

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГРАММЫ ПОИСКА СКОПЛЕНИЙ МИКРОКАЛЬЦИНАТОВ НА ЦИФРОВЫХ МАММОГРАММАХ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алексей Александрович Кузнецов^{1✉}, Наталья Валерьевна Климова²

^{1,2}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

^{1,2}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹alesha1974@inbox.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4780-7146>

²nvklim2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4589-6528>

Аннотация. Цель – оценить эффективность программного модуля обнаружения скоплений микрокальцинатов по данным цифровой маммографии. **Материалы и методы.** Разработана «Программа для поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах». Получено свидетельство государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины № 2021681653 23.12.2021. Проведен ретроспективный анализ маммографических исследований 248 пациенток, у которых был диагностирован рак без клинических проявлений за период с 2016 по 2021 гг., с оценкой эффективности программного модуля обнаружения скоплений микрокальцинатов. **Результаты.** Разработанная «Программа для поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах» повышает эффективность диагностики рака молочной железы на ранней стадии.

Ключевые слова: микрокальцинаты, рак молочной железы, цифровая маммография, системы компьютерного анализа маммограмм

Шифр специальности: 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Для цитирования: Кузнецов А. А., Климова Н. В. Возможности программы поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах для повышения эффективности диагностики рака молочной железы // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 46–50. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-46-50.

ВВЕДЕНИЕ

Кальцинаты в молочных железах часто визуализируются при маммографии и представляют собой отложение солей кальция. Кальцинаты встречаются и при доброкачественных изменениях, однако, что более важно, могут быть дебютном или одним из проявлений злокачественного процесса в молочной железе (МЖ).

История рентгеновской визуализации молочной железы начинается с 1913 г., когда Альбертом Соломоном была изучена возможность получения изображения мастэктомических препаратов. Уже тогда были обнаружены микрокальцинаты при злокачественных процессах. В середине XX в. уругвайский радиолог Рауль Леборн описал дифференциально-диагностические признаки злокачественных и доброкачественных процессов МЖ, показав связь злокачественных новообразований с микрокальцинатами, которые обнаружены в 30 % случаев заболеваний. Хорошо известно, что маммография является эффективным методом диагностики кальцинатов МЖ, чему посвящено множество исследований. Так, М. Morgan и соавт. [1] показали, что микрокальцинаты встречаются в 40 % случаев рака, в 55 % случаев это не пальпируемые образования. S. T. Pinder выявил в 20–25 % рак in situ при обнаружении микрокальцинатов [2].

В настоящее время известна возможность выявления микрокальцификации МЖ с использованием новой ультразвуковой методики обработки изображе-

ний. Технология «Micro Pure» применима для определения областей с микрокальцинатами в МЖ, особенно при биопсии под контролем ультразвуковых исследований для наведения на область кальцинации, однако она обладает меньшей эффективностью по сравнению с маммографией [3]. В исследовании Е. В. Новиковой показана высокая (99,2 %) диагностическая эффективность многосрезовой спиральной компьютерной томографии МЖ [4] в диагностике плеоморфных, червеобразных кальцинатов размером от 50 до 400 мкм. Кальцинаты склонны к группированию на ограниченном участке с высокой плотностью на единице площади.

Однако «золотым стандартом» диагностики микрокальцинатов МЖ по доступности, безопасности и диагностической эффективности все же является маммография. Маммография имеет чувствительность 65–90 % в обнаружении рака МЖ (РМЖ), но случаи пропусков по-прежнему встречаются [5].

Правильная интерпретация видимых на маммограммах кальцинатов позволяет выявлять РМЖ на доклинической стадии, когда прогнозы выживаемости в разы лучше. Ложноотрицательные результаты диагностики микрокальцинации МЖ, по данным маммографии, возникают по ряду причин. К причинам ошибок диагностики относятся необходимость анализа большого количества изображений для выявления

малого числа патологии и неоднородность структуры МЖ, высокая плотность паренхимы, которая может скрывать патологические процессы, плохо различимые признаки злокачественности, а также усталость или отвлеченность рентгенолога на другие исследования.

