

Корреляция соноэластографических показателей жесткости со степенью патоморфологического регресса местно-распространенного рака молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии

Е.А. Бусько¹, А.В. Мищенко¹, В.В. Семиглазов², П.В. Криворотько¹, Т.Ю. Семиглазова¹,
Р.М. Палтуев¹, А.С. Петрова¹, А.В. Комяхов², В.Ф. Семиглазов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Екатерина Александровна Бусько katrn@mail.ru

Представлены данные о возможностях соноэластографии в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы. Изменение качественных и количественных параметров жесткости рака молочной железы коррелирует со степенью патоморфологического регресса.

Ключевые слова: компрессионная соноэластография, коэффициент жесткости, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-25-31

Correlation of the value of sonoelastography strain ratio with the degree of pathological regression in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy

Е.А. Bus'ko¹, А.В. Mishchenko¹, V.V. Semiglazov², P.V. Krivorot'ko¹, T.Yu. Semiglazova¹,
R.M. Paltuev¹, A.S. Petrova¹, A.V. Komyakhov², V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

The article presents the data on capability of sonoelastography for the evaluation of neoadjuvant chemotherapy effectiveness in breast cancer. Qualitative and quantitative changes of the strain ratio correlate with the degree of pathological regression.

Key words: compression sonoelastography, strain ratio, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer

Введение

Неoadъювантная (предоперационная) химиотерапия (НХТ) является одним из важнейших компонентов комплексного лечения местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ) (стадии IIb–IIIb, c). В настоящее время неoadъювантное лечение используется не только при неоперабельных или условно операбельных опухолях, но и в случае операбельного процесса — как в целях увеличения числа органосохраняющих операций, так и для определения чувствительности к системным видам терапии. Объективная оценка изменения размера первичной опухоли и статуса регионарных лимфатических узлов в процессе предоперационной системной терапии является неотъемлемой частью лечения больных РМЖ. Возможность прогнозирования патоморфологического ответа

опухолевой ткани с использованием лучевых методов диагностики на ранних этапах системной терапии позволяет своевременно изменить тактику лечения при отсутствии эффекта, а также определить кандидатов для органосохраняющего лечения. Положительный ответ на НХТ позволяет не только сохранить молочную железу, но и уменьшить объем подмышечной диссекции (за счет выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов). Кроме того, у пациенток, достигших полного патоморфологического регресса (pCR), уменьшается объем послеоперационной лучевой терапии [1–4]. Многочисленные клинические исследования показали, что в тех случаях, когда удавалось достичь pCR после НХТ, наблюдалось существенное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости пациенток [5–7]. Наиболее хорошо эта

корреляция прослеживается при агрессивных молекулярно-биологических подтипах РМЖ (HER-2⁺, трижды негативный) [1, 2, 8–11].

Для стандартизированного определения морфологического регресса РМЖ разработано более 8 систем оценки степени ответа на терапию. Так, в нашей стране по сей день используют системы по Е.Ф. Лушникову и соавт. [12] и по Г.А. Лавниковой [13]. Однако для возможности участия в международных исследованиях необходимо использовать иностранные системы, такие как I.D. Miller и S. Payne [14] и RCB (www.mdanderson.org/breastcancer_RCB). Большинство авторов систем для оценки степени ответа на терапию подчеркивают, что pCR обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*) [10, 15].

В нашей работе использовалась система по I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001), которая была разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли:

- I степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;
- II степень – незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой;
- III степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90 % клеточных потерь;
- IV степень – выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток;
- V степень (pCR) – нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Для адекватного морфологического заключения и оценки регресса РМЖ патологоанатом должен иметь полную информацию о первичной опухоли, ее локализации и размере по данным методов лучевой диагностики до и после НХТ [10].

В конце 1970-х годов Международным противораковым союзом (International Union Against Cancer) и Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization) были введены специальные критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) для унифицирования оценки ответа на лечение и определения прогрессии солидных опухолей (www.recist.com). На основании этих критериев эффективность проведения НХТ оценивается по динамике размера и числа опухолевых очагов в ходе проводимого лечения. Определение размера опухоли осуществляется с помощью клинического осмотра и методов лучевой диагностики – маммографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии [16].

Классификация ответа опухоли по системе RECIST 1.1:

- полный ответ – исчезновение всех опухолевых очагов;
- частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30 %;
- стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30 %;
- прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20 % или появление новых опухолевых очагов.

