

## Молочные железы | Breast

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1040>

# Компьютерный анализ маммограмм низкой плотности: результаты одноцентрового проспективного рандомизированного клинического исследования

© Пасынков Д.В.<sup>1, 2, 3\*</sup>, Тухбатуллин М.Г.<sup>3</sup>, Хасанов Р.Ш.<sup>3</sup><sup>1</sup> ГБУ Республики Марий Эл “Республиканский онкологический диспансер”; 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО “Марийский государственный университет” Министерства образования и науки России; 424000 Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, Российская Федерация<sup>3</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России; 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценить целесообразность использования системы компьютерного анализа (CAD) маммограмм с последующим прицельным ультразвуковым исследованием (УЗИ) промаркированных зон при низкой (ACR A-B) плотности молочной железы (МЖ).

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование, в которое было включено 2326 пациенток с низкой плотностью паренхимы МЖ, которые рандомизировались для обработки маммограмм CAD (MammCheck II собственной разработки) и прицельным УЗИ промаркированных зон (группа ММГ + CAD) или без таковых (группа ММГ). Затем проводилась фаза наблюдения длительностью 3 года.

**Результаты.** В процессе первичного скрининга в группе ММГ было обнаружено 77 раков молочной железы (РМЖ) (из них 28,57% – до 1 см), в группе ММГ + CAD – 69 РМЖ (из них 36,23% – до 1 см),  $p > 0,05$ . РМЖ был выявлен только в процессе прицельного исследования в зоне метки CAD у 4 из 25 пациенток группы ММГ + CAD, и все эти случаи соответствовали РМЖ размером до 1 см. При последующем наблюдении в группе ММГ было выявлено пять дополнительных РМЖ, в группе ММГ + CAD таких случаев не отмечалось ( $p < 0,05$ ). Три из этих пяти РМЖ ретроспективно были промаркированы CAD. Единственный видимый РМЖ, который не был промаркирован CAD, имел размер 3 мм.

Общая частота ложноположительных меток составила 0,31 и 0,28 на пленочную и цифровую маммограмму соответственно ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Использование CAD в сочетании с маммографией и последующим прицельным УЗИ промаркированных зон при низкой плотности МЖ целесообразно, поскольку это достоверно снижает частоту РМЖ, диагностированных при последующем наблюдении длительностью 3 года, обеспечивая выявление 77 (100,00%) из 77 по сравнению с 69 (93,24%) из 74 при использовании только маммографии.

**Ключевые слова:** маммография, жировая паренхима, система компьютерной диагностики, рак молочной железы, интервальный рак

**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Пасынков Д.В., Тухбатуллин М.Г., Хасанов Р.Ш. Компьютерный анализ маммограмм низкой плотности: результаты одноцентрового проспективного рандомизированного клинического исследования. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (4): 93–105. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1040>

**Поступила в редакцию:** 29.06.2021. **Принята к печати:** 28.10.2021. **Опубликована online:** 29.12.2021.



# The value of computer aided detection system for mammography in the fatty breast: the results of the single-centered, prospective, randomized clinical trial

© Dmitry V. Pasyukov<sup>1, 2, 3\*</sup>, Munir G. Tukhbatullin<sup>3</sup>, Rustem Sh. Khasanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State-financed Institution of Mari El Republic "Republican Oncology Dispensary", 22 Osipenko str., Yoshkar-Ola 424037, Russian Federation

<sup>2</sup> Mari State University, Ministry of Education and Science of Russian Federation, 1 Lenin square, Yoshkar-Ola 424000, Russian Federation

<sup>3</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 36 Butlerova str., Kazan 420012, Russian Federation

**Aim.** To assess the reasonability to use CAD added to mammography with subsequent targeted ultrasound (US) of CAD markings in patients with low-density (ACR A-B) breasts.

**Materials and methods.** In the prospective study we included 2326 women with low breast density. They were randomized for CAD (MammCheck II of our own design) checking with subsequent targeted US (MMG + CAD group) or without CAD (MMG only group). After the initial screening we performed the 3-year follow-up phase.

**Results.** Totally, during the primary screening in the MMG only group we found 77 breast cancers (BCs) (28,57% of them sized less than 1 cm), in the MMG + CAD group – 69 BCs (36,23% of them sized less than 1 cm),  $p > 0.05$ . The suspicious lesion was identified only during the targeted US of the CAD marking in 4 of 25 women in the MMG + CAD group, and all these BCs were below 1 cm in size. During the subsequent follow-up in the MMG only group we found 5 additional BCs, with no such cases in the MMG + CAD group ( $p < 0.05$ ). Three of these five BCs were retrospectively marked by CAD. The only visible BC that was not marked by CAD was 3 mm in size.

**Discussion.** The overall false positive marking rate was 0.31 и 0.28 per film-screen and digital image, respectively ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The CAD usage added to mammography with subsequent targeted US of markings in patients with low-density (ACR A-B) breast is reasonable due to the significant decrease of the BC rate diagnosed during the 3-year follow-up. This combination detected 77 of the 77 (100.00%) BCs compared to 69 of 74 (93.24%) BCs when only mammography used.

**Keywords:** mammography, fatty breast, computer-aided detection system, breast cancer, interval cancer

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

**For citation:** Pasyukov D.V., Tukhbatullin M.G., Khasanov R.Sh. The value of computer aided detection system for mammography in the fatty breast: the results of the single-centered, prospective, randomized clinical trial. *Medical Visualization*. 2021; 25 (4): 93–105. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1040>

**Received:** 29.06.2021.

**Accepted for publication:** 28.10.2021.

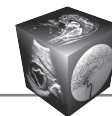
**Published online:** 29.12.2021.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из первостепенных проблем общемировой онкологии, разделив в 2018 году среди представителей обоего пола первое место по заболеваемости с раком легкого (11,6% всех случаев злокачественных опухолей), хотя и уступив ему в причинно обусловленной летальности (6,6% всех летальных исходов, обусловленных новообразованиями). В то же время среди женского населения РМЖ является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью (занимая 24,2% в структуре онкологической заболеваемости), на долю которой приходится наибольшая часть обусловленных

новообразованиями летальных исходов (15,0%) [1]. Следует отметить, что у женщин 25–34, 35–44 и 45–54 лет летальность в результате РМЖ превосходит таковую в результате ишемической болезни сердца (1,7 и 1,2; 10,6 и 6,7; 26,5 и 25,0 летальных исходов на 100 000 населения соответственно), и лишь в более старшем возрасте начинает наблюдаться инверсная тенденция [2].

В Российской Федерации (РФ) распространенность РМЖ в 2018 г. составила 471,5 случая на 100 000 населения, при этом количество впервые выявленных случаев составило 64 544 и летальность на первом году после постановки диагноза – 5,8% [3].