В современной литературе все ошибки в рентгенологии разделяют на три категории: а) ошибки поиска; б) ошибки обнаружения; в) ошибки интерпретации. Ошибки поиска и обнаружения (или ошибки восприятия) определяются как ошибки, возникающие в случаях, когда патология находится в поле съемки и является заметной, но не распознается рентгенологом. Кроме того, могут возникнуть трудности и в обнаружении микрокальцинатов, связанные с особенностями структуры ткани МЖ. Так, в своей работе Д. В. Пасынков [6] отметил, что некоторые структуры, такие как новообразования и кальцинаты, могут быть трудноразличимы на маммограммах и иметь мало отличий плотности от соседних тканей МЖ, что значительно затрудняет их выявление. Двойное прочтение маммограмм оказалось очень полезным подходом. Оно сокращает число ложноотрицательных заключений на 5–15 %. Несмотря на диагностические преимущества, двойное прочтение маммограмм не всегда возможно из-за логистических и финансовых проблем в различных медицинских учреждениях. В связи с этим поиск и разработка средств, позволяющих облегчить и улучшить поиск патологических процессов МЖ, в том числе и микрокальцинатов является важной и актуальной задачей. Достижения в области

цифровой обработки распознавания изображений и искусственного интеллекта дают возможность повысить точность диагностики посредством применения системы компьютерного анализа (CAD) маммограмм, которая привлекает внимание врача к конкретным областям маммограммы. Такие CAD при скрининге вероятно могут улучшать выявляемость РМЖ на маммограммах. Разработанный нами программный модуль поиска микрокальцинатов по данным маммографии также может способствовать улучшению качества диагностического процесса.

Цель – оценить эффективность программного модуля обнаружения скоплений микрокальцинатов по данным цифровой маммографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование и публикация материала одобрены администрацией Сургутской окружной клинической больницы.

Совместно с Лабораторией медицинских компьютерных систем Научно-исследовательского института ядерной физики им. Д. В. Скобельцына Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова разработана «Программа для поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах». Получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021681653 23.12.2021. Программа должна работать в составе АРМ «Гамма Мультивокс Д2» в автоматическом режиме и предназначена для помощи врачам-рентгенологам при анализе цифровых рентгеновских снимков МЖ для выявления

Original article

POSSIBILITIES OF USING THE PROGRAM FOR DETECTING CLUSTERS OF MICROCALCIFICATIONS ON DIGITAL MAMMOGRAMS TO ADVANCE BREAST CANCER DIAGNOSIS

Aleksey A. Kuznetsov^{1✉}, Natalya V. Klimova²

^{1,2}Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

^{1,2}Surgut State University, Surgut, Russia

¹alesha1974@inbox.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0003-4780-7146>

²nvklim2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4589-6528>

Abstract. The study aims to evaluate the effectiveness of the software module for detecting clusters of microcalcifications according to data received from digital mammography. **Materials and methods.** Program for Detecting Clusters of Microcalcifications on Digital Mammograms was developed. The certificate of state registration of the computer program No. 2021681653 was received on December 23, 2021. A retrospective analysis of mammography studies of 248 patients who were diagnosed with cancer without clinical manifestations in 2016–2021 was carried out. The effectiveness of the software module for detecting clusters of microcalcifications was evaluated. **Results.** The developed Program for Detecting Clusters of Microcalcifications on Digital Mammograms increases the efficiency of diagnosing breast cancer at an early stage.

Keywords: microcalcifications, breast cancer, digital mammography, computer-aided detection for mammograms

Code: 14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

For citation: Kuznetsov A. A., Klimova N. V. Possibilities of Using the Program for Detecting Clusters of Microcalcifications on Digital Mammograms to Advance Breast Cancer Diagnosis // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 46–50. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-46-50.

