

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГУРАНДО АНДРІЙ В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК: 616-073.75:611.6.9:618.19

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЦИФРОВИЙ ТОМОСИНТЕЗ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ В ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ АСИМЕТРІЙ ТА ДЕФОРМАЦІЙ ЇХ АРХІТЕКТОНІКИ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

(наукова спеціальність «Променева діагностика та променева терапія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результат власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. В. Гурандо

Науковий керівник:
Бабкіна Тетяна Михайлівна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Гурандо А.В. Цифровий томосинтез грудних залоз в диференційній діагностиці асиметрій та деформацій їх архітекtonіки. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність «Променева діагностика та променева терапія») – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, 2022.

У дисертації представлено результати радіологічного дослідження, в ході якого було вирішено ряд наукових задач, що дало можливість підвищити ефективність диференційної діагностики асиметрій грудних залоз (ГЗ) та деформацій їх архітекtonіки доброякісного та злоякісного характеру.

З метою вирішення задач наукової роботи проведено мультимодальне обстеження 242 пацієток з асиметріями ГЗ та деформаціями архітекtonіки ГЗ на базі ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» та ТОВ «Клініка Верум Експерт» з 2017 по 2022рр. Пацієнтам виконано 24,38% (59) біопсій та виявлено рак ГЗ у 10,74% (26) жінок. Іншим, 75,62% (183) пацієткам не менше 24-ох місяців проводився динамічний моніторинг знахідок.

У 83,06% (201) пацієток виявлені асиметрії ГЗ та у 16,94% (41) деформації архітекtonіки ГЗ. В свою чергу, відповідно до атласу Breast Imaging – Report and Data System (BI-RADS) асиметрії ГЗ були розподілені на 4 основні підгрупи: однопроекційна асиметрія, локальна асиметрія, глобальна асиметрія, асиметрія, що розвинулась.

Середній вік пацієток склав 49,3 роки. Відповідно до задач дисертаційної роботи у всіх дослідженнях, окремо для кожного з трьох методів (цифровий томосинтез ГЗ, цифрова рентгенівська мамографія, прицільне ультразвукове дослідження) проводилось оцінювання відповідно до діагностичної шкали атласу BI-RADS, та для рентгенологічних методів

визначалась щільність ГЗ. Також, ми реєстрували сторону знахідки, квадрант, менопаузальний статус пацієток, вікову групу та наявність мікрокальцинатів.

В результаті дослідження зафіксована залежність частоти раку ГЗ між асиметріями ГЗ та деформаціями архітекtonіки ГЗ, статистично значуще більше раку ГЗ виявлено серед деформацій архітекtonіки ГЗ 65,38% (17) ніж серед асиметрій ГЗ 34,62% (9), $p < 0,05$.

Цифровий томосинтез ГЗ, цифрова рентгенівська мамографія та прицільне ультразвукове дослідження продемонстрували свою статистичну значущість у виявленні раку ГЗ на загальній вибірці, що включала, як асиметрії ГЗ так і деформації архітекtonіки ГЗ, $p < 0,05$.

В свою чергу, при апріорному розрахунку найвища чутливість у виявленні раку ГЗ була у цифрового томосинтезу ГЗ - 92,31% [95% CI, 74,87% до 99,05%], у прицільного ультразвукового дослідження - 69,23% [95% CI, 48,21% до 85,67%], у цифрової рентгенівської мамографії - 61,54% [95% CI, 40,57% до 79,77%].

Найвищу специфічність у виявленні раку ГЗ показало прицільне ультразвукове дослідження - 94,44% [95% CI, 90,50% до 97,10%], цифровий томосинтез ГЗ - 86,11% [95% CI, 80,77% до 90,43%], цифрова рентгенівська мамографія - 85,65% [95% CI, 80,25% до 90,04%].

Найкращу точність у виявленні раку ГЗ серед 242 пацієток з асиметріями ГЗ та деформаціями архітекtonіки ГЗ продемонструвало прицільне ультразвукове дослідження - 91,74% [95% CI, 87,52% до 94,88%], цифровий томосинтез ГЗ - 86,78% [95% CI, 81,85% до 90,78%], цифрова рентгенівська мамографія - 83,06% [95% CI, 77,73% до 87,56%].

Після побудови ROC-кривих, нами визначена статистично значуща різниця між $AUC=0,066$ цифрової рентгенівської мамографії та $AUC=0,870$ цифрового томосинтезу ГЗ, $p=0,002$. Вона вказує на вищу точність цифрового томосинтезу ГЗ у виявленні раку ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій архітекtonіки ГЗ. При порівнянні AUC цифрового томосинтезу ГЗ з AUC прицільного ультразвукового дослідження та при порівнянні AUC цифрової

рентгенівської мамографії з прицільним ультразвуковим дослідженням статистично значущої різниці у виявленні раку ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій архітекtonіки ГЗ визначено не було, $p > 0,05$.

На завершальному етапі дослідження нами побудовано оригінальну розрахункову формулу бальної оцінки ймовірності виявлення раку ГЗ, відповідно до категорії за шкалою BI-RADS для асиметрій ГЗ та деформацій архітекtonіки ГЗ.

Розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз для загальної вибірки пацієнток:

$$F_{ad} = \sum_j f_j + \text{sign}(\max_j f_j - f_0) \max(\max_j f_j, f_0 - 1)$$

Розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз для вибірки асиметрій:

$$F_{asym} = \sum_j f_j + \frac{1 + \text{sign}(f_{j=us} - f_0 + 1)}{2} f_{j=us} - \frac{1 + \text{sign}(f_0 - 1 - f_{j=us})}{2} N_{meth}$$

За допомогою спеціалізованого програмного забезпечення та розрахункової формули бальної оцінки ймовірності виявлення раку ГЗ нами апостеріорним методом визначено статистичну значущість, чутливість, специфічність та точність комплексних методів та цифрового томосинтезу ГЗ у виявленні раку ГЗ для вибірок з деформаціями архітекtonіки ГЗ, асиметріями ГЗ та загальної вибірки.

Наші розрахунки для групи жінок з деформаціями архітекtonіки ГЗ, що виявлені за допомогою цифрового томосинтезу ГЗ не показали статистично значущого результату, $p > 0,05$.