По критериям Всемирной организации здравоохранения оценка эффективности НХТ проводится после каждого 2-го курса. Показанием к продолжению НХТ является достижение частичной регрессии опухоли. При стабилизации процесса или прогрессировании заболевания рассматриваются варианты хирургического лечения либо смена схемы химиотерапии [16].

Однако под действием НХТ в первичной опухоли происходят дистрофические, некротические изменения, образование фиброзной ткани; эти структуры могут симулировать остаточную опухолевую ткань по данным лучевой диагностики, вследствие чего возможна недооценка лучевого регресса [17–19]. Поэтому определение эффективности НХТ только на основании изменения размера первичной опухоли не всегда может быть обоснованно. Становится очевидным, что необходимы поиски новых критериев оценки эффективности НХТ.

В зарубежной литературе нам встретились лишь 6 работ по оценке эффективности НХТ на основании динамики показателей жесткости первичной опухоли с помощью соноэластографии (СЭГ), и лишь 2 из них посвящены исследованию компрессионной эластографии [20, 21], в остальных применялась эластография сдвиговой волны [22–26]. М. Hayashi и соавт. [21] на достаточно большом для данной патологии материале (55 пациенток) определили взаимосвязь между снижением эластотипа первичной опухоли и степенью патоморфоза опухоли на фоне проведения НХТ. По мнению О. Falou и соавт. [20], которые провели исследование на меньшей выборке (15 пациенток), именно определение изменения значений коэффициента жесткости (strain ratio, StR) позволяет оценить эффективность НХТ уже после 2 циклов. Вне зависимости от типа СЭГ (компрессионная или сдвиговой волны) авторы сходятся во мнении, что динамика показателей жесткости опухоли молочной железы на фоне проведения НХТ коррелирует со степенью патоморфологического регресса.

Задачей нашего исследования мы видим более детальное изучение качественных и количественных СЭГ-критериев жесткости и их перспективу в оценке эффективности НХТ, а также определение более четких критериев,

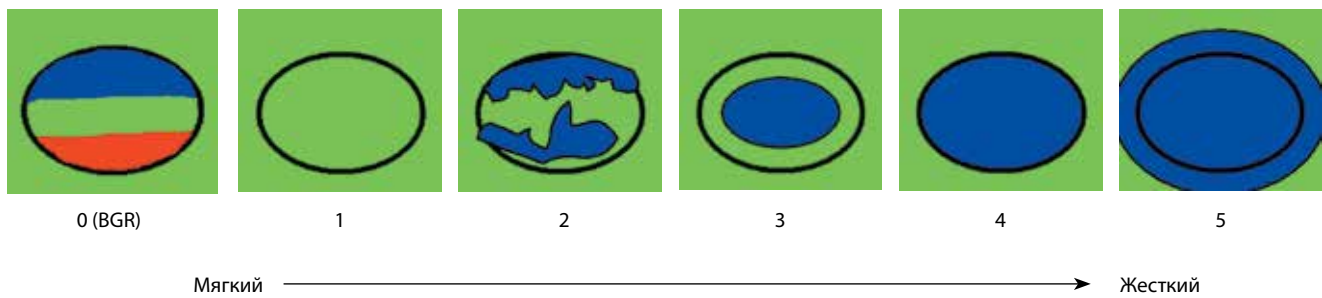


Рис. 1. Качественная оценка жесткости опухоли: 6 эластотипов [27]

с помощью которых можно было бы прогнозировать степень ответа опухоли на проводимое лечение.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводилось с 2012 по 2015 г. на базе отделения лучевой диагностики НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Для детального изучения возможностей СЭГ в оценке эффективности неoadъювантного лечения была сформирована группа женщин ($n = 72$) с гистологически подтвержденным РМЖ (стадии IIb–IIIb, c), у которых определяли размер и показатели жесткости первичной опухоли 3 раза: до начала НХТ, после 2 циклов и перед операцией. Послеоперационные препараты исследовали согласно системе оценки ответа опухоли на лечение по I. D. Miller и S. Payne [14].

Исследование проводили на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Hitachi: HI VISION 900 и HI VISION AVIUS с использованием линейного датчика 12 МГц, поддерживающего функцию СЭГ.

В серошкальном В-режиме измеряли размер первичной опухоли согласно критериям RECIST 1.1. Далее в режиме СЭГ определяли критерии жесткости первичной опухоли.

