

Ю.В. БИКЕЕВ, А.Н. СЕНЧА, И.В. КОЛЯДИНА,
З.С. ЦАЛПАГОВА, П.М. КОТЛЯРОВ, Н.В. КУРЕНЕВА

КОНТРАСТ-УСИЛЕННОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АКСИЛЛЯРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, рак молочной железы, дефекты перфузии, молекулярный подтип опухоли, аксиллярные лимфатические узлы.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование расширяет возможности мультипараметрического ультразвукового исследования за счет функциональной оценки микроциркуляции и ангиоархитектоники опухоли. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы различаются по биологии и клиническому течению, что потенциально отражается в динамике перфузии при проведении контраст-усиленного ультразвукового исследования. Поиск ультразвуковых маркеров, позволяющих прогнозировать фенотип опухоли и риск метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы до проведения биопсии опухоли, имеет практическую значимость для персонализации, маршрутизации и лечения. Вместе с тем данных о воспроизводимых признаках контрастирования при различных фенотипах и степенях злокачественности по-прежнему недостаточно.

Цель исследования – оценить диагностическую информативность качественных и количественных параметров ультразвукового контрастирования в дифференциальной диагностике молекулярных подтипов рака молочной железы и степени опухолевой дифференцировки, а также в прогнозировании метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование было включено 76 пациенток с инвазивным первично-операбельным раком молочной железы (стадия I–IIIa) в период с мая по сентябрь 2024 г. Ультразвуковое исследование выполняли в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования с последующим проведением контраст-усиленного ультразвукового исследования (болюсное внутривенное введение гексафторида серы (SonoVue, 2,4 мл)). Осуществлен анализ качественных признаков (гомогенность, интенсивность усиления, wash-in/wash-out, контуры, дефекты перфузии и др.) и количественных параметров (ТТР, PI, AS, DS). Референсными считали послеоперационные гистологические и иммуногистохимические данные; применены χ^2 Фишера, U-критерий Манна–Уитни, логистическая регрессия и ROC-анализ.

Результаты. В общей когорте преобладали люминальные подтипы (90,6%); метастазы в аксиллярных лимфатических узлах выявлены в 25% случаев. Наиболее частыми паттернами контрастирования были неоднородное усиление (79%), гиперинтенсивное накопление (85,7%), быстрый wash-in (78,6%) и ускоренный wash-out (73,8%). По количественным параметрам опухоли с нелюминальным фенотипом характеризовались меньшим временем до пика (ТТР: 6,5 с, при люминальных подтипах – 9,9 с; $p < 0,05$); опухоли нелюминального HER2+ подтипа демонстрировали наиболее динамичные кривые перфузии и более выраженный wash-out (DS статистически ниже по сравнению с люминальными; $p < 0,05$). Достоверной связи параметров контрастного ультразвукового исследования со степенью злокачественности (G1–2 vs G3) не получено при наличии тенденций к большей гетерогенности у менее дифференцированных опухолей. Для прогноза аксиллярного метастазирования выявлены ассоциация отсутствия быстрого wash-in с наличием метастазов в аксиллярных лимфатических узлах (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,5–14,8; $p = 0,006$), а также увеличение ТТР у пациенток с метастазами (11,85 с / 9,89 с; $p < 0,05$); диагностическая эффективность ТТР была умеренной (AUC ~0,66; чувствительность 68%, специфичность 59%).

Выводы. Методика ультразвукового исследования с применением эхоконтрастного препарата позволяет выявлять различия перфузионных характеристик рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа: нелюминальные HER2+

опухоли имеют более агрессивный профиль wash-in/wash-out, а тройной негативный рак чаще демонстрирует периферический тип контрастирования с замедленной централизацией. Люминальные подтипы занимают промежуточное положение и хуже дифференцируются по изолированным параметрам ультразвукового контрастирования, что обосновывает необходимость комплексного подхода. Параметры wash-in и ТТР могут служить дополнительными маркерами прогнозирования поражения аксиллярных лимфатических узлов, однако их прогностическая точность ограничена и требует подтверждения на более сбалансированных по подтипам выборках.

Введение. Контрастное ультразвуковое исследование (КУЗИ) – перспективная методика визуализации микрососудистого русла опухолей, дополняющая мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) при диагностике рака молочной железы (РМЖ). В отличие от УЗИ в В-режиме, контрастирование ультразвуковым контрастным препаратом (УЗКП) позволяет получить динамическую картину перфузии опухоли, отражая особенности ангиоархитектоники и микроциркуляции. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ отличаются не только по иммуногистохимическим характеристикам и клиническому течению, но и по проявлениям при различных методах визуализации. Количественные параметры КУЗИ, такие как пиковая интенсивность (PI) усиления и время до достижения пика (ТТР), служат косвенными маркерами микрососудистой плотности, что тесно связано с ее биологической агрессивностью и способностью к метастазированию. Современные исследования подтверждают, что КУЗИ обладает функциональными возможностями неинвазивного определения фенотипа РМЖ, так как визуализация сосудистой архитектуры может отражать агрессивность роста: например, повышенная микрососудистая плотность и ускоренная перфузия чаще сопутствуют биологически неблагоприятным подтипам и опухолям с низкой степенью злокачественности. КУЗИ рассматривается как перспективная методика неинвазивного прогнозирования степени злокачественности и вероятности метастазирования при РМЖ в аксиллярные лимфатические узлы (ЛУ), а также оценки ответа опухоли на проводимую системную терапию [9]. Тем не менее недостаточно данных как о характерных и патогномоничных признаках контрастирования опухолей с различными фенотипами и степенями их дифференцировки, так и о прогностической ценности параметров КУЗИ. Выявление ультразвуковых параметров, позволяющих определять молекулярный подтип РМЖ (люминальный или нелюминальный, HER2-статус) и потенциал агрессивности (степень злокачественности, склонность к метастазированию в подмышечные лимфатические узлы) на диагностическом преинвазивном этапе, играет важную роль в клинической практике. Это существенно помогает врачам планировать маршрутизацию пациентки и персонализировать схемы и алгоритмы лечения.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование на базе отделения патологии молочной железы и отдела визуальной диагностики Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова 16 марта 2023 г. (протокол № 2), всеми пациентками было подписано добровольное информированное согласие.