Все это побуждает к разработке стратегий по снижению летальности при данной патологии, одной из которых является концепция раннего выявления РМЖ посредством популяционного скрининга. В процессе анализа широкого круга методов скрининга было показано, что регулярное (каждые 1–2 года) приглашение для выполнения маммографии (ММГ) женщин в возрасте 50–69 лет (из которых ММГ фактически регулярно выполняется лишь 60% приглашенных) обеспечивает снижение риска смерти в результате РМЖ на 25% (относительный риск (ОР): 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,69–0,81), в то время как среди женщин данной возрастной группы, которым маммография фактически выполнялась регулярно, данный показатель достиг 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,56–0,69) [4]. У женщин 40–44 лет и 45–49 лет это снижение было менее выраженным, в результате Рабочая группа по оценке скрининга РМЖ Международного агентства по изучению злокачественных опухолей (IARC) расценила убедительность доказательств того, что подобный скрининг снижает летальность от РМЖ в этих возрастных группах как ограниченную, и абсолютные значения ОР не рассчитывались [5]. Согласно рекомендациям Американского общества онкологов (ACS), целесообразно проведение ежегодной ММГ женщинам в возрасте 45–54 лет с последующим их переводом в возрасте 55 лет на исследование с периодичностью 1 раз в 2 года. Обусловлено это более быстрым ростом РМЖ в пременопаузе, в результате убедительного преимущества скрининга с периодичностью 1 раз в год по сравнению с периодичностью 1 раз в 2 года у женщин в возрасте 55 лет и старше продемонстрировано не было [6].

Однако если придерживаться такого подхода, то для проведения тотального маммографического скрининга 10 111 тыс. женщин в возрасте 45–54 лет и 25 905 тыс. женщин в возрасте 55 лет и старше, что соответствовало населению РФ на 1 января 2017 г. (Служба государственной статистики РФ, 2018), необходимо было ежедневно выполнять более 90 000 только скрининговых ММГ, что, безусловно, ложится значительным бременем на службу лучевой диагностики страны и ее систему здравоохранения в целом.

В последнее время как за рубежом, так и в РФ активно разрабатываются системы компьютерного анализа (CAD) маммограмм, которые уже продемонстрировали высокую чувствительность как в выявлении различных маммографических вариантов РМЖ, так и в выявлении ранних и трудно идентифицируемых его форм [7, 8]. При этом известно, что максимальная чувствительность ММГ достигается при жировой (степени плотно-

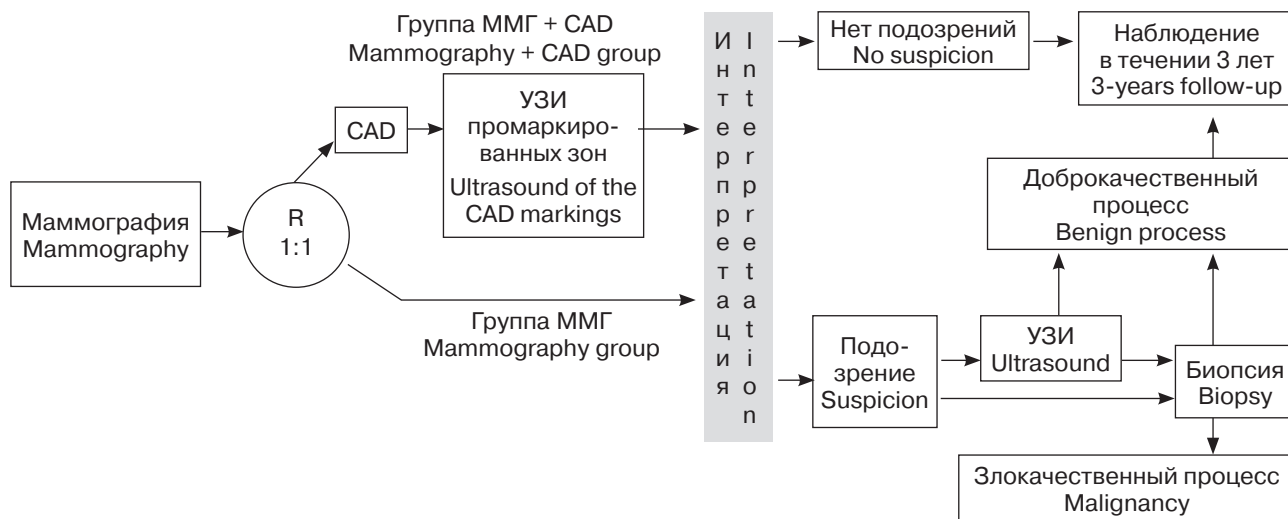
сти А согласно Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики (ACR)) плотности паренхимы молочной железы (МЖ) и лишь незначительно (не более чем на 10%) снижается при фиброзно-жировой паренхиме (ACR B), поскольку рентгеновская плотность большинства патологических изменений, соответствующих РМЖ, значительно превышает жировую [8]. Кроме того, данные типы плотности паренхимы характеризуются малым количеством рентгеноплотных структур, не соответствующих РМЖ, но которые могли бы быть промаркированы CAD как ложноположительные метки.

В результате целью исследования являлась оценка целесообразности использования CAD в сочетании с ММГ и последующим прицельным ультразвуковым исследованием (УЗИ) промаркированных зон при низкой (ACR A–B) плотности МЖ.

## Материал и методы

В исследование было включено 2326 пациентов, не страдавших ранее РМЖ, у которых по результатам выполненной пленочной или цифровой ММГ была констатирована низкая (ACR A–B) плотность паренхимы МЖ независимо от наличия других изменений. Все они рандомизировались в соотношении 1 : 1 для обработки полученных маммограмм с помощью CAD и прицельным УЗИ промаркированных зон (группа ММГ + CAD) или без таковых (группа ММГ) с последующим принятием решения о необходимости дальнейшего обследования. При возникновении подозрений на злокачественный процесс пациентам группы ММГ выполняли УЗИ МЖ (при выявлении по данным ММГ изменений, соответствующих категории BI-RADS 3) с последующим выполнением биопсии, если результат УЗИ соответствовал категориям BI-RADS 3–5, или, в группе ММГ + CAD – непосредственно биопсию (при выявлении по данным ММГ изменений, соответствующих категориям BI-RADS 4–5).

Морфологическая верификация подозрительных зон на первом этапе осуществлялась путем выполнения трепан-биопсии под контролем лучевых методов. Для зон изменений размером более 10 мм предпочтение отдавали ультразвуковому наведению (как наименее инвазивному), для подозрительных участков размером 10 мм и менее, а также изменений, четко не определявшихся при УЗИ, – стереотаксическому маммографическому наведению. Если по результатам двукратной трепан-биопсии верификации подозрительной зоны не достигалось, на втором этапе выполнялась эксцизионная биопсия.



**Рис. 1.** Схема дизайна исследования. Сокращения: R – рандомизация; ММГ – маммография.

**Fig. 1.** Study design. Abbreviations: R – randomization; ММГ – mammography.

Пациентки обеих групп, у которых подозрения на злокачественный процесс констатировано не было, а также пациентки, у которых данное подозрение было исключено по результатам УЗИ и/или биопсии, включались в фазу наблюдения длительностью 3 года. Пациентки, у которых был выявлен злокачественный процесс, в фазу наблюдения не включались (рис. 1). В течение периода наблюдения анализировались результаты любых исследований МЖ (ММГ, УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, клинического обследования, любых биопсий МЖ), выполненных с любой периодичностью, при которых была возможность заподозрить или верифицировать злокачественный процесс; при возникновении соответствующих подозрений производилась их морфологическая верификация.

