Для цитирования: Аксёненко В.О., Фролова И.Г., Гарбуков Е.Ю., Григорьев Е.Г., Рамазанова М.П., Усынин Е.А., Вторушин С.В., Алайчиев Н.А. Возможности оценки роли микрокальцинатов в первичной опухоли с позиции прогностической значимости. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 107–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-107-114

For citation: Aksenenko V.O., Frolova I.G., Garbukov E.Yu., Grigoryev E.G., Ramazanov M.P., Usynin E.A., Vtorushin S.V., Alaichiev N.A. Prognostic significance of microcalcifications in breast cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 107–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-107-114

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ РОЛИ МИКРОКАЛЬЦИНАТОВ В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ С ПОЗИЦИИ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**В.О. Аксёненко, И.Г. Фролова, Е.Ю. Гарбуков, Е.Г. Григорьев,
М.П. Рамазанова, Е.А. Усынин, С.В. Вторушин, Н.А. Алайчиев**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: veronikavesnina@gmail.com

Аннотация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. По данным ВОЗ, в 2020 г. заболеваемость РМЖ, составив 2,26 млн случаев, возглавила рейтинг распространенности злокачественных новообразований, опередив рак лёгких. В России прирост новых случаев РМЖ в период с 2005 по 2015 г. составил 31,76 %. Одним из ранних проявлений рака молочной железы могут быть микрокальцинаты, которые, являясь значимой диагностической находкой, позволяют предположительно судить о прогнозе развития заболевания у конкретной пациентки. Детальное понимание морфогенеза микрокальцинатов в молочной железе может улучшить знания о ранних стадиях онкогенеза, но пока нет данных, которые объединяют результаты клинических и фундаментальных научных исследований. **Цель исследования** – провести анализ литературных данных о прогностической значимости микрокальцинатов при раке молочной железы. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Medline, Elibrary и др. за период с 2015 г. Всего было найдено 250 источников, посвященных анализу морфогенеза микрокальцинатов, их диагностической ценности, из которых 37 были включены в данный обзор.

Ключевые слова: рак молочной железы, микрокальцинаты, маммография, BI-RADS, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, рецепторный статус опухоли.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MICROCALCIFICATIONS IN BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

**V.O. Aksenenko, I.G. Frolova, E.Yu. Garbukov, E.G. Grigoryev,
M.P. Ramazanov, E.A. Usynin, S.V. Vtorushin, N.A. Alaichiev**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia. E-mail: veronikavesnina@gmail.com

Abstract

Abstract. Breast cancer is one of the most commonly diagnosed cancers worldwide. According to the World Health Organization, the incidence of breast cancer was 2.26 million in 2020, overtaking the incidence of lung cancer. In Russian Federation, the increase in new cases of breast cancer over the ten years from 2005 to 2015 was 31.76 %. Microscopic calcium deposits within breast tissue, microcalcifications, can be early signs of breast cancer. Being a significant diagnostic finding, microcalcifications allow the assessment of the extent of the disease. A detailed understanding of the morphogenesis of microcalcifications can improve knowledge about early stages of breast cancer, but there is no studies that would combine the results of the latest basic scientific research and current knowledge about their clinical significance. **The aim of the study** was to analyze and summarize the available data on the prognostic value of microcalcifications in patients with breast cancer. **Material and Methods.** A search was carried out for available literary sources published in the Medline, Elibrary, etc. databases for the period since 2015. A total of 250 sources devoted to the analysis of the morphogenesis of microcalcifications and their diagnostic value were found. Of them, 37 were included in this review.

Key words: breast cancer, microcalcifications, mammography, BI-RADS, ultrasound, magnetic resonance imaging, tumor receptor status.

Рак молочной железы (РМЖ) – абсолютный лидер по онкологической заболеваемости и смертности женщин. В 2020 г. в мире зарегистрировано 2,26 млн впервые выявленных случаев рака молочной железы. Это наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у женщин в 154 странах (из 185), а также основная причина смерти от рака в более чем 100 странах [1]. Внедрение маммологического скрининга способствовало повышению ранней выявляемости РМЖ до 70,4 %, что снизило стандартизованный показатель смертности на 14,5 %. При этом увеличивается выявляемость самых ранних стадий РМЖ, в том числе *in situ*, что позволяет расширить показания для органосохраняющих операций, увеличить продолжительность и качество жизни больных [2–4].