скоплений микрокальцинатов. На рабочей станции в меню «Инструменты» выбирается команда «Поиск микрокальцинатов», для поиска их скоплений программа обеспечивает следующие возможности:

- задание размера кальцинатов в мм;
- задание расстояний между кальцинатами в мм;
- задание порога обнаружения кальцинатов путем назначения чувствительности детектора кальцинатов к шумам – порог обнаружения (0,995);
- задание минимального количества обнаруживаемых кальцинатов в группе (5 и более);
- определение в автоматическом режиме областей на рентгеновском снимке с микрокальцинатами по заданным параметрам;
- визуализация (подсветка областей) микрокальцинатов в следующих режимах для более быстрого обнаружения врачом: красным цветом – отдельных микрокальцинатов, входящих в скопление, синим цветом – отдельно расположенных на снимке микрокальцинатов.

Необходимо отметить, что подобным образом может подсвечиваться кожа и фиброзные тяжи, но они имеют линейную структуру и не являются помехой для обнаружения скопления кальцинатов. Для детальной оценки подсвеченных по заданным параметрам используется виртуальная лупа с многократным увеличением. Технология достаточно проста, не требует существенных временных затрат, так как необходимые для анализа зоны четко локализованы.

Поведен ретроспективный анализ маммографических исследований 248 (100 %) пациенток, у которых был диагностирован рак МЖ без клинических проявлений за период с 2016 по 2021 гг. Возраст пациенток варьировал от 39 до 67 лет. Маммограммы обеих желез в прямой и косой проекциях выполнялись пациенткам на цифровом маммографе (Hologic Selenia, США).

Для гистологической верификации зон сгруппированной микрокальцинации была выполнена вакуумная аспирационная биопсия под рентгеновским контролем при помощи вакуумного биопсийного устройства Mammoth ST (Ethicon, Johnson&Johnson, США) на цифровом рентгеномаммографическом аппарате со стереотаксической приставкой Mammothest/Mammovision (Siemens, ФРГ). Морфологическое исследование, по результатам которого был диагностирован рак, включало гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов для оценки биологической характеристики опухоли и определения тканевых факторов прогноза. У всех пациенток в базе данных (архив) были предыдущие маммографические исследования, выполненные за 1 или 2 года до диагностики рака, они были проанализированы с помощью программы для поиска скоплений микрокальцинатов. Кроме самих маммограмм в медицинской информационной системе были представлены демографические данные пациенток, тип операции, методика и результаты интра- и послеоперационного морфологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все 248 случаев верифицированного РМЖ, по данным маммографии, были представлены зонами скопления микрокальцинатов в количестве 7–15 штук с признаками злокачественности очень мелких размеров, с высокой плотностью на единице площади, без

солидного компонента. Необходимо отметить, что они были хорошо различимы несмотря на высокую маммографическую плотность МЖ, соответствующую категории C и D по классификации ACR BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). Данные этих исследований были расценены врачами-рентгенологами как категория 4 по BI-RADS, т. е. патологический процесс, требующий пункционной биопсии и гистологической верификации.

При ретроспективном сравнительном анализе данных маммограмм с применением программного модуля поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах в 43 (5 %) из 248 случаев было обнаружено, что участки МЖ, где был диагностирован рак, подсвечиваются на предыдущих маммограммах. При более тщательном изучении обозначенных зон с помощью многократного увеличения были обнаружены микрокальцинаты, которые при обычном прочтении маммограмм не были различимы, следовательно, данные маммографического исследования были расценены как категория 1 и 2 по BI-RADS на фоне высокой маммографической плотности C или D. Контрольное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями спустя год и более. Важно подчеркнуть, что микрокальцинация была выявлена именно за счет автоматизированной маркировки скоплений микрокальцинатов программным модулем. Значительная доля недиагностированных кальцинатов была крайне малых размеров в количестве 3–5 штук на площади менее 20 мм². Применение модуля автоматизированного поиска скоплений микрокальцинатов позволило привлечь внимание врача к конкретным областям маммограммы. Чувствительность маммографического исследования при автоматизированном поиске микрокальцинатов составила 75,8 %, специфичность – 46,7 %, точность – 59,2 %, положительного результата (positive predictive value, PPV) – 51,6 %, отрицательного результата (negative predictive value, NPV) – 72,2 %. Без автоматизированного поиска скоплений микрокальцинатов чувствительность маммографии была меньше на 31 % и составила 44,8 %, специфичность – 64 %, точность – 41,0 %, PPV – 50,0 %, NPV – 18,1 %.