В общей сложности в исследование было включено 2326 пациенток (1163 – в группу ММГ + CAD, в том числе по результатам 527 пленочных и 636 цифровых ММГ, и 1163 – в группу ММГ, в том числе по результатам 511 пленочных и 652 цифровых ММГ) в возрасте 40–79 лет (средний возраст  $57,34 \pm 11,54$  года).

#### Анализ маммограмм

Для автоматизированного анализа маммограмм использовали CAD собственной разработки MammCheck II [9], которая позволяла без дополнительных настроек анализировать как цифровые (Siemens Mammomat 3000 Nova, Siemens Mammomat Fusion), так и оцифрованные аналоговые (с разрешением 300 точек на дюйм и глубиной цвета 8 бит с помощью сканера Epson Perfection V700 Photo) изображения.

#### Статистическая обработка

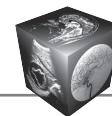
В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных – медиану и размах вариации. Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений. Сравнение нормально распределенных выборок производили с использованием t-критерия Стьюдента, ненормально распределенных – с использованием критериев Уилкоксона и  $\chi^2$  (для сравнения долей). Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений  $p < 0,05$ . Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

Данное исследование было одобрено Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

#### Результаты

Обе группы были хорошо сбалансированы по демографическим и исходным характеристикам пациенток (табл. 1).

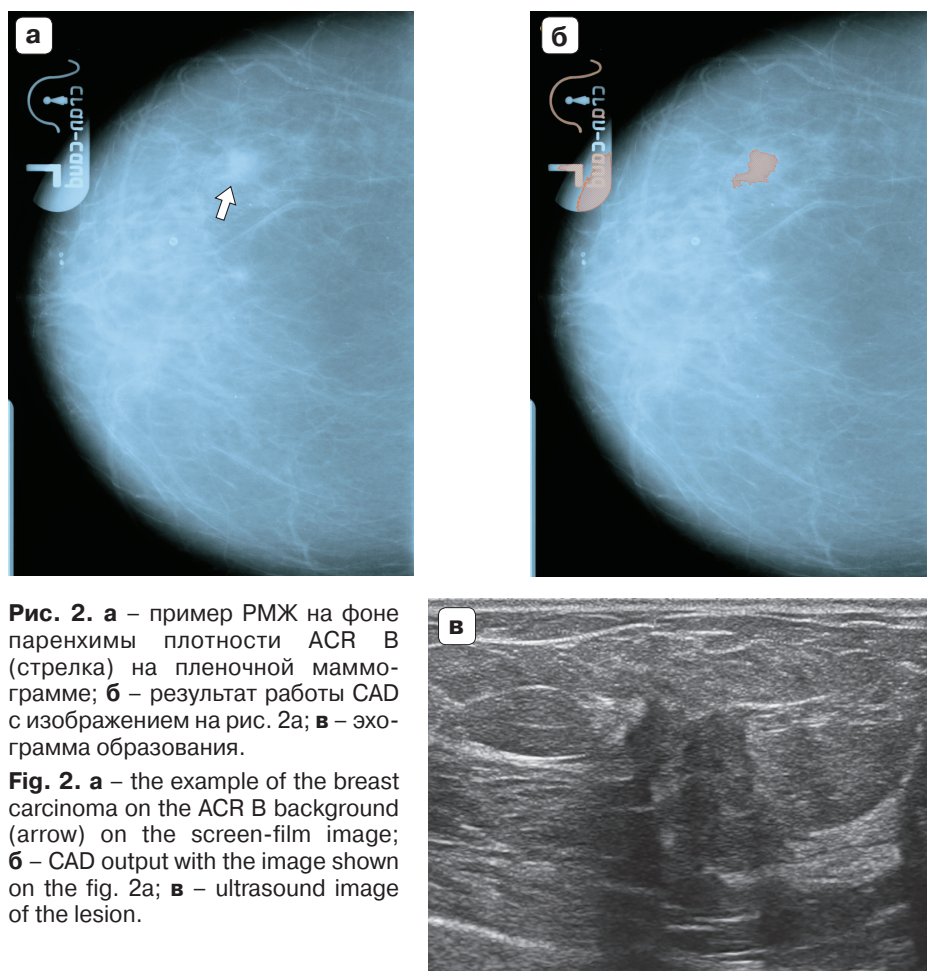
В общей сложности в процессе первичного скрининга в группе ММГ было обнаружено 77 РМЖ (медиана размера – 21 мм, размах вариации – 5–37 мм), в группе ММГ + CAD – 69 РМЖ (медиана размера – 22 мм, размах вариации – 5–35 мм;  $p > 0,05$ ) – рис. 2. Доля РМЖ размером до 1 см

**Таблица 1.** Демографические и исходные характеристики пациенток**Table 1.** Demographic and baseline characteristics of the patients

	Группа ММГ Mammography group (n = 1163)	Группа ММГ + CAD Mammography + CAD group (n = 1163)
Возраст / Age		
Медиана (годы) / Median (years)	53	54
Размах вариации / Range	40–78	40–79
Распределение по возрасту (%)* / Age group (%)*		
40–45 лет / 40–45 years old	17,97%	17,28%
46–50 лет / 46–50 years old	26,99%	27,26%
51–55 лет / 51–55 years old	34,99%	34,39%
56–60 лет / 56–60 years old	12,98%	13,50%
61–65 лет / 61–65 years old	1,98%	2,67%
66–70 лет / 66–70 years old	1,98%	2,58%
71–75 лет / 71–75 years old	2,75%	1,89%
>76 лет / >76 years old	0,35%	0,77%
Индивидуальное повышение риска РМЖ более чем на 100%** Individual breast cancer risk increased more than 100%**	69 (5,85%)	72 (6,19%)