Критерии включения: женщины старше 18 лет, гистологически верифицированный первично-операбельный РМЖ, клиническая стадия I-IIIa (сT₁₋₃N₀₋₁M₀). Критерии исключения: первично-неоперабельный РМЖ, неинвазивный РМЖ, неоадьювантная химиотерапия на предоперационном этапе лечения, наличие отдаленных метастазов (M1), беременность и лактация, выраженная сопутствующая соматическая патология, аллергические реакции на препараты гексафторида серы.

Дизайн исследования включал проведение мультипараметрического УЗИ молочной железы (МЖ) с применением В-режима, методик цветового доплеровского картирования (ЦДК) с последующим проведением этапа КУЗИ. Окончательное стадирование, гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) выполняли по данным окончательного гистологического исследования после хирургического лечения. Методика КУЗИ предусматривала внутривенное болюсное введение УЗКП гексафторида серы (Соноvue, Врассо, Италия) в объеме 2,4 мл. Проводилась двухфазная визуализация контрастирования: усиление в опухоли в первые 30 с после болюса и в отсроченную фазу (динамику контрастного сигнала до 2–3 мин). КУЗИ проводили на сканерах Resona-7 (Mindray, Китай) с использованием линейного мультисекторного датчика (7,5–15,0 МГц) в режиме Contrast с низким механическим индексом.

В исследование включены данные 76 больных инвазивным РМЖ, средний возраст составил 58,3 года. Преобладали люминальные подтипы опухолей: люминальный А – 21 случай (27,6%) и люминальный В HER2 – 42 случая (55,2%); люминальный В HER2+, нелюминальный HER2-положительный и тройной негативный подтипы (ТНР) – 7,8%, 2,6% и 6,6% соответственно. Таким образом, доля люминальных подтипов составила 90,6%. По степени злокачественности опухоли распределились следующим образом: G1 – 7 (9,2%), G2 – 45 (59,2%), G3 – 24 (31,6%). Метастатическое поражение аксиллярных ЛУ выявлено у 19 (25%) пациентов.

Проанализированы качественные характеристики контрастирования: распределение УЗКП (гомогенность): однородное/неодородное накопление УЗКП; интенсивность контрастирования: гипер-, изо-, гипоехогенное по сравнению с окружающей паренхимой; четкость контуров после контрастирования; скорость поступления УЗКП (wash-in): быстрая (раннее насыщение, < 10 с после введения болюса), сопоставимая с паренхимой или медленная; скорость вымывания УЗКП (wash-out): ускоренная, умеренная (в сравнении с окружающей паренхимой) или замедленная; размеры опухоли после контрастирования относительно В-режима: равные, превышающие или меньшие; наличие дефектов перфузии (как признак некроза или фиброза в структуре опухоли). Количественные параметры перфузии (получены посредством программного анализа) включали: базовую интенсивность (ВІ, усл. ед.), время подъема интенсивности (АТ, с), время до пика (ТТР, с), пиковую интенсивность (РІ, усл. ед.), коэффициент наклона нарастающей части кривой (AS, усл.ед./с), время полувымывания контраста (DT/2, с) и наклон нисходящей части кривой (DS, 1/с). Показатели рассчитывались для области интереса в наиболее контрастируемой части опухоли; аналогичные параметры могли определяться для референсной зоны в неизменной паренхиме МЖ (рис. 1).

Во всех случаях выполнено ИГХ-исследование: определение рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), HER2/neu, Ki-67, что позволило отнести опухоли к молекулярным подтипам: люминальный А (ER и/или PR+, HER2–, Ki-67 низкий), люминальный В HER2– (ER/PR+, HER2–, Ki-67 высокий), люминальный В HER2+ (ER/PR+, HER2+, любой Ki-67), HER2-положительный нелюминальный (ER–PR–, HER2+), тройной негативный (ER–PR–, HER2–). Для упрощения анализа люминальные подтипы при некоторых сравнениях объединялись в одну группу (HR+), нелюминальные HER2+ и ТНР включены в группу нелюминальных. Также оценены пролиферативная активность Ki-67 (по показателям отделения онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 20%-й порог для определения низкой и высокой пролиферативной активности), степень злокачественности опухоли (Grade 1–3 по системе

Elston–Ellis), гистологический тип опухоли и наличие метастазов в подмышечных ЛУ по данным гистологического заключения (показатель pN). По гистологическому строению преобладали инвазивные протоковые карциномы – 57% ($n = 43$); реже встречались инвазивные дольковые карциномы (10%); смешанные и другие типы (тубулярный, медуллярный, муцинозный и др.) выявлены в 33% случаев. По степени злокачественности высокодифференцированные опухоли (G1) выявлены в 9% случаев, умеренно- и низкодифференцированные (G2 и G3) – в 63% и 28% случаев соответственно. При морфологическом исследовании метастазы в аксиллярных ЛУ обнаружены в 19 случаях.