Одной из наиболее сложных форм для дифференциальной диагностики является РМЖ в виде локального скопления микрокальцинатов, что обусловлено сходством рентгенологической картины участков микрокальцинатов при доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочной железы. При этом микрокальцинаты в структуре непальпируемого рака составляют 15–21 % [5]. Рентгенологически видимые микрокальцинаты встречаются в 40 % злокачественных образований, при этом в 55 % – это непальпируемые опухоли молочных желез, в 85–95 % всех случаев – протоковая карцинома *in situ* [6]. Таким образом, правильная интерпретация кальцинатов, видимых на маммограммах, позволяет выявлять РМЖ на доклинической стадии, что определяет лучший прогноз выживаемости [7].

Кальцинаты, обнаруженные при маммографии, могут быть охарактеризованы на основе ряда признаков, включая строение, размер и распределение. Основываясь на этих признаках, рентгенологи относят кальцинаты к категории BI-RADS, указывающей на вероятность их злокачественности. К кальцинатам с низким риском злокачественности относятся структуры по типу попкорна, яичной

скорлупы или дистрофические, в то время как крупные неоднородные или мелкие линейные образования имеют повышенный риск злокачественности [8].

Помимо морфологии, пространственное распределение микрокальцинатов в ткани молочной железы также может давать клиническую информацию. Кальцинаты, сгруппированные в линейную (формирование кальцинированных отложений вдоль протока) или сегментарную структуру (отложение кальция в протоке и связанных с ним ветвях, распространяющихся в доле молочной железы), более вероятно представляют собой злокачественное новообразование, чем сгруппированные кальцинаты (5 кальцинатов на 1 см³). В свою очередь, сгруппированные кальцинаты (промежуточная категория) считаются более подозрительными в отношении РМЖ, чем кальцинаты с диффузным (случайное распределение в пределах железы) или регионарным (распространение в объеме, большем 2 см³) распределением [9].

Некоторые кальцинаты (например, сосудистые или крупные линейные) могут иметь линейное распределение, но все же их можно считать доброкачественными на основании лежащей в их основе морфологии. Это подчеркивает необходимость учитывать как морфологию, так и распределение кальцинатов при оценке вероятности развития злокачественных новообразований [10].

При РМЖ обызвествления чаще всего носят мелкоочечный характер, напоминая песчинки неправильной формы, размеры которых составляют 100–600 мкм. С увеличением числа микрокальцинатов на единицу площади вероятность рака возрастает. Так, при количестве 15 микрокальцинатов на 1 см² и более вероятность рака достигает 80 %. Обнаружение микрокальцинатов даже при отсутствии опухолевого узла подозрительно на наличие злокачественной опухоли, поскольку нередко они являются единственным признаком наличия РМЖ [11, 12]. Метаанализ 40 исследова-

ний, включающих данные о 10 665 пациентках с маммографически выявленными кальцинатами, показал, что для крупных неоднородных структур риск злокачественности составляет 13 %, для аморфных – 27 %, для плеоморфных – 50 %, для тонких линейных кальцинатов – 78 % [13].

Известковые включения могут выявляться и при других заболеваниях молочной железы, локализуясь в соединительной ткани, сосудах, полости кист, фиброаденомах, цистаденопапиломах, галактоцеле, коже, ацинусах и млечных протоках. В зависимости от этого кальцинаты имеют различные размеры и форму, что позволяет дифференцировать их принадлежность к тому или иному заболеванию [12]. Например, тонкие округлые кальцинаты по типу «яичной скорлупы» часто встречаются в стенках кист и при жировом некрозе; крупнозернистые кальцинаты по типу «попкорна» (крупные массы кальция) обычно определяются при дегенеративных процессах в старых фиброаденомах; тонкие линейно расположенные кальцинаты по типу «железнодорожных путей» встречаются при обызвествлениях сосудов в молочных железах; тонкие кальцинаты по типу «кофейной чашки» «milk of calcium» соответствуют маленьким кистам и определяются преимущественно в косой и боковой проекциях. Вместе с тем, не всегда удается точно дифференцировать микрокальцинаты при злокачественных новообразованиях, что приводит к диагностическим ошибкам [14–16].