Качественный критерий жесткости оценивали визуально с помощью классификации, разработанной А. Itoh и соавт. в 2006 г. [27], которая насчитывает 6 эластотипов (рис. 1):

- ВGR (blue-green-red), или 0-й эластотип, имеет трехслойное окрашивание, картируется синим, зеленым и красным цветами. Такой тип картирования характерен для образований с жидким содержимым, в том числе кист, а также с густым содержимым;
- 1-й эластотип имеет однотонное окрашивание, картируется зеленым цветом, характерен для липом;
- 2-й эластотип имеет мозаичное окрашивание, картируется зеленым и синими цветами, характерен для незрелых фиброаденом, ангиолипом, локализованного фиброаденоматоза;

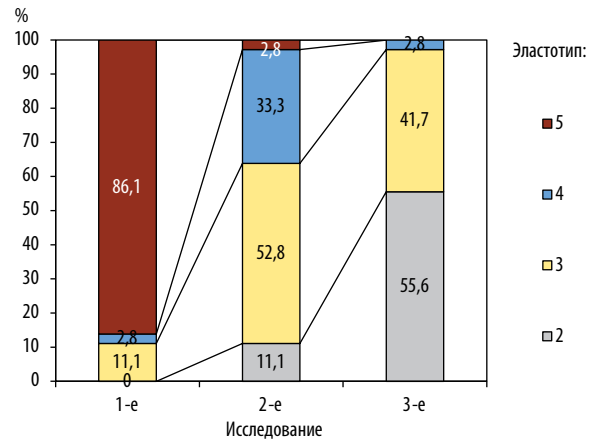


Рис. 2. Распределение эластотипов на фоне проведения химиотерапии

- 3-й эластотип имеет двойное окрашивание, картируется синим цветом в центральной части и зеленым цветом по периферии, характерен для зрелых (кальцинированных) фиброаденом, гранулем, рубцовых изменений молочной железы;
- 4-й эластотип имеет однотонное окрашивание, картируется синим цветом, характерен для РМЖ с экспансивным типом роста;
- 5-й эластотип имеет однотонное окрашивание, образование и окружающие его ткани картируются синим цветом, характерен для РМЖ с инфильтративным типом роста.

Количественный критерий жесткости (StR) рассчитывали с помощью операционной системы ультразвукового сканера. Для этого одну рамку ROI устанавливали на патологическое образование, вторую – на референтную ткань (премаммарную клетчатку). Пороговое значение StR, рассчитанное в рамках нашего исследования, равнялось 4,0 [28].

Статистический анализ данных был проведен с помощью программы Statistica 6.1. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение; σ – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

У всех больных в ходе лечения трехкратно оценивали качественные и количественные параметры жесткости первичной опухоли молочной железы.

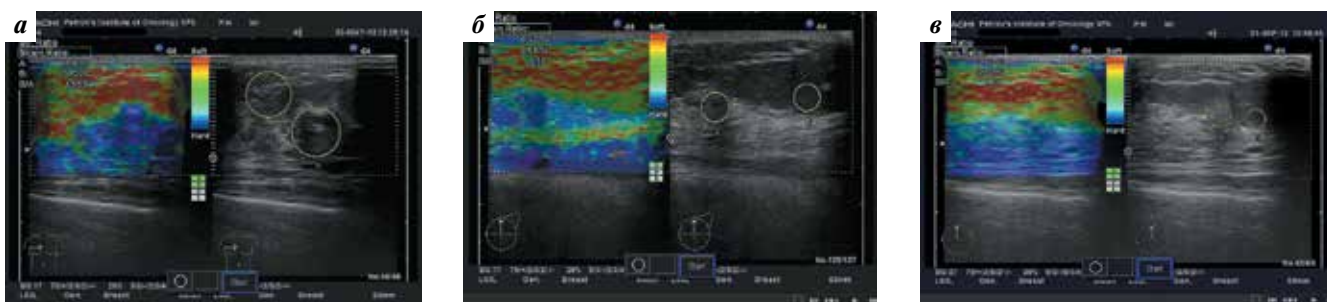


Рис. 3. Изменение показателей жесткости опухоли молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии (НХТ): а – эластограмма до НХТ, эластотип 5; б – эластограмма после 2 циклов НХТ, эластотип 3; в – эластограмма после завершения НХТ, эластотип 2