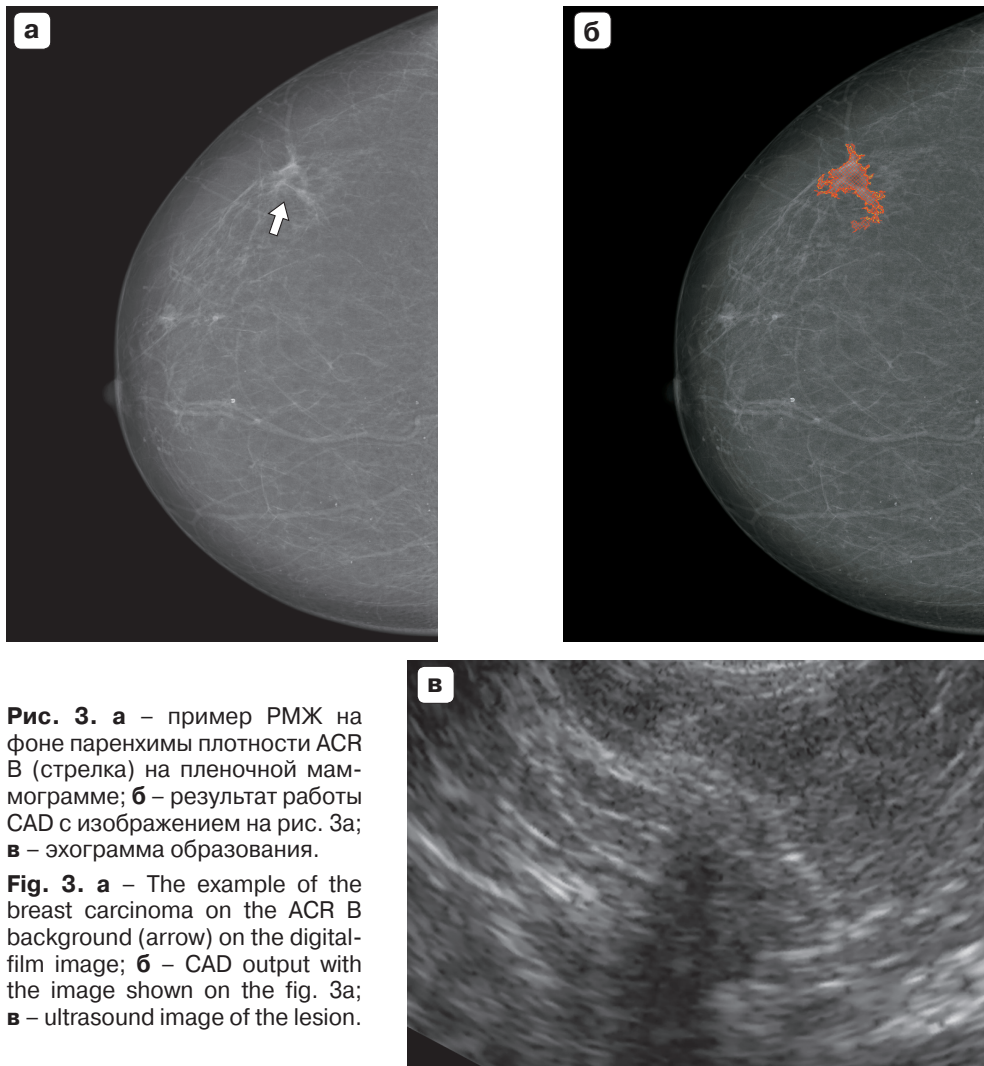
\*Ввиду округления сумма может не соответствовать 100% / The total sum may not be equal to 100% because of the rounding.

\*\*РМЖ у родственников первой линии, доказанная экспрессия генов BRCA1/2, менархе до 12 лет, менопауза после 50 лет, первая закончившаяся родами беременность в возрасте старше 30 лет, нерожавшие.  
Breast cancer in first degree relatives, proven BRCA1/2 expression, menarche before the age of 12 years, menopause after 50 years old, first pregnancy finished with the delivery after the age of 30 years old, nullipara.



**Рис. 2. а** – пример РМЖ на фоне паренхимы плотности АСР В (стрелка) на пленочной маммограмме; **б** – результат работы CAD с изображением на рис. 2а; **в** – эхограмма образования.

**Fig. 2. a** – the example of the breast carcinoma on the ACR B background (arrow) on the screen-film image; **б** – CAD output with the image shown on the fig. 2a; **в** – ultrasound image of the lesion.



**Рис. 3.** а – пример РМЖ на фоне паренхимы плотности ACR В (стрелка) на пленочной маммограмме; б – результат работы CAD с изображением на рис. 3а; в – эхограмма образования.

**Fig. 3.** а – The example of the breast carcinoma on the ACR B background (arrow) on the digital-film image; б – CAD output with the image shown on the fig. 3a; в – ultrasound image of the lesion.

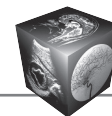
составила в группе ММГ 28,57% (22 из 77), в группе ММГ + CAD – 36,23% (25 из 69, все они были промаркированы CAD),  $p > 0,05$  (рис. 3).

При УЗИ было четко идентифицировано 69 (89,61%) из 77 РМЖ (в том числе 15 (68,18%) РМЖ размером до 1 см) – в группе ММГ и 65 (94,20%) из 69 РМЖ (в том числе 22 (88,00%) РМЖ размером до 1 см) – в группе ММГ + CAD ( $p > 0,05$  во всех случаях). При этом подозрительный очаг был выявлен только в процессе прицельного исследования в зоне метки CAD у 4 из 25 пациенток группы ММГ + CAD, и все эти случаи соответствовали РМЖ размером до 1 см. Маммографические типы выявленных РМЖ представлены в табл. 2.

Частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования составила 42 (43,75%) из 77 – в группе ММГ и 40 (57,97%) из 69 – в группе ММГ + CAD ( $p > 0,05$ ).

Частота выявления подозрительных (BIRADS  $\geq 3$ ) образований, потребовавших морфологической верификации, но соответствовавших в итоге доброкачественным процессам, составила: 59 (5,07%) из 1163 – в группе ММГ и 55 (4,73%) из 1163 – в группе ММГ + CAD ( $p > 0,05$ ). Из них 49 (89,09%) из 55 в группе ММГ + CAD располагались в зоне меток CAD.

При последующем наблюдении за пациентками когорты исследования длительностью 3 года в группе ММГ было выявлено пять дополнительных РМЖ, в группе ММГ + CAD таких случаев не отмечалось ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). При ретроспективном анализе исходных маммограмм было показано, что три РМЖ, выявленных в процессе последующего наблюдения в группе ММГ, локализовались в зонах, промаркированных CAD как подозрительные, сопровождаясь при ММГ неспецифичными изменениями. В одном случае в зоне впоследст-

**Таблица 2.** Маммографические характеристики выявленных РМЖ**Table 2.** Mammographic characteristics of the detected breast cancers

Маммографический вариант* Mammographic type*	Группа ММГ Mammography group	Группа ММГ + CAD Mammography + CAD group	Всего Total
	n (% / не определялись при УЗИ) / n (% / not found at ultrasound)		
Звездчатое образование Star-like lesion	49 (63,63% / 1)	42 (60,87% / 0)	91 (62,33% / 1)
Образование неправильной формы с нечетким контуром Lesion of irregular shape with unclear border	13 (16,88% / 2)	11 (15,94% / 0)	24 (16,44% / 2)
Область измененной структуры паренхимы Architectural distortion	3 (3,90% / 2)	5 (7,25% / 1)	8 (5,48% / 3)
Образование округлой или дольчатой формы с полностью или частично ровным контуром Lesion with round or oval shape with fully or partially smooth contour	4 (5,19% / 0)	4 (5,80% / 0)	8 (5,48% / 0)
Области асимметрии паренхимы Asymmetric density	3 (3,90% / 1)	5 (7,25% / 1)	8 (5,48% / 2)
Скопления микрокальцинатов (не ассоции- рованные с другими изменениями) Microcalcification cluster (not associated with other changes)	5 (6,49% / 2)	2 (2,90% / 2)	7 (4,79% / 4)
Итого / Total	77 / 8	69 / 4	146 / 12

\* Ввиду округления сумма долей может не соответствовать 100%.