Диагностическая точность биопсии микрообызвествлений молочных желез снижается по сравнению с таковой при биопсии объемных образований. Частота соответствий результатов кор-биопсии данным открытой биопсии для микрокальцинатов составляет 66–72 %, тогда как для объемных образований – 84–87 %. При выполнении кор-биопсии участка скопления кальцинатов отмечена статистически значимая высокая вероятность получения ложноотрицательного результата. Согласно данным исследований в 20 медицинских центрах США, число ложноотрицательных результатов при наличии только микрокальцинатов было в 4 раза выше, чем тот же показатель при существующей опухоли [17–19].

Несмотря на развитие технологий визуализации в последние десятилетия, лучшим методом диагностики кальцинатов в молочных железах остается рентгеновская маммография, в первую очередь благодаря тому, что данный метод позволяет выявить микрокальцинаты. Благодаря хорошей визуализации микрокальцинатов возможна маммографическая стереотаксическая биопсия (трепан-биопсия и вакуумная аспирационная биопсия), которая, однако, несёт лучевую нагрузку и является крайне дискомфортной для пациентки [20, 21].

В литературе широко обсуждается вопрос о возможностях эхографии в выявлении микро-

кальцинатов молочных желез. При использовании высокоразрешающей ультразвуковой аппаратуры с правильно сфокусированными датчиками можно обнаружить крохотные гиперэхогенные точки внутри образования, которые соответствуют маммографическому изображению кальцинатов. Почти всегда небольшие кальцинаты не дают акустической тени. Эхографически микрокальцинаты трудно выявить на фоне эхогенной железистой ткани или тканей с большим количеством отражающих поверхностей [22, 23].

В настоящее время разрабатывается методика оптимизации ультразвукового распознавания микрокальцинатов – MicroPure, предложенная японской фирмой Toshiba (установка Aplio 500). Режим MicroPure представляет собой цифровую модификацию эхограммы. При данной методике микрокальцинаты выделяются (при помощи статистических корреляций) среди окружающих тканей и акустического шума и визуализируются в виде точечных участков белого цвета среди тёмно-синего окружения (за счёт применения Blue Layer method – метода «синего слоя»), оптимизирующего визуализацию микрокальцинатов. Применение данной методики позволяет повысить роль эхографии в диагностике РМЖ [24].

МРТ считается лучшим диагностическим вариантом для выявления непальпируемых РМЖ, однако чувствительность ее в выявлении микрокальцинатов ниже, чем у маммографии. Кроме того, в силу своей высокой стоимости и большого количества технических условий использования МРТ не является скрининговым методом [25].

Для уточнения диагноза на предоперационном этапе применяют прицельную биопсию под рентгено- или сонографическим контролем, рентген- или УЗИ-ассистированную вакуумную аспирационную биопсию (ВАБ). Мнения авторов об эффективности той или иной технологии противоречивы, нет четких алгоритмов диагностики, что побуждает к поиску уточняющих методик [25, 26].

Трудности дифференциальной диагностики непальпируемых заболеваний доброкачественной и злокачественной природы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов, обусловлены многообразием их гистологического строения, что определяет необходимость применения комплекса эффективных лучевых технологий для их выявления, а также патоморфологических и молекулярно-генетических методов – для уточнения природы изменений. Рядом авторов изучалась взаимосвязь между рентгеновской семиотикой рака молочной железы и уровнем экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и Her2. Установлено, что протоковые кальцинаты отрицательно коррелировали с уровнем экспрессии рецепторов прогестерона. Наличие кальцинатов, сопровождающих объемное образование, положительно коррелировало с уровнем экспрессии рецепторов эстрогена и от-

рицательно коррелировало с уровнем экспрессии рецепторов прогестерона [27].

Механизмы, которые вызывают формирование микрокальцинатов при раке молочной железы, до сих пор неясны. Исследования последних лет показали, что патологическая кальцификация может быть похожа на процесс образования гетеротопической кости. L. Zhang et al. проанализировали экспрессию и роль BMP-2, Runx2 и остеопонтина (OPN), которые являются ключевыми индикаторами в остеогенных путях, в тканях с микрокальцинатами. Авторы показали, что прогноз у пациенток с микрокальцинатами был неблагоприятным. При РМЖ с микрокальцинатами высокий уровень экспрессии BMP-2 был связан с неблагоприятным прогнозом. В связи с высокой частотой рецидивов у больных РМЖ с микрокальцинатами предполагалось, что высокая экспрессия таких белков, как BMP-2 и Runx2, может способствовать инвазии и метастазированию опухолевых клеток [23]. О.Э. Якобс и соавт. выявили повышение экспрессии мРНК генов GRB7, Her2/neu при РМЖ, сопровождающееся скоплением микрокальцинатов, в отличие от РМЖ без них [24].