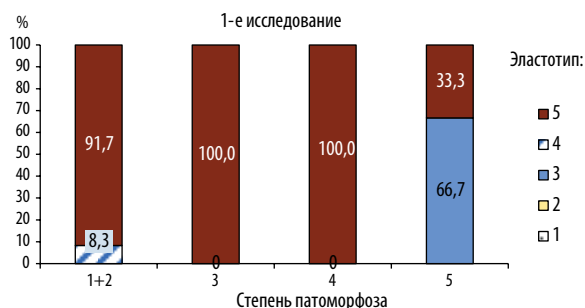


Рис. 4. Распределение эластотипов перед проведением химиотерапии при разных степенях патоморфоза



Рис. 6. Распределение эластотипов после 2 циклов химиотерапии при разных степенях патоморфоза

На рис. 2 представлена динамика изменения качественных показателей жесткости (эластотипов) РМЖ на фоне проведения системной предоперационной терапии. Было установлено, что до начала НХТ большинство (86,1 %) выявляемых опухолей картировались эластотипом 5, после проведения 2 циклов произошло существенное снижение показателей жесткости до эластотипов 4 (33,3 %) и 3 (52,8 %), а эластотип 5 определялся только в 2,8 % случаев ($p < 0,001$).

После проведения полного курса НХТ (перед операцией) показатели жесткости РМЖ в большинстве случаев соответствовали жесткости нормальных тканей молочной железы и картировались эластотипом 2 в 55,6 % и эластотипом 3 в 41,7 % наблюдений. Эластотип 5 не определялся. Различия были значимы ($p < 0,05$) (рис. 3).

Был проведен ретроспективный анализ для определения взаимосвязи между снижением качественного критерия жесткости и ответом опухоли на проводимую химиотерапию. Установлено, что до начала лечения эластотип 3 определялся только в группе, в которой опухоли ответили V степенью лекарственного патоморфоза после проведения полного курса НХТ (в 66,7 % случаев). В группах, где опухоли ответили I–IV степенями патоморфоза на проведение НХТ, жесткость РМЖ в 91,7 % наблюдений соответствовала эластотипу 5 и в 8,3 % – эластотипу 4, а эластотип 3 не регистрировался (рис. 4). Следовательно в данном исследовании опухоли, ответившие на лечение V степенью патоморфоза, исходно были менее жесткими, чем при других вариантах ответа (рис. 5).

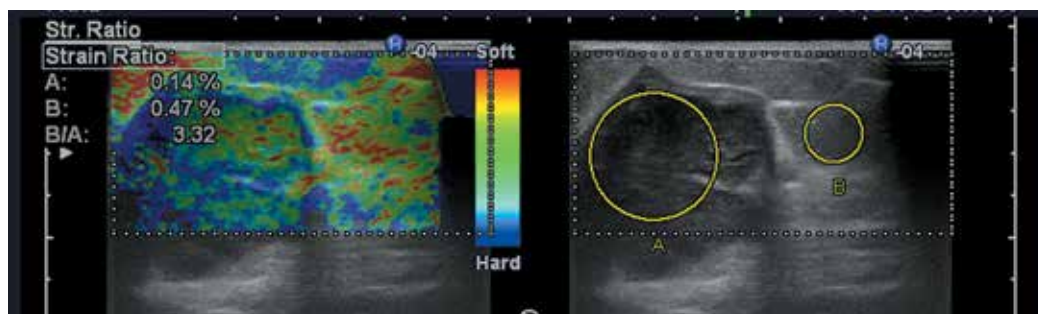


Рис. 5. Рак молочной железы: до неoadъювантной химиотерапии жесткость соответствовала эластотипу 3; после неoadъювантной химиотерапии – V степень патоморфологического регресса

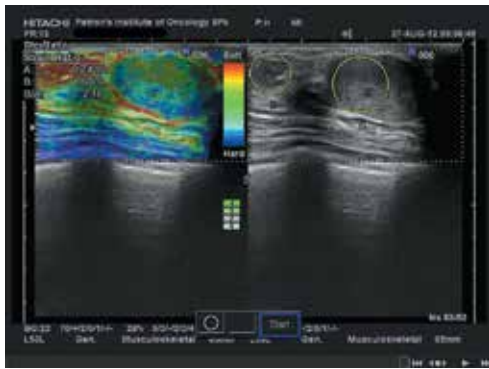


Рис. 7. Рак молочной железы, состояние после 2 циклов неoadъювантной химиотерапии. Жесткость опухоли снизилась до эластотипа 2 и значения strain ratio 2,15. После полного курса неoadъювантной химиотерапии – V степень патоморфологического регресса

Было установлено, что после проведения 2 курсов НХТ жесткость РМЖ значительно снизилась до эластотипа 2 в группе с V степенью патоморфологического регресса (33,3 %), однако эластотип 2 встречался и в группах с эластотипами 3 и 4, но в меньшем количестве (7,7 и 20,0 % соответственно) (рис. 6).

