатических узлов при КУУЗИ имеют различное контрастирование: для В-клеточной лимфомы характерен центральный тип васкуляризации и незначительное контрастирование, а для Т-клеточной лимфомы характерна васкуляризация по периферии и интенсивное гомогенное контрастирование [24, 25]. В нашем исследовании при ультразвуковом контрастировании лимфатического узла с лимфопролиферативными изменениями также было выявлено диффузное гомогенное контрастирование как из периферии к центру узла, так и наоборот – от центра к периферии, что свидетельствует о наличии многочисленных измененных сосудов.

Таким образом, стремительная модернизация ультразвуковых аппаратов, улучшение качества визуализации, повышение детализации изображения, появление новых ультразвуковых методов, таких как оценка степени жесткости образований (эластография, эластометрия), применение ультразвуковых контрастных препаратов открывают путь к неинвазивной дифференциальной диагностике эпителиальных и лимфопролиферативных изменений лимфатических узлов. Однако окончательная роль и диагностические возможности данных современных методов станут понятными при накоплении достаточного клинического материала. Стандартизация и воспроизводимость методик позволит объективизировать исследование, получая конкретные показатели скорости сдвиговой волны в зонах интереса и специфические признаки контрастного усиления, что можно будет использовать в будущем в качестве важного диагностического инструмента в онкологии.

Информация об авторах

Екатерина В. Ковалева, аспирант отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Татьяна Ю. Данзанова, д. м. н., с. н. с. отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Галина Т. Синюкова, д. м. н., проф., зав. отделением ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Павел И. Лепэдату, к. м. н., с. н. с. отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Елена А. Гудилина, к. м. н., с. н. с. отделения ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института Клинической и экспериментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Ирина В. Колядина, д. м. н., проф. кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Первин А. Зейналова, д. м. н., проф., зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Анастасия А. Семенова, к. м. н., с. н. с. отдела гематологии и трансплантации костного мозга Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44

For citation: Kovaleva E. V., Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T., Lepadatu P. I., Gudilina E. A. et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):37-44 (In Russ.)

Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma

E. V. Kovaleva¹, T. Yu. Danzanova¹, G. T. Sinyukova¹, P. I. Lepadatu¹, E. A. Gudilina¹, I. V. Kolyadina², P. A. Zeynalova¹, A. A. Semenova¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Abstract: In this article, based on two clinical examples, the possibilities of multiparametric ultrasound in the differential diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma, are evaluated. Multiparametric ultrasound includes B-mode, color and energy Doppler imaging, strain elastography, shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). Standardization and reproducibility of these ultrasound techniques will allow to objectify the study, obtaining specific indicators of shear wave velocity in the zones of interest and specific signs of contrast enhancement, which can be used as important differential diagnostic tool in oncology.

Keywords: primary-multiple malignant tumors, lymphoma, contrast-enhanced ultrasound, elastography

Information about the authors

Ekaterina V. Kovaleva, postgraduate student, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Tatyana Yu. Danzanova, MD, DSc Med, Leading Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Galina T. Sinyukova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Pavel I. Lepadatu, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena A. Gudilina, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics of the Scientific Research Institute for Clinical and Experimental Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, MD, DSc Med, Professor, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Pervin A. Zeynalova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Anastasiya A. Semenova, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Литература • References