В последнее время появляется ряд работ, в которых указывается, что при наличии кальцинатов в опухолевом узле прогноз выживаемости ухудшается, что может повлиять на выбор тактики лечения [28, 29]. Ряд авторов отмечают связь между микрокальцинатами и повышенным риском местного рецидива, при этом в большинстве исследований показано увеличение риска прогрессирования в 2–5 раз. X. Qi et al. [18] по данным обследования 409 пациенток с РМЖ, которым проводились органосохраняющие операции отметили, что у больных с маммографически выявленными кальцинатами в первичной опухоли местные рецидивы наблюдаются в 2,46 раза чаще, чем у пациенток без них. G.M. Rauch et al. обнаружили 5,2-кратное увеличение частоты местных рецидивов у пациенток с линейными микрокальцинатами [13]. L. Holmberg et al. также обнаружили значительное увеличение риска рецидива у больных с протоковыми микрокальцинатами по сравнению с пациентками без них [30]. При отдельном анализе случаев инвазивных карцином и протоковых карцином *in situ* было установлено, что это увеличение в основном ограничивается когортой протоковых карцином *in situ* [28, 29].

Кальцинаты могут быть связаны с метастазированием в лимфатическую систему, хотя не все исследователи с этим согласны. В частности, L. Tabar et al. обнаружили, что риск лимфогенного метастазирования в 3,29 раза больше при линейных микрокальцинатах, чем при звездчатой опухоли без кальцинатов [31]. Ряд исследователей отмечают повышенный риск поражения лимфатических узлов у пациенток с кальцинатами, хотя другие авторы не смогли подтвердить подобную связь. Кальцинаты

могут также предсказать ответ на неоадьювантную терапию, хотя до настоящего времени доказательств относительно слабые [32, 33].

Оценка рецепторного статуса опухоли необходима для прогнозирования течения и планирования лечения при распространенном РМЖ. В исследованиях, изучавших связь между микрокальцинатами и рецепторным статусом опухоли, получены противоречивые результаты. G. Griniatsos et al. обнаружили у пациенток с маммографически выявленными микрокальцинатами опухоли, положительные как по рецепторам эстрогена, так и прогестерона [34]. Аналогично, M.V. Karamouzis et al. выявили микрокальцинаты более чем в 65 % эстроген-положительных и более 46 % прогестерон-положительных РМЖ [35]. Напротив, C. Ferranti et al. обнаружили обратную связь между маммографически выявленными микрокальцинатами и РМЖ с положительным рецепторным статусом [36]. C. Gajdos et al. [32] и M. Naseem et al. [12] показали, что наличие микрокальцинатов не связано с рецепторным статусом опухоли. Вопросы о прогностическом значении экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона являлись предметом дискуссий в течение многих лет. В настоящее время научные данные свидетельствуют о том, что эстроген/прогестерон-отрицательные РМЖ в целом имеют худший прогноз [23, 28].

Сильная корреляция между наличием микрокальцинатов и степенью дифференцировки, гистотипом опухоли и плотностью железистой ткани молочной железы подчеркивает их прогностическое значение. M. Naseem et al. показали, что у пациенток с РМЖ высокой степени злокачественности обнаружена более высокая распространенность микрокальцинатов, чем при опухолях низкой степени злокачественности [12]. Эти данные подтверждают предыдущие исследования, в частности, I. Palka et al. показали тесную связь между микрокальцинатами и низкодифференцированными РМЖ [37]. Напротив, H.P. Dinkel et al. сочли эту корреляцию неубедительной [38].

В ряде исследований сравнивалось соотношение между плотностью железы при маммографии и наличием микрокальцинатов. Соотношение тканей в молочной железе варьируется у каждой женщины, пропорции жировой, соединительной и фиброзной ткани, протоковых и дольковых элементов вносят свой вклад в различия маммографической плотности органа, при этом чем больше количество фиброглангулярной ткани, тем плотнее железа. S.S. Skandalis et al. обнаружили увеличение количества микрокальцинатов у пациенток с плотной молочной железой и низкодифференцированными опухолями. Микрокальцинаты значительно чаще встречаются в железах неоднородной плотности с большим количеством фиброглангулярной ткани [39]. Связь между степенью злокачественности опухоли и плотностью

молочной железы подчеркивают некоторые молекулярные факторы, приводящие к образованию тучных клеток и способствующие онкогенезу. L. Tabar [31] et al. и A. Dean [40] предполагали, что протоковые карциномы высокой степени злокачественности подвергаются процессу, называемому неодуктогенезом, способствующему инвазии сосудов, с чрезмерным лимфатическим и гематогенным распространением, что приводит к ухудшению прогноза. Большое количество фиброглангулярной ткани может привести к увеличению накопления версикана – гликопротеина, связанного с РМЖ высокой степени злокачественности и инвазивными опухолями у больных с плотной железой и маммографически выявленными микрокальцинатами.