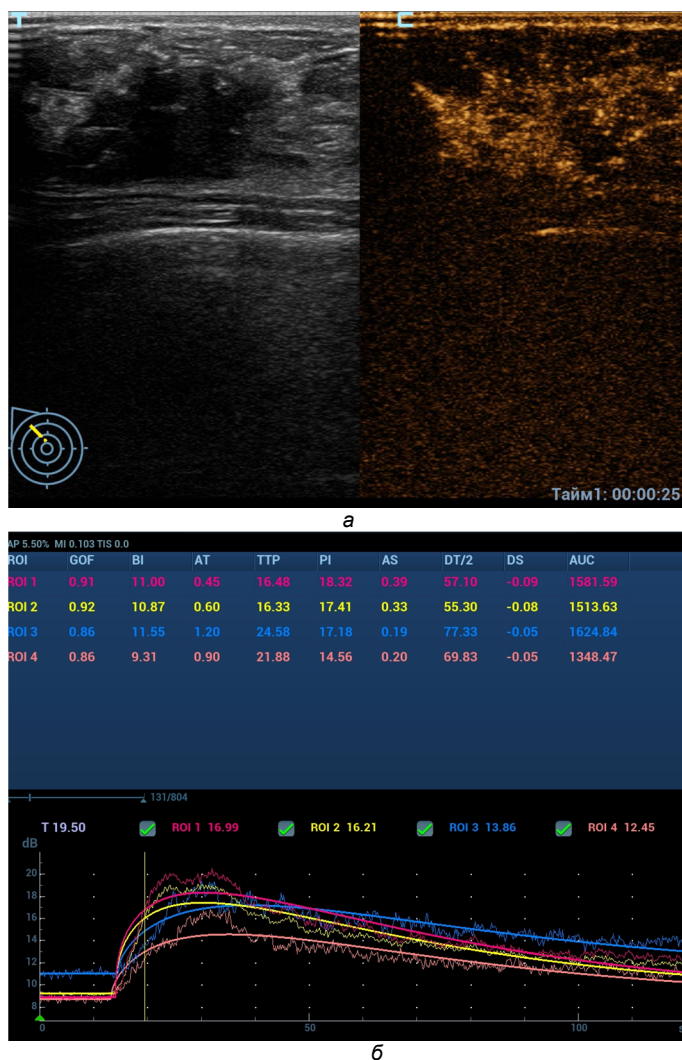


Рис. 1. КУЗИ: а – эхограмма, КУЗИ – раннее (22 с) гетерогенное контрастирование опухолевого узла (23×16 мм) с контрастированием перитуморальных тканей, визуализируются аконтрастные зоны – дефекты перфузии; б – TIC (time-intensity curve) – количественные параметры, отражающие динамику контрастирования

Выполнено сравнение групп опухолей по молекулярному подтипу (люминальные/нелюминальные; Her2-положительные/Her2-негативные), по степени злокачественности (G1–2/G3), а также в зависимости от выявленных метастазов в аксиллярных ЛУ. Для качественных признаков использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера, для количественных – U-критерий Манна–Уитни (распределение показателей признано ненормальным, $p < 0,05$ по критерию Шапиро–Уилка). Для оценки прогностической значимости комбинации признаков проведен многомерный логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов. Качество моделей оценивали по площади под ROC-кривой (AUC). Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты исследования. Полученные данные подтвердили характерные особенности перфузии злокачественных опухолей МЖ, описанные в литературе. В 79% случаев распределение УЗКП было неоднородным, что отражает гетерогенность строения опухолевого узла с хаотичной ангиоархитектоникой. По интенсивности накопления в 85,7% случаев зарегистрировано интенсивное накопление, изо- и гипоинтенсивное – в 12% и 2% случаев соответственно. Контуры опухоли в 75% случаев определены как нечеткие и размытые, что связано с микрососудистой инвазией по периферии опухолевого узла; четкие ровные границы наблюдались в 23% случаев, чаще в опухолях меньшего размера (до 10 мм). В большинстве случаев (78,6%) отмечено быстрое поступление УЗКП (wash-in), что отражает выраженную васкуляризацию опухоли. У 15,5% пациентов скорость накопления была сопоставима с паренхимой, и только в 7% – медленное накопление УЗКП. Вымывание контраста (wash-out) во многих случаях также происходило ускоренно: в 73,8% случаев отмечен быстрый спад контрастного сигнала после пика, у 15,5% – умеренная скорость, лишь у 9,5% – замедленное вымывание. Периферическое накопление УЗКП с отсроченным заполнением центральной части мы наблюдали в 3 из 5 случаев ТНР, люминальные и HER2+ опухоли обычно контрастировались более диффузно. Дефекты перфузии (аконтрастные участки) выявлены в 18,4% наблюдений.