У загальній вибірці з асиметріями ГЗ і деформаціями архітекtonіки ГЗ та окремо для асиметрій застосовано автоматизовані ROC розрахунки в статистичній ІТ системі для вибору точки відсічення. Це дозволило нам максимізувати чутливість до 100% з найменшими втратами специфічності комплексних методів.

Встановлено, що статистично ефективніше виявляють рак ГЗ методи в комбінації з прицільним ультразвуковим дослідженням $p=0,054$, ніж методи без нього.

Ці дані свідчать, що комплексне застосування цифрової рентгенівської мамографії та прицільного ультразвукового дослідження не буде поступатися діагностичною ефективністю цифровому томосинтезу ГЗ у виявленні раку ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій їх архітекtonіки.

Також відсутність статистично значущої різниці між цифровим томосинтезом ГЗ і комплексним застосуванням цифрової рентгенівської мамографії з цифровим томосинтезом ГЗ, $p=0,375$, вказує на відсутність необхідності проведення комплексного дослідження, при вже попередньо виконаному цифровому томосинтезі ГЗ. Оскільки, статистично значущого посилення діагностичної ефективності виявленні раку ГЗ не відбудеться.

В свою чергу, статистично значуща різниця у виявленні раку ГЗ між цифровим томосинтезом ГЗ та комплексним застосуванням цифрового томосинтезу ГЗ в поєднанні з прицільним ультразвуковим дослідженням, $p=0,0073$, вказує, що комплексне обстеження покращує виявлення раку ГЗ.

Враховуючи все вище наведене, ми прийшли до висновку, що найефективніше виявляє рак ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій їх архітекtonіки комплексний метод, що включає цифровий томосинтез ГЗ, доповнений прицільним ультразвуковим дослідженням $AUC=0,954$, потім цифрова рентгенівська мамографія, доповнена прицільним ультразвуковим дослідженням $AUC=0,951$ та цифровий томосинтез ГЗ $AUC=0,870$.

Комплексне застосування цифрового томосинтезу ГЗ та цифрової рентгенівської мамографії не має статистично значущих переваг, у виявленні

раку ГЗ, над проведенням виключно цифрового томосинтезу грудних залоз. Тому, ми вважаємо, що одночасне застосування обох діагностичних методів є зайвою витратою ресурсів, яке не підвищить рівень раннього виявлення раку ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій їх архітекtonіки .

Нами, шляхом порівняння чутливості, специфічності та точності цифрового томосинтезу ГЗ, цифрової рентгенівської мамографії та прицільного ультразвукового дослідження, статистично доведено, що цифровий томосинтез ГЗ покращує раннє виявлення раку ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій архітекtonіки ГЗ в порівнянні зі цифровою рентгенівською мамографією.

В роботі вперше розроблена розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку у пацієток з асиметріями ГЗ та деформаціями архітекtonіки ГЗ відповідно до діагностичних категорій шкали атласу BI-RADS. Яка дає змогу завдяки сукупній оцінці кількома методами встановити значення порогового відсічення при якому доцільно проведення біопсії. При оцінці нижче порогу відсічення, пацієткам можна рекомендувати динамічне спостереження знахідки. При оцінці вище порогу відсічення, патологія потребує морфологічної верифікації. Результати роботи дозволили нам зменшити кількість інвазивних та неінвазивних досліджень та підвищити точність діагностики раку ГЗ на тлі асиметрій ГЗ та деформацій їх архітекtonіки.

Основні положення дослідження впроваджені в практику закладів охорони здоров'я, зокрема в ТОВ «Клініка Верум Експерт» і у ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», при проведенні практичних та лекційних занять на кафедрі радіології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, висвітлені на науково-практичних конференціях, симпозіумах, з'їздах, конгресах.

Ключові слова: цифровий томосинтез грудних залоз, асиметрії грудних залоз, деформації архітекtonіки грудних залоз, цифрова рентгенівська мамографія, прицільне ультразвукове дослідження.

ANNOTATION

Gurando A.V. Digital breast tomosynthesis in differential diagnosis of asymmetries and architectural distortions. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare", in specialty 224 "Technologies of Medical Diagnostics and Treatment" (Diagnostic radiology and radiotherapy). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation presents the results of multimodal radiological study, where a number of scientific problems were solved, which made it possible to achieve the goal of our research - to increase the sensitivity and specificity of breast cancer (BC) detection by using the combination of digital breast tomosynthesis (DBT), full-field digital mammography (FFDM) and targeted ultrasound (tUS)

In order to solve the objectives of our study, we performed multimodal examinations of 242 patients with asymmetries and architectural distortions in the State Institution «Institute of nuclear medicine and diagnostic radiology of the national academy of medical science of Ukraine» and Ltd «Verum Expert Clinic» from 2017 to 2022 years. We performed 24,38% (59) biopsies and detected BC in 10,74% (26) patients. Short-interval follow-up studies were made at least for 24 months in 75,62% (183) cases. Absence of changes indicated benign nature of mammography findings.

201 (83.06%) patients had asymmetries and 41 (16.94%) architectural distortions. According to the atlas of Breast Imaging - Report and Data System (BI-RADS) asymmetries were divided into 4 main subgroups: one-projection asymmetries, local asymmetries, global asymmetries and developing asymmetries. The average age of patients was 49.3 years. In accordance with the objectives of the dissertation in all examinations, separately for each of the three methods (DBT, FFDM, tUS) was asessed by BI-RADS category and breast density. Also, we registered the side of the finding, quadrant, menopausal status, age group and the presence of microcalcifications.

As a result of the study, we found the dependence of the frequency of BC between asymmetries and architectural distortions, statistically significant more BC were found among architectural distortions 65,38% (17/26) than among asymmetries 34,62% (9/26), $p < 0,05$.

All three diagnostic methods DBT, FFDM and tUS demonstrated their statistical significance in the detection of BC in the general sample, which included both asymmetries and architectural distortions, $p < 0,05$.

In the apriori calculation, the highest sensitivity was in DBT - 92.31% [95% CI, 74,87% to 99,05%], tUS - 69.23% [95% CI, 48,21% to 85,67 %], FFDM - 61,54% [95% CI, 40,57% to 79,77%].