Примерно 90 % протоковых карцином *in situ* проявляются в виде скопления микрокальцинатов, до 40 % которых прогрессируют до инвазивного РМЖ. При инвазивных карциномах микрокальцинаты чаще встречаются при мультицентричных (47,9 %), чем при единичных опухолях (36,1 %). При анализе влияния фокальности опухоли на отдаленные результаты лечения РМЖ установлено, что наивысший уровень 10-летней выживаемости наблюдается у больных с единичными новообразованиями. Мультицентричные опухоли имеют плохой прогноз, а их связь с микрокальцинатами

еще больше подтверждает роль последних в качестве плохого прогностического фактора [41].

Возможно, наиболее значимым в этих исследованиях является тесная связь между наличием микрокальцинатов и повышенной экспрессией Her2. Недавний анализ микрочипов показал, что ген *ERBB2* является одним из наиболее дифференцированно значимых у больных с очень подозрительными кальцинатами по сравнению с пациентками без них [33]. Метаанализ, включающий 17745 случаев РМЖ, показал, что повышенная экспрессия Her2 определялась независимо от того, сочетались ли кальцинаты с опухолью или определялись самостоятельно [27]. Несмотря на то, что показана тесная связь между Her2 и микрокальцинатами, точная природа этих отношений остается неизученной [42, 43].

Заключение

Использование лучевых методов для анализа микрокальцинатов в молочной железе явно недостаточно. В свете последних научных данных становится понятно, что врач-диагност должен не только достоверно распознавать и характеризовать кальцинаты, чтобы установить диагноз, но и иметь возможность предоставить информацию о сопровождающих их молекулярно-генетических изменениях для определения тактики лечения и прогноза течения рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П. Рентгеногегативный непальпируемый рак молочной железы. Возможности современной лучевой диагностики. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8(3): 153–160. [Yakobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P. X-ray negative nonpalpable breast cancer. the possibilities of current radiodiagnosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2019; 8(3): 153–160. (in Russian)].
3. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; S2: 45–47. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Skuridin V.S. Experience in the development of innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; Suppl 2: 45–47. (in Russian)].
4. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзоннов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(1): 220–231. [Chernov V.I., Medvedev A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D., Choyznzonov E.L. Nuclear medicine as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(1): 220–231. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
5. Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Возможности соноэластографии при дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 1(15): 69–75. [Yakobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D. Possibilities of sonoelastography in diagnosing of the breast diseases with microcalcifications of different origin. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017; 1(15): 69–75. (in Russian)].
6. Henrot P., Leroux A., Barlier C., Génin P. Breast microcalcifications: the lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Feb; 95(2): 141–52. doi: 10.1016/j.diii.2013.12.011.
7. Оксанчук Е.А., Меских Е.В., Колесник А.Ю., Нуднов Н.В. Кальцинаты молочной железы: дифференциальная диагностика и прогностическое значение. *Медицинская визуализация*. 2016; (5): 120–127. [Oksanchuk E.A., Meskih E.V., Kolesnik A.Yu., Nudnov N.V. Breast Calcifications: Etiology, Classification, Prognosis. *Medical Visualization*. 2016; (5): 120–127. (in Russian)].
8. Подгорнова Ю.А., Садыков С.С. Сравнительный анализ алгоритмов сегментации для выделения микрокальцинатов на маммограммах. Сборник трудов ИТНТ-2019. 2019; 171–177. [Podgornova Yu.A., Sadykov S.S. Comparative analysis of segmentation algorithms for the isolation of microcalcifications on mammograms. *Proceedings of ITNT-2019*. 2019; 171–177. (in Russian)].
9. Wilkinson L., Thomas V., Sharma N. Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy. *Br J Radiol*. 2017 Jan; 90(1069): 20160594. doi: 10.1259/bjr.20160594.
10. O'Grady S., Morgan M.P. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Apr; 1869(2): 310–320. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.04.006.
11. Bundred S.M., Zhou J., Whiteside S., Morris J., Wilson M., Hurley E., Bundred N. Impact of full-field digital mammography on pre-operative diagnosis and surgical treatment of mammographic microcalcification. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jan; 143(2): 359–66. doi: 10.1007/s10549-013-2803-8.
12. Naseem M., Murray J., Hilton J.F., Karamchandani J., Muradali D., Faragalla H., Polenz C., Han D., Bell D.C., Brezden-Masley C. Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis. *BMC Cancer*. 2015; 15: 307. doi: 10.1186/s12885-015-1312-z.
13. Rauch G.M., Hobbs B.P., Kuerer H.M., Scoggins M.E., Benveniste A.P., Park Y.M., Caudle A.S., Fox P.S., Smith B.D., Adrada B.E., Krishnamurthy S., Yang W.T. Microcalcifications in 1657 Patients with Pure Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Correlation with Clinical, Histopathologic, Biologic Features, and Local Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(2): 482–9. doi: 10.1245/s10434-015-4876-6.
14. Zheng K., Tan J.X., Li F., Wei Y.X., Yin X.D., Su X.L., Li H.Y., Liu Q.L., Ma B.L., Ou J.H., Li H., Yang S.S., Jiang A.M., Ni Q., Liu J.L., Liu J.P., Zheng H., Song Z.J., Wang L., He J.J., Zou T.N., Jiang J., Ren G.S. Relationship between mammographic calcifications and the clinicopathologic characteristics of breast cancer in Western China: a retrospective