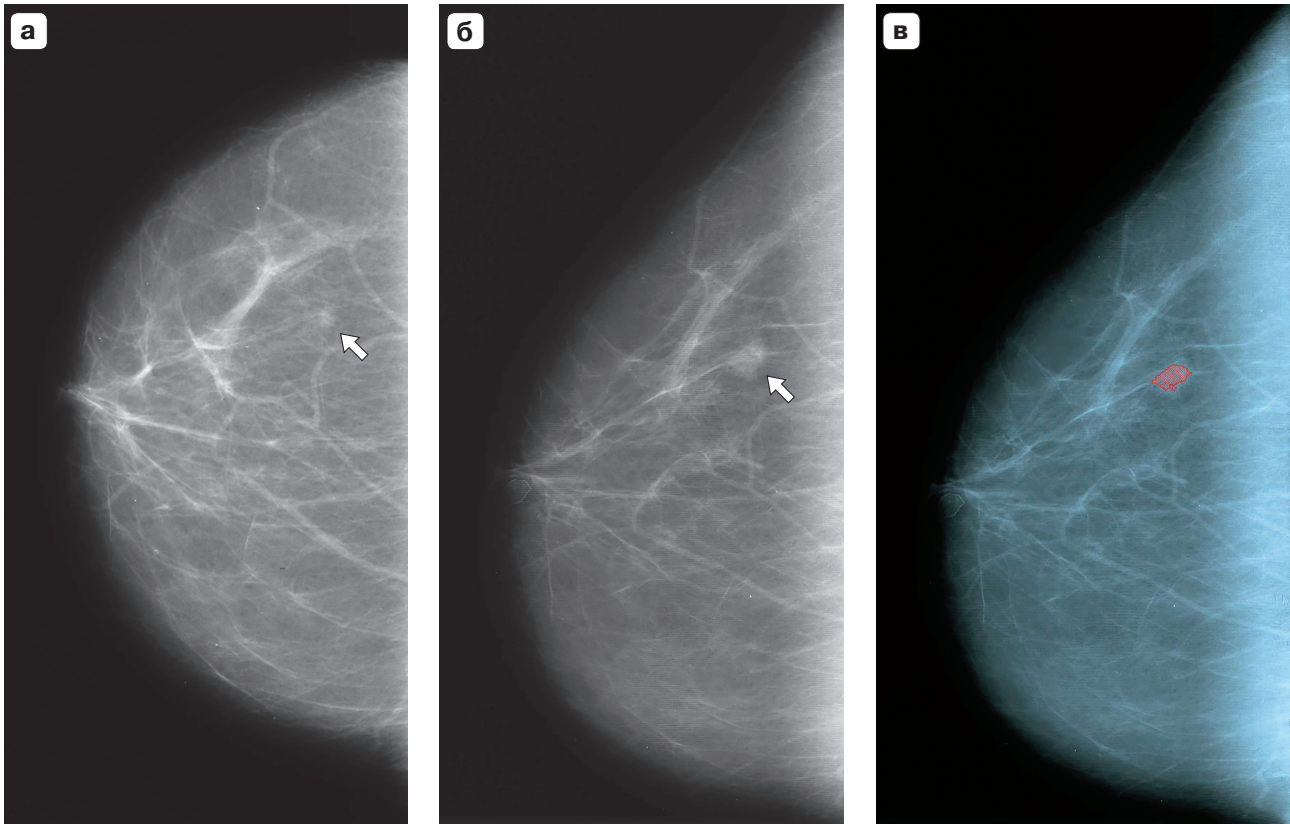
\* The total sum may be not equal to 100% because of the rounding.

**Таблица 3.** Данные о размере РМЖ, выявленных в процессе последующего наблюдения, и состоянии регионарных лимфоузлов при этих опухолях**Table 3.** Size and nodal status of the breast cancers detected during the future follow-up

	Год наблюдения / Year of the follow-up						Всего / Total	
	1-й / 1th		2-й / 2nd		3-й / 3rd			
	Размер первичной опухоли, мм  Size of the primary tumor, mm	N+	Размер первичной опухоли, мм  Size of the primary tumor, mm	N+	Размер первичной опухоли, мм  Size of the primary tumor, mm	N+	Размер первичной опухоли (размах вариации), мм  Size of the primary tumor (range), mm	N+
Группа ММГ Mammography group	5	–	5; 5; 6	–	4; 9	–	4–9	–
Из них промаркированы CAD ретроспективно Of them: marked by CAD retrospectively	5	–	5; 6	–	–	–	5–6	
Группа ММГ + CAD Mammography + CAD group	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: N+ – метастатическое поражение регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования.

Note: N+ – regional lymph node metastatic involvement according to the pathomorphological examination.



**Рис. 4.** а – единственный случай РМЖ в выборке, не промаркированный CAD (стрелка); б – аналогичная маммограмма той же пациентки через 6 лет (стрелка); в – результат работы CAD с изображением на рис. 4б.

**Fig. 4.** а – the only case of breast carcinoma missed by CAD (arrow); б – same view image of this woman obtained 6 years later (arrow); в – CAD output with the image shown on the fig. 4б.

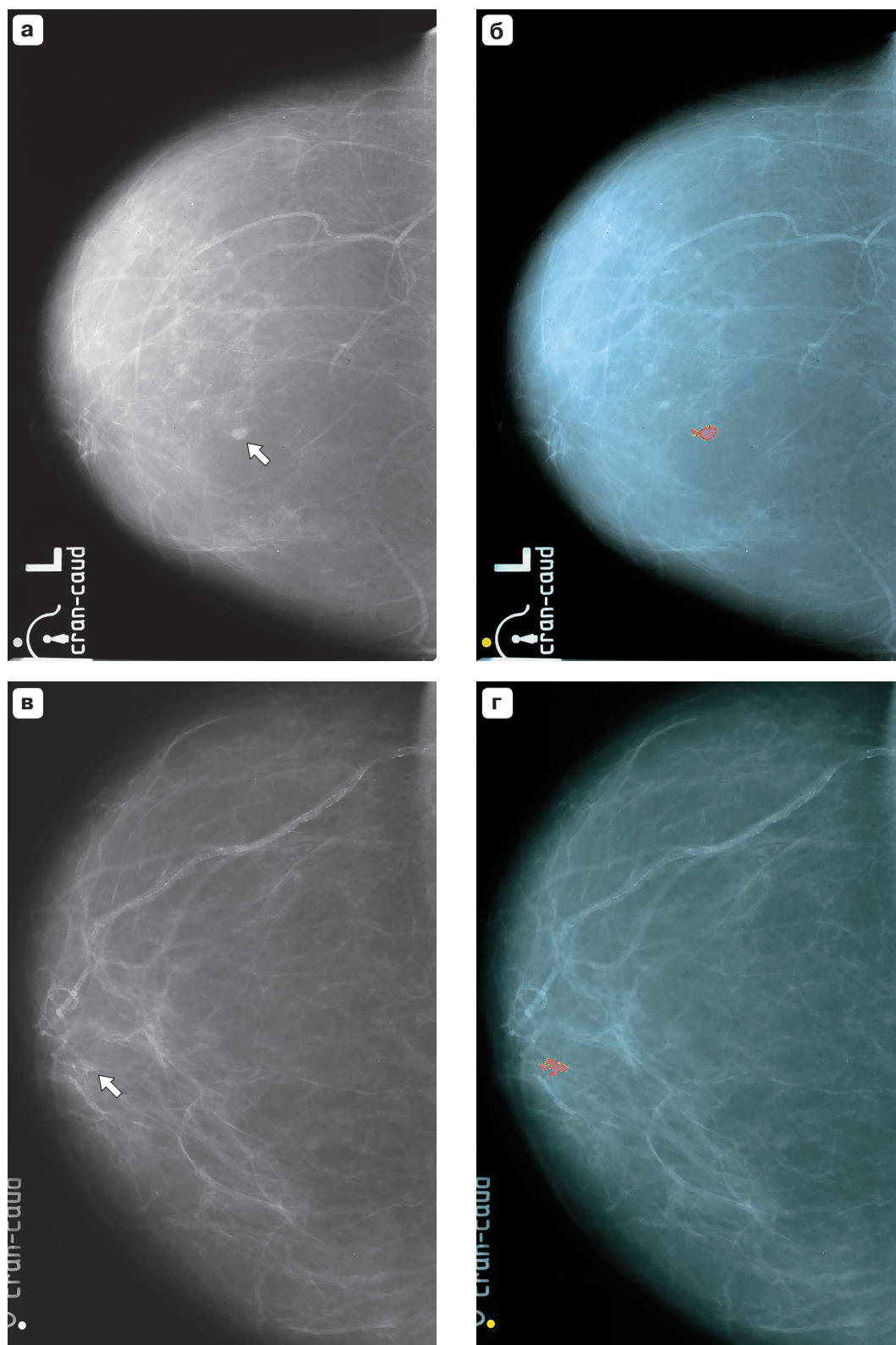
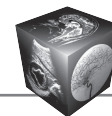
вии выявленной опухоли патологических изменений не отмечалось ни при визуальном анализе, ни при анализе с помощью CAD. Один случай (низкоинтенсивная опухоль размером около 3 мм) являлся видимым, но не был промаркирован CAD (данная опухоль размером 9 мм была выявлена у пациентки 61 года через 6 лет после первичной ММГ на стадии ранней; эта пациентка была включена в исследование с нарушением критериев включения намеренно ввиду того, что случай представлял интерес с точки зрения возможности выявления CAD опухолей исключительно малых размеров) (рис. 4). Таким образом, в процессе первичного скрининга в группе ММГ было выявлено 69 (93,24%) из 74 РМЖ, в группе ММГ + CAD – 77 (100,00%) из 77 ( $p > 0,05$ ).