The highest specificity was shown by tUS - 94.44% [95% CI, 90,50% to 97,10%], DBT - 86.11% [95% CI, 80,77% to 90,43%], FFDM - 85.65% [95% CI, 80,25% to 90,04%].

The best accuracy in BC detection among all 242 patient with asymmetries and architectural distortions was demonstrated by tUS - 91,74% [95% CI, 87,52% to 94.88%], DBT - 86,78% [95% CI, 81,85% to 90,78%], FFDM - 83.06% [95% CI, 77,73% to 87,56%].

After ROC-curves assesment, we determined a statistically significant difference between $AUC=0,066$ of FFDM and $AUC=0.870$ of DBT, $p=0.002$. It indicates the higher accuracy of DBT in BC detection associated with asymmetries and architectural distortions. When we compared the AUC of DBT with the AUC of tUS and AUC of FFDM with tUS, no statistically significant difference in the detection of BC associated with asymmetries and architectural distortions was found, $p > 0,05$.

At the final stage of the research, we built an original calculation formula for scoring the probability of BC detection, according to the category of the BI-RADS atlas for BG asymmetries and architectural distortions.

The formula for scoring the probability of detecting breast cancer for a sample of asymmetries:

$$F_{asym} = \sum_j f_j + \frac{1 + \text{sign}(f_{j=US} - f_0 + 1)}{2} f_{j=US} - \frac{1 + \text{sign}(f_0 - 1 - f_{j=US})}{2} N_{meth}$$

The formula for scoring the probability of detecting breast cancer for a sample of asymmetries and architectural distortions:

$$F_{ad} = \sum_j f_j + \text{sign}(\max_j f_j - f_0) \max(\max_j f_j, f_0 - 1)$$

By using specialized software and a calculation formula for scoring the probability of detecting BC, we determined the statistical significance, sensitivity, specificity, and accuracy of complex methods and DBT of cervical cancer in BC detection separately for asymmetries, architectural distortions and for common for sample by using the aposteriori method.

Our calculations for the group of women with architectural distortions detected by DBT did not show a statistically significant result, $p > 0,05$.

Automated ROC calculations in the statistical IT system were used to select the cut-off point in the general sample which included asymmetries and architectural distortions, and separately for asymmetries. This allowed us to maximize sensitivity up to 100% with the least loss of specificity of complex methods.

It was established that methods in combination with tUS are statistically more effective in BC detection, $p = 0,054$, than methods without it.

These data indicate that the complex use of FFDM and tUS will not be inferior than diagnostic effectiveness of DBT in BC detection associated with asymmetries and architectural distortions.

Also, the absence of a statistically significant difference between DBT and the complex method of DBT plus FFDM, $p=0,375$, indicates the absence of a need to use a complex study, when it's already previously performed DBT. Since, there will be no statistically significant increase in the diagnostic efficiency of the BC detection.

A statistically significant difference in the BC detection between DBT and the complex method of DBT plus tUS, $p=0,0073$, showed that the complex examination improves the BC detection.

Taking into account all of the above, we came to the conclusion that the most effective way to detect BC which is associated with asymmetries and architectural distortions is a complex method that includes DBT plus tUS $AUC=0.954$, then FFDM plus tUs $AUC=0,951$ and DBT alone $AUC=0,870$.

The complex use of DBT plus FFDM does not have statistically significant advantages in the BC detection, over the DBT alone. Therefore, we believe that the simultaneous use of both diagnostic methods is an unnecessary expenditure of resources, which will not increase the level of early BC detection which is associated with asymmetries and architectural distortions.

By comparing the sensitivity, specificity and accuracy of DBT, FFDM and tUS, we statistically proved that DBT improves the BC early detection which is associated with asymmetries and architectural distortions in comparison with FFDM.

In our study, for the first time, we developed a prognostic model for the management of patients with asymmetries and architectural distortions according to the diagnostic categories of the BI-RADS atlas. This makes it possible to establish a threshold cut-off value thanks to a complex assessment by several methods. When the assessment is below the cut-off threshold, we can recommend to the patient the dynamic follow-up of the finding. When the assessment is above the cut-off threshold, the pathology requires morphological verification.

The results of the work allowed us to reduce the number of invasive and non-invasive examinations and increase the accuracy of the BC detection which is associated with asymmetries and architectural distortions.

The main provisions of our study are implemented in the practice of health care institutions, in the Ltd «Verum Expert Clinic» and State Institution «Institute of nuclear medicine and diagnostic radiology of the national academy of medical science of Ukraine», during practical and lecture classes at the Department of Radiology of the National University of Health health named after P.L. Shupyka, highlighted at scientific and practical conferences, symposia, congresses.

Key words: digital breast tomosynthesis, asymmetries, architectural distortions, full-field digital mammography, targeted breast ultrasound.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;2: 40-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2018_2_8.
2. Babkina TM, Dykan IM, Gurando AV, Suleimenova DM, Kozarenko TM, Bozhok YM, Stuley VA. Detection of breast cancer presenting as a mass in women with dense breasts - digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography. *Exp Oncol.* 2020 Sep;42(3):215-219. PMID: 32996743. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14898.
3. Gurando AV, Babkina TM, Dykan IM, Kozarenko TM , Gurando VR , Telniy VV. Digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in breast cancer detection associated with four asymmetry types. *Wiad Lek.* 2021;74(4):842-848. DOI: 10.36740/WLek202104106.
4. Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV, Pominchuk DV. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: a comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Wiad lek.* 2021;74(7):1674-1679. Pmid: 34459770. Doi: 10.36740/wlek202107121.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕННЯ ТЕРМІНІВ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. МУЛЬТМОДАЛЬНА ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1. Радіологічний скринінг раку грудних залоз.....	25
1.2. Цифрова рентгенівська мамографія, цифровий томосинтез та ультразвукова діагностика патології грудних залоз.....	28
1.3. Мультимодальна променева діагностика асиметрій грудних залоз.....	31
1.4. Мультимодальна променева діагностика деформацій архітекtonіки грудних залоз.....	34
1.5. Методики верифікації раку грудних залоз	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1. Дизайн дисертаційного дослідження.....	40
2.2. Загальна характеристика пацієнток з формуванням груп	41
2.3. Радіологічні методи обстеження пацієнток із асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки	50
2.3.1. <i>Цифрова рентгенівська мамографія.....</i>	<i>51</i>
2.3.2. <i>Цифровий томосинтез грудних залоз.....</i>	<i>53</i>
2.3.3. <i>Прицільне ультразвукове дослідження грудних залоз.....</i>	<i>54</i>
2.4. Методики морфологічної верифікації асиметрій грудних залоз та деформацій їх архітекtonіки	55
2.4.1. <i>Черезшкірна трепан-біопсія під ехографічним контролем.....</i>	<i>55</i>
2.4.2. <i>Стереотаксична трепан-біопсія під рентген-контролем.....</i>	<i>56</i>
2.4.3. <i>Відкрита хірургічна ексцизійна біопсія.....</i>	<i>57</i>
2.5. Методи та методики статистичного аналізу.....	59
Висновки до розділу	65
РОЗДІЛ 3. МУЛЬТМОДАЛЬНА ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА АСИМЕТРІЙ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ.....	66