На рис. 1 и 2 представлен пример применения программы поиска скоплений микрокальцинатов. Выполнен контрольный прицельный рентгеновский снимок сектора МЖ (секторография), полученного во время хирургического вмешательства.

На рис. 1 визуализируется игла, которая является маркером опухоли. Секторография выполняется для того, чтобы интраоперационно убедиться в удалении патологической структуры, ранее диагностированной как группа микрокальцинатов. Применен программный модуль поиска скопления микрокальцинатов. В результате, как показано на рис. 2, красным подсвечены скопления микрокальцинатов, синим – единичные микрокальцинаты. На рис. 2 патологическая структура, являющаяся причиной оперативного вмешательства, обозначена зеленым, расплывлена группой микрокальцинатов. Обращает на себя внимание чрезвычайно плотный маммографический фон препарата МЖ.

На маммограммах на рис. 3 отмечается жировая инволюция. В верхненаружном квадранте локальные уплотнения за счет фиброза. Рис. 4 демонстрирует ре-

зультат применения программного модуля поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах. На фоне плотных участков фиброза скопления более чем 5 микрокальцинатов с размером от 0,25 мм подсвечены красным. Программный модуль определил несколько таких скоплений.

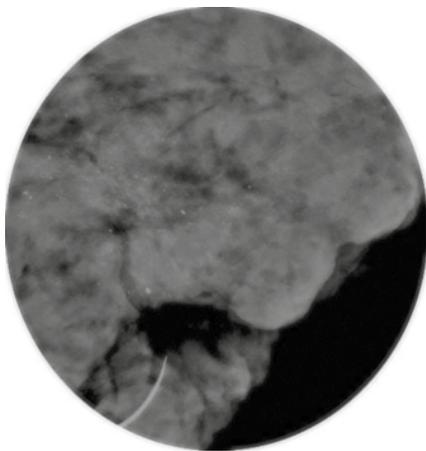


Рис. 1. Секторография макропрепарата молочной железы

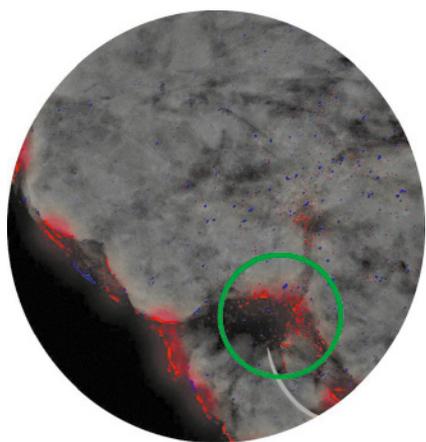


Рис. 2. Секторография макропрепарата молочной железы, результат применения программы автоматизированного поиска микрокальцинатов

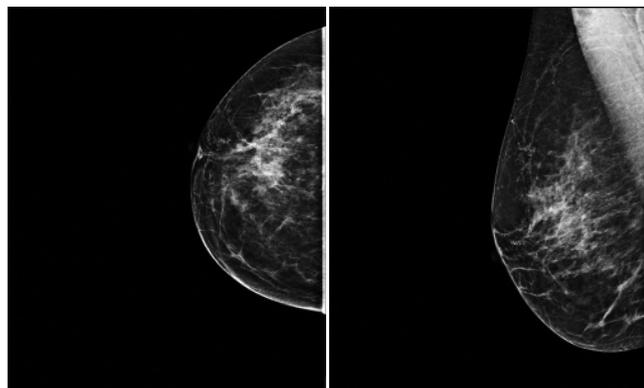


Рис. 3. Рентгенограммы правой молочной железы, в верхненаружном квадранте фиброзные изменения: а – краниокаудальная проекция; б – косая проекция

