

---

---

# ДИСКУССИИ

---

---

УДК: 618.19-006.6:576.385.5]-073.756.8

## ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В НАБЛЮДЕНИИ ЗА НОСИТЕЛЯМИ BRCA МУТАЦИЙ И ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.М. Коростышевская<sup>1</sup>, С.П. Коваленко<sup>2,3</sup>, Л.Ф. Гуляева<sup>2,3</sup>**

*Учреждение Российской академии наук Институт  
«Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск<sup>1</sup>  
Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, г. Новосибирск<sup>2</sup>  
Новосибирский государственный университет<sup>3</sup>  
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3А, e-mail: koro@tomo.nsc.ru<sup>1</sup>*

Представлен мировой и собственный опыт применения магнитно-резонансной томографии при раке молочной железы и у женщин-носителей BRCA мутаций с высоким риском развития РМЖ.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рак молочной железы, BRCA мутации.

### POTENTIALS OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN EXAMINATION OF WOMEN WITH BRCA MUTATIONS AND IN DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

*A.M. Korostyshevskaya<sup>1</sup>, S.P. Kovalenko<sup>2,3</sup>, L.F. Gulyaeva<sup>2,3</sup>  
International Tomographic Center, Siberian Branch of the RAMS, Novosibirsk<sup>1</sup>  
Institute of Molecular Biology and Biophysics, Siberian Branch of the RAMS, Novosibirsk<sup>2</sup>,  
Novosibirsk State University<sup>3</sup>  
3A, Institutskaya Street, 630090-Novosibirsk, e-mail: koro@tomo.nsc.ru<sup>1</sup>*

The worldwide experience and in-house investigations of using magnetic resonance tomography for breast cancer women and for women with BRCA mutations who have increased risk of breast cancer have been presented.

Keywords: magnetic resonance tomography, breast cancer, BRCA mutations.

Необходимость ранней и точной диагностики рака молочной железы (РМЖ) определяется, прежде всего, распространенностью этой патологии среди женщин репродуктивного возраста. В России ежегодно около 46 тыс. женщин заболевают раком молочной железы. В структуре онкологических заболеваний женщин РМЖ занимает первое место – 19,3 %. Смертность женщин от рака молочной железы стоит на третьем месте после болезней системы кровообращения и несчастных случаев, отравлений и травм и на первом месте – в структуре женской смертности от онкологических заболеваний (16,3 %). В 2004 г. от РМЖ умерло 22,8 тыс. женщин, что на 41,6 % больше, чем в 1990 г. Причем около 30 % среди умерших – женщины трудоспособного возраста. В 2005 г. число женщин, умерших от РМЖ, составило 22,6 тыс.,

или 34,06 на 100000 женщин, и эта статистика не имеет тенденции к снижению [1]. Подобная тенденция наблюдается не только в России, но и в таких развитых странах, как США, Канада, Новая Зеландия.

Установлено, что риск возникновения РМЖ у женщины в течение жизни составляет в среднем 1/8, или 12 %, при этом в 5–10 % случаев развитие рака обусловлено генетическими причинами [2]. Современные исследования выявили популяцию женщин с мутациями BRCA1 или BRCA2, у которых кумулятивный риск возникновения РМЖ в течение их жизни составляет от 50 до 85 % [2, 3, 8, 11, 16, 17], при этом у половины он манифестирует в возрасте до 50 лет и у многих женщин – до 35 лет.

Использование МРТ для диагностики заболеваний молочной железы началось в 1980 г.,

когда у пациенток с диагностированными карциномами было обнаружено накопление контраста в опухолях. Тогда минимальная толщина среза составляла 5 мм, а время сканирования – 5 мин. В дальнейшем была показана неспецифичность этого признака, так как некоторые доброкачественные образования также накапливают контраст за этот период времени. В 1994 г. развитие технологий быстрых (47 сек) методик сканирования доказало значение обязательного (100 %) и быстрого (в первые 2 мин) накопления контраста в опухоли для дифференциальной диагностики злокачественных образований молочной железы. Последующее развитие МРТ-технологий с подавлением сигнала от жировой ткани и вычитания постконтрастных изображений из доконтрастных повысили чувствительность метода до 95 %, специфичность – до 53 % [26]. В 1999 г. были определены и классифицированы характерные для доброкачественных и злокачественных образований МЖ типы кривых накопления контрастного вещества, что повысило специфичность метода до 83 % [10]. Внедрение методики T1-3D-fat suppressed-FSGE в 2002 г. позволило более детально описать морфологические особенности и повысить точность визуальной оценки контрастного накопления [15].