При сопоставлении молекулярных подтипов РМЖ в группе опухолей с люминальным и нелюминальным фенотипом отмечены следующие особенности: нелюминальные опухоли демонстрировали гиперинтенсивное и быстрое контрастирование, в 27% случаев люминального подтипа наблюдалось более медленное накопление. Перфузионные дефекты не обнаружены ни в одной опухоли нелюминального подтипа, тогда как среди люминальных аваскулярные зоны зарегистрированы в 18,4% случаев. Эти различия частично объясняются небольшим количеством нелюминальных опухолей в выборке и размером опухолевого узла (большинство агрессивных нелюминальных опухолей в выборке по размеру относились к T1b-с, зоны некроза не успевали сформировываться, в то время как отдельные люминальные В опухоли достигали крупных размеров с участками гипоперфузии и наличием аконтрастных зон некроза). При статистическом анализе ни один изолированный качественный признак не показал достоверного различия между группами ($p > 0,05$).

При оценке количественных параметров опухолей с различными биологическими подтипами выявлен ряд закономерностей. Медианное значение ТТР у нелюминальных опухолей было значительно меньше, чем у люминальных: 6,5 с и 9,9 с соответственно ($p < 0,05$), что указывает на закономерно более

раннее поступление и быстрое контрастирование опухолей с агрессивным нелюминальным фенотипом. Для HER2+ нелюминального рака были характерны наиболее динамичные кривые перфузии: укороченное время достижения пика и ускоренный wash-out. Эти отличия статистически значимы (DS значительно ниже у HER2+ по сравнению с люминальными, $p < 0,05$). В нашем исследовании распределение PI люминального А фенотипа была выше, чем у других (15,23 и 13,6 соответственно), тенденция связана с меньшей васкуляризацией люминального А рака (что в нашей выборке проявилось большей вариабельностью PI и наличием случаев с крайне низким контрастированием). ТНР не имели выраженных различий по большинству количественных метрик; средний ТТР был менее быстрый, а AS – ниже, чем у люминальных, возможно, за счет более выраженной гетерогенности структуры опухоли. Таким образом, молекулярный подтип опухоли отражается в ее контрастно-усиленной картине, главным образом в скорости перфузии: опухоли с гиперэкспрессией HER2-рецепторов отличаются агрессивным типом контрастирования, ТНР чаще не имеют выраженных признаков интенсификации контрастирования с медленным периферическим распределением УЗКП. Опухоли с люминальным фенотипом занимают промежуточное положение, не имея выраженных особенностей КУЗИ, что затрудняет их дифференциацию только по параметрам КУЗИ (табл. 1).

Таблица 1

Количественные показатели КУЗИ в опухолях различного фенотипа, степени злокачественности и метастатического поражения аксиллярных ЛУ

Подтип	n	ТТР, с	PI, усл. ед.	AS, усл. ед./с	DS, усл. ед./с
Люминальный А	21	9,9	15,23	0,3	-0,08
Люминальный В HER2-	42				
Люминальный В HER2+	6				
Нелюминальный HER2+	2	6,5	13,6	0,52	-0,28
ТНР	5				
G1	7	9,9	15,9	0,42	-0,11
G2	45	9,9	14,0	0,3	-0,08
G3	24	9,9	13,5	0,32	-0,08
Без мтс (pN0)	57	9,89	14,59	0,37	-0,1
Метастазы в ЛУ (pN+)	19	11,85	12,65	0,27	-0,07

В проведенном исследовании при сравнительном анализе не было установлено достоверной корреляции между степенью злокачественности и параметрами КУЗИ, но отмечена тенденция, которая представлена в зарубежных работах. Все низкодифференцированные опухоли (G3) отличались гетерогенным распределением УЗКП, одновременно опухоли G1-2 в большинстве случаев также были гетерогенными по контрастированию. Доля некрозов при G3 оказалась ниже, чем при G2, что может объясняться небольшим размером опухолей в группе низкодифференцированного рака, тогда как среди опухолей G2 преобладали опухолевые узлы большего размера с участками ишемии и некрозов. Скорость контрастирования демонстрирует противоположную тенденцию: быстрое накопление контраста чаще наблюдалось при G3 и более высокой медиане AS (0,32), статистическая значимость не выявлена ($p > 0,05$). Кроме того, известно, что степень злокачественности в большей мере определяет морфологические особенности узла на УЗИ (например, форму, контур, васкуляризацию), тогда как перфузионные характеристики могут зависеть и от других факторов

(молекулярного типа, экспрессии VEGF, наличия микрососудистых шунтов). Таким образом, прогностическая градация (G1–G3) по данным КУЗИ не имеет четких и универсальных маркеров. Однако обращает на себя внимание, что низкодифференцированные РМЖ (G3) чаще демонстрируют неоднородное контрастирование и наличие дефектов перфузии.

Особый интерес представляет выявление параметров КУЗИ, позволяющих прогнозировать метастатическое поражение аксиллярных ЛУ. В нашей когорте обнаружена обратная зависимость между скоростью контрастирования опухоли и поражением ЛУ: быстрое накопление УЗКП в 58% случаев с метастазами при отсутствии метастазирования в ЛУ в 87% случаев ($p = 0,007$) [4]. Отмечено более медленное накопление УЗКП (ТТР 12 с) в сравнении с опухолями без метастазов в ЛУ (9,9 с; $p < 0,05$), т.е. увеличение ТТР ассоциировалось с меньшей склонностью к метастазированию: чувствительность 68%, специфичность 59% при оптимальном пороге, точность ~61%, AUC ~0,66 (рис. 2).