Выявление групп микрокальцинатов является важной целью маммографического исследования. Оно значительно улучшает отдаленные исходы и даже обеспечивает возможность полного излечения у значительной доли пациенток [7]. В связи с этим любые способы, направленные на повышение частоты выявления данных образований, представляются очень перспективными. Системы CAD уже сейчас обеспечивают повышение чувствительности маммографического исследования, улучшают эффективность диагностического процесса. Внедрение CAD в рутинную клиническую практику в качестве инструмента второго или третьего прочтения маммограмм с последующим прицельным анализом помеченных зон позволит с вероятностью повысить частоту обнаружения образований малых размеров, соответствующих прогностически благоприятным, а также РМЖ, плохо видимым на стандартных маммограммах.

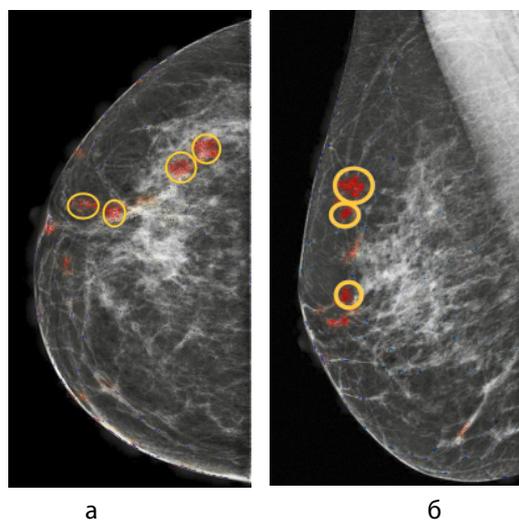


Рис. 4. Рентгенограммы правой молочной железы, скопления микрокальцинатов подсвечены красным, единичные кальцинаты выделены синим: а – краниокаудальная проекция; б – косая проекция

Разработкой прикладного программного обеспечения для обработки маммограмм в мире занимаются единичные компании, среди них AccuDetect, MAMMEX MammoCAD, syngo.Breast Care, Fujifilm's Digital Mammography System [8]. Зарубежные системы для большинства лечебных учреждений России мало доступны. Следовательно, актуальным для РФ является разработка относительно дешевых компьютерных систем, которая позволяет улучшить и облегчить диагностику патологических процессов в МЖ. В отличие от перечисленных зарубежных программ функционирование программного модуля поиска скоплений микрокальцинатов не требует значительных финансовых затрат, покупки нового оборудования [9] и привлекает внимание врача-рентгенолога к зонам интереса, тем самым облегчая поиск сгруппированной микрокальцинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью повышения чувствительности и сведения к минимуму ложноотрицательных результатов применение программы компьютерного анализа маммограмм может быть чрезвычайно полезным. Разработанный нами программный модуль «Программа для

поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах» повышает эффективность диагностики рака молочной железы проявляющегося сгруппированной микрокальцинацией. Проведение автоматизированного поиска скоплений микрокальцинатов молочной железы уменьшает количество пропусков рака, повышая чувствительность диагностики на 31 %. Применение данного модуля дает врачу-рентгенологу возможность получения «второго мнения» без суще-