multi-center study of 7317 female patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov; 166(2): 569–582. doi: 10.1007/s10549-017-4406-2.

15. Murata A., Sannomiya N., Miyamoto N., Ueda N., Kamida A., Koyanagi Y., Nagira H., Matsuda E., Hashimoto Y., Sato K., Hirooka Y., Hosoya K., Takagi Y., Tanaka Y., Araki K., Ishiguro K., Hirooka Y. Microcalcification of Tumor is a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Breast Carcinoma. *Yonago Acta Med.* 2015 Jun; 58(2): 85–8.

16. Kim K.I., Lee K.H., Kim T.R., Chun Y.S., Lee T.H., Choi H.Y., Park H.K. Changing patterns of microcalcification on screening mammography for prediction of breast cancer. *Breast Cancer.* 2016 May; 23(3): 471–8. doi: 10.1007/s12282-015-0589-8.

17. Ling H., Liu Z.B., Xu L.H., Xu X.L., Liu G.Y., Shao Z.M. Malignant calcification is an important unfavorable prognostic factor in primary invasive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013 Jun; 9(2): 139–45. doi: 10.1111/j.1743-7563.2012.01572.x.

18. Qi X., Chen A., Zhang P., Zhang W., Cao X., Xiao C. Mammographic calcification can predict outcome in women with breast cancer treated with breast-conserving surgery. *Oncol Lett.* 2017 Jul; 14(1): 79–88. doi: 10.3892/ol.2017.6112.

19. Понедельникова Н.В., Корженкова Г.П., Лелягин В.П., Петровский А.В., Вишневская Я.В., Кузьмичева Е.Ю. Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 2: 16–21. [Ponedelnikova N.V., Korzhenkova G.P., Lelyagin V.P., Petrovsky A.V., Vishnevskaya Ya.V., Kuzmicheva E.Yu. Capabilities of percutaneous biopsy methods to preoperatively verify breast microcalcifications. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2011; 2: 16–21. (in Russian)].

20. Zhang D., Zhang J., Hu W., Li H., Niu F., Liu J., Zhao Z., Han X., Zhang J., Zhang H., Wang Y. Clinical application of mammography-guided wire localization plus ultrasound-guided core-needle biopsy for breast microcalcification. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014 Aug 26; 94(32): 2519–21.

21. Lee J., Park H.Y., Jung J.H., Kim W.W., Hwang S.O., Kwon T.J., Chung J.H., Bae Y. Non-stereotactic method involving combination of ultrasound-guided wire localization and vacuum-assisted breast biopsy for microcalcification. *Gland Surg.* 2016 Jun; 5(3): 300–5. doi: 10.21037/gs.2015.12.02.

