

Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы

Г.С. Алиева¹, Г.П. Корженкова¹, И.В. Колядина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Цель исследования — изучить рентгенологические и сонографические особенности микрокарцином различных биологических подтипов.

Материалы и методы. В анализ включено 59 пациенток (медиана возраста — 55 лет) с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) с размерами опухоли не более 1,0 см (pT1a–bN0M0), находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Частота распределения люминального А, люминального В HER2-отрицательного, HER2-положительного (HER2+) и тройного негативного подтипов РМЖ составила 39; 23,7; 23,7 и 6,8 % соответственно. Проведен анализ ключевых рентгенологических характеристик и сонографических признаков микрокарцином с различным биологическим строением, ассоциированных с установкой диагноза согласно критериям BI-RADS.

Результаты. Опухоли с люминальным А и В подтипом имели наиболее характерную рентгенологическую картину злокачественности (наличие узла ± микрокальцинаты), что позволило установить категорию BI-RADS 4–5 при маммографии (ММГ) у 82 и 88,9 % больных соответственно. Тройной негативный рак при ММГ характеризуется наличием узла без микрокальцинатов; категория BI-RADS 4–5 выставлена в 75 % случаев. Максимальные трудности отмечены при диагностике HER2+ подтипа: 4-й тип плотности молочной железы (в 18,2 % случаев), отсутствие опухолевого узла при ММГ в 57,1 % случаев, а также нетипичная характеристика узла — мелкодольчатые контуры (в 16,7 % случаев) и изо-/гиподенсная структура узла (в 33,4 % случаев) привели к высокой частоте ложноотрицательных результатов при ММГ (BI-RADS 0–3 в 35,7 % случаев), $p = 0,049$. Кроме того, HER2+ ранний РМЖ оказался наиболее сложным биологическим подтипом для сонографической диагностики. Отсутствие опухолевого узла при сонографии в 14,2 % случаев, а также его нетипичные характеристики (изо-/гиперэхогенность в 16,7 % случаев и отсутствие акустической тени у 18,2 % пациенток) привели к высокой частоте выставления категории BI-RADS 0 (21,4 %), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

Выводы. HER2+ ранний РМЖ оказался наиболее сложным биологическим подтипом для рентгенологической и сонографической диагностики.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, микрокарциномы различных биологических подтипов, категории BI-RADS, кальцинаты молочной железы, маммографические и сонографические признаки злокачественности

Для цитирования: Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):21–34.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34



Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer

G.S. Alieva¹, G.P. Korzhenkova¹, I.V. Kolyadina²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Objective: to study the radiological and sonographic features of microcarcinomas of various biological subtypes.

Materials and methods. The analysis included 59 patients (median age — 55 years) with invasive breast cancer (BC) pT1a–bN0M0 stages at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The frequency of distribution of luminal A, luminal B HER2 negative, HER2 positive (HER2+) and triple negative subtypes of BC was 39 %, 23.7 %, 23.7 % and 6.8 %, respectively. The analysis of key radiological characteristics and sonographic features of microcarcinomas with different biological structures associated with the diagnosis according to the BI-RADS criteria was carried out.

Results. Tumors with luminal A and B subtypes had the most characteristic of malignancy (presence of a node \pm microcalcifications), which allowed us to establish the category of BI-RADS 4–5 in mammography (MMG) in 82 % and 88.9 % of patients, respectively. Triple negative cancer is characterized by the presence of a node without microcalcifications; the BI-RADS 4–5 category is exposed in 75 % of cases. Maximum of the difficulties noted in the diagnosis of HER2+ subtype: 4 type density BC (18.2 % of cases), absence of tumor site during surgery in 57.1 % of cases and atypical characteristics of the node (16.7 %) and iso/hypodense structure node (33.4 %) resulted in high frequency of false-negative results in MMG (BI-RADS 0–3 35.7 %), $p = 0.049$. In addition, HER2+ early BC has proven to be the most difficult subtype for sonographic diagnosis too. The absence of a tumor node in sonography in 14.2 % of cases, as well as its atypical characteristics (iso/hyper echogenicity in 16.7 % of cases and the absence of an acoustic shadow in 18.2 % of patients) led to a high frequency of BI-RADS 0 (21.4 %), which required further examination of these patients.

Conclusions. HER2+ early BC was the most difficult biological subtype for MMG and sonographic diagnostics.

Key words: early breast cancer, microcarcinomas of various biological subtypes, categories of BI-RADS, breast calcifications, mammographic and sonographic signs of malignancy

For citation: Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):21–34. (In Russ.).

Введение

Диагностика раннего рака молочной железы (РМЖ) проводится с помощью цифровой маммографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез с контрастированием, причем именно цифровая маммография является ведущим и единственно рекомендованным методом рутинного скрининга РМЖ в популяции женщин всего мира, а сонография и МРТ служат методами уточняющей диагностики [1–4]. Многолетние результаты программ маммографического скрининга показали высокую частоту выявления карцином *in situ* и инвазивных опухолей люминального HER2-отрицательного подтипа [5, 6]. Однако частота обнаружения ранних стадий агрессивных биологических подтипов остается низкой, что связано, прежде всего, с биологическим поведением опухоли. Обладая высоким митотическим потенциалом и быстрыми темпами роста, опухоли малых размеров с тройным негативным и HER2-положительным (HER2+) подтипом, как правило, «проскакивают» раунд скрининга и диагностируются в качестве интервальных раков, выявляются в межскрининговый интервал или в течение 2 лет после последнего раунда скрининга [6–8]. Вопрос диагностики агрессивных карцином малых размеров является актуальным и своевременным во всем мире, что и послужило основанием для проведения данного исследования по поиску наиболее характерных рентгенологических и сонографических признаков микрокарцином у пациенток с разными биологическими подтипами РМЖ [9, 10].

Цель исследования — изучить рентгенологические и сонографические особенности микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного РМЖ малых размеров.

Материалы и методы

В анализ было включено 59 пациенток с инвазивным РМЖ с размерами опухоли не более 1,0 см по данным морфологического исследования операционного материала (pT1a – bN0M0), с установленным иммунофенотипом

опухоли по результатам иммуногистохимического исследования. Все пациентки находились на обследовании и последующем лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Опухоль в молочной железе была выявлена при скрининговой маммографии у 30 (50,8 %) больных, при самообследовании молочных желез пациентками — в 29 (49,2 %) случаях; другие жалобы (выделения из соска, дискомфорт или боли в молочной железе), послужившие причиной обращения к онкологу и проведения обследования, отмечались редко — всего в 7 (11,8 %) случаях.