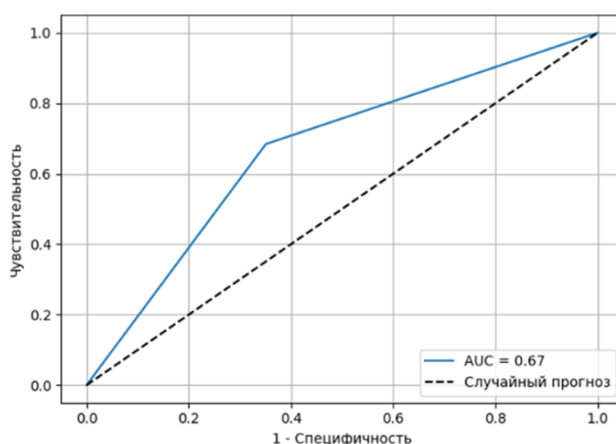


Рис. 2. ROC-кривая при прогнозировании метастазов в подмышечные ЛУ по показателю ТТР

Возможное объяснение данного феномена – влияние размера опухолевого узла и наличие участков некрозов, за счет которых фиксируется поздний и более продолжительный выход на плато интенсивности, что и отражается в повышенном значении ТТР. Выявление именно таких случаев в нашей когорте (несколько люминальных опухолей размером > 30 мм с некрозом и метастазами в ЛУ) могло обусловить полученную статистическую корреляцию. Известно, что люминальный В подтип ассоциирован с более частым поражением ЛУ по сравнению с люминальным А подтипом. При этом люминальные подтипы контрастируются менее интенсивно, чем Her2-положительные и ТНР [10]. Наши результаты отражают эту закономерность. Для проверки независимого прогностического значения ультразвуковых признаков проведен логистический регрессионный анализ предикторов метастазирования в ЛУ. В однофакторной модели признак «отсутствие быстрого накопления (wash-in)» достоверно ассоциировался с наличием метастазов: ОШ 4,7; 95% ДИ 1,5–14,8; $p = 0,006$.

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало диагностические возможности методики КУЗИ при определении отличий биологических

подтипов РМЖ и прогнозировании метастатического поражения подмышечных ЛУ. Большинство полученных результатов в целом согласуется с данными литературы, но некоторые наблюдения требуют дополнительных разъяснений [6]. В нашем исследовании показано, что 80% инвазивных РМЖ характеризуется гетерогенным типом накопления УЗКП, что согласуется с данными исследования L.-L. Li и et al., которые отметили более частое неоднородное контрастирование при агрессивных подтипах РМЖ [5]. В нашей когорте гетерогенность распределения УЗКП не зависела от степени злокачественности опухоли, что, вероятно, связано с преобладанием достаточно крупных опухолей: средний диаметр 16 мм, многие с очагами ишемии и некрозов. По литературным данным, наличие более обширных зон некрозов также свойственно биологически агрессивным подтипам – ТНР и HER2-положительные опухолям без уточнения размера опухолевого узла [5]. В том же исследовании L.-L. Li et al. наличие дефектов перфузии является одним из наиболее информативных показателей, характерных для ТНР МЖ (AUC = 0,905), а его сочетание с четкостью края опухоли позволяет дифференцировать HER2+ и ТНР МЖ (AUC 0,804 и 0,905), что потенциально может найти применение при неинвазивной экспресс-диагностике подтипа до получения данных ИГХ-исследования [5]. В нашей работе все 14 случаев перфузионных дефектов пришлось на люминальные фенотипы, и ни один из агрессивных типов РМЖ не продемонстрировал этот показатель. На наш взгляд, такое расхождение объясняется малым количеством ($n = 7$) нелюминальных опухолей в выборке и относительно небольшим размером опухолевого узла. Таким образом, частота некрозов по КУЗИ определяется преимущественно размерами и гормональным статусом опухоли: эстроген-позитивные люминальные В опухоли, как правило, более крупные, что повышает вероятность развития некрозов в центральной зоне, тогда как ТНР в среднем меньше по размеру на момент выявления.

Сравнение молекулярных подтипов выявило ряд закономерностей. Нелюминальный HER2+ подтип продемонстрировал наиболее динамичные кривые перфузии: укороченное время достижения пика и ускоренный wash-out. Эти отличия статистически значимы (DS значительно ниже у HER2+ по сравнению с люминальными, $p < 0,05$). Полученные данные соответствуют результатам исследования B. Wen и et al., в котором выявлено достоверное укорочение времени до пика и увеличение интенсивности усиления в опухолях с гиперэкспрессией HER2 по сравнению с люминальными фенотипами (ТТР для HER2+ – $19,8 \pm 4,9$ с, для люминального А – $26,3 \pm 7,2$ с, $p = 0,008$ и люминального В – $23,1 \pm 6,7$ с, $p = 0,036$) [3]. PI люминального А подтипа оказалась значительно ниже, чем у люминального В подтипа, HER2+ и ТНР МЖ (среднее PI = 4,7 усл.ед. и 6,6–7,4 соответственно; $p < 0,05$). В нашем исследовании медиана PI люминального А подтипа была незначительно выше, чем в других подтипах (15,23 ед. и 13–14 ед. соответственно), что может объясняться методологическими отличиями. В нашей работе интенсивность измерялась в относительных единицах на аппарате Mindray Resona-7, калиброванных по определенному ROI, тогда как в работе B. Wen et al. был использован программный анализ VueBox с расчетом абсолютного значения пиксельной усредненной интенсивности в децибелах (дБ). Тем не менее тенденции совпадают: опухоли люминального А подтипа менее васкуляризованы в сравнении с другими подтипами (что в нашей выборке проявилось большей вариабельностью PI и наличием случаев с крайне низким контрастированием). Принято относить ТНР к гиперваскулярным типам, однако данные S. Chandola