22. Scripcaru G., Zardawi I.M. Mammary ductal carcinoma in situ: a fresh look at architectural patterns. *Int J Surg Oncol.* 2012; 2012: 979521. doi: 10.1155/2012/979521.

23. Zhang L., Hao C., Wu Y., Zhu Y., Ren Y., Tong Z. Microcalcification and BMP-2 in breast cancer: correlation with clinicopathological features and outcomes. *Oncotargets Ther.* 2019 Mar; 12: 2023–2033. doi: 10.2147/OTT.S187835.

24. Якобс О.Э., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И., Боженко В.К. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплениями микрокальцинатов. Вестник РНЦПР. 2017; 17(1): 6. [Jacobs O.E., Kudinova E.A., Rozhkova N.I., Bozhenko V.K. Radiological technologies and biogenetic markers in the differential diagnosis of breast diseases accompanied by accumulations of microcalcifications. *Bulletin of the RNTSRR.* 2017; 17(1): 6. (in Russian)].

25. Корженкова Г.П. Стандартизация интерпретации маммографического изображения. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; 1: 107–111. [Korzhenkova G.P. Standardization of interpretation mammography. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2013; 1: 107–111. (in Russian)].

26. Митина Л.А., Фисенко Е.П., Казакевич В.И., Заболотская Н.В. Лучевая диагностика патологии молочных желез с использованием системы BIRADS. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 2(3): 17–19. [Mitina L.A., Kazakevich V.I., Fisenko E.P., Zabolotskaia N.V. Breast disease radiodiagnosis using the BI-RADS. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2013; 2(3): 17–19. (in Russian)].

27. Elias S.G., Adams A., Wisner D.J., Esserman L.J., van't Veer L.J., Mali W.P., Gilhuijs K.G., Hylton N.M. Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug; 23(8): 1464–83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1170.

28. Alvarado R., Lari S.A., Roses R.E., Smith B.D., Yang W., Mitten-dorf E.A., Arun B.K., Lucci A., Babiera G.V., Wagner J.L., Caudle A.S., Meric-Bernstam F., Hwang R.F., Bedrosian I., Hunt K.K., Kuerer H.M. Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS. *Ann Surg Oncol.* 2012 Nov; 19(12): 3777–84. doi: 10.1245/s10434-012-2413-4.

29. Amichetti M., Vidali C. Radiotherapy after conservative surgery in ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Int J Surg Oncol.* 2012; 2012: 635404. doi: 10.1155/2012/635404.

30. Holmberg L., Wong Y.N., Tabár L., Ringberg A., Karlsson P., Arneson L.G., Sandelin K., Anderson H., Garmo H., Emdin S. Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomised study. *Br J Cancer.* 2013 Mar 5; 108(4): 812–9. doi: 10.1038/bjc.2013.26.

31. Tabar L., Tony Chen H.H., Amy Yen M.F., Tot T., Tung T.H., Chen L.S., Chiu Y.H., Duffy S.W., Smith R.A. Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2004 Oct 15; 101(8): 1745–59. doi: 10.1002/cncr.20582.

32. Gajdos C., Tartter P.I., Bleiweiss I.J., Hermann G., de Csepe J., Estabrook A., Rademaker A.W. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. *Ann Surg.* 2002 Feb; 235(2): 246–51. doi: 10.1097/0000658-200202000-00013.

33. Shin S.U., Lee J., Kim J.H., Kim W.H., Song S.E., Chu A., Kim H.S., Han W., Ryu H.S., Moon W.K. Gene expression profiling of calcifications in breast cancer. *Sci Rep.* 2017 Sep 12; 7(1): 11427. doi: 10.1038/s41598-017-11331-9.

34. Griniatsos J., Vassilopoulos P.P., Kelessis N., Agelatos R., Apostolikas N. The prognostic significance of breast tumour microcalcifications. *Eur J Surg Oncol.* 1995 Dec; 21(6): 601–3. doi: 10.1016/s0748-7983(95)95090-7.

35. Karamouzis M.V., Likaki-Karatza E., Ravazoula P., Badra F.A., Koukouras D., Tzorakoleftherakis E., Papavassiliou A.G., Kalofonos H.P. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors. *Int J Cancer.* 2002 Nov 1; 102(1): 86–90. doi: 10.1002/ijc.10654.

36. Ferranti C., Coopmans de Yoldi G., Biganzoli E., Bergonzi S., Mariani L., Scaperrotta G., Marchesini M. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br J Radiol.* 2000 Jul; 73(871): 698–705. doi: 10.1259/bjr.73.871.11089459.