В соответствии с классификацией основных биологических подтипов РМЖ пациентки были разделены на 4 группы; группа HER2+ рака в нашем исследовании включала больных как с люминальным, так и с нелюминальным подтипом РМЖ [11]:

- 1) люминальный А подтип, при наличии всех факторов: положительные эстрогеновые рецепторы (estrogen receptors, ER), отрицательные рецепторы HER2, Ki-67 низкий (<20 %), экспрессия прогестероновых рецепторов (progesterone receptors, PR) высокая (>20 %) — 23 (39 %) пациенток;
- 2) люминальный В HER2-отрицательный подтип: ER+, отрицательные рецепторы HER2 и наличие хотя бы 1 из следующих факторов: Ki-67 высокий (>30 %) или низкая экспрессия PR (<20 %) — 18 (30,5 %) пациенток;
- 3) HER2+ (люминальный или нелюминальный) — 14 (23,7 %) пациенток (в 8 случаях — люминальный HER2+ и в 6 случаях — нелюминальный HER2+ рак);
- 4) тройной негативный подтип (отрицательные ER, PR и рецепторы HER2) — 4 (6,8 %) пациентки.

Данное распределение биологических подтипов РМЖ у пациенток с микрокарциномами в нашем исследовании подтверждают результаты скрининговых программ, в которых показано доминирование благоприятных форм заболевания (люминальных HER2-отрицательных опухолей) в структуре раннего РМЖ

и низкая частота встречаемости агрессивных биологических подтипов (тройного негативного и HER2+ рака) среди пациенток с инвазивными опухолями малых размеров [6–8].

Возраст больных составил 33–79 лет, медиана – 55 лет. Микрокарциномы с люминальным HER2-отрицательным подтипом в большинстве случаев (73,9 % – при люминальном А и 88,9 % – при люминальном В HER2-отрицательном) выявлялись у женщин старше 50 лет, а у пациенток с HER2+ подтипом

манифестировали в возрасте старше 50 лет только в 50 % случаев. Интересно отметить, что во всех 4 случаях пациентки с тройным негативным раком были старше 50 лет. Однако эти различия не достигли статистической значимости, в отличие от менструального статуса больных: среди пациенток с люминальным А, люминальным В и тройным негативным раком доля пациенток в менопаузе составила 73,9; 88,9 и 100 %, в то время как при HER2+ РМЖ в менопаузе была только половина женщин ($p = 0,049$) (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток и морфологическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов рака молочной железы

Table 1. Clinical characteristics of patients and morphological characteristics of breast microcarcinomas of different biological subtypes

Характеристика Parameter	Люминальный А ($n = 23$ (39 %), % Luminal A ($n = 23$ (39 %), %	Люминальный В HER2-отрицатель- ный ($n = 18$ (30,5 %), % Luminal B HER2 negative ($n = 18$ (30.5 %), %	HER2+ ($n = 14$ (23,7 %), % HER2+ ($n = 14$ (23.7 %), %	Трижды негативный ($n = 4$ (6,8 %), % Triple-negative ($n = 4$ (6.8 %), %	Вся группа ($n = 59$), n (%) All patients ($n = 59$), n (%)
Возраст, лет: Age, years:					
<40	8,7	5,6	14,3	0	5 (8,5)
40–50	17,4	5,6	35,7	0	10 (16,9)
50–60	43,5	38,9	28,6	75	24 (40,7)
>60	30,4	50	21,4	25	20 (33,9)
Достоверность, p Significance, p	0,315				
Менструальный статус: Menstrual status:					
менопауза menopause	73,9	88,9	50,0	100	44 (74,6)
пременопауза premenopause	26,1	11,1	50,0	0	15 (25,4)
Достоверность, p Significance, p	0,049				
Гистологический тип: Histological type:					
протоковый ductal	87,0	88,9	71,4	75,0	49 (83,1)
дольковый lobular	4,3	11,1	7,1	0	4 (6,8)
другой other	8,7	0	21,4	25,0	6 (10,2)
Достоверность, p Significance, p	0,442				
Степень аномалии: Grade of anaplasia:					
G ₁	17,4	0	0	25,0	8 (13,6)
G ₂	78,3	83,3	64,3	75,0	45 (76,3)
G ₃	4,3	16,7	35,7	0	6 (10,1)
Достоверность, p Significance, p	0,02				
Уровень Ki-67: Ki-67 level:					
<20 %	100	0	28,6	25,0	28 (47,5)
>20 %	0	100	71,4	75,0	31 (52,5)
Достоверность, p Significance, p	0,001				

При сравнении гистологических типов было отмечено преобладание инфильтративного протокового рака при всех биологических подтипах (75,0–88,9 %), доля долькового и других гистологических типов РМЖ составила 11–25 % ($p = 0,442$). Дифференцировка микрокарцином люминального А и В подтипа была весьма схожа: частота G_1 , G_2 и G_3 РМЖ составила при люминальном А подтипе 17,4; 78,3 и 4,3 %, а при люминальном В подтипе – 16,7; 83,3 и 0 % соответственно. При этом при HER2+ раке отсутствовали высококодифференцированные опухоли G_1 , степень злокачественности G_2 была отмечена у 64,3 % пациенток, и в каждом 3-м случае (35,7 %) опухоли были высокоагрессивными, G_3 ($p = 0,02$). Все пациентки с тройным негативным раком имели степень анаплазии G_{1-2} . При анализе индекса Ki-67 отмечено, что среди пациенток с HER2+ и тройным негативным РМЖ высокий уровень Ki-67 был установлен в 71,4 и 75 % случаев ($p = 0,001$). Клиническая характеристика пациенток и морфологическая характеристика опухолей наглядно представлены в табл. 1.

Нами изучены основные рентгенологические и сонографические характеристики микрокарцином с различным биологическим строением, статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 20.0. Для изучения параметрических и непараметрических критериев

использовались критерии χ^2 -тест, статистически достоверными различия считались при достижении $p < 0,05$.

Результаты

Рентгенологическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ. Анализируемые рентгенологические характеристики включали плотность молочных желез, наличие опухолевого узла, кальцинатов и нарушения архитектоники. При всех подтипах микрокарцином, за исключением HER2+ рака, у пациенток отсутствовал 4-й тип плотности молочных желез. Доля 1, 2 и 3-го типов плотности у пациенток при люминальном А раке составила 18,2; 59,1 и 22,7 %, при люминальном В – 16,7; 72,2 и 11,2 % соответственно, а все опухоли с тройным негативным подтипом обнаруживались у женщин со 2-м типом плотности; и только у женщин с HER2+ РМЖ отмечался 4-й тип плотности молочных желез в 18,2 % случаев, а доля 1, 2 и 3-го типов плотности составила 27,3; 45,5 и 9,1 % соответственно ($p = 0,02$). Нарушение архитектоники встречалось крайне редко и только при люминальном HER2-отрицательном раке (при люминальном А – 4,3 % случаев, при люминальном В – 11,1 %) ($p = 0,504$) (табл. 2).