Современная контрастная магнитно-резонансная маммография (МРМ) является высокочувствительным методом диагностики РМЖ. Ее чувствительность колеблется в пределах 88–100 %, специфичность – 37–97 % [25, 28]. Низкая специфичность метода является до сих пор не решенной проблемой, ведь для пациенток – это потеря времени, дополнительные стрессы, проведение дорогостоящей инвазивной биопсии и др. Несмотря на это, многие исследователи рекомендуют МРМ не только как диагностическое исследование, но и как

скрининговый метод для женщин с высоким риском возникновения РМЖ [17, 18, 20, 27, 29]. Для них характерно раннее начало заболевания, кроме того, в трети случаев встречаются атипичные формы РМЖ, с доброкачественной морфологической семиотикой (ровные или полициклические контуры и однородная структура образований; отсутствие обызвествлений, спикул и зон центрального размягчения, утолщения кожного покрова и ретракции ареолы), которые трудно распознать при стандартных скрининговых исследованиях. Поэтому для женщин с выявленными мутациями BRCA1 или BRCA2 рекомендуется особая тактика наблюдения. Сравнительные характеристики эффективности УЗИ, рентгеновской маммографии и МРМ в диагностике рака молочной железы у женщин-носительниц мутаций приведены в табл. 1, 2 [11, 12, 14, 31]. Чувствительность МРМ существенно превышает чувствительность отдельных методов диагностики и, даже их сочетания [12, 14]. Кроме того, у пациенток в возрасте 25–35 лет с помощью рутинной рентгеновской маммографии выявляются опухоли размерами более 1 см и в 56–78 % уже с метастазами в лимфатические узлы. При этом частота ложноотрицательных результатов маммографии достигает 10–25 %, а ее чувствительность очень зависит от анатомического варианта строения молочной железы: для жирового – она составляет 43 %, для плотного – 21 % [3]. Именно поэтому женщинам репродуктивного возраста с плотным (железистым) вариантом строения молочной железы особенно необходимо включение в программу наблюдения методов УЗИ и/или МРМ. Поскольку для большинства опухолей, возникающих у женщин с мутациями BRCA1 или BRCA2, при проведении МРМ характерен злокачественный тип накопления контрастирующего вещества в

Таблица 1

**Аналитические показатели эффективности методов диагностики РМЖ у женщин с высоким риском развития этого заболевания (носителей мутации BRCA) по данным проспективных многоцентровых исследований.**  
**«Золотой стандарт» – патогистологическое исследование биопсий [7]**

| Метод       | Чувствительность, %    | Специфичность, % |
|-------------|------------------------|------------------|
| Маммография | 24–36                  | 97–99,8          |
| УЗИ         | 25–33                  | 91–96            |
| МРТ         | 47–100 (88 – для DCIS) | 95–99            |

Таблица 2

**Эффективность методов диагностики РМЖ по данным проспективного и ретроспективного скрининга у 41 пациентки [7]**

| Метод | Выявлены при скрининге     | Выявлены ретроспективно | Не выявлены ретроспективно               | Всего |
|-------|----------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------|
| MPT   | 36 (5 – и на УЗИ и на Мгр) | 4                       | 1                                        | 40/41 |
| Мгр   | 8                          | 0                       | 28 (15 на УЗИ и MPT: 12 – IDC, 3 – DCIS) | 8/36  |
| УЗИ   | 11                         | 9                       | 13 (8 – IDC, 5 – DCIS)                   | 20/33 |

Примечание: IDC – внутрипротоковая карцинома.

опухоли, представляется возможным диагностировать РМЖ на самых ранних стадиях именно этим, а иногда только этим методом. Важным преимуществом МРМ перед другими методами является его высокая чувствительность в диагностике протоковой карциномы *in situ* – DCIS (табл. 1, 2).

Следует учитывать некоторые ограничения МРМ. Ложноположительные результаты (1–15 %) контрастного исследования могут быть вызваны:

- локальным накоплением контрастного вещества: в некоторых случаях фиброаденом (у молодых женщин, с малым количеством фиброзных тканей), в лимфатических узлах (в стадии острого воспаления и гиперплазии), в папилломах, после биопсии;
- региональным накоплением контрастного вещества при склерозирующем аденозе, пролиферативной форме фиброзно-кистозных изменений;
- диффузным накоплением контрастного вещества при гормонотерапии, пролиферативных заболеваниях, недавней лучевой терапии, воспалении.