3.1. Мультиmodalьна променева діагностика однопроекційних асиметрій грудних залоз.....	66
3.2 . Мультиmodalьна променева діагностика локальних асиметрій грудних залоз.....	68
3.3. Мультиmodalьна променева діагностика глобальних асиметрій грудних залоз.....	71
3.4. Мультиmodalьна променева діагностика асиметрій грудних залоз, що розвинулись.....	72
3.5 Статистичний аналіз результатів досліджень у пацієнток з асиметріями грудних залоз.....	75
3.5.1. <i>Статистичний аналіз залежності віку пацієнтки та наявності раку на тлі асиметрій грудних залоз.....</i>	75
3.5.2. <i>Статистичний аналіз залежності локалізації асиметрії та наявності раку грудних залоз.....</i>	76
3.5.3. <i>Статистичний аналіз залежності щільності та наявності раку на тлі асиметрій грудних залоз.....</i>	77
3.6. Статистичний аналіз радіологічних методів діагностики пацієнток з асиметріями грудних залоз.....	78
3.6.1. <i>Статистичний аналіз результатів застосування цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнток з асиметріями грудних залоз.....</i>	79
3.6.2. <i>Статистичний аналіз результатів застосування цифрової рентгенівської мамографії у пацієнток з асиметріями грудних залоз.....</i>	80
3.6.3. <i>Статистичний аналіз результатів застосування прицільного ультразвукового дослідження у пацієнток з асиметріями грудних залоз.....</i>	80
Висновки до розділу	82
РОЗДІЛ 4. МУЛЬТМОДАЛЬНА ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА ДЕФОРМАЦІЙ АРХІТЕКТОНІКИ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ.....	84
4.1. Статистичний аналіз результатів досліджень у пацієнток з деформаціями архітектоніки грудних залоз.....	86

4.1.1. Статистичний аналіз залежності віку та наявності раку грудних залоз на тлі деформацій архітектоніки.....	86
4.1.2. Статистичний аналіз залежності локалізації деформації архітектоніки та наявності раку грудних залоз.....	87
4.1.3. Статистичний аналіз залежності щільності грудних залоз та наявності раку на тлі деформацій архітектоніки.....	88
4.1.4. Статистичний аналіз пацієнток з наявністю мікрокальцинатів на тлі деформацій архітектоніки грудних залоз.....	88
4.2. Статистичний аналіз результатів застосування цифрової рентгенівської мамографії у пацієнток з деформаціями архітектоніки грудних залоз.....	90
4.3. Статистичний аналіз результатів застосування прицільного ультразвукового дослідження у пацієнток з деформаціями архітектоніки грудних залоз.....	91
Висновки до розділу	94
РОЗДІЛ 5. РАДІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ТА МОРФОЛОГІЧНА ВЕРИФІКАЦІЯ АСИМЕТРИЙ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ ТА ДЕФОРМАЦІЙ ЇХ АРХІТЕКТОНІКИ.....	94
5.1. Побудова функції бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз – розрахункова формула.....	104
5.2. Результати застосування розрахункової формули оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз у групі пацієнток з деформаціями архітектоніки.....	105
5.3. Результати застосування розрахункової формули оцінки вірогідності виявлення раку у групі пацієнток з асиметріями грудних залоз.....	108
5.4. Результати застосування розрахункової формули оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз у загальній групі пацієнток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоніки.....	111
Висновки до розділу	114
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З АСИМЕТРІЯМИ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ ТА ДЕФОРМАЦІЯМИ ЇХ АРХІТЕКТОНІКИ.....	116
ВИСНОВКИ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	123
ДОДАТОК А.....	139
ДОДАТОК Б	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГЗ – грудні залози

РГЗ – рак грудних залоз

Ас ГЗ – асиметрія грудних залоз

ДА ГЗ – деформація архітектоніки грудних залоз

РМГ – рентгенівська мамографія

ЦРМГ (FFDM) –цифрова рентгенівська мамографія (full-field digital mammography)

ЦТГЗ (DBT) – цифровий томосинтез грудних залоз (digital breast tomosynthesis)

УЗД (US) – ультразвукове дослідження (ultrasound)

пУЗД – прицільне ультразвукове дослідження (targeted ultrasound)

ЦТГЗ_ЦРМГ– цифровий томосинтез грудних залоз поєднаний з цифровою рентгенівською мамографією

ЦТГЗ_пУЗД– цифровий томосинтез грудних залоз поєднаний з прицільним ультразвуковим дослідженням

ЦРМГ_пУЗД–цифрова рентгенівська мамографія поєднана з прицільним ультразвуковим дослідженням

МРТ (MRI) – магнітно-резонансна томографія

СПЗ – спеціалізоване програмне забезпечення

ACR – американський коледж радіології (American college of radiology)

BI-RADS – Breast Imaging - Report and Data System

ROC-крива – крива робочої характеристики методу (receiver operating characteristic curve)

AUC – площа під кривою (area under the curve)