et al. показывают отсутствие значимых отличий количественных параметров КУЗИ между ТНР и нелюминальными подтипами [1]. В нашем исследовании ТНР также не имели выраженных отличий по большинству параметров, а средний ТТР у данного фенотипа был увеличен, AS – ниже, чем у люминальных, что можно связать с частым возникновением перитуморальной инфильтрации, которая препятствует равномерному поступлению УЗКП в опухолевый узел. По качественным параметрам, как и в исследовании S. Chandola et al., мы отметили характерное периферическое распределение УЗКП с отсроченным заполнением центральной части опухолевого узла, при этом люминальные и HER2+ опухоли обычно контрастировались более диффузно [1]. Таким образом, молекулярный подтип опухоли отражается в ее картине контрастирования, главным образом в скорости перфузии: HER2+ опухоли отличаются интенсивным контрастированием, тогда как ТНР характеризуются периферическим типом распределения УЗКП без быстрой централизации. Люминальные подтипы занимают промежуточное положение, не имея выраженных особенностей, поэтому целесообразно использование комплексных критериев.

В нашем исследовании не выявлено достоверной корреляции между степенью злокачественности опухоли и параметрами контрастирования. В исследовании L.-L. Li et al. отмечено, что неоднородность усиления и наличие перфузионных дефектов значимо чаще наблюдаются при менее дифференцированных опухолях (G3) [5]. Наши данные показали сходную тенденцию (все G3 также имели гетерогенное усиление, одновременно и более дифференцированные опухоли не отличались гомогенным усилением), доля некрозов при G3 оказалась ниже, чем при G2, что можно объяснить размером опухоли (до 10 мм) в группе G3 и более крупными опухолевыми узлами в подгруппе опухолей с умеренной степенью злокачественности (G2). В литературе также описано повышение количественных показателей перфузии (например, wash-in) при более злокачественных типах, в нашей когорте опухоли G3 имели статистически незначимое увеличение медианы AS (0,32 vs 0,30). Таким образом, прогностическая градация (G1–G3) в нашем исследовании не имеет четких и универсальных маркеров КУЗИ, хотя более неоднородное распределение УЗКП с наличием дефектов перфузии действительно чаще фиксируется при более злокачественных типах (G3).

При анализе результатов нашего исследования установлена обратная зависимость между скоростью контрастирования опухоли и метастатическим поражением аксиллярных ЛУ: в среднем более медленное контрастирование опухолей с выявленными метастазами в аксиллярных ЛУ (ТТР 12 с и 9,9 с в группе без метастазов; $p < 0,05$), т.е. среди опухолей с метастазами в подмышечных ЛУ оказалось непропорционально больше опухолей с замедленной перфузией. Возможное объяснение данного феномена – влияние размера опухолевого узла и наличия зон некрозов. Опухоли с метастазами в ЛУ были в среднем большего размера, чаще относились к люминальному В типу, для которого характерны зоны гипоперфузии. В таких случаях при контрастировании фиксируется поздний и более продолжительный выход на плато интенсивности, что отражается в повышенном значении ТТР. В проспективном исследовании N. Mori et al., в которое было включено 64 пациента, отмечено достоверное отличие по показателю PI между пациентами группы с метастазами в ЛУ и без метастатического поражения ЛУ: наиболее эффективное пороговое значение для PI ratio 1,52; чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили 59%

(10/17), 87% (41/47), 63% (10/16) и 85% (41/48) соответственно [7]. В работе Y. Du et al. продемонстрировано повышение точности предсказания положительного статуса аксиллярных ЛУ при объединении признаков первичной опухоли по данным УЗИ в В-режиме и с применением УЗКП, а модель, основанная на характеристиках опухоли (включая параметры КУЗИ: паттерны усиления, расширенную зону кровоснабжения и др.), позволяет эффективно предсказывать наличие метастазов в аксиллярных ЛУ [2].

Таким образом, косвенными КУЗИ-признаками высокого риска метастазирования в регионарные ЛУ могут служить крупный размер опухоли с обширными аконтрастными зонами (некроз) и преимущественно периферический тип кровоснабжения, которые удлиняют время достижения пика контрастирования. Небольшие узлы без некрозов (даже биологически агрессивных подтипов) быстро и равномерно накапливают УЗКП, но их метастатический потенциал на диагностическом этапе может реализоваться реже из-за меньших размеров опухоли. В практическом плане количественный показатель ТТР (> 10 с) имеет ограниченную диагностическую ценность: чувствительность 68%, специфичность 59% при оптимальном пороге, точность ~61%, AUC ~0,66.

Учитывая данные современных исследований и наш опыт, проведение КУЗИ с определением качественных и количественных параметров способно предоставить ценный прогностический материал относительно агрессивности опухоли и распространенности процесса, особенно в сочетании с современными методами анализа данных (радиомика, искусственный интеллект) для повышения точности неинвазивного аксиллярного стадирования, оптимизации и прогнозирования объема планируемой аксиллярной хирургии, особенно в свете современного персонализированного подхода при лечении РМЖ [3, 8, 11].