Наличие узла в молочной железе при маммографии отмечено у большинства женщин с люминальным

Таблица 2. Основные рентгенологические характеристики микрокарцином различных биологических подтипов раннего рака молочной железы
Table 2. Main radiological characteristics of microcarcinomas of different biological subtypes in patients with early breast cancer

Показатель Parameter	Люминальный А ($n = 23$ (39 %), % Luminal A ($n = 23$ (39 %), %	Люминальный В HER2-отрицательный ($n = 18$ (30,5 %), % Luminal B HER2 negative ($n = 18$ (30,5 %), %	HER2+ ($n = 14$ (23,7 %), % HER2+ ($n = 14$ (23,7 %), %	Трижды негативный ($n = 4$ (6,8 %), % Triple-negative ($n = 4$ (6,8 %), %	Вся группа ($n = 59$), n (%) All patients ($n = 59$), n (%)
Тип плотности молочной железы: Type of breast density:					
1 (<25 %)	18,2	16,7	27,3	0	10 (18,5)
2 (25–50 %)	59,1	72,2	45,5	100	34 (63,0)
3 (50–75 %)	22,7	11,2	9,1	0	7 (13,0)
4 (>75 %)	0	0	18,2	0	3 (5,6)
Достоверность, p Significance, p	0,02				
Категория BI-RADS: BI-RADS category					
0–3	17,4	11,1	35,7	25,0	12 (20,3)
4	4,3	5,6	7,1	0	3 (5,1)
5	78,3	83,3	57,1	75,0	44 (74,6)
Достоверность, p Significance, p	0,049				
Нарушение архитекто- ники: Impaired architectonics:					
нет no	95,7	88,9	100	100	56 (94,9)
есть yes	4,3	11,1	0	0	3 (5,1)
Достоверность, p Significance, p	0,504				

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	Люминальный А (n = 23 (39 %), % Luminal A (n = 23 (39 %), %	Люминальный В HER2-отрицательный (n = 18 (30,5 %), % Luminal B HER2 negative (n = 18 (30.5 %), %	HER2+ (n = 14 (23,7 %), % HER2+ (n = 14 (23.7 %), %	Трижды негативный (n = 4 (6,8 %), % Triple-negative (n = 4 (6.8 %), %	Вся группа (n = 59), n (%) All patients (n = 59), n (%)
Наличие узла по данным маммографии: Presence of a node according to mammography findings:					
нет no	26,1	27,8	57,1	25,0	20 (33,9)
есть yes	73,9	72,2	42,9	75,0	39 (66,1)
Достоверность, p Significance, p	0,01				
Локализация в молочной железе: Location in the breast:					
наружные квадранты outer quadrants	40,0	50,0	42,9	50,0	18 (46,1)
внутренние квадранты inner quadrants	33,3	50,0	14,3	25,0	11 (28,2)
центральный отдел central parts	26,7	0	42,9	25,0	10 (25,6)
Достоверность, p Significance, p	0,481				
Глубина расположения: Depth of lesions:					
передняя треть anterior third	0	7,7	16,7	25,0	3 (7,7)
средняя треть middle third	88,2	76,9	83,3	50,0	31 (79,5)
задняя треть posterior third	11,8	15,4	0	25,0	5 (12,8)
Достоверность, p Significance, p	0,292				
Края узла: Node margins:					
четкие clear	5,9	0	0	0	1 (2,6)
мелкодольчатые microlobular	0	0	16,7	0	1 (2,6)
скрытые hidden	11,8	0	0	0	2 (5,1)
нечеткие vague	47,1	84,6	50	100	25 (64,1)
лучистые radial	35,3	15,4	33,3	0	10 (25,6)
Достоверность, p Significance, p	0,310				
Плотность узла: Node density:					
гиперденсный hyperdense	94,1	92,9	66,7	66,7	35 (89,8)
изоденсный isodense	5,9	7,1	16,7	0	2 (5,1)
гиподенсный hypodense	0	0	16,7	33,3	2 (5,1)
Достоверность, p Significance, p	0,031				

Таблица 3. Характеристика кальцинатов в молочной железе у пациенток с инвазивными микрокарциномами

Table 3. Characteristics of calcification areas in the breast of patients with invasive microcarcinomas

Показатель Parameter	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Наличие кальцинатов в молочной железе: Presence of calcified areas in the breast:	
есть yes	22 (37,3)
нет no	37 (62,7)
Характер кальцинатов: Calcified areas:	
единичные rare	12 (54,5)
множественные multiple	10 (45,5)
Локализация кальцинатов в молочной железе: Location of calcified areas in the breast:	
наружные квадранты outer quadrants	3 (13,6)
внутренние квадранты inner quadrants	6 (27,3)
центральные отделы central parts	6 (27,3)
ретроареоллярно retroareolar area	7 (31,8)
Вид кальцинатов: Types of calcified areas:	
доброкачественные (круглые или по типу «линзы») benign (round or lens-like)	12 (54,5)
промежуточные (аморфные) intermediate (amorphous)	3 (13,6)
злокачественные (плеоморфные или по типу «битого камня») malignant (pleomorphic or crushed stone-like)	7 (31,8)
Вид группировки кальцинатов: Grouping of calcified areas:	
диффузные (рассеянные) diffuse	6 (27,3)
региональные regional	5 (22,7)
сгруппированные grouped	7 (31,8)
сегментарные segmental	4 (18,2)
Локализация кальцинатов относительно узла: Location of calcified areas relative to the tumor node:	
на фоне опухолевого узла on the background of the tumor node	13 (59,1)
вокруг опухолевого узла around the tumor node	3 (13,6)
опухолевый узел отсутствует no tumor node	6 (27,3)
Локализация кальцинатов относительно протоков: Location of calcified areas relative to the ducts:	
дольковые lobular	8 (36,4)
протоковые ductal	8 (36,4)
стромальные stromal	6 (27,3)

А (73,9 %), люминальным В (72,2 %) и тройным негативным РМЖ (75 %); однако при HER2+ подтипе заболевания узел при маммографии обнаруживался только в 42,9 % случаев, что существенно осложняло рентгенологическую диагностику данного агрессивного варианта болезни. Как результат, категория BI-RADS 0–3 на основании результата маммографии была установлена каждой 3-й пациентке (35,7 %) с HER2+ микрокарциномами, в то время как при других биологических подтипах РМЖ доля установки категории BI-RADS 0 была существенно ниже (при люминальном А – 17,4 %, при люминальном В – 11,1 %, при тройном негативном раке – 25 %) ($p = 0,049$) (см. табл. 2).