CI – довірчий інтервал (confidence interval)

p-значення – значення імовірності (p-value)

PPV– прогностична цінність позитивного результату (positive predictive value)

NPV – прогностична цінність негативного результату (negative predictive value)

ROI – ділянка інтересу (region of interest)

СС – пряма краніокаудальна проекція (cranio-caudal)

MLO – коса медіолатеральна проекція (mediolateral oblique)

RCC – права пряма краніокаудальна проекція (right cranio-caudal)

LCC – ліва пряма краніокаудальна проекція (left cranio-caudal)

RMLO – права коса краніокаудальна проекція (right mediolateral oblique)

LMLO – ліва коса краніокаудальна проекція (left mediolateral oblique)

Мк – мікрокальцинати

ПСЛ – позадусоскова лінія

мЗв – мілізіверт

ЕДК – енергетичне доплерівське картування

КДК – колірне доплерівське картування

ЧАТБ – черезшкірна автоматична трепан-біопсія

DCIS – неівазивний протоковий рак (ductal cancer in situ)

ВСТУП

Актуальність теми:

В Україні рак ГЗ є найпоширенішою злоякісною патологією у жінок, згідно національного канцер-реєстру, щороку реєструється біля 15 тисяч нових випадків захворювання [1].

Оскільки, рання діагностика раку ГЗ істотно впливає на ефективність лікування, якість і тривалість життя хворих, вона є однією з найважливіших складових допомоги пацієнткам з онкологічною патологією ГЗ [2-6].

Згідно атласу BI-RADS рентгенологічно злоякісна патологія ГЗ може проявлятися об'ємними утвореннями, мікрокальцинатами, асиметріями та деформаціями архітекtonіки [7].

Хоча, існує велике розмаїття розмірів та паренхіматозних паттернів ГЗ, але вони, як правило, симетричні, як по структурі, так і по щільності [8]. В свою чергу, термін “асиметрія” ГЗ стосується більшого об'єму або щільності фіброгландулярної тканини в одній ГЗ в порівнянні з аналогічною ділянкою в контралатеральній залозі. На відміну від утворення, що є тривимірним, асиметричні знахідки часто є нормальною фіброгландулярною тканиною, яка перемежується із жиром та не має опуклих контурів. Це спричинено артефактом суперпозиції паренхіми ГЗ у тій чи іншій мамографічній проекції, але завжди є вірогідність, що асиметрія насправді є раком [7-9].

При мамографічних дослідженнях асиметрії мають низький, але клінічно значущий відсоток раку ГЗ, за даними літератури, вони становлять 6% серед раків ГЗ, що не пальпуються, представляють 27% пропущених випадків раку ГЗ при скринінгу та є другим за частотою джерелом хибно-позитивних результатів мамографічного скринінгу [9-12]. Асиметрія ГЗ, що не має доброякісних характеристик, після мультимодального обстеження, для уникнення відстроченої діагностики раку ГЗ, потребує проведення біопсії [9].

Деформація архітекtonіки ГЗ – це локальна ретракція або спотворення краю паренхіми, що включає в себе радіарні спікули, що виходять з однієї точки, без наявності видимого об'ємного утворення [7]. Вона не завжди є

ознакою раку і може представляти різні доброякісні процеси, такі як радіальні склерозуючі ураження та післяопераційні зміни, що можуть демонструвати стабільну динаміку та/або регресувати [13].

Деформація архітекtonіки ГЗ є третім за поширеністю мамографічним проявом раку ГЗ, найчастішою причиною хибно-негативних результатів мамографії та складає від 12% до 45% не діагностованих на мамографічному скринінгу раків ГЗ [14-17].

Цифровий томосинтез ГЗ – це форма обмеженої кутової томографії, в основі якої лежить серія послідовних низькодозових експозицій ГЗ, що подібно до комп'ютерної томографії чи магнітно-резонансної томографії [18].

Технологія цифрового томосинтезу ГЗ є похідною від цифрової рентгенівської мамографії, яка завдяки багатоплощинному зображенню ГЗ, вирішує актуальну мамографічну проблему сумачії тіней, що, в свою чергу, дає можливість візуалізувати більше випадків раку ГЗ при менших розмірах патології, особливо у випадках високої мамографічної щільності паренхіми ГЗ [19-21].

Наразі існує ряд досліджень присвячених використанню стандартної двохвимірної мамографії та основним патогномонічним проявом раку ГЗ, таким як об'ємні утворення та мікрокальцинати. Наше дослідження було присвячено використанню цифрового томосинтезу ГЗ у виявленні раку ГЗ на тлі рідших рентгенологічних ознак злоякісних змін, таких як асиметрії ГЗ та деформації архітекtonіки ГЗ [22-33].

Усе вищезазначене дозволило нам зробити висновок про актуальність даного дослідження та визначити його мету та завдання.

Мета та завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є підвищення ефективності диференційної діагностики асиметрій і деформацій архітекtonіки грудних залоз доброякісного та злоякісного характеру, шляхом комплексного застосовування цифрового томосинтезу в поєднанні з цифровою рентгенівською мамографією та прицільним ультразвуковим дослідженням грудних залоз.

Для досягнення мети нами поставлені наступні завдання:

1. Дослідити залежність між віком, менопаузальним статусом, стороною, квадрантом, наявністю мікрокальцинатів, щільністю, проекційністю знахідки з наявністю злоякісної патології на тлі асиметрій і деформацій архітекtonіки ГЗ.
2. Оцінити значення типу та частоти біопсій у виявленні раку на тлі асиметрій і деформацій архітекtonіки ГЗ.
3. Оцінити діагностичну ефективність методів цифрового томосинтезу, цифрової рентгенівської мамографії, прицільного ультразвукового дослідження в диференціації асиметрій і деформацій архітекtonіки ГЗ доброякісного та злоякісного походження, застосовуючи діагностичні категорії шкали атласу BI-RADS.
4. Порівняти ефективність методів цифрового томосинтезу, цифрової рентгенівської мамографії, прицільного ультразвукового дослідження у виявленні раку ГЗ на тлі асиметрій і деформацій архітекtonіки, шляхом побудови ROC-кривих.
5. Розробити прогностичну модель менеджменту асиметрій і деформацій архітекtonіки ГЗ відповідно до діагностичних категорій шкали атласу BI-RADS.
6. Провести порівняльний аналіз результатів комплексних методів, використовуючи прогностичну модель менеджменту асиметрій і деформацій архітекtonіки ГЗ.