Ложноотрицательные результаты (до 12%) контрастного исследования могут быть вызваны:

- невозможностью визуализации кальцинатов;
- в некоторых случаях внутрипротоковых и инвазивных карцином с умеренной интенсивностью накопления;
- DCIS в 50 % случаев имеют злокачественные морфологические черты и тип накопления, в 30 % – среднюю скорость накопления, в 15 % – низкую скорость накопления, в 5 % – не контрастируются [28].

Для проведения контрастной МРМ требуются

следующие техническое и программное оснащение, условия сканирования [21, 22]:

- напряженность магнитного поля  $\geq 1,5\text{Т}$  с высокой гомогенностью поля;
- билатеральная специализированная катушка;
- автоматический инжектор (скорость введения 1–2 мл/сек);
- контрастное средство Омнискан 0,5 ммоль/мл (0,1–0,2 ммоль/кг);
- T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани;
- размер пиксела  $\leq 1\text{ мм}$ ;
- толщина среза  $\leq 3\text{мм}$ ;
- гомогенное подавление сигнала от жировой ткани;
- время получения одного постконтрастного скана  $\leq 2\text{--}3\text{ мин}$ ;
- методика вычитания постконтрастных изображений из доконтрастных;
- программное обеспечение для построения кривых накопления.

Для проведения МРМ женщина должна иметь при себе результаты всех предварительных обследований, сведения о перенесенных операциях. Женщинам в пременопаузе плановое обследование рекомендовано проводить на второй неделе цикла. Во время исследования, длительность которого около 40 мин, женщина должна неподвижно удобно лежать на животе, а молочные железы располагаться в углублениях катушки.

Методика сканирования включает в себя получение доконтрастных (до введения контрастного вещества) и постконтрастных изображений (после введения контрастного вещества на 2, 4 и 7-й мин). До введения контрастного вещества рекомендовано получить T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (T2-FSE-fatsat) с па-

параметрами сканирования: TR/TE=4000/102 мс в двух ортогональных плоскостях сканирования и T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (3D-Spoiled GRE-fatsat) с параметрами сканирования: TR/TE=18,4/4,3 мс, угол отклонения – 40°, размеры матрицы 256×256, поле обзора – 18–20 см, толщина среза – 2–3 мм [20]. После введения контрастного вещества производится четырехкратный повтор доконтрастной 3D-T1-последовательности, продолжительностью сканирования около 2 мин. Постобработка включает в себя получение изображений методом вычитания постконтрастных (отдельно для каждого временного промежутка постконтрастного периода) и построения на их основе кривых накопления контрастного вещества. Такой сложный алгоритм исследования обусловлен особенностью и разнообразием структуры молочной железы и образований, возникающих на ее фоне. Зачастую на доконтрастных изображениях патологических изменений выявить не удастся. Только на постконтрастных изображениях визуализируется патологическое образование, благодаря накоплению в нем контрастного вещества и соответствующему повышению интенсивности сигнала на T1-ВИ. Для более наглядной демонстрации очага накопления принято осуществлять математическое вычитание постконтрастных изображений из доконтрастных, полученных точно в такой же геометрии и с теми же параметрами сканирования. При этом все структуры молочной железы, не изменившие интенсивность сигнала после введения контрастного вещества и, следовательно, не имеющие патологической васкуляризации, будут иметь низкую интенсивность сигнала. Патологический очаг, накопивший контрастное вещество на полученных изображениях, визуализируется на этом фоне более отчетливо, появляется возможность оценить его морфологические свойства, скорость и динамику накопления в нем контрастного вещества [9].

При анализе полученных при МРМ изображений главной задачей является оценка структурных особенностей строения железы, наличия или отсутствия дополнительных образований с определением критериев наиболее вероятного доброкачественного или злокачественного характера выявленных изменений.

Для решения этих задач врачу-радиологу необходимо проанализировать большое количество нативных (доконтрастных) и постконтрастных изображений, чтобы на основании совокупности найденных изменений точно определить наличие дополнительного образования или других структурных изменений, локализовать истинный очаг накопления контрастного вещества, который будет далее предметом анализа динамики контрастного усиления.