При анализе характеристик узла (у 39 пациенток с определяемым при маммографии опухолевым узлом) отмечено, что большинство микрокарцином располагались в средней трети молочной железы при люминальном А, люминальном В, HER2+ и тройном негативном раке – 88,2; 76,9; 83,3 и 50 % соответственно ($p = 0,292$), а края узла при маммографии трактовались как нечеткие или лучистые в 82,4; 100; 88,3 и 100 % соответственно ($p = 0,310$). Только при HER2+ РМЖ в 16,7 % случаев опухоль имела мелкодольчатые края при маммографии, что также затрудняло дифференциальную диагностику выявленного новообразования. При сравнении плотности узла у пациенток с различными биологическими подтипами РМЖ было отмечено, что гиперденсные опухоли преобладали у больных с люминальными микрокарциномами (94,1 и 92,9 %), в то время как при HER2+ и тройном негативном раке помимо гиперденсных узлов (по 66,7 % случаев) определялись изоденсные (при HER2+ раке – в 16,7 % случаев) и гиподенсные узлы (в 16,7 % случаев при HER2+ раке и в 33,3 % случаев при тройном негативном иммунофенотипе опухоли) ($p = 0,031$) (см. табл. 2).

Частота выявления и ключевые характеристики кальцинатов при различных биологических подтипах раннего инвазивного РМЖ. Кальцинаты в молочной железе были выявлены у 22 (37,3 %) из 59 пациенток. Причем в 12 (54,5 %) случаях кальцинаты были единичными и в 10 (45,5 %) случаях – множественными. По виду кальцинаты были доброкачественными (круглыми или по типу «линзы») у 12 (54,5 %) пациенток, промежуточными (аморфными) – у 3 (13,6 %) и злокачественными (плеоморфными или по типу «битого камня») – у 7 (31,8 %) пациенток. По видам группировки несколько преобладали сгруппированные кальцинаты – 7 (31,8 %) случаев, рассеянные кальцинаты выявлены в 6 (27,3 %) случаях, региональные – у 5 (22,7 %) больных и сегментарные кальцинаты – у 4 (18,2 %) пациенток. Кальцинаты выявлялись на фоне опухолевого узла у большинства женщин (13 случаев, 59,1 %), вокруг узла – у 3 (13,6 %) больных, и в 6 (27,3 %) случаях опухолевый узел отсутствовал и кальцинаты были единственным рентгенологическим признаком инвазивного РМЖ. Дольковые и прото-

ковые кальцинаты отмечены с одинаковой частотой – по 8 (36,4 %) случаев, стромальные кальцинаты были выявлены у 6 (27,3 %) пациенток. Характеристика кальцинатов наглядно представлена в табл. 3.

При анализе маммограмм пациенток с различными биологическими подтипами инвазивных микрокарцином были отмечены значимые различия в частоте выявления кальцинатов и их ключевых характеристиках. Так, наиболее часто кальцинаты выявлялись при люминальном В HER2-отрицательном раке (11 (61,1 %) случаев из 18), высокая частота их выявления констатировалась при люминальном А подтипе – 8 (34,8 %) случаев из 23. У пациенток с HER2+ микрокарциномами частота выявления кальцинатов составила 21,4 % (3 случая из 14), при этом кальцинаты отсутствовали у всех больных с тройным негативным РМЖ ($p = 0,04$) (рис. 1).

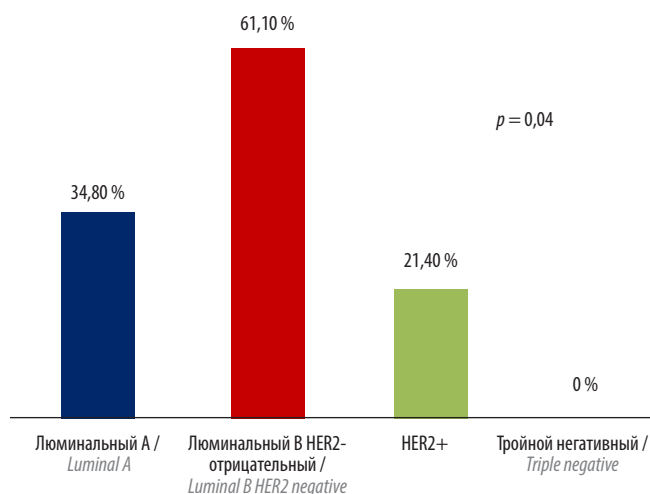


Рис. 1. Частота выявления кальцинатов в молочной железе при различных биологических подтипах раннего рака молочной железы
Fig. 1. Frequency of detection of calcified areas in the breast of women with different biological subtypes of early breast cancer

При сравнении вида кальцинатов отмечено, что частота распределения доброкачественных, промежуточных и злокачественных кальцинатов при люминальном А раке составила 62,5; 25 и 12,5 %, при люминальном В HER2-отрицательном подтипе – 63,6; 9 и 27,3 % соответственно, а при HER2+ РМЖ все кальцинаты (100 %) имели вид злокачественных. Высокая частота обнаружения доброкачественных кальцинатов при люминальном HER2-отрицательном РМЖ может быть признаком фонового пролиферативного процесса в молочной железе. Кроме того, полученные результаты имеют важное дифференциально-диагностическое значение, поскольку в реальной клинической практике у 2/3 пациенток с люминальными HER2-отрицательными карциномами возможны диагностические ошибки ввиду отсутствия у кальцинатов признаков злокачественности (кальцинаты круглые или по типу «линзы») (рис. 2). Другие характеристики

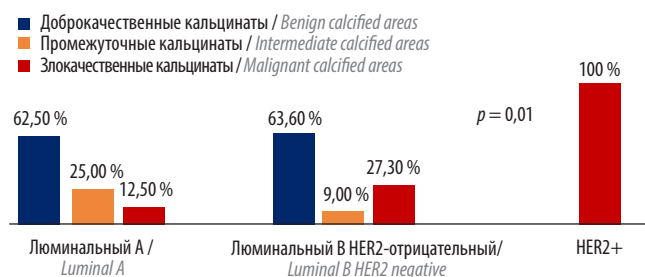


Рис. 2. Виды кальцинатов при различных биологических подтипах раннего рака молочной железы

Fig. 2. Types of calcified areas in different biological subtypes of early breast cancer

кальцинатов (локализация относительно узла и протоков, вид группировки кальцинатов) значимо не различались у пациенток с люминальным HER2-отрицательным и HER2+ РМЖ ($p > 0,05$).