Об'єкт дослідження: асиметрії та деформації архітекtonіки ГЗ.

Предмет дослідження: ознаки асиметрій і деформацій архітекtonіки ГЗ за даними цифрового томосинтезу, цифрової рентгенівської мамографії та прицільного ультразвукового дослідженням ГЗ.

Методи дослідження: цифровою томосинтезом, цифрова рентгенівська мамографія, прицільне ультразвукове дослідження ГЗ, лабораторні та медико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше, на підставі комплексного рентгено-сонографічного дослідження визначено місце та

інформативність цифрового томосинтезу в діагностиці раку на тлі асиметрій та деформацій архітекtonіки грудних залоз.

Уточнені наукові дані щодо впливу віку, сторони, квадранту, щільності та менопаузального статусу на частоту виявлення раку на тлі асиметрій та деформацій архітекtonіки грудних залоз.

Розроблено оригінальну розрахункову формулу бальної оцінки вірогідності виявлення раку відповідно до категорій шкали атласу BI-RADS. Формула дає змогу, завдяки сукупній оцінці кількома променевими методами діагностики, встановити значення порогової оцінки, що вказує на доцільність проведення біопсії. При оцінці нижче порогу відсічення, пацієнткам можна рекомендувати динамічне спостереження, при оцінці вище порогу відсічення, асиметрія ГЗ та деформація архітекtonіки ГЗ потребує біопсії.

Науково обґрунтована доцільність проведення біопсії або динамічного спостереження у пацієнток з асиметріями та деформаціями архітекtonіки грудних залоз.

Вперше вивчена діагностична роль прицільного ультразвукового дослідження та цифрового томосинтезу при обстеженні пацієнток з асиметріями та деформаціями архітекtonіки грудних залоз.

На основі отриманих результатів дослідження розроблений алгоритм обстеження пацієнток з асиметріями та деформаціями архітекtonіки грудних залоз та розроблені покази до їх поєднаного використання.

Практичне значення отриманих результатів. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи у ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», ТОВ «Клініка Верум Експерт» та при проведенні практичних та лекційних занять на кафедрі радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, висвітлено на науково-практичних конференціях, симпозіумах, з'їздах, конгресах.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом самостійно

визначено напрямок дослідження, проведений літературний та патентно – інформаційний пошук, сформульовано мету та завдання дослідження, проведено аналіз літератури з проблеми, розроблено основні теоретичні та практичні положення про гіпотези, сформульовані та обґрунтовані висновки. Автор самостійно виконував цифровий томосинтез ГЗ, цифрову рентгенівську мамографію, прицільне ультразвукове дослідження ГЗ та пацієнткам, що приймали участь в дослідженні. Разом з науковим керівником обрано концептуально модель дослідження, та проведено узагальнення основних положень роботи з урахуванням її рекомендацій. Здобувач особисто провів збір та статистичну обробку матеріалу, проаналізував та узагальнив результати, написав усі розділи дисертаційної роботи та у співавторстві підготував до публікації наукові статті.

Апробація матеріалів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи було представлено на наступних науково-практичних конференціях, конгресах та форумах:

1. Прочитана доповідь на тему «Діагностична точність цифрового томосинтезу у порівнянні з додатковою експозицією із локальною компресією при діагностиці м'якотканинних уражень грудних залоз» на міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України (23 березня 2018 р.)
2. Прочитана доповідь на тему «Effectiveness of digital breast tomosynthesis in differentiation of benign breast asymmetries or architectural distortion from malignant lesions» на VI-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (28-30 березня 2018 року, м. Ірпінь).
3. Прочитана доповідь на тему «Можливості цифрового томосинтезу у диференційній діагностиці доброякісних та злоякісних змін грудної залози» VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (25-27 квітня 2018 року, м. Київ).

4. Прочитана доповідь на тему «Променеві методи діагностики патології молочних залоз». Науково –практичний семінар «Рак молочної залози» (13 вересня 2018 року, м. Київ).
5. Прочитана доповідь на тему «Цифровий томосинтез в діагностиці патології грудних залоз: розкіш чи необхідність?». XII Міжнародну школу-семінар «Практичні питання сучасної візуалізації в клініці» (24-26 вересня 2018 року м. Львів).
6. Прочитана доповідь на тему «Непальповані вогнищеві зміни грудних залоз. Цифровий томосинтез. Діагностична та лікувальна тактика». Національна науково-практична мамологічна конференція (26-27 жовтня 2018 року м. Київ).
7. Прочитана доповідь на тему «Діагностика щільних грудних залоз в еру цифрового томосинтезу» на VII-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (27-29 березня 2019 року, м. Ірпінь).
8. Прочитана доповідь на тему «Скринінг раку грудних залоз в еру цифрової мамографії» на Міжнародній науково-практичній конференції - школа студентів та молодих вчених (15-17 жовтня, 2019, Київ).
9. Прочитана доповідь на тему «Cancer detection in dense breasts represented as a mass in postmenopausal woman – digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography » на VIII-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні - 2020» (1-3 липня 2020 року, м. Київ).
- 10.Прочитана доповідь на тему «Рентгенівська, ультразвукова та магнітно-резонансна мамографія: конкуренція чи кооперація? (випадки з практики)» на VIII-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні - 2020» (1-3 липня 2020 року, м. Київ).
- 11.Прочитана доповідь на тему «Мультимодальна діагностика асиметрій грудних залоз та деформацій їх архітектоніки: від скринінгу до діагнозу» на семінарі «Маморадіологія: мультимодальний підхід» з майстер-класом УЗД грудних залоз в рамках виставки Public Health 2021 (6 жовтня 2021 року, м. Київ).