Однако при анализе случаев, представленных на рис. 3а, 4а и 6б, можно отметить сходство маммографической картины данных опухолей, таким образом, подобный размер опухоли (3–4 мм) не является субпороговым и не подлежащим обнаружению, хотя чувствительность CAD в идентификации образований такого размера не поддается

в настоящее время точной оценке ввиду небольшого количества таких наблюдений (мы располагаем 20 подобными наблюдениями, из которых CAD промаркировала РМЖ в 17 случаях). В то же время необнаруженный случай, очевидно, соответствует сенильному индолетному РМЖ, при котором удлинение периода до постановки диагноза даже до 2 лет (что соответствует рекомендуемому межскрининговому интервалу для пожилых пациенток) в большинстве случаев не сказывается на клинических исходах.

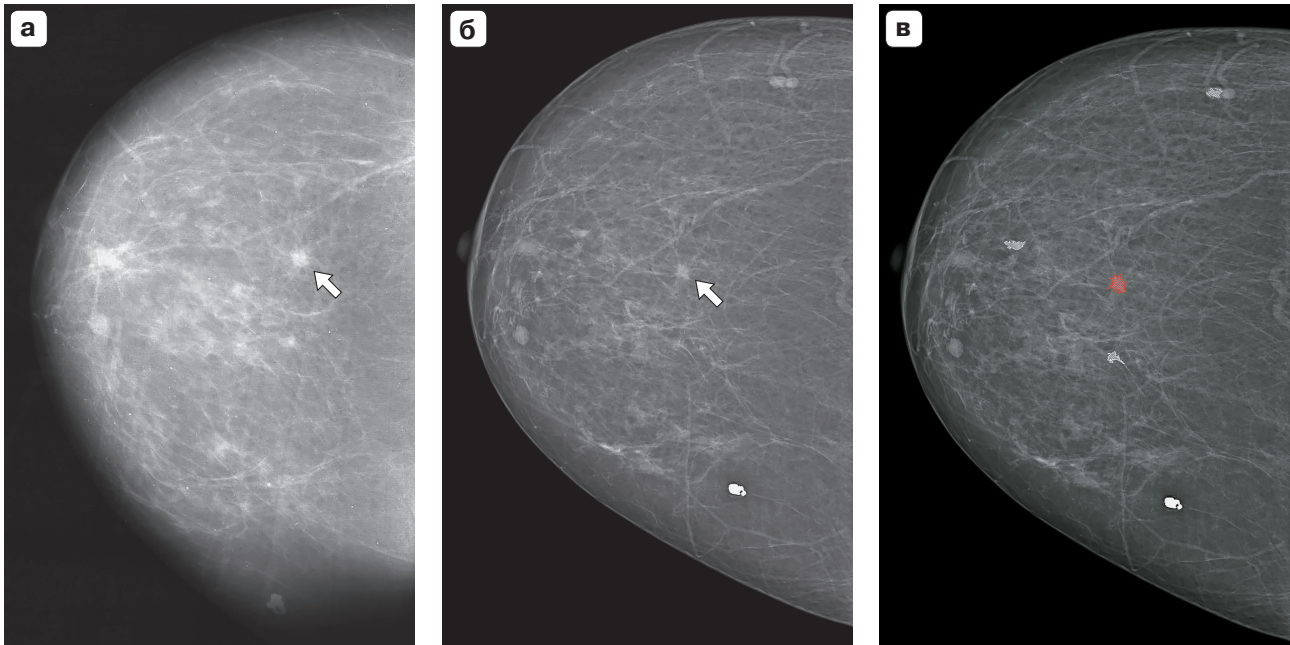
Таким образом, суммарная частота РМЖ в нашей выборке составила 74 (6,36%) из 1163 – в группе ММГ и 77 (6,62%) из 1163 – в группе ММГ + CAD ( $p > 0,05$ ).

В общей сложности, в группе ММГ + CAD ложно положительные метки имели место в 285 (26,05%) из 1094 случаев. Большинство их было обусловлено доброкачественными образованиями (53 случая; 4,84%) или проекционно накладывавшимися друг на друга связками Купера (177 случаев; 16,18%) (рис. 5). Остальные 55 случаев соответствовали образованиям BI-RADS  $\geq 3$ , потребовавшим



**Рис. 5.** Примеры типичных ложноположительных меток на маммограммах степени плотности паренхимы ACR A. **а** – доброкачественное образование (стрелка); **б** – результат работы CAD с изображением на рис. 5а; **в** – область проекционного пересечения связок Купера (стрелка); **г** – результат работы CAD с изображением на рис. 5в.

**Fig. 5.** The examples of typical false positive markings on the ACR A parenchyma background. **a** – benign lesion (arrow); **б** – CAD output with the image shown on the fig. 5a; **в** – superimposed Cooper's ligaments (arrow); **г** – CAD output with the image shown on the fig. 5в.



**Рис. 6.** Пленочная (а) и цифровая (б) маммограммы в краниокаудальной проекции пациентки с малым РМЖ (стрелки), выполненные с небольшим интервалом (14 дней, цифровая – после пленочной). Тень опухоли на пленочной маммограмме имеет больший визуально определяемый размер, вероятно, за счет низкоинтенсивной зоны рыхлой опухолевой инфильтрации по периферии, которая не определяется на цифровой маммограмме; в – результат работы CAD с маммограммой, показанной на рис. 6б.