Сонографическая характеристика микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ. Узловое новообразование при сонографии определялось у большинства женщин (55 из 59 случаев, 93,3 %), медиана размера выявленной при УЗИ опухоли составила 0,9 см. В 100 % случаев узел определялся у пациенток с люминальным А и тройным негативным раком, в 94,1 % – при люминальном В HER2-отрицательном подтипе, а у пациенток с HER2+ РМЖ в 14,2 % случаев опухолевый узел в молочной железе при УЗИ не был выявлен, данные различия близки к статистически достоверным ($p = 0,06$) (табл. 4).

Такие характерные признаки злокачественности, как экзогенность узла и наличие акустической тени, были отмечены с различной частотой при люминальном, HER2+ и тройном негативном раке; так, гипоехогенные опухолевые узлы доминировали при люминальном А, люминальном В и тройном негативном

Таблица 4. Основные сонографические признаки раннего рака молочной железы различных биологических подтипов

Table 4. Main sonographic signs of different biological subtypes of early breast cancer

Показатель Parameter	Люминальный А, % Luminal A, %	Люминальный В HER2-отрицательный, % Luminal B HER2 negative, %	HER2+, %	Трижды негативный, % Triple negative, %	Вся группа (n = 59), n (%) All patients (n = 59), n (%)
Наличие узла при ультразвуковом исследовании: Tumor node detected during ultrasound examination: нет no есть yes	0 100	5,9 94,1	14,2 85,0	0 100	4 (6,7) 55 (93,3)
Достоверность, p Significance, p	0,06				
Категория BI-RADS: BI-RADS category: 0 4 5	0 9,1 90,9	0 11,8 88,2	21,4 7,1 71,4	0 25,0 75,0	3 (5,3) 7 (12,3) 47 (82,4)
Достоверность, p Significance, p	0,01				
Ориентация узла: Node orientation: параллельная parallel непараллельная non-parallel	4,8 95,2	0 100	0 100	0 100	1 (2,0) 50 (98,0)
Достоверность, p Significance, p	0,692				
Эхогенность узла: Node echogenicity: изо/гиперэхогенный iso/hyperechoic гипоэхогенный hypoechoic	4,8 95,2	6,7 93,3	16,7 83,3	0 100	4 (7,8) 47 (92,2)
Достоверность, p Significance, p	0,07				

Окончание табл. 4

End of table 4

Показатель Parameter	Люминальный А, % Luminal A, %	Люминальный В HER2-отрицательный, % Luminal B HER2 negative, %	HER2+, %	Трижды негативный, % Triple negative, %	Вся группа (n = 59), n (%) All patients (n = 59), n (%)
Наличие кровотока: Blood flow:					
нет no	17,4	27,8	21,4	25,0	13 (22,0)
есть yes	82,6	72,2	78,6	75,0	46 (78,0)
Достоверность, p Significance, p	0,352				
Акустическая тень: Acoustic shadow:					
есть yes	100	100	81,8	100	45 (95,7)
нет no	0	0	18,2	0	2 (4,3)
Достоверность, p Significance, p	0,049				
Форма узла: Node shape:					
округлая round	4,5	6,7	16,7	25,0	5 (9,6)
дольчатая lobular	4,5	0	0	0	1 (1,9)
неправильная irregular	90,9	93,3	83,3	75,0	46 (88,5)
Достоверность, p Significance, p	0,581				
Края узла: Node margins:					
ровные regular	13,6	0	8,3	0	4 (7,7)
неровные irregular	86,4	100	91,7	100	48 (92,3)
Достоверность, p Significance, p	0,310				
Эхогенный ареол: Echogenic areola:					
нет no	5,0	0	0	0	1 (2,4)
есть yes	95,0	100	100	100	41 (97,6)
Достоверность, p Significance, p	0,764				

РМЖ (95,2; 93,3 и 100 % соответственно), в то время как при HER2+ раке гипоехогенными были 83,3 % опухолей, а в 16,7 % случаев была отмечена изо-/гиперэхогенная структура выявленного узлового новообразования ($p = 0,07$). Акустическая тень присутствовала при сонографическом исследовании у 100 % больных с люминальным А, люминальным В и тройным негативным раком, в то время как при HER2+ подтипе

выявлялась при осмотре только в 81,8 % случаев ($p = 0,049$). Другие характеристики опухоли при УЗИ не зависели от биологического подтипа опухоли: преобладали непараллельная ориентация опухоли (95–100 %; $p = 0,692$), неправильная форма новообразования (75,0–93,3 %; $p = 0,581$), неровные края опухоли (86,4–100 %; $p = 0,310$), и наличие эхогенного ареола отмечено у 95–100 % больных ($p = 0,764$) (см. табл. 4).

На основании полученной сонографической картины категории BI-RADS 4 и 5 выставлены у 9,1 и 90,9 % пациенток с люминальным А подтипом, у 11,8 и 88,2 % пациенток с люминальным В подтипом опухоли и в 25 и 75 % случаев — при тройном негативном раке. Однако у женщин с HER2+ подтипом опухоли в 21,4 % случаев отмечены трудности при оценке результатов сонографии (BI-RADS 0), что снизило частоту выставления категории BI-RADS 4 до 7,1 %, а категории BI-RADS 5 — до 71,4 % случаев ($p = 0,01$) (см. табл. 4).

Магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастированием в нашем исследовании выполнена 10 больным; оценивались наличие, локализация, форма и края узловых новообразований. Специфичной для МРТ была оценка типа контрастирования новообразований (гомогенный, гетерогенный, периферический, неконтрастируемый, с контрастируемыми и неконтрастируемыми внутренними перегородками), определялись тип динамической кривой контрастирования (1, 2 или 3-й) и максимальная интенсивность сигнала. Распределение зоны контрастирования оценивалось как очаговое, линейное, протоковое, сегментарное, регионарное, множественное, диффузное. Тип контрастирования разделялся на гомогенный, гетерогенный, точечный, сливной, сетчатый. Также оценивалась симметричность контрастирования. Из-за малого количества исследований не было выявлено связи МР-признаков с различными подтипами опухолей. При всех биологических подтипах встречались классические МР-признаки РМЖ. Определенной специфичности проявлений (очаг, новообразование, non-mass) при конкретных биологических видах опухолей не отмечено.