При оценке морфологических свойств очага накопления учитываются его контуры (ровные, неровные, лучистые, бугристые,), внутренняя структура (однородная, неоднородная, с перегородками, мультифокальная), конфигурация (точечная, глыбчатая, ветвистая), а также распространенность, локализация и признаки инвазии. Скорость и динамика накопления контрастного вещества сначала оцениваются на основе визуальной картины распространения контрастного вещества внутри очага. Потом рекомендовано получение количественных данных о скорости и интенсивности накопления контрастного вещества, которые получают путем измерения интенсивности сигнала (ИС) в очаге до и после введения контрастного вещества (в каждый промежуток получения изображений) на одном и том же срезе, где визуализация очага накопления наилучшая. Интенсивность накопления контрастного вещества (контрастное усиление) измеряется в процентах и рассчитывается по формуле:

Контрастное усиление (%) = [(Постконтрастная ИС – Преконтрастная ИС) / Преконтрастная ИС] × 100 %.

На основе полученных данных строятся кривые динамики накопления контрастного вещества. Разработана терминология, которую используют для характеристики скорости накопления контрастного вещества в очаге: нет накопления – повышение ИС менее чем на 2 % через 5 мин постконтрастного сканирования; слабое накопление – повышение ИС менее чем на 50 % менее чем за 90 сек; среднее накопление – повышение ИС на 50–90 % менее чем за 90 сек; быстрое накопление – повышение ИС более чем на 90 % менее чем за 90 сек (правило «90×90»). Кроме того, выделяют несколько типов кривых контрастного накопления, которые учитывают

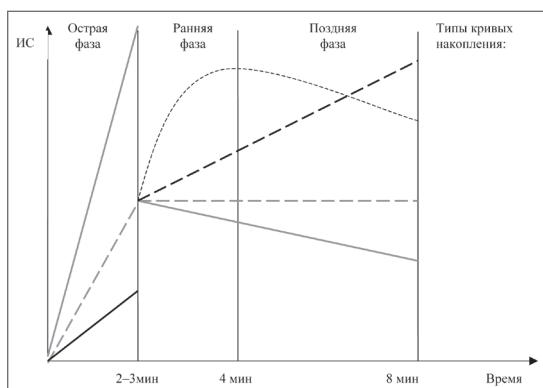


Рис. 1. Кривые накопления контрастного вещества (интенсивность контрастного усиления в зависимости от времени постконтрастного сканирования) в образованиях молочной железы, указывающие на характер их кровоснабжения и вероятную степень злокачественности [9].  
Примечание: по вертикальной оси – интенсивность сигнала в образовании с момента введения контрастного вещества (ИС).  
По горизонтальной оси – время постконтрастного сканирования (в мин), разделенное на три фазы (острую – до 2-й мин, раннюю – до 4-й мин и позднюю – до 7 мин)

не только скорость и интенсивность накопления контрастного вещества в очаге, но и динамику его «клиренса», которая оказалась важным диагностическим критерием для определения злокачественности процесса. Принято различать следующие типы кривых [9]: 1а – персистентный или нарастающий, 1б – изогнутый или «выбухающий», 2 – стабильный, 3 – нисходящий (рис. 1). Признаками злокачественного типа накопления контрастного вещества признаются:

- ИС на постконтрастных изображениях приближается к жировой ткани (чувствительность – 100 %, специфичность – 27 %);
- контрастное усиление в первую минуту >90 % (чувствительность – 99 %, специфичность – 98 %);
- контрастное усиление 90–100 % за первые 2 мин (быстрое накопление);
- контрастное усиление 50 % за первые 2 мин (среднее накопление) с II (30 %) или III (60 %) типами кривых накопления (чувствительность – 91 %, специфичность – 83 %).

На основе совокупности выявленных радиологических признаков злокачественности или доброкачественности изменений в молочной железе врач-радиолог, согласно современной классификации BI-RADS (Breast Imaging And

Data System), принятой Коллегией радиологов США в 2003 г. [5], может отнести каждый конкретный клинический случай к одной из пяти групп, с соответствующей тактикой дальнейшего наблюдения и дообследования. Тактика наблюдения за пациентами после проведения МРМ и классификации по системе BI-RADS представлена на рис. 2 [19]. К сожалению, учитывая трудоемкость, материальную и техническую затратность построения кривых накопления, диагностика в большинстве случаев основывается на визуальной оценке морфологических черт и контрастного усиления. Это приводит к большому числу неоправданных биопсий и к потере времени на динамическое наблюдение за теми пациентками, которым была бы показана более радикальная тактика и оперативное вмешательство.