37. Pálka I., Ormándi K., Gáál S., Boda K., Kahán Z. Casting-type calcifications on the mammogram suggest a higher probability of early relapse and death among high-risk breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2007; 46(8): 1178–83. doi: 10.1080/02841860701373611.

38. Dinkel H.P., Gassel A.M., Tschammler A. Is the appearance of microcalcifications on mammography useful in predicting histological grade of malignancy in ductal cancer in situ? *Br J Radiol.* 2000 Sep; 73(873): 938–44. doi: 10.1259/bjr.73.873.11064645.

39. Skandalis S.S., Labropoulou V.T., Ravazoula P., Likaki-Karatza E., Dobra K., Kalofonos H.P., Karamanos N.K., Theocharis A.D. Versican but not decorin accumulation is related to malignancy in mammographically detected high density and malignant-appearing microcalcifications in non-palpable breast carcinomas. *BMC Cancer.* 2011 Jul; 11: 314. doi: 10.1186/1471-2407-11-314.

40. Dean A. Primary breast cancer: risk factors, diagnosis and management. *Nurs Stand.* 2008 Jun; 22(40): 47–55. doi: 10.7748/ns2008.06.22.40.47.c6572.

41. Tot T., Gere M., Pekár G., Tarján M., Hofmeyer S., Hellberg D., Lindquist D., Chen T.H., Yen A.M., Chiu S.Y., Tabár L. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol.* 2011 Nov; 42(11): 1761–9. doi: 10.1016/j.humpath.2011.02.002.

42. Cen D., Xu L., Li N., Chen Z., Wang L., Zhou S., Xu B., Liu C.L., Liu Z., Luo T. BI-RADS 3-5 microcalcifications can preoperatively predict breast cancer HER2 and Luminal A molecular subtype. *Oncotarget.* 2017; 8(8): 13855–62. doi: 10.18632/oncotarget.14655.

43. Nakashoji A., Matsui A., Nagayama A., Iwata Y., Sasahara M., Murata Y. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2017; 14(4): 4135–41. doi: 10.3892/ol.2017.6692.

Поступила/Received 14.04.2021
Принята в печать/Accepted 20.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксёненко Вероника Олеговна, аспирант отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: veronikavesnina@gmail.com.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Гарбуков Евгений Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3630-2324. Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-2917-8158.

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2079-2370. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. Author ID (Scopus): 56612273600. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

Рамазанова Мария Павловна, аспирант отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1804-0292. Researcher ID (WOS): D-1505-2012. Author ID (Scopus): 56204320500. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович, аспирант отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Аксёненко Вероника Олеговна: сбор и обработка материала, работа с базами данных, оформление рукописи.

Фролова Ирина Георгиевна: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Гарбуков Евгений Юрьевич: разработка концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Григорьев Евгений Геннадьевич: участие в разработке концепции и дизайна, оформление рукописи.

Рамазанова Мария Павловна: сбор и обработка материала, работа с базами данных.

Усынин Евгений Анатольевич: разработка концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания.

Вторушин Сергей Владимирович: участие в разработке концепции и дизайна, оформление рукописи.

Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович: сбор и обработка материала, работа с базами данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Veronika O. Aksenenko, MD, Postgraduate, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: veronikavesnina@gmail.com.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). SPIN-code: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Evgeniy Yu. Garbukov, MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 3630-2324. Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-2917-8158.

Evgeniy G. Grigoriev, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2079-2370. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. Author ID (Scopus): 56612273600. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

Maria P. Ramazanov, MD, Postgraduate, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia).

Evgeniy A. Usynin, MD, DSc, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 1804-0292. Researcher ID (WOS): D-1505-2012. Author ID (Scopus): 56204320500. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Nursultan A. Alaichiev, MD, Postgraduate, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Veronika O. Aksenenko: data collection and analysis, literature search, writing of the manuscript.

Irina G. Frolova: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval.

Evgeniy Yu. Garbukov: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript.

Evgeniy G. Grigoryev: study conception and design, revision of the manuscript.

Maria P. Ramazanova: data collection and analysis, literature search.

Evgeniy A. Usynin: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Sergey V. Vtorushin: study conception and design, critical revision of the manuscript.

Nursultan A. Alaichiev: data collection and analysis, literature search.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.