Таким образом, HER2+ ранний РМЖ в нашем исследовании оказался наиболее сложным биологическим подтипом для рентгенологической и сонографической диагностики.

Приводим клинические примеры дифференциальной диагностики инвазивных микрокарцином различных биологических подтипов РМЖ.

Клинический пример 1

Пациентка 52 лет. При скрининговой маммографии выявлено новообразование в правой молочной железе; при клиническом осмотре опухолевой патологии в ткани молочных желез при пальпации не определяется.

При маммографии на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгладулярной ткани (II тип плотности около 25–50 % фиброзно-железистой ткани) в нижневнутреннем квадранте правой молочной железы определяется узловое новообразование дольчатой формы с нечеткими контурами, размерами $0,8 \times 0,7$ см (BI-RADS 4c) (рис. 3).

При УЗИ в нижневнутреннем квадранте правой молочной железы визуализируется узловое новообразование

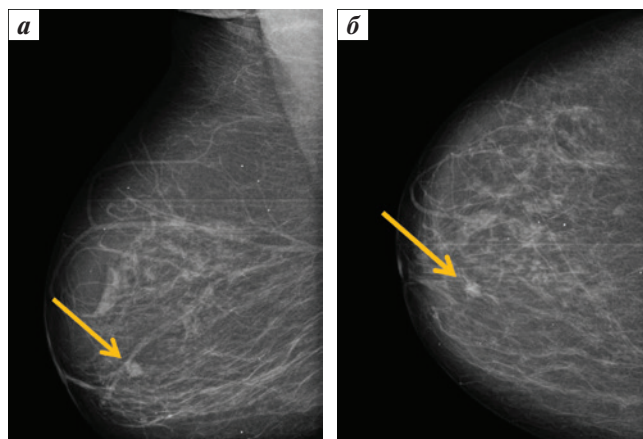


Рис. 3. Маммография правой молочной железы пациентки 52 лет в косой (а) и прямой (б) проекциях. Стрелкой указано новообразование
Fig. 3. Mammography of the right breast of a 52-year-old patient: oblique (a) and frontal (b) views. Tumor is indicated by arrow

гипоэхогенной структуры, дольчатой формы, с четкими контурами, размерами $0,9 \times 0,5$ см в диаметре, с единичными сосудами по контуру (BI-RADS 4c) (рис. 4).

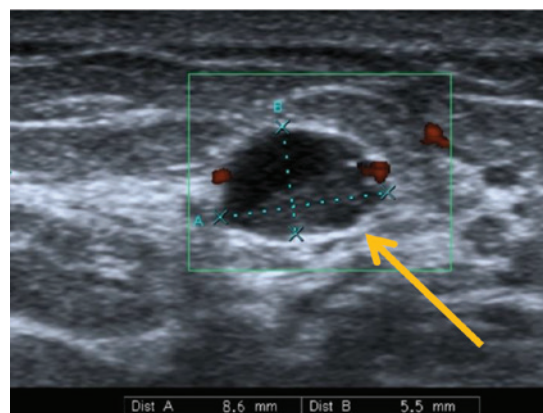


Рис. 4. Ультразвуковое исследование в В-режиме правой молочной железы пациентки 52 лет. Стрелкой указано новообразование

Fig. 4. B-scan ultrasonography image of the right breast of a 52-year-old patient. Tumor is indicated by arrow

Выполнена core-биопсия под ультразвуковой навигацией, при плановом гистологическом исследовании — инвазивный протоковый рак неспецифического типа, G₂ без признаков сосудистой инвазии, ER 8 баллов, PR 7 баллов, отрицательные рецепторы HER2 3+, Ki-67 45 %, люминальный HER2+ подтип.

Клинический пример 2

Пациентка 55 лет. При скрининговой маммографии выявлено новообразование в правой молочной железе; при клиническом осмотре опухолевой патологии в ткани молочных желез при пальпации не определяется.

При маммографии на фоне преобладания жировой ткани с остаточными явлениями фиброгладулярной ткани

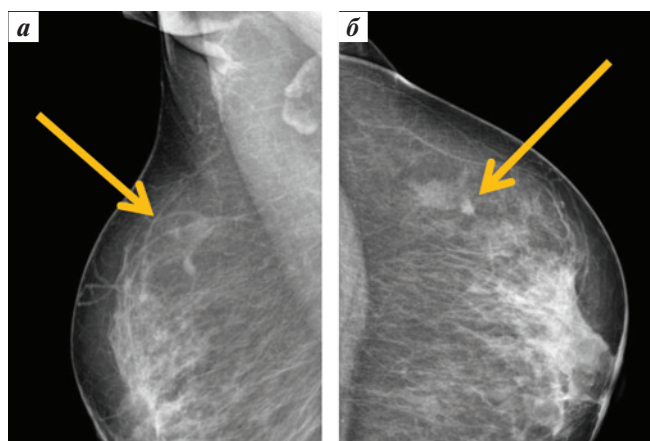


Рис. 5. Маммография правой молочной железы пациентки 55 лет в косой (а) и прямой (б) проекциях. Стрелкой указано новообразование
Fig. 5. Mammography of the right breast of a 55-year-old patient: oblique (a) and frontal (b) views. Tumor is indicated by arrow

(II тип плотности около 25–50 % фиброзно-железистой ткани) в верхненаружном квадранте правой молочной железы определяется узловое новообразование размерами $0,8 \times 0,7$ см (BI-RADS 5) (рис. 5).

При УЗИ в верхненаружном квадранте правой молочной железы визуализируется узловое новообразование гипохогенной структуры, неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами до $0,6$ см в диаметре (BI-RADS 5) (рис. 6).