**Fig. 6.** Screen-film (a) and digital (б) craniocaudal mammography images of a small breast carcinoma (arrows), performed with a short interval (14 days, digital after the screen-film one). The carcinoma appears bigger on the screen-film image probably due to the low-intensity area of loose perifocal infiltration that is invisible on the digital image; в – CAD output with the image shown on the fig. 6б.

дополнительного обследования. Таким образом, общая частота ложноположительных меток в данной выборке маммограмм составила 0,31 и 0,28 на пленочную и цифровую маммограмму соответственно ( $p > 0,05$ ).

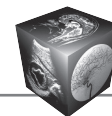
При сравнении результатов маммографического наблюдения с использованием различной аппаратуры (и пленочной, и цифровой) была отмечена возможность занижения визуальных размеров РМЖ при цифровой ММГ по сравнению с пленочной. Обусловлено это, по нашему мнению, тем фактом, что рентгеновская пленка обычно имеет характеристику отклика, которая не изменяется в процессе получения изображения, в то время как цифровые изображения с целью повышения их контрастности могут подвергаться постобработке с изменением данной характеристики, в результате периферические низкоинтенсивные зоны, яркость которых ниже порогового уровня для фильтра, но вносящие вклад в суммарную тень, приравниваются к фону. Однако это может затруднять выявление малых РМЖ и оценку динамики ранее выявленных изменений при использовании различных маммографических платформ (рис. 6).

Что касается общей частоты встречаемости паренхимы низкой плотности при скрининговой ММГ, то, согласно нашим данным, в другой выборке из 10000 ММГ доля таковых степени плотности ACR A–B составила: 46,81% – среди женщин 40–44 лет, 59,08% – 45–49 лет, 83,08% – 50–54 лет, 85,52% – 55–59 лет, 82,61% – 60–64 года, 80,00% – 65–69 лет и 100,00% – 70 лет и старше.

### Обсуждение

Средний размер выявляемых при скрининговой ММГ РМЖ составляет 12 мм у женщин в возрасте 40–49 лет и 13 мм у женщин в возрасте 50–59 лет [10, 11], что позволяет достигать всех известных преимуществ скрининга.

В последние годы появились данные о том, что удлинение межскринингового интервала у женщин в постменопаузе с 1 раза в год до 1 раза в 2 года не сказывается на исходах скрининга. В частности, в недавно выполненном когортном исследовании было показано, что в когорте из 15 440 женщин в постменопаузе, не получающих гормональную терапию, в возрасте 40–85 лет при удлинении межскринингового интервала частота



постановки диагноза РМЖ с неблагоприятными клиническими характеристиками (IIВ+ стадии, размером  $>15$  мм или с любыми другими неблагоприятными характеристиками) достоверно не отличалась по сравнению с данным показателем на фоне ежегодного скрининга. Напротив, у женщин в перименопаузе такое удлинение межскринингового интервала признано неоправданным ввиду повышения частоты выявления менее благоприятных клинических форм РМЖ [12].

Эти данные косвенно подтверждаются данными о медиане времени удвоения РМЖ у женщин в постменопаузе, согласно которым этот показатель у женщин в возрасте 50–70 лет составляет 157 дней (95% ДИ 121–204 дня), у женщин в возрасте старше 70 лет – 188 дней (95% ДИ 120–295 дней) [13], а также данными о более благоприятных исходах РМЖ у пациенток в постменопаузе по сравнению с таковыми в перименопаузе, поскольку скорректированный относительный риск трех неблагоприятных прогностических факторов у последних был достоверно выше: тройного негативного фенотипа РМЖ (ОР 6,03, 95% ДИ 1,94–18,74), HER2-позитивного статуса (ОР 4,11; 95% ДИ 1,59–10,65) и III стадии заболевания (ОР 2,73, 95% ДИ 1,10–6,79) [14, 15].

Таким образом, непостоянное обнаружение опухолей размером 3–4 мм, как представляется, не должно оказать негативного влияния на исходы скрининга у пациенток в постменопаузе, поскольку данные опухоли будут идентифицированы при следующей ММГ в относительно благоприятной прогностической фазе развития (о чем свидетельствует приведенный в статье клинический пример). Кроме того, по нашим данным, вероятность пропуска CAD РМЖ размером до 1 см составляет 1%. С другой стороны, заманчивым с экономической точки зрения представляется исключение из визуального анализа маммограмм степени плотности ACR A у пациенток в возрасте 60 лет и старше (не получающих гормональной терапии, у которых вероятность развития агрессивных форм РМЖ невелика), при анализе CAD которых не было выявлено подозрительных изменений, что потенциально позволило бы исключить из визуального врачебного анализа около 20% (частота встречаемости степени плотности ACR A в этой возрастной группе за вычетом частоты ложноположительных заключений CAD, которая согласуется с соответствующим показателем для зарубежных CAD [16]) из 19 697 тыс. наборов маммограмм (что соответствовало женскому населению РФ в возрасте

60 лет и старше в 2017 г.) за 2 года, т.е. порядка 7 800 исследований в масштабах страны ежедневно.

Кроме того, целесообразна дальнейшая разработка как методов фильтрации ложноположительных меток CAD, что в перспективе позволит еще более увеличить этот показатель, так и специализированных методик обнаружения малых (размером до 5 мм) форм РМЖ, что позволило бы дополнительно снизить долю ложноотрицательных заключений CAD.

Также, на наш взгляд, представляет интерес сделанное наблюдение о том, что цифровая ММГ может занижать визуально определяемый размер образований МЖ. Это повышает целесообразность использования CAD для ММГ, поскольку большинство пропущенных РМЖ обычно соответствует образованиям малых размеров и низкой интенсивности, имеющих неспецифичную рентгенокартину, а маркировка их CAD позволяет обратить на эти зоны особое внимание врача при интерпретации результатов ММГ.

## Заключение

Использование CAD в сочетании с ММГ и последующим прицельным УЗИ промаркированных зон при низкой (ACR A–B) плотности МЖ целесообразно, поскольку это достоверно снижает частоту РМЖ, диагностированных при последующем наблюдении длительностью 3 года, обеспечивая выявление 77 (100,00%) из 77 РМЖ по сравнению с 69 (93,24%) из 74 – при использовании только ММГ.

## Участие авторов

Пасынков Д.В. – проведение исследования, статистическая обработка данных, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Тухбатуллин М.Г. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Хасанов Р.Ш. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

## Authors' participation

Pasynkov D.V. – conducting research, statistical analysis, writing text, approval of the final version of the article.