ственных временных затрат на анализ цифровых маммограмм, облегчая интерпретацию снимков, особенно при высокой маммографической плотности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Morgan M. P., Cooke M. M., McCarthy G. M. Microcalcifications Associated with Breast Cancer: An Epiphenomenon or Biologically Significant Feature of Selected Tumors? // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005. Vol. 10, Is. 2. P. 181–187.
2. Pinder S. E. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): Pathological Features, Differential Diagnosis, Prognostic Factors and Specimen Evaluation // *Mod Pathol*. 2010. Vol. 23, Is. 2. P. S8–S13.
3. Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д., Муйжнек Е. Л., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П. Диагностика микрокальцинатов как фактора, провоцирующего развитие рака молочной железы // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2019. № 8 (5). С. 327–332.
4. Новикова Е. В. Комплексная лучевая диагностика непальпируемых образований молочных желез в пременопаузальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 181 с.
5. Пасынков Д. В., Егошин И. А., Колчев А. А., Ключкин И. В., Пасынкова О. О. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019. Т. 9, № 2. С. 107–118.
6. Пасынков Д. В., Хасанов Р. Ш., Тухбатуллин М. Г., Меринов С. Н. Системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: как они работают и каково их место в клинической практике? (обзор иностранной литературы) // *Поволжский онкологический вестник*. 2021. № 2. С. 65–77.
7. Von Euler-Chelpin M., Lillholm M., Napolitano G. et al. Screening Mammography: Benefit of Double Reading by Breast Density // *Breast Cancer Res Treat*. 2018. Vol. 171, Is. 3. P. 767–776.
8. Machado P., Eisenbrey J. R., Stanczak M. et al. Characterization of Breast Microcalcifications Using a New Ultrasound Image-Processing Technique // *J Ultrasound Med*. 2019. Vol. 38, Is. 7. P. 1733–1738.
9. Destounis S. V., Arieno A. L., Morgan R. C. CAD May Not Be Necessary for Microcalcifications in the Digital Era, CAD May Benefit Radiologists for Masses // *J Clin Imaging Sci*. 2012. Vol. 2, Is. 3. P. 45.

REFERENCES

1. Morgan M. P., Cooke M. M., McCarthy G. M. Microcalcifications Associated with Breast Cancer: An Epiphenomenon or Biologically Significant Feature of Selected Tumors? // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005. Vol. 10, Is. 2. P. 181–187.
2. Pinder S. E. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): Pathological Features, Differential Diagnosis, Prognostic Factors and Specimen Evaluation // *Mod Pathol*. 2010. Vol. 23, Is. 2. P. S8–S13.
3. Yakobs O. E., Rozhkova N. I., Kaprin A. D., Muizhnek E. L., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Prokopenko S. P. Diagnosis of Microcalcifications as a Factor Initiating the Development of Breast Cancer // *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2019. No. 8 (5). P. 327–332. (In Russian).
4. Novikova E. V. Kompleksnaia luchevaia diagnostika nepalpiruemykh obrazovaniy molochnykh zhelez v premenopauzalnom periode : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2018. 181 p. (In Russian).
5. Pasyunkov D. V., Egoshin I. A., Kolchev A. A., Klyushkin I. V., Pasyunkova O. O. The Value of Computer Aided Detection System in Breast Cancer Difficult to Detect at Screening Mammography // *REJR*. 2019. Vol. 9, No. 2. P. 107–118. (In Russian).
6. Pasyunkov D. V., Khasanov R. Sh., Tukhbatullin M. G., Merinov S. N. Computer-Aided Detection Systems for Mammography in the Breast Cancer Screening Programs: How They Are Working and What Is Their Place in the Clinical Routine? (The Review of the Foreign Literature) // *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2021. No. 2. P. 65–77. (In Russian).
7. Von Euler-Chelpin M., Lillholm M., Napolitano G. et al. Screening Mammography: Benefit of Double Reading by Breast Density // *Breast Cancer Res Treat*. 2018. Vol. 171, Is. 3. P. 767–776.
8. Machado P., Eisenbrey J. R., Stanczak M. et al. Characterization of Breast Microcalcifications Using a New Ultrasound Image-Processing Technique // *J Ultrasound Med*. 2019. Vol. 38, Is. 7. P. 1733–1738.
9. Destounis S. V., Arieno A. L., Morgan R. C. CAD May Not Be Necessary for Microcalcifications in the Digital Era, CAD May Benefit Radiologists for Masses // *J Clin Imaging Sci*. 2012. Vol. 2, Is. 3. P. 45.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. А. Кузнецов – кандидат медицинских наук, старший преподаватель.

Н. В. Климова – доктор медицинских наук, профессор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

A. A. Kuznetsov – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer.

N. V. Klimova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.