На основании представленных данных можно заключить, что снижение показателей жесткости РМЖ до эластотипа 2 после 2 циклов НХТ является благоприятным прогностическим признаком (рис. 7).

В ходе работы было отмечено высоко значимое ($p < 0,001$) снижение показателей коэффициента жесткости РМЖ и размера опухоли как ответ на проведение химиотерапии (см. таблицу). Из данных, представленных в таблице, следует, что динамика уменьшения количественных значений StR между 1-м и 2-м исследованиями была более выраженной, чем динамика уменьшения размера опухоли. Различия этих показателей были статистически значимы (рис. 8, 9).

На основании полученных результатов можно предположить, что показатели жесткости РМЖ первыми реагируют на проводимую химиотерапию (рис. 10).

Был выполнен ретроспективный анализ для определения взаимосвязи между снижением количественного критерия жесткости (StR) и ответом опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение.

Динамика изменения коэффициента жесткости и размера опухоли молочной железы на фоне проведения химиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Исследование			d% (1–2)	d% (1–3)
	1-е	2-е	3-е		
Размер опухоли, см	$3,6 \pm 0,3^* (2, 3)$	$2,1 \pm 0,2^* (1, 3)$	$1,4 \pm 0,1^* (1, 2)$	$-38,4 \pm 2,4$	$-61,0 \pm 2,8^{**}$
Коэффициент жесткости	$12,03 \pm 1,25^* (2, 3)$	$4,41 \pm 0,33^* (1, 3)$	$2,52 \pm 0,12^* (1, 2)$	$-48,1 \pm 4,0^{***}$	$-67,2 \pm 2,6^{**}$

Примечание. *Цифрами в скобках указаны периоды исследования, при которых различия соответствующих показателей значимы при $p < 0,001$.

**Различия с соответствующим показателем d% (1–2) значимы при $p < 0,001$.

***Различия в динамике размера опухоли и ее жесткости в соответствующий период значимы при $p < 0,05$; d% = (последующее – исходное) / исходное $\times 100$.

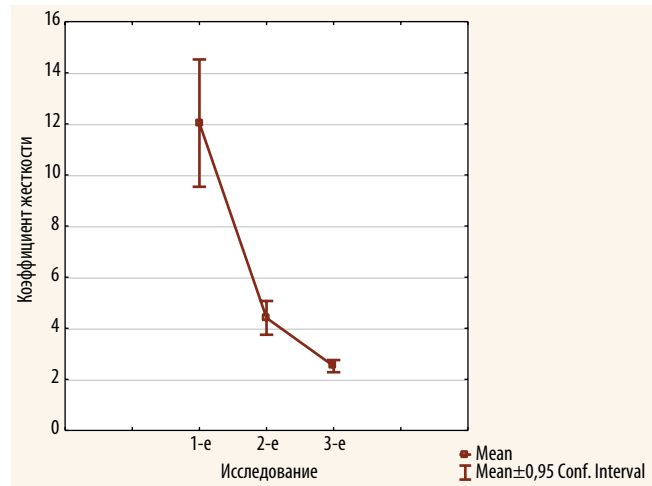


Рис. 8. Динамика изменения коэффициента жесткости на фоне проведения химиотерапии