Тези доповідей:

1. Гурандо АВ, Божок ЄМ. Діагностична точність цифрового томосинтезу у порівнянні із додатковою експозицією із локальною компресією при діагностиці м'якотканинних уражень грудних залоз. Журнал НАМН України. 2018; Спеціальний випуск: 114.
2. Dykan IM, Bozhok EM, Gurando AV. Effectiveness of digital breast tomosynthesis in differentiation of benign breast asymmetries or architectural distortion from malignant lesions. Радіологічний вісник. 2018; №1-2 (66-67):35.
3. Gurando A, Babkina, T, Kozarenko T et al. Detection of masses in dense breasts - a comparison of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. European Congress of Radiology. 2020. Poster C-10043. DOI:10.26044/ecr2020/C-10043; DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2020/C-10043>.

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 4 статті, з яких 3 індексовані в міжнародних наукометричних базах SCOPUS та надруковані англійською мовою. Дві статті опубліковано у наукових фахових виданнях України та дві статті у періодичному науковому виданні країни Європейського Союзу (Республіка Польща). Крім того, опубліковані 3 тези доповідей (1 – у виданні, включеному у міжнародну електронну базу EPOS™ European Society of Radiology; 2 – у матеріалах національних конгресів).

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію побудовано за класичним типом та викладено на 208 сторінках машинописного тексту. Роботу документовано 15 таблицями, 3-ома діаграмами та ілюстровано 51 рисунком. Складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, додатків, списку літератури, що містить 132 джерела (4 – кирилицею та 128 латиницею).

РОЗДІЛ 1. МУЛЬТМОДАЛЬНА ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Радіологічний скринінг раку грудних залоз

Згідно останніх даних Національного канцер-реєстру України, рак грудної залози посідає перше місце серед онкологічних захворювань у жінок, тому ефективне та своєчасне виявлення та лікування цієї патології є одним з основних завдань вітчизняної медицини [1].

Золотим стандартом скринінгу РГЗ являється рентгенівська мамографія (РМГ). За даними ряду досліджень централізована державна програма мамографічного скринінгу РГЗ може зменшити смертність жіночого населення від нього на 21-49% [34-39].

Broeders та співавтори, у своєму огляді обсерваційних досліджень прийшли до висновку, що РМГ скринінг зменшує смертність від РГЗ приблизно на 25-31% у жінок, яких запрошують на скринінг та на 38-48% у жінок, які дійсно регулярно його відвідують [2]. До схожих результатів прийшли австралійські науковці, зазначивши, що смертність від РГЗ у жінок, що регулярно відвідують мамографічний скринінг, падає на 49% [3].

Норвезькі вчені у своєму проспективному дослідженні, яке тривало з 1986 по 2009 рік, вказали, що відвідування державної мамографічної скринінгової програми може зменшити смертність від РГЗ на 28%, а для того щоб запобігти одній смерті від РГЗ необхідно провести 368 РМГ [4].

В свою чергу, шведські дослідники у своєму огляді рандомізованих досліджень з однойменної країни вказали, що в середньому Шведська національна скринінгова програма зменшує смертність від РГЗ у жінок, що її відвідують в середньому на 21%, а найбільша ефективність скринінгової РМГ визначається у віковій групі 60-69 років та складає 33% [5].

Nelson та співавтори, у своєму мета-аналізі також вказують, що найбільша ефективність РМГ скринінгу проявляється саме у віці 50-69 років та може зменшити смертність від РГЗ для цієї вікової групи на 25-31%, на відміну від жінок молодшого віку [6].

Хоча, група науковців зі Швеції у своєму дослідженні випадків смертності від РГЗ у жінок, які проходили скринінгові дослідження у віці 40-49 років (експериментальна група) з жінками, яким не робили РМГ впродовж 19 років (з 1986 по 2005 роки - контрольна група) і визначили, що скринінгова РМГ призвела до зменшення показника смертності від РГЗ у жінок 40-49 років на 26-29% [34].

При огляді 17 досліджень, у 2012 році Moss та співавтори визначили, що РМГ скринінг може зменшити смертність від РГЗ на 28-36% у жінок, що його регулярно відвідують [35]. До аналогічних висновків прийшли і вчені з Великобританії, які нещодавно провели великий мета-аналіз, що включав 27 досліджень [36]. Їх робота продемонструвала, що РМГ скринінг може зменшити смертність від РГЗ на 22% у жінок, яких запрошують на скринінг та на 33% у жінок які дійсно регулярно його відвідують [36].

Актуальним є застосування у скринінгу та діагностиці РГЗ допоміжних методів, таких як УЗД ГЗ та МРТ ГЗ з динамічним контрастним підсиленням, які надають можливість виявити клінічно та рентгенологічно анонімні патологічні зміни у жінок із мамографічно щільними ГЗ та підвищеним ризиком розвитку РГЗ, але ще й досі не отримано прямих доказів того, що використання МРТ та УЗД у якості методів первинного скринінгу може рятувати життя та знизити смертність серед жіночого населення від РГЗ у загальній популяції [40-42].

У своєму великому мета-аналізі, що включав 26 досліджень, науковці з США вказали, що загальна чутливість та специфічність УЗД склала в середньому 80,1% (95% СІ, 72,2% до 86,3%) і 88,4% (95% СІ, 79,8% до 93,6%), відповідно, що вказує на можливість потенційного використання ультразвуку як ефективного інструменту первинного виявлення РГЗ в умовах коли мамографічний скринінг є недоступним [43].

В іншому мета-аналізі, що включав 21 дослідження, вчені вивчали можливості УЗД у жінок з щільними ГЗ [44]. Чутливість РМГ в порівнянні з РМГ, доповненим УЗД ГЗ, склала 74% та 96%, специфічність 93% та 87%,

відповідно, що вказує на спроможність УЗД виявляти додаткові рентген-анонімні РГЗ на тлі щільних ГЗ [44].

Yang та співавтори, провівши мета-аналіз 23-ох досліджень, порівняли УЗД, як первинний метод діагностики РГЗ та доповнює УЗД до попередньо проведеної мамографії та визначили, що доповнює УЗД виявляє 96% [95% СІ: 82 до 99%] рентгенологічно-окулярних РГЗ, а первинне УЗД не має статично значущої різниці у чутливості та специфічності з РМГ у жінок із щільними ГЗ, але статистично значуще збільшує кількість зворотніх викликів на дообстеження 1,5% (95% СІ: 0,6 до 2,3%), $p = 0,001$] та кількість виявлених інвазивних РГЗ 16,3% (95% СІ: 10,6 до 22,1%), $p < 0,001$] [45].