Tukhbatullin M.G. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Khasanov R.Sh. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

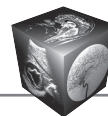


## Список литературы

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J. Clin.* 2018; 68: 394–424. <http://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Canto J.G., Kiefe C.I. Age-Specific Analyses of Breast Cancer Versus Heart Disease Mortality in Women. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 410–411. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.055>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Seely J.M., Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018 – what should we be doing today? *Curr. Oncol.* 2018; 25 (Suppl. 1): S115–S124. <http://doi.org/https://doi.org/10.3747/co.25.3770>
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L., Bouvard V., Bianchini F. et al. Breast-cancer screening – viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2353–2358. <http://doi.org/10.1056/NEJMSr1504363>
- Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int. J. Cancer.* 1996; 68: 693–699.
- Пасынков Д.В., Егосин И.А., Колчев А.А., Ключкин И.В., Бусыгина О.В. Сравнительный анализ диагностической ценности систем компьютерного анализа маммограмм I и II поколений. *Медицинская визуализация.* 2017; 21 (1): 90–102. <http://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-1-90-102>
- Пасынков Д.В., Егосин И.А., Колчев А.А., Ключкин И.В., Пасынкова О.О. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии. *REJR.* 2019; 9 (2): 107–118. <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118>
- Egoshin I., Pasyнков D., Kolchev A., Kliouchkin I., Pasynkova O. Asegmentation approach for mammographic images and its clinical value (2018). 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems, COMCAS 2017, 2018-January: 1–6. <http://doi.org/10.1109/COMCAS.2017.8244764>
- Shaevitch D., Taghipour S., Miller A.B., Montgomery N., Harvey B. Tumor size distribution of invasive breast cancers and the sensitivity of screening methods in the Canadian National Breast Screening Study. *J. Can. Res. Ther.* 2017; 13: 562–569. <http://doi.org/10.4103/0973-1482.174539>
- Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Микушин С.Ю. и др. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. *REJR.* 2020; 10(2): 205–222. <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222>
- Miglioretti D.L., Zhu W., Kerlikowske K., Sprague B.L., Onega T., Buist D.S. et al. Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status. *JAMA Oncol.* 2015; 1 (8): 1069–1077. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3084>
- Peer P.G., van Dijck J.A., Hendriks J.H., Holland R., Verbeek A.L. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer.* 1993; 71 (11): 3547–3551.
- Tubtimhin S, Promthet S, Suwanrungruang K, Supattagorn P. Molecular Subtypes and Prognostic Factors among Premenopausal and Postmenopausal Thai Women with Invasive Breast Cancer: 15 Years Follow-up Data. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19 (11): 3167–3174. <http://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.11.3167>
- Гажонова В.Е., Ефремова М.П., Дорохова Е.А. Возможности ультразвуковой томографии в прогнозировании течения рака молочной железы (РМЖ) – молекулярная классификация РМЖ. *Поволжский онкологический вестник.* 2016; 24 (2): 26–32.
- Calas M.J.G., Gutfilen B., Pereira W.C.A. CAD and mammography: why use this tool? *Radiol. Bras.* 2012; 45 (1): 46–52. <http://doi.org/10.1590/S0100-39842012000100011>

## References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J. Clin.* 2018; 68: 394–424. <http://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Canto J.G., Kiefe C.I. Age-Specific Analyses of Breast Cancer Versus Heart Disease Mortality in Women. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 410–411. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.055>
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The oncology care for Russian population in 2018: state of the art. Moscow, MNIОI im. P.A.Gertzena, 2019. (In Russian)
- Seely J.M., Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018 – what should we be doing today? *Curr. Oncol.* 2018; 25 (Suppl. 1): S115–S124. <http://doi.org/https://doi.org/10.3747/co.25.3770>
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L., Bouvard V., Bianchini F. et al. Breast-cancer screening – viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2353–2358. <http://doi.org/10.1056/NEJMSr1504363>
- Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int. J. Cancer.* 1996; 68: 693–699.
- Pasyнков D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Kliouchkin I.V., Busygina O.V. Diagnostic Value of 1st and 2nd Generation Computer Aided Detection Systems for Mammography: a Comparative Assessment. *Medical visualization.* 2017; 21 (1): 90–102. <http://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-1-90-102>. (In Russian)
- Pasyнков D.V., Egoshin I.A., Kolchev A.A., Kliouchkin I.V., Pasynkova O.O. The value of computer aided detection system in breast cancer difficult to detect at screening mammography. *REJR.* 2019; 9 (2): 107–118. <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118> (In Russian)
- Egoshin I., Pasyнков D., Kolchev A., Kliouchkin I., Pasynkova O. Asegmentation approach for mammographic images and its clinical value (2018). 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems, COMCAS 2017, 2018-January: 1–6. <http://doi.org/10.1109/COMCAS.2017.8244764>
- Shaevitch D., Taghipour S., Miller A.B., Montgomery N., Harvey B. Tumor size distribution of invasive breast cancers and the sensitivity of screening methods in the



- Canadian National Breast Screening Study. *J. Can. Res. Ther.* 2017; 13: 562–569. <http://doi.org/10.4103/0973-1482.174539>
11. Labazanov P.G., Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M. L., Mikushin S. Yu. et al. Mammographic density and risk of breast cancer (a look at the history of studying the issue). *REJR.* 2020; 10 (2): 205–222. <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222> (In Russian)
  12. Miglioretti D.L., Zhu W., Kerlikowske K., Sprague B.L., Onega T., Buist D.S. et al. Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status. *JAMA Oncol.* 2015; 1 (8): 1069–1077. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3084>
  13. Peer P.G., van Dijck J.A., Hendriks J.H., Holland R., Verbeek A.L. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer.* 1993; 71 (11): 3547–3551.
  14. Tubtimhin S, Promthet S, Suwanrungruang K, Supattagorn P. Molecular Subtypes and Prognostic Factors among Premenopausal and Postmenopausal Thai Women with Invasive Breast Cancer: 15 Years Follow-up Data. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19 (11): 3167–3174. <http://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.11.3167>
  15. Gazhonova V.E., Efremova M.P., Dorohova E.A. The value of the ultrasound tomography in the assessment of the breast cancer prognosis – molecular classification of the breast cancer. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2016; 24 (2): 26–32. (In Russian)
  16. Calas M.J.G., Gutfilen B., Pereira W.C.A. CAD and mammography: why use this tool? *Radiol. Bras.* 2012; 45 (1): 46–52. <http://doi.org/10.1590/S0100-39842012000100011>

**Для корреспонденции\*:** Пасынков Дмитрий Валерьевич – 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 22. ГБУ Республики Марий Эл “Республиканский онкологический диспансер”. Тел.: +7-902-329-76-51. E-mail: passynkov@mail.ru

**Пасынков Дмитрий Валерьевич** – канд. мед. наук, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВО “Марийский государственный университет” Министерства образования и науки России; заведующий отделением лучевой диагностики ГБУ Республики Марий Эл “Республиканский онкологический диспансер”. <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>

**Тухбатуллин Мунир Габдулфатович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>

**Хасанов Рустем Шамильевич** – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, директор Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины; Казань. <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>

**Contact\*:** Dmitry V. Pasynkov – 22 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037 Russian Federation. State-financed Institution of Mari El Republic “Republican Oncology Dispensary”. Phone: +7-902-329-76-51. E-mail: passynkov@mail.ru

**Dmitry V. Pasynkov** – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”; Associate Professor of the Department of Radiology and Oncology, Mari State University; Head of Radiology Department, State-financed Institution of Mari El Republic “Republican Oncology Dispensary”. <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>

**Munir G. Tukhbatullin** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan. <https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>

**Rustem Sh. Khasanov** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Director and Head of Department of Oncology, Radiation Oncology and Palliative Care of the Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan. <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>