Основным ограничением нашей работы является гетерогенность когорты с небольшим количеством опухолей нелюминальных подтипов (7 случаев из 76), что снижает статистическую мощь при их сравнении с люминальными. Это отражает популяционные особенности выборки (преобладание гормоночувствительного РМЖ у пациентов старшего возраста) и несколько затрудняет обобщение результатов по пациентам более молодого возраста с наибольшей долей ТНР МЖ. Исследование проводилось на аппарате одного производителя и с использованием фиксированной дозы контрастного препарата без бюлс-трекера, что могло вносить небольшие вариации в индивидуальные кинетические параметры. Несмотря на эти ограничения, результаты представляются надежными и соответствующими клиническим наблюдениям.

Выводы. Методика КУЗИ позволяет оценить перфузионные особенности РМЖ, которые различаются в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. HER2+ нелюминальные карциномы характеризуются более быстрыми показателями wash-in и wash-out, ТНР МЖ часто демонстрируют периферический тип распределения УЗКП с замедленной централизацией контрастирования. Люминальные подтипы занимают промежуточное положение без выраженных перфузионных особенностей, что затрудняет их дифференциацию только по данным КУЗИ. КУЗИ опухоли МЖ – безопасная и информативная методика, дополняющая мультипараметрическое УЗИ, предоставляющая ценные сведения об особенностях распределения сосудистой сети и гемодинамике в опухолевом узле и перитуморальных тканях, позволяя судить о ее молекулярном подтипе и потенциальной агрессивности. Данная методика может служить дополнением при выборе оптимальной тактики обследования и лечения. Например, выявление перфузионных дефектов и медленного wash-in при размере

опухоли более 2 см и люминальном подтипе должно насторожить в отношении возможных метастазов в аксиллярных ЛУ и расширить спектр алгоритма обследования в данном случае (персонализация подхода). В то же время пациенты с опухолевым узлом до 1,5 см, с гомогенным распределением УЗКП и быстрым wash-in, без зон дефектов перфузии могут рассматриваться как кандидаты для органосохранной операции на МЖ и деэскалации аксиллярной хирургии. Таким образом, КУЗИ расширяет возможности ультразвуковой диагностики у больных РМЖ, обеспечивая функциональную информацию о кровоснабжении опухоли, что способствует более персонализированному подходу к диагностике и лечению больных.

Литература / References

1. Chandola S., Dhamija E., Paul S.B. et al. Imaging features of breast cancer subtypes on contrast enhanced ultrasound: a feasibility study. *E cancer medical science*, 2023, vol. 17, Art. 1619. DOI: 10.3332/ecancer.2023.1619.
2. Du Y., Yi C.-B., Du L.-W. et al. Combining primary tumor features derived from conventional and contrast-enhanced ultrasound facilitates the prediction of positive axillary lymph nodes in Breast Imaging Reporting and Data System category 4 malignant breast lesions. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2023, vol. 29(3), pp. 469–477. DOI: 10.4274/dir.2022.22534.
3. Du L.-W., Liu H.-L., Gong H.-Y. et al. Adding contrast-enhanced ultrasound markers to conventional axillary ultrasound improves specificity for predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *The British Journal of Radiology*, 2021, vol. 94(1118), Art. 20200874. DOI: 10.1259/bjr.20200874.
4. Huang R., Tang M., Pan L. et al. Predicting Axillary Lymph Node Metastasis of Breast Cancer Using Joint Pre-Trained Fine-Tuning and Contrastive Learning for Contrast-Enhanced Ultrasound. *Bio-engineering (Basel)*, 2025, vol. 12(12), Art. 1335. DOI: 10.3390/bioengineering12121335.
5. Li L.-L., Su Q.-L., Deng Y.-X. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the preoperative prediction of pathological characteristics in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2024, vol. 14, Art. 1320714. DOI: 10.3389/fonc.2024.1320714.
6. Liang X., Li Z., Zhang L. et al. Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Ultrasound Imaging*, 2020, vol. 42(6), pp. 261–270. DOI: 10.1177/0161734620959780.
7. Mori N., Mugikura S., Miyashita M. et al. Perfusion contrast-enhanced ultrasound to predict early lymph-node metastasis in breast cancer. *Japanese Journal of Radiology*, 2019, vol. 37(2), pp. 145–153. DOI: 10.1007/s11604-018-0792-6.
8. Oshino T., Enda K., Shimizu H. et al. Artificial intelligence can extract important features for diagnosing axillary lymph node metastasis in early breast cancer using contrast-enhanced ultrasonography. *Scientific Reports*, 2025, vol. 15(1), Art. 5648. DOI: 10.1038/s41598-025-90099-9.
9. Wang C., Hu Z., Li X. et al. Mapping Knowledge Landscapes and Emerging Trends in Contrast-Enhanced Ultrasound for Breast Cancer: A Bibliometric and Visualization Analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2026, vol. 52(2), pp. 284–294. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2025.11.004.
10. Wen B., Kong W., Zhang Y. et al. Association Between Contrast-Enhanced Ultrasound Characteristics and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2022, vol. 41(8), pp. 2019–2031. DOI: 10.1002/jum.15886.
11. Zhang X., Li H., Wang C. et al. Evaluating the Accuracy of Breast Cancer and Molecular Subtype Diagnosis by Ultrasound Image Deep Learning Model. *Frontiers in Oncology*, 2021, vol. 11, Art. 623506. DOI: 10.3389/fonc.2021.623506.

БИКЕЕВ ЮРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики, врач-онколог, научный сотрудник отделения патологии молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (yu_bikeev@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>).

СЕНЧА АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; профессор кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (a_sencha@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1597-1920>).

КОЛЯДИНА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологии молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва (i_kolyadina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>).