У женщин-носительниц BRCA мутаций оптимальным методом скрининга считается сочетание рутинной маммографии и МРМ. В диагностическом процессе принято использовать весь ресурс визуализационных методик, так как зачастую изменения, выявленные при МРМ, изначально не диагностированные другими методами, могут быть ретроспективно выявлены как при УЗИ, так и при маммографии. Кроме того, выявленные любым методом изменения, при проспективном исследовании не обнаружившие черты злокачественности, имеют значение для дальнейшего наблюдения женщин с высоким риском возникновения РМЖ, что способствует выявлению самых ранних признаков озлокачествления, проведению своевременной биопсии и минимальному по объему оперативному вмешательству.

Рассматривая роль МРМ в диагностике РМЖ у женщин с высоким риском возникновения, нельзя не отметить, что есть определенные виды опухолей, которые выявляются только этим методом. Даже при ретроспективном пересмотре УЗИ изображений этих пациенток в 39 % случаев опухоли остаются нераспознанными. Из них большую часть составляют инвазивные протоковые карциномы – 62 %, DCIS – 38 % [13]. Среди опухолей, которые выявляются с помощью МРМ и УЗИ, но остаются скрытыми при маммографии даже при ретроспективном пересмотре изображений (47 %), инвазивные

протоковые карциномы составляют 80 %, протоковые карциномы DCIS – 20 % [7].

Причиной плохой визуализации опухолей у женщин-носительниц BRCA мутаций (особенно BRCA1) методом маммографии является то, что РМЖ у них возникает в более молодом, чем в общей популяции женщин, возрасте. При этом известно, что маммографическая плотность молочной железы обратно пропорциональна возрасту женщины. У носителей BRCA мутаций плотный фон железы скрывает дополнительные образования в структуре, которые, помимо этого, редко демонстрируют злокачественные морфологические черты, такие как смещение окружающих тканей, спиккулы, микрокальцинаты [6].

Исследование редких (до 12 %) случаев проспективно ложноотрицательных результатов МРМ показало высокий процент ретроспективного выявления опухолей (6 из 7). Прогностическая ценность отрицательного результата МРМ при диагностике РМЖ в специализированных центрах превышает 85 %, а в отдельных учреждениях достигает 100 % [4, 24].

В работе E.J. Granader et al. был проведен анализ всех публикаций, появившихся до 2007 г., касающихся наблюдения носителей BRCA1/2 методами маммографии и МРТ [8]. Продемонстрировано, что с помощью МРТ удастся выявить в 2,7 раза больше опухолей, чем с помощью маммографии. Комбинация этих двух методов позволила увеличить выявляемость еще на 20 %. Аналогичные результаты были получены и в других, более поздних исследованиях [23, 30].

В Институте «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск) были проведены пилотные МРТ молочной железы женщинам-носительницам BRCA мутаций на 1,5T Томографе фирмы Philips (Achieva) с использованием билатеральной катушки SENSE BODY-coil и автоматического инжектора Ulrich. На первом этапе внедрения данного метода в клиническую практику отделения «МРТ технологии» нами были подобраны и разработаны специализированные импульсные последовательности, наиболее соответствующие международным требованиям к проведению МРМ и позволяющие осуществить весь комплекс постконтрастной обработки динамических

изображений, в том числе с применением методики трехмерной и объемной реконструкций, построения кривых накопления контрастного вещества. Нами предложен оригинальный алгоритм сканирования, включающий в себя получение T1-TSE (TR/TE=2815/140 мс) и T2-TSE (TR/TE=4394/120 мс), STIR-T2 (TR/TE=4695/70 мс) с до- и постконтрастным динамическим сканированием в режиме THRIVE-HR-3D (TR/TE=7/3,5 мс), включающим технологию вычитания доконтрастного изображения из постконтрастных (в идентичной геометрии сканирования), полученных с 1 по 9 мин сканирования после болюсного введения контрастного вещества Омнискан в дозе 0,1 ммоль/кг. С помощью этого метода на доконтрастных изображениях оценивались: строение фиброзно-железистого комплекса, подкожной и ретромаммарной жировой клетчатки, толщина кожного покрова, конфигурация ареолярной области, состояние региональных лимфатических узлов, мышечных ретромаммарных структур. Производился поперечный поиск кистозных образований (при необходимости с использованием методики гидрографии MYUR), узловых образований с оценкой их морфологических черт: однородности структуры на T1- и T2-ВИ, положения, числа, формы, размеров, контуров, наличия перифокальных (перипротоковых) изменений. По результатам динамического контрастного исследования определялись зоны патологического накопления контрастного вещества, в которых с помощью функции выделения области интереса – Region Of Interest (ROI) определялись количественные показатели прироста интенсивности сигнала (в процентах к исходной), которые можно далее представлять в виде графиков, аналогичных представленным на рис 2.