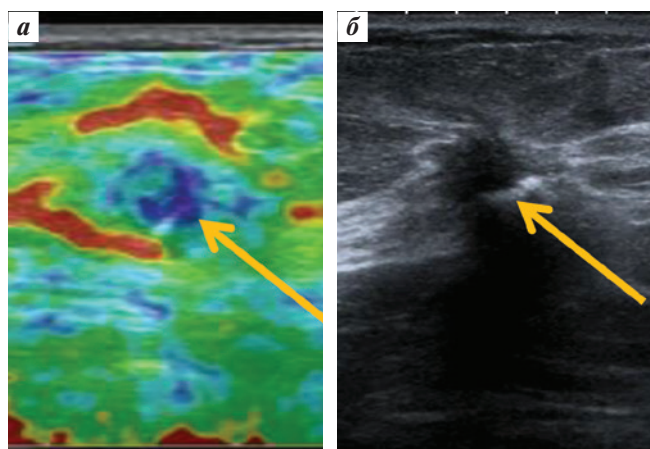


Рис. 6. Ультразвуковое исследование правой молочной железы в В-режиме (а) и эластография правой молочной железы (б) (стрелкой указано новообразование). При режиме эластографии определяется снижение эластичности окружающей ткани

Fig. 6. B-scan ultrasonography image of the right breast (a) and elastography of the right breast (b) (tumor is indicated by arrow). Elastography demonstrates decreased elasticity of the surrounding tissue

При МРТ на постконтрастных томограммах на границе наружных квадрантов правой молочной железы определяется новообразование с неровными тяжистыми контурами, неоднородно накапливающее контрастный препарат, размерами $1,0 \times 0,7$ см (BI-RADS 5) (рис. 7).

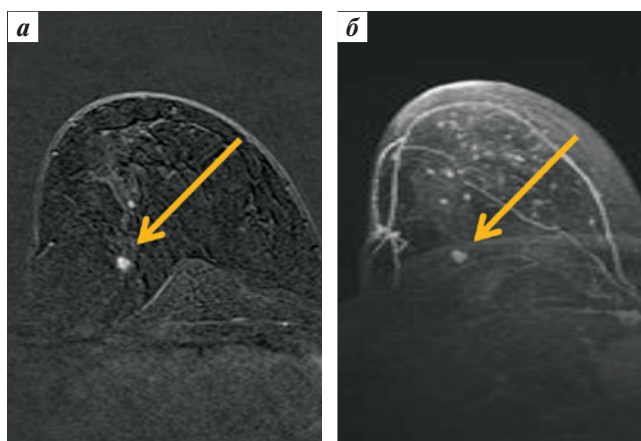


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография правой молочной железы: постконтрастный срез (а) и МIP-реконструкция (б). Стрелкой указано новообразование

Fig. 7. Magnetic resonance images of the right breast: post-contrast image (a) and MIP reconstruction (b). Tumor is indicated by arrow

Выполнена core-биопсия под ультразвуковой навигацией, при плановом гистологическом исследовании — инвазивный протоковый рак G₂, ER 8 баллов, PR 7 баллов, Ki-67 3 %, отрицательные рецепторы HER2 0 (люминальный A подтип).

Клинический пример 3

Пациентка 56 лет. При скрининговой маммографии выявлено новообразование в правой молочной железе, при клиническом осмотре опухолевой патологии в ткани молочных желез при пальпации не определяется.

При маммографии на фоне преобладания фиброзно-жировой ткани с остаточными элементами железистой ткани (II тип плотности около 25–50 % фиброзно-железистой ткани) на границе наружных квадрантов (задний отдел) правой молочной железы определяется изоденное новообразование дольчатой формы с нечетким контуром, размерами $1,0 \times 0,7$ см (BI-RADS 5) (рис. 8).

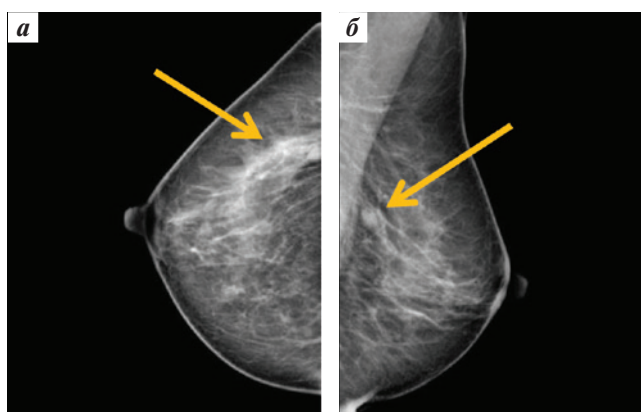


Рис. 8. Маммография правой молочной железы пациентки 56 лет в косой (а) и прямой (б) проекциях. Стрелкой указано новообразование
Fig. 8. Mammography of the right breast of a 56-year-old patient: oblique (a) and frontal (b) views. Tumor is indicated by arrow

При УЗИ молочных желез на границе наружных квадрантов правой молочной железы визуализируется гипоэхогенное новообразование с четко-нечеткими контурами неоднородной структуры, размерами до 0,8 см, с активным кровотоком (рис. 9).

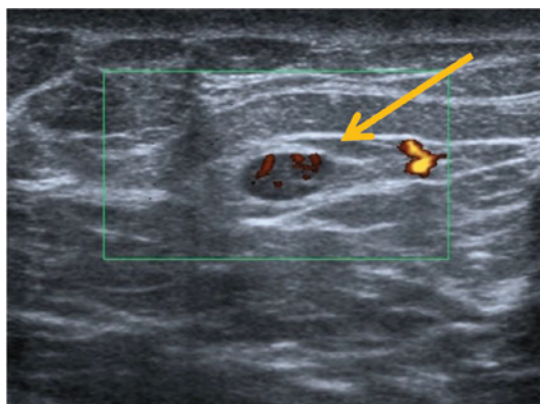


Рис. 9. Ультразвуковое исследование в В-режиме правой молочной железы пациентки 56 лет. Стрелкой указано новообразование

Fig. 9. B-scan ultrasonography image of the right breast of a 56-year-old patient. Tumor is indicated by arrow

При гистологическом исследовании (core-биопсия под ультразвуковым контролем) — инфильтративный протоковый рак G_2 без признаков сосудистой инвазии, ER 0 баллов, PR 0 баллов, отрицательные рецепторы HER2, Ki-67 38 % (трижды негативный подтип).

Обсуждение и выводы

Полученные нами результаты перекликаются с оценкой рентгенологических и сонографических характеристик микрокарцином различных биологических подтипов, представленных в мировой литературе. Так, S. Rashmi и соавт. показано, что наиболее часто микрокальцинаты встречались при HER2+ подтипе РМЖ (в 70 % случаев) и при люминальном А подтипе (29,8 %) и были чрезвычайно редки при тройном негативном варианте РМЖ (всего 6,7 %) ($p < 0,0001$). Хорошо очерченные края и наличие заднего акустического усиления были характерными признаками тройного негативного рака, в то время как акустическое затенение и размытость контуров — характерными чертами люминального HER2-отрицательного рака ($p < 0,0001$) [12]. Схожие результаты по отсутствию микрокальцинатов при тройном негативном РМЖ демонстрируют M.Y. Kim и соавт. [13].