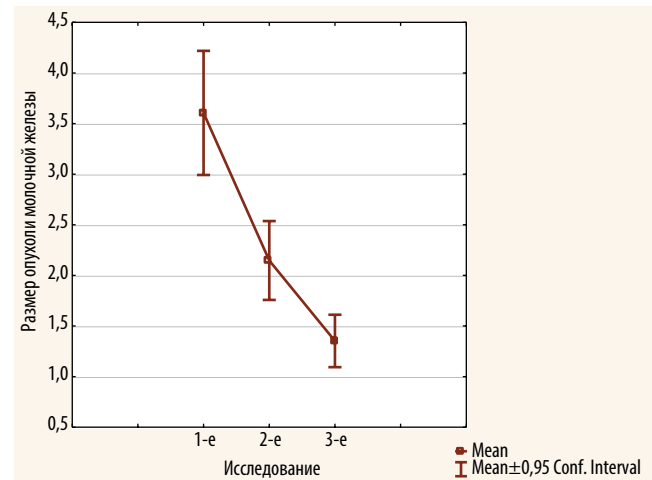


Рис. 9. Динамика изменения размера опухоли на фоне проведения химиотерапии

Согласно графику (рис. 11), опухоли, ответившие V степенью лекарственного патоморфоза на проведение НХТ, изначально имели низкие показатели StR (4,29). После 2 циклов НХТ средние значения StR отличались у пациенток с разной степенью патоморфоза. Опухоли, ответившие V степенью лекарственного патоморфоза, снизили показатели StR ниже порогового

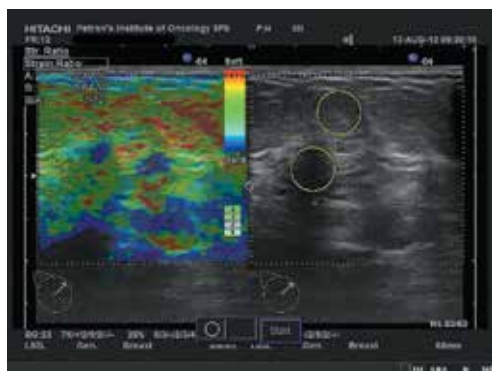


Рис. 10. Рак молочной железы, состояние после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии: уменьшение размеров опухоли до 10 мм (частичный регресс), уменьшение жесткости опухоли до нормальных значений – до эластотипа 2 и коэффициента жесткости 1,72 (полный регресс). После полного курса химиотерапии – V степень патоморфологического регресса

значения 4,0 (StR 2,66), а при других степенях патоморфоза показатели StR превышали пороговое значение (StR 4,06–5,62).

Следовательно, при снижении StR после проведения 2 циклов НХТ ниже порогового значения 4,0 можно говорить о тенденции вероятного ответа опухоли на лечение, который характеризуется IV и V степенями патоморфоза (см. рис. 7, 10).

Выводы

По результатам проведенного исследования можно заключить, что СЭГ имеет большой потенциал в мониторинге НХТ. Снижение СЭГ-показателей жесткости

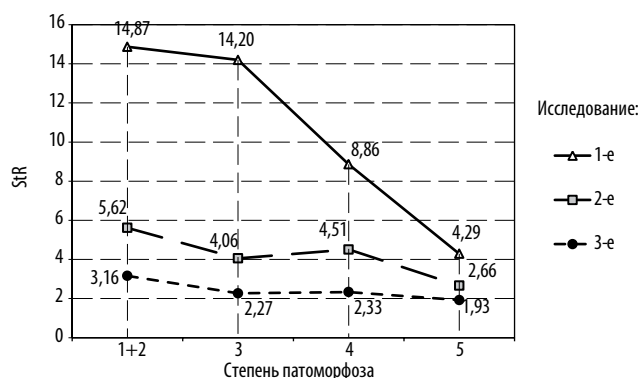


Рис. 11. График изменения коэффициента жесткости на фоне проведения химиотерапии у пациенток с разной степенью патоморфоза

PMЖ на фоне проведения НХТ является более ранним признаком ее эффективности, чем уменьшение размера. При этом изменение качественных и количественных параметров жесткости коррелирует со степенью патоморфологического регресса.

Значимые показатели жесткости для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли после проведения НХТ:

- исходно (до начала лечения) низкая жесткость PMЖ, соответствующая эластотипу 3 и StR ≈ 4,29;
- снижение жесткости PMЖ до эластотипа 2 и StR < 4,0 после проведения 2 курсов НХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. Вопросы онкологии 2015;(2):162–8. [Semiglazov V.F. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2015;(2):162–8. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(2):30–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Neoadjuvant treatment for breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2014;(2):30–6. (In Russ.)].
3. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006;24(13):2019–27. PMID: 16606972.
4. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26(5):778–85. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0235. PMID: 18258986.
5. Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М., Красулина Н.А. и др. Неoadъювантная химиотерапия при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2005;(2):63. [Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M., Krasulina N.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Oncological Journal 2005;(2):63. (In Russ.)].
6. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Buzdar A.U. et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res 1986;46(5): 2578–81. PMID: 3697997.
7. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 1988;62(12):2507–16. PMID: 3056604.
8. Демидов С.М., Демидов Д.А., Зафирова М.А. Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):22–5. [Demidov S.M., Demidov D.A., Zafirova M.A. Long-term results of complete clinical and pathologic regression in patients with breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2016;12(2):22–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-22-25.
9. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н., Палтуев Р.М., Манихас Г.М. Место неoadъювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):26–34. [Manikhas A.G., Babeshkin R.N., Paltuev R.M., Manikhas G.M. The role of neoadjuvant che-