По результатам первых обследований женщин-носителей мутации BRCA 1/2 показана высокая эффективность и точность метода МРТ в диагностике доброкачественных состояний, таких как мастопатия и диффузный аденоматоз. Было отмечено, что полученные МРТ изображения превосходят по разрешающей способности и контрастности полученные ранее сонограммы и маммограммы, что позволяет более наглядно и точно оценить внутренние структурные особенности узловых образований, их морфологиче-

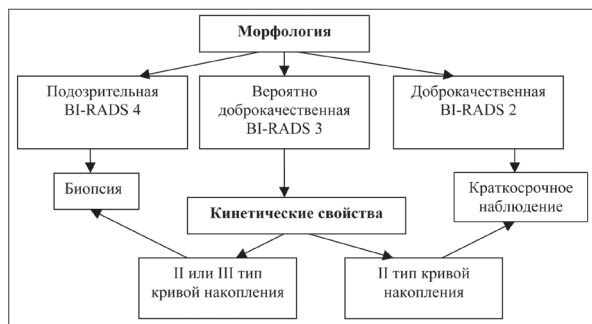


Рис. 2. Алгоритм наблюдения за женщинами с высоким риском возникновения РМЖ в зависимости от результата МРТ (по классификации BI-RADS) [19]

ские черты и размеры. Тонкосрезовое (толщиной до 1 мм) отображение анатомических структур и возможность трехмерной реконструкции изображений позволяют точно определить локализацию изменений и их соотношение с окружающими тканями. Более того, при динамическом МРТ наблюдении за пациентками с выявленной мастопатией и/или аденоматозом молочной железы предоставляется возможность более точной (до 1 мм) оценки динамики размеров и структурных изменений ранее выявленных образований. Это может служить важным критерием для выбора метода наблюдения за носителями мутации BRCA 1/2. Особо хочется отметить значение контрастного исследования, без которого невозможно достоверно оценить доброкачественность выявленных и исключить наличие скрытых образований. Пожалуй, нет другой области в магнитно-резонансной диагностике, где роль контрастного исследования приобретает определяющее значение. Вероятно, это обусловлено большим разнообразием строения молочной железы в норме и гистологических вариантов доброкачественных и злокачественных изменений, зачастую имеющих сходные морфологические черты на доконтрастных изображениях и/или маскирующихся на фоне плотного фиброзно-железистого компонента, что особенно актуально для носительниц BRCA мутаций.

Современный этап развития метода МРМ сосредоточен на повышении специфичности при диагностике РМЖ. Начаты исследования в области применения МР-спектроскопии путем выявления пика Cho (холина) на спектрограмме, патогномичного для злокачественных

опухолей любой локализации. Применение диффузионно-взвешенных изображений показывает области со сниженной диффузией в области расположения опухолевого узла, которое объясняется особенностью его тканевого строения. За рубежом в клиническую практику активно внедряются методы чрескожной биопсии под контролем МРТ и интервенционные методы лечения опухолей молочной железы.

**Заключение.** В последние годы в крупных диагностических центрах и клиниках России появились высокопольные (1–3 Тесловые) томографы, которые при соответствующем техническом и программном оснащении должны использоваться для диагностики столь распространенного и тяжелого заболевания, как РМЖ. С появлением возможности определения мутаций BRCA и, таким образом, выявления популяции женщин с высоким риском возникновения РМЖ стало особенно актуальным внедрение новых современных и высокотехнологичных методов раннего выявления этого заболевания. Именно таким методом является МРМ, которая широко применяется во всем мире и теперь, с развитием новых технологий в России, может быть диагностическим методом, дополняющим рутинную маммографию и УЗИ. Оптимизация и освоение методики проведения МРМ являются первым шагом к внедрению метода в отечественную клиническую практику, что может обеспечить более высокую точность диагностики РМЖ и эффективное наблюдение за носителями мутации BRCA 1/2.