Исследования характерных рентгенологических и сонографических признаков раннего РМЖ отмечают, что карциномы с люминальным А иммунофенотипом имеют характерные признаки злокачественности: это узловые новообразования с лучистыми контурами, с наличием акустической тени и заднего усиления, васкуляризация при этом достаточно низка.

Не представляли особой трудности в диагностике и опухоли люминального В подтипа: наличие таких типичных характеристик, как узловое новообразование с кальцинатами, неправильной формы, с лучистыми контурами и задним усилением, позволяло с высокой вероятностью предположить наличие злокачественного новообразования данного подтипа. Для HER2+ карцином были характерны нечеткие контуры, лучистые края, заднее усиление и высокая степень васкуляризации. Рентгенологическая картина тройного негативного РМЖ весьма сложна для интерпретации и может быть причиной диагностических ошибок в рутинной практике: для этого подтипа характерны узловые новообразования округлой формы без микрокальцинатов [14, 15]. Однако следует отметить, что в данные работы включались пациентки с различным размером опухолей, а не исключительно с микрокарциномами до 1,0 см, как в нашем исследовании.

По данным нашего исследования, люминальный А и В подтипы раннего РМЖ имеют наиболее характерную рентгенологическую картину (наличие узла ± микрокальцинаты), что позволяет установить категорию BI-RADS при маммографии у 82 и 88,9 % больных соответственно. Тройной негативный рак при маммографии характеризуется наличием узла без микрокальцинатов; категория BI-RADS 4–5 выставлена в 75 % случаев. Максимальные трудности имеются при диагностике HER2+ подтипа: 4-й тип плотности молочной железы (в 18,2 % случаев), отсутствие опухолевого узла при маммографии в 57,1 % случаев, а также нетипичная характеристика узла — мелкодольчатые контуры (в 16,7 % случаев) и изо-/гиподенсная структура узла (в 33,4 %) — приводят к высокой частоте ложноотрицательных результатов при маммографии (BI-RADS 0–335,7 %) ($p = 0,049$). Кроме того, HER2+ ранний РМЖ оказался наиболее сложным биологическим подтипом для сонографической диагностики. Отсутствие опухолевого узла при сонографии в 14,2 % случаев, а также его нетипичные характеристики (изо/гиперэхогенность в 16,7 % случаев и отсутствие акустической тени у 18,2 % пациенток) привели к высокой частоте выставления категории BI-RADS 0 (21,4 %), что потребовало дальнейшего дообследования данных пациенток.

Безусловно, финальным этапом диагностического алгоритма для выбора оптимальной лечебной стратегии при РМЖ является биопсия опухоли с проведением гистологического и иммуногистохимического исследований [16, 17], однако тщательная оценка таких патогномоничных признаков позволяет не только улучшить возможность дооперационной диагностики, но и сократить число ошибок при постановке рентгенологического диагноза, особенно при агрессивных вариантах заболевания. Диагностика малых инвазивных опухолей размером до 1,0 см наиболее сложна

и ювелирна, поэтому выделение ключевых рентгенологических и сонографических характеристик для отдельных биологических подтипов микрокарцином

является особо ценным, позволяя проводить дифференциальную диагностику новообразований уже на этапе маммографического скрининга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Houssami N., Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:12. DOI: 10.1038/s41523-017-0014-x.
2. Корженкова Г.П. Совершенствование диагностики рака молочной железы в условиях массового маммографического обследования женского населения. Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2013. С. 160. [Korzenkova G.P. Improving the diagnosis of breast cancer in the context of wide mammographic examination of the female population. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2013. P. 160. (In Russ.)].
3. Ohuchi N., Suzuki A., Sobue T. et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10016):341–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6.
4. Strigel R.M., Rollenhagen J., Burnside E.S. et al. Screening Breast MRI Outcomes in Routine Clinical Practice: Comparison to BI-RADS Benchmarks. *Acad Radiol* 2017;24(4):411–7. DOI: 10.1016/j.acra.2016.10.014.
5. Humphrey L.L., Helfand M., Chan B.K. et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(5 Part 1):347–60.
6. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы (обзор). *Российский онкологический журнал* 2015;(1):42–6. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Komov D.V. Breast cancer screening: world experience and outlooks (review). *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Oncology 2015;(1):42–6. (In Russ.)].
7. Hoff S.R., Abrahamsen A.L., Samset J.H. et al. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography – results from a retrospective review. *Radiology* 2012;264(2):378–86. DOI: 10.1148/radiol.12112074.
8. Holm J., Humphreys K., Li J. et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. *J Clin Oncol* 2015;33(9):1030–7.
9. Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde C.J.H. и др. Биологическая и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) при раке молочной железы I стадии (опыт международного сотрудничества). *Современные технологии в медицине* 2014;(3):28–35. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., van de Velde C.J.H. et al. Biological and prognostic role of tumor size (T1a, T1b and T1c) in stage I breast cancer (experience of international collaboration). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* = Modern Technologies in Medicine 2014;(3):28–35. (In Russ.)].
10. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В. и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V. et al. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role? *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2019;18(2):78–82. (In Russ.)].
11. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9:128–63. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of invasive breast cancer. *Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guideline* 2019;9:128–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
12. Rashmi S., Kamala S., Murthy S.S. et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28(3):354–61. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_78_18.
13. Kim M.Y., Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Acta Radiol* 2013;54(8):889–94. DOI: 10.1177/0284185113488580.
14. Çelebi F., Pilanc K., Ordu C. et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer. *Diagn Interv Radiol* 2015;21(6):448–53. DOI: 10.5152/dir.2015.14515.
15. Wójcinski S., Stefanidou N., Hillemanns P., Degenhardt F. The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases. *BMC Womens Health* 2013;13:47. DOI: 10.1186/1472-6874-13-47.
16. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Эволюция локального и лекарственного лечения рака молочной железы I стадии: анализ данных за последние 27 лет. *Современные технологии в медицине* 2014;(1):54–61. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. et al. Evolution of local treatment and pharmacotherapy for stage I breast cancer: analysis of data for the last 27 years. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* = Modern Technologies in Medicine 2014;(1):54–61. (In Russ.)].
17. Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная онкология* 2020;22(1):46–52. [Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Khokhlova S.V. et al. Current view on the diagnosis and verification of axillary lymph node lesions in early breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2020;22(1):46–52. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018.

Authors' contributions

Г.С. Алиева, Г.П. Корженкова, И.В. Колядина: разработка дизайна исследования, сбор данных и их анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

G.S. Alieva, G.P. Korzhenkova, I.V. Kolyadina: development of study design, data collecting and analysis of data obtained, reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.