ЦАЛЛАГОВА ЗЕМФИРА СЕРГЕЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь, Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, Москва (zscallagova@rncrr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3199-0804>).

КОТЛЯРОВ ПЕТР МИХАЙЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории рентгенорадиологии научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, Москва (marnad@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>).

КУРЕНЕВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (n_kureneva@oparina4.ru).

Yuriy V. BIKEEV, Alexander N. SENCHA, Irina V. KOLYADINA,
Zemfira S. TSALLAGOVA, Petr M. KOTLYAROV, Natalya V. KURENEVA

CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND EXAMINATION OF INVASIVE BREAST CANCER: OPPORTUNITIES FOR DETERMINING THE MOLECULAR SUBTYPE AND PREDICTING AXILLARY METASTASIS

Key words: contrast-enhanced ultrasound examination, breast cancer, perfusion defects, molecular subtype of the tumor, axillary lymph nodes.

Contrast-enhanced ultrasound examination expands the opportunities of multiparametric ultrasound examination due to functional assessment of tumour microcirculation and angioarchitecture. The molecular biological subtypes of breast cancer differ in biology and clinical progression, which is potentially reflected in the dynamics of perfusion during contrast-enhanced ultrasound. The search for ultrasound markers that can predict the phenotype of the tumor and the risk of metastasis to the axillary lymph nodes prior to a tumor biopsy is of practical importance for personalization, routing and treatment. However, there is still insufficient data on reproducible signs of contrasting in different phenotypes and degrees of malignancy.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic informative value of qualitative and quantitative ultrasound contrast parameters in the differential diagnosis of molecular subtypes of breast cancer and the degree of tumor differentiation, as well as in predicting metastatic lesions of the axillary lymph nodes.

Materials and methods. The prospective single-center study included 76 patients with invasive primary operable breast cancer (stage I–IIIa) between May and September 2024. Ultrasound examination was performed in B-mode and color Doppler mapping mode, followed by contrast-enhanced ultrasound examination (intravenous bolus injection of sulfur hexafluoride (SonoVue, 2.4 ml)). Qualitative signs (homogeneity, gain intensity, wash-in/wash-out, contours, perfusion defects, etc.) and quantitative parameters (TTP, PI, AS, DS) were analyzed. Postoperative histological and immunohistochemical data were considered as reference ones; χ^2 Fischer test, Mann-Whitney U-test, logistic regression and ROC analysis were applied.

Results. Luminal subtypes prevailed in the general cohort (90.6%); metastases to axillary lymph nodes were detected in 25% of cases. The most common contrast patterns were heterogeneous gain (79%), hyperintensive accumulation (85.7%), rapid wash-in (78.6%) and accelerated wash-out (73.8%). In terms of quantitative parameters, tumors with a non-luminal phenotype were characterized by a shorter time to peak (TTP: 6.5 s, in luminal subtypes – 9.9 s; $p < 0.05$); tumors of the non-luminal HER2+ subtype demonstrated the most "dynamic" perfusion curves and a more pronounced wash-out (DS is statistically lower compared to luminal ones; $p < 0.05$). There was no significant relationship between the parameters of contrast ultrasound examination and the degree of malignancy (G1–2 vs G3) in the presence of trends towards greater heterogeneity in less differentiated tumors. For the prognosis of axillary metastasis, an association of "absence of rapid wash-in" with the presence of metastases in axillary lymph nodes (OR 4.7; 95% CI 1.5–14.8; $p = 0.006$), as well as an increase in TTP in patients with metastases (11.85 s / 9.89 s; $p < 0.05$) was revealed; the diagnostic effectiveness of TTP was moderate (AUC ≈ 0.66 ; sensitivity 68%, specificity 59%).

Conclusions. *The technique of ultrasound examination using an echocontrast preparation makes it possible to identify differences in perfusion characteristics of breast cancer depending on its molecular subtype: non-luminal HER2+ tumors have a more aggressive wash-in/wash-out profile, and triple negative cancer more often demonstrates a peripheral type of contrasting with delayed centralization. Luminal subtypes occupy an intermediate position and are worse differentiated by the isolated parameters of ultrasound contrast, which justifies the need for an integrated approach. The wash-in and TTP parameters can serve as additional markers for predicting axillary lymph node damage, but their predictive accuracy is limited and requires confirmation in more subtype-balanced samples.*

YURIY V. BIKEEV – Candidate of Medical Sciences, Ultrasound Diagnostic Physician, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Visual Diagnostics Division; Oncologist, Researcher, Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (yu_bikeev@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>).

ALEXANDER N. SENCHA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Visual Diagnostics Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (a_sencha@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1597-1920>).

IRINA V. KOLYADINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Moscow (i_kolyadina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>).

ZEMFIRA S. TSALLAGOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic Secretary, Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Russia, Moscow (zscallagova@rncrr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3199-0804>).

PETR M. KOTLYAROV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Roentgenoradiology, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Russia, Moscow (marnad@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>).

NATALYA V. KURENEVA – Ultrasound Diagnostic Physician, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Visual Diagnostics Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (n_kureneva@oparina4.ru).

Формат цитирования: Контраст-усиленное ультразвуковое исследование инвазивного рака молочной железы: возможности определения молекулярного подтипа и прогнозирования аксиллярного метастазирования [Электронный ресурс] / Ю.В. Бикеев, А.Н. Сенча, И.В. Колядина и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 1–13. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-1-13.