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. 188 с. [Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2010 godu (Status of oncological care for the population of Russia in 2010). Moscow: FSBI "P. A. Herzen MNRO" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2011. 188 p. (In Russ.).]
2. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А., Рухадзе Г. О., Евдокимов Л. В. Первично-множественные злокачественные опухоли трех и более локализаций у больных раком желудка и толстой кишки // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012. №3. С. 16–21. [Skoropad V. Yu., Berdov B. A., Rukhadze G. O., Evdokimov L. V. Polyneoplasias of three or more sites in patients with cancer of the stomach and large intestine. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena*. 2012. No. 3. P. 16-21. (In Russ.).]
3. Важенин А. В., Бехтерева Е. И., Бехтерева С. А., Гюлов Х. Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск: Иероглиф, 2000. 213 с. [Vazhenin A. V., Bekhtereva Ye. I., Bekhtereva S. A., Gyulov Kh. Ya. Ocherki pervichnoy mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholey (Essays on the primary multiplicity of malignant tumors). Chelyabinsk: Iyeroglif, 2000. 213 p. (In Russ.).]
4. Шунько Е. Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. С. 1210. [Shunko E. L. Problem risk of developing primary multiple cancer following radiotherapy and chemotherapy first tumor in modern English literature. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014. No. 6. P. 1210. (In Russ.).]
5. Важенин А. В., Шаназаров Н. А., Шунько Е. Л. Наиболее часто встречающиеся сочетания полинеоплазий после химиолучевого лечения // Паллиативная медицина и реабилитация. 2016. №3. С. 35–38. [Vazhenin A. V., Shanazarov N. A., Shunko E. L. Most often encountered combinations polyneoplasia after chemoradiotherapy. *Palliative care and rehabilitation*. 2016. No. 3. P. 35-38. (In Russ.).]
6. Jenkinson H. C., Hawkins M. M., Stiller C. A. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br. J. Cancer*. 2004. Vol. 91. P. 1905–1910.
7. Corso G., Veronesi P., Santomauro G. I., Maisonneuve P., Morigi C., Peruzzotti G. et al. Multiple primary non-breast tumors in breast cancer survivors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2018. Vol. 5. No. 144. P. 979–986.
8. Колядина И. В., Комов Д. В., Поддубная И. В., Данзанова Т. Ю., Костикова Л. А., Синюкова Г. Т., Банов С. М. Клиническая семиотика и предоперационная хирургическая диагностика рака молочной железы I стадии. Российский онкологический журнал. 2013. №4. С. 17–20. [Kolyadina I. V., Komov D. V., Poddubnaya I. V., Danzanova T. Yu., Kostyakova L. A., Sinyukova G. T., Banov S. M. Clinical semiotics and surgical preoperative diagnosis of stage-I breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2013. No. 4. P. 17–20. (In Russ.).]
9. Павликова О. А., Поддубная И. В., Колядина И. В., Абдуллаев А. Г., Комов Д. В., Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Козлов Н. А., Ганьшина И. П., Жукова Л. Г., Алиева Г. С., Керимов Р. А., Гордеева О. О. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0. Современная онкология. 2017. Т. 19. №4. С. 16–21. [Pavlikova O. A., Poddubnaya I. V., Kolyadina I. V., Abdullaev A. G., Komov D. V., Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T., Kozlov N. A., Ganshina I. P., Zhukova L. G., Aliyeva G. S., Kerimov R. A., Gordeeva O. O. Clinical and radiological evaluation the effectiveness of preoperative systemic therapy in different biological subtypes of breast cancer stages T1-3N0-1M0. *Sovremennaya onkologiya*. 2017. Vol. 19. No. 4. P. 16–21. (In Russ.).]
10. Алымов Ю. В., Шолохов В. Н., Подвизников С. О., Мудунов А. М., Бердников С. Н. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта // Опухоли головы и шеи. 2016. Т. 6. №1. С. 33–38. [Alymov Yu. V., Sholokhov V. N., Podvyznikov S. O., Mudunov A. M., Berdnikov S. N. Up-to-date opportunities of cervical lymph nodes ultrasound investigation in patients, suffering from oral cavity cancer. *Opukholy golovy i shei*. 2016. Vol. 6. No. 1. P. 33–38. (In Russ.).]
11. Furukawa M. K., Kubota A., Hanamura H., Furukawa M. Clinical application of real-time tissue elastography to head and neck cancer – evaluation of cervical lymph node metastasis with real-time tissue elastography. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2007. Vol. 110. No. 7. P. 503–505 (In Japanese).
12. Xin-Wu C., Jenssen C., Saftoiu A., Igeee A., Dietrich C. F. New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 30. No. 19. P. 4850–4860.
13. Bhatia K. S., Cho C. C., Tong C. S., Yuen E. H., Ahuja A. T. Shear wave elasticity imaging of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med. Biol*. 2012. No. 38. P. 195–201.
14. Lo W. C., Cheng P. W., Wang C. T., Liao L. J. Real-time ultrasound elastography: an assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Eur. Radiol*. 2013. No. 23. P. 2351–2357.

15. Teng D. K., Wang H., Lin Y. Q., Sui G. Q., Guo F., Sun L. N. Value of ultrasound elastography in assessment of enlarged cervical lymph nodes. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. No. 13. P. 2081–2085.
16. Zhang Y., Lv Q., Yin Y., Xie M., Xiang F., Lu C., Yan T., Li W., Xu H., Huang Y. The value of ultrasound elastography in differential diagnosis of superficial lymph nodes. *Frontiers of Medicine in China.* 2009. No. 3. P. 368–374.
17. Choi Y. J., Lee J. H., Baek J. H. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. *Ultrasonography.* 2015. No. 34. P. 157–164.
18. Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C. F., Cosgrove D. O., Gilja O. H., Bachmann Nielsen M. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012. No. 33. P. 33–59.
19. Rubaltelli L., Beltrame V., Tregnaghi A., Scagliori E., Frigo A. C., Stramare R. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing lymph nodes with focal cortical thickening in patients with cutaneous melanoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011. No. 196. P. 8–12.
20. Yu M., Liu Q., Song H. P., Han Z. H., Su H. L., He G. B., Zhou X. D. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J. Ultrasound Med.* 2010. No. 29. P. 735–740.
21. Ouyang Q., Chen L., Zhao H., Xu R., Lin Q. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas. *J. Ultrasound Med.* 2010. No. 29. P. 343–352.
22. Yu M., Liu Q., Song H. P., Han Z. H., Su H. L., He G. B., Zhou X. D. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J. Ultrasound Med.* 2010. No. 29. P. 735–740.
23. Jin Y., Peng Y. L., Qiu L., Ma B. Y., Zhao H. N., Luo H. H., He Y. S., Yang P. The perfusion pattern of lymphadenopathy in contrast-enhanced ultrasonograph. under different reference conditions. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014. Vol. 6. No. 45. P. 1005–1009.
24. Nakase K., Yamamoto K., Hiasa A., Tawara I., Yamaguchi M., Shiku H. Contrast-enhanced ultrasound examination of lymph nodes in different types of lymphoma. *Cancer Detect Prev.* 2006. No. 30. P. 188–191.
25. Fodor D., Pascu I., Pop S., Poanta L. The utility of elastography and CEUS for the differentiation between benign and malignant cervical lymphadenopathy. Three cases report. *Med. Ultrason.* 2013. Vol. 15. No. 1. P. 63–66.