*Работа поддержана грантом Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.», № НК-543П, ГОС. КОНТРАКТ № П600.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кваша Е.А., Харьковская Т.Л. Статистико-демографический анализ смертности от рака молочной железы в России // Вопросы статистики. 2006. № 8. С. 25–33.
2. Armstrong K., Eisen A., Weber B. Assessing the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 564–571.
3. Bigenwald R., Warner E., Gunasekara A. et al. Is mammography adequate for screening BRCA mutation carriers with low breast density? // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (16S). A. 10014.
4. Bluemke D.A., Gatsonis C.A., Chen M.H. et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy // JAMA. 2004. Vol. 292 (22). P. 2735–2742.

5. *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*. 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
6. Carney P.A., Miglioretti D.L., Yankaskas B.C. et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138 (3). P. 168–175.
7. Causer P.A. Breast Cancers Detected with Imaging Screening in the *BRCA* Population: Emphasis on MR Imaging with Histopathologic Correlation // *RadioGraphics*. 2007. Vol. 27. P. 165–182.
8. Granader E.J., Dwamena B., Carlos R.C. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer recommendations using an evidence-based approach // *Acad. Radiol.* 2008. Vol. 15 (12). P. 1590–1595.
9. Kaiser W. A. Signs in MR-Mammography. Springer, 2008.
10. Kuhl C.K., Mielcareck P., Klaschik S. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? // *Radiology*. 1999. Vol. 211. P. 101–110.
11. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C. et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351 (5). P. 427–437.
12. Kuhl C.K., Schrading S., Leutner C.C. et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (33). P. 8469–8476.
13. LaTrenta L.R., Menell J.H., Morris E.A. et al. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US // *Radiology*. 2003. Vol. 227 (3). P. 856–861.
14. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) // *Lancet*. 2005. Vol. 365 (9473). P. 1769–1778.
15. Liberman L., Morris E.A., Lee M.J. et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value // *Am. J. Roentgenol.* 2002. Vol. 179. P. 171–178.
16. Liberman L. Breast cancer screening with MRI – what are the data for patients at high risk? // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 497–500.
17. Lo L.D., Rosen M.A., Schnall M.D. et al. Pilot study of breast MR screening of a high-risk cohort // *Radiology*. 2001. Vol. 221. P. 432.
18. Morris E.A., Liberman L., Ballon D.J. et al. MRI of occult breast carcinoma in a high risk population // *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2003. Vol. 181. P. 619–626.
19. Morris E.A., Liberman L. Breast MRI Diagnosis and Intervention. Springer, 2005. 512 p.
20. Podo F., Sardanelli F., Canese R. et al. The Italian multicentre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 21 Suppl. P. 115–124.
21. Practice guideline for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. American College of Radiology, 2004.
22. Rausch D.R., Hendrick R.E. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T system // *RadioGraphics*. 2006. Vol. 26 (5). P. 1469–1484.
23. Samphao S., Wheeler A.J., Rafferty E. et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging // *Am. J. Surg.* 2009. Vol. 198 (4). P. 538–543.
24. Schnall M.D., Blume J., Bluemke D.A. et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study // *Radiology*. 2006. V. 238 (1). P. 42–53.
25. Siegmann K.C., Muller-Schimpfle M., Schick F. et al. MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data // *Am. J. Roentgenol.* 2002. Vol. 178. P. 1403–1409.
26. Stomper P.C., Herman S., Klippenstein D.L. et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features // *Radiology*. 1995. Vol. 197. P. 387–395.
27. Stoutjesdijk M.J., Boetes C., Jager G.J. et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. Vol. 93. P. 1095–1102.
28. Teifke A., Hlawatsch A., Beier T. et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T // *Radiology*. 2002. Vol. 224. P. 881–888.
29. Warner E., Plewes D.B., Shumak R.S. et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 3524–3531.
30. Veltman J., Mann R., Kok T. et al. Breast tumor characteristics of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers on MRI // *Eur. Radiol.* 2008. Vol. 18 (5). P. 931–938.
31. Warner E., Plewes D.B., Hill K.A. et al. Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination // *JAMA*. 2004. Vol. 292 (11). P. 1317–1325.

Поступила 10.01.11