- motherapy of triple-negative breast cancer in Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2016;12(2):26–34. (In Russ.)). DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-26-34.
10. Франк А.А., Илатовская М.Е., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неoadьювантной терапии. *Современная онкология* 2015; 17(2):30–4. [Frank A.A., Ilatovskaya M.E., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. The role and assessment of morphological regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2015;17(2):30–4. (In Russ.)].
11. von Minckwitz G., Blohmer J.U., Costa S.D. et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3623–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0940. PMID: 24002511.
12. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Учение Я.Л. Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее. *Архив патологии* 2013;(4):62–6. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Ya.L. Rapoport's pathomorphosis study: the past and the present. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2013;(4): 62–6. (In Russ.)].
13. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. [Lavnikova G.A. A histological method for quantitative evaluation of tumor therapeutic response. Moscow: Metodicheskie rekomendatsii, 1979. (In Russ.)].
14. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12(5):320–7.
15. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W.F. et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015;26(7):1280–91. DOI: 10.1093/annonc/mdv161. PMID: 26019189.
16. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
17. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии. *Сибирский онкологический журнал* 2007;(3):58–64. [Perel'muter V.M., Zav'yalova M.V., Vtorushin S.V. et al. Interraction between morphologic heterogeneity of infiltrating ductal breast carcinoma and various forms of tumor progression. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2007;(3):58–64. (In Russ.)].
18. Снегирев А.А., Григоренко А.А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. *Дальневосточный медицинский журнал* 2013;(1):134–7. [Snegirev A.A., Grigorenko A.A. Therapeutic pathomorphosis as a predictor of breast cancer treatment efficacy. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal* 2013;(1):134–7. (In Russ.)].
19. Agrawal A., Fentiman I.S. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy. *Int J Clin Pract* 2008;62(3):444–9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01668.x. PMID: 18194278.
20. Falou O., Sadeghi-Naini A., Prematilake S. et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography. *Transl Oncol* 2013;6(1):17–24. PMID: 23418613.
21. Hayashi M., Yamamoto Y., Ibusuki M. et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):3042–9. DOI: 10.1245/s10434-012-2343-1. PMID: 22476757.
22. Athanasiou A., Latorre-Ossa H., Criton A. et al. Feasibility of imaging and treatment monitoring of breast lesions with three-dimensional shear wave elastography. *Ultraschall Med* 2015. DOI: 10.1055/s-0034-1398980. PMID: 25741668.
23. Evans A., Armstrong S., Whelehan P. et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? *Br J Cancer* 2013;109(11):2798–802. DOI: 10.1038/bjc.2013.660. PMID: 24169359.
24. Jing H., Cheng W., Li Z.Y. et al. Early evaluation of relative changes in tumor stiffness by shear wave elastography predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Ultrasound Med* 2016;35(8):1619–27. DOI: 10.7863/ultra.15.08052. PMID: 27302898.
25. Lee S.H., Chang J.M., Han W. et al. Shear-wave elastography for the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3:S376–84. DOI: 10.1245/s10434-015-4828-1. PMID: 26297209.
26. Schulz-Wendtland R. Neoadjuvant chemotherapy-monitoring: clinical examination, ultrasound, mammography, MRI, elastography: only one, only few or all? *Eur J Radiol* 2012;81 Suppl 1:S147–8. DOI: 10.1016/S0720-048X(12)70061-X. PMID: 23083568.
27. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239(2):341–50. DOI: 10.1148/radiol.2391041676. PMID: 16484352.
28. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2013;(1):112–5. [Bus'ko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determination of the threshold value of sonoelastographic strain ratio in differential diagnostics of benign and malignant neoplasms in the mammary gland. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin* 2013;(1):112–5. (In Russ.)].