До схожих висновків прийшли вчені з Великобританії, де вони порівнювали доповнює УЗД до РМГ у жінок із щільними ГЗ [46]. Проаналізувавши 29 робіт, науковці вказали, що УЗД після РМГ зможе додатково виявити 3,8 (95% СІ: 3.4–4.2) випадка РГЗ на 1000 РМГ [46].

Вчені з Японії у своєму рандомізованому контрольованому дослідженні, що включало 72 998 жінок виявили, що поєднання УЗД та РМГ підвищує чутливість виявлення РГЗ з 77,0% у контрольній групі до 91,1% у досліджуваній групі, в той же час, специфічність падає з 91,4% у контрольній групі до 87,7% у досліджуваній групі [47].

Враховуючи, що у азіатських жінок грудні залози меншого розміру та вищої щільності, ніж у європейських, а УЗД є можливим альтернативним методом до РМГ при скринінгу РГЗ через його вищу чутливість при наявності щільних грудних залоз, доступність та нижчу собівартість, Wang та співавтори, включивши в свій мета-аналіз 6 досліджень, що налічували 124425 жінок, вирішили перевірити гіпотезу, чи зможе УЗД ГЗ замінити РМГ скринінг РГЗ у азійських жінок [48]. Порівнявши методи, дослідники виявили, що чутливість РМГ була вищою за УЗД: 0,81 [95% СІ 0,71–0,88] проти 0,65 [95% СІ 0,58–0,72], $p = 0,03$), без суттєвої різниці у специфічності: 0,98 [95% СІ: 0,94–1,00] проти 0,99 [95% СІ: 0,97–1,00], $p = 0,65$) [48]. Науковці прийшли до висновку, що наразі УЗД ГЗ не в змозі замінити РМГ скринінг у жінок в Азії [48].

Підсумовуючи вище наведені дослідження, УЗД є високочутливим та високоспецифічним методом діагностики РГЗ, особливо у жінок молодшого віку із щільними ГЗ, але не самодостатнім, а доповнюючим методом до РМГ, що вже продемонстрував свої можливості у зниженні смертності від РГЗ у ряді країн, що мають національні мамографічні скринінгові програми [43-48].

Окрім, загальнодоступних методів діагностики патології ГЗ, таких як УЗД та РМГ, у світі впроваджують нові методи візуалізації.

На разі, ряд досліджень вказує на можливість впровадження в загальнонаціональні скринінгові програми автоматичного УЗД. Науковці відзначають, що даний метод зможе підвищити рівень раннього виявлення РГЗ на 1.9 випадки на 1000 мамографічних скринінгових досліджень та підвищити чутливість на 22,6 - 41,0%, особливо у жінок із щільними грудними залозами [49-55]. В той же час, радіологи у всьому світі активно досліджують вплив МР-скринінгу на виявлення злоякісної патології у жінок із високим ризиком розвитку РГЗ та з високою мамографічною щільністю ГЗ [56-61].

На сьогодні, в Україні не існує централізованої державної програми мамографічного скринінгу РГЗ. Хоча, з 2021 почала працювати програма державних гарантій Національної Служби Здоров'я України, що передбачає проведення безоплатної РМГ за електронним направленням свого сімейного лікаря.

Оскільки, американський і європейський досвід демонструють, що скринінгова мамографія рятує життя та є невід'ємною частиною розвиненого суспільства, можливо, запровадження допоміжного скринінгу РГЗ у вигляді державних гарантій – це перший крок на шляху до встановлення національної державної програми мамографічного скринінгу в Україні.

1.2. Цифрова рентгенівська мамографія, цифровий томосинтез та ульразвукова діагностика патології грудних залоз

Цифрові технології, що були впровадженні в РМГ на початку ХХІ сторіччя, відкрили нові можливості для значного покращення візуалізації ГЗ,

суттєво зменшили дозове навантаження та підвищили рівень раннього виявлення РГЗ у жінок із щільними ГЗ [62-64].

Pisano та співавтори, порівнюючи аналогову РМГ із ЦРМГ, включили у дослідження 42 760 жінок і вказали, що точність ЦРМГ була значно вища у жінок віком до 50 років (різниця площі під кривою 0,15; 95% СІ, від 0,05 до 0,25; $p=0,002$) та у жінок з гетерогенно та екстремально щільними ГЗ (різниця площі під кривою 0,11; 95% СІ, від 0,04 до 0,18; $p=0,003$) хоча, для загальної вибірки діагностична точність методів не мала статистично значущої різниці (різниця площі під кривою 0,03; 95% СІ, від -0,02 до 0,08; $p=0,18$) [62,63].

До аналогічних висновків, у своєму мета-аналізі, прийшли і науковці з Бразилії [64]. Результати моделі випадкових ефектів становили 0,95 (95% СІ, 0,72-1,24) та 0,52 (95% СІ, 0,28-0,95) для аналогової РМГ та ЦРМГ у всіх вікових та в молодших групах, відповідно, що вказувало наявність статистично значущої переваги ЦРМГ над аналоговою РМГ у молодшій віковій групі жінок до 50 років [64].

У мета-аналізі, що включав 13 досліджень, автори порівнявши точність, специфічність та чутливість ЦРМГ та аналогової РМГ прийшли до висновку, що між ними немає статично значущої різниці, ROC-криві (ЦРМГ 0,94 [95% СІ, 0,92–0,96]; аналогова РМГ 0,92 [95% СІ, 0,89–0,94]) для обох методів були практично однаковими [65].

Інший мета-аналіз, що включав 24 дослідження продемонстрував підвищення рівня виявлення РГЗ на 0,51 на 1000 мамографій при застосуванні ЦРМГ відносно аналогової РМГ, з відносно більшою кількістю виявлених неінвазивних протокових раків (25.2%), ніж інвазивних РГЗ (4%), але збільшився на 6,95 рівень зворотніх викликів пацієток на 1000 випадків. Хоча, статистично значущої зміни в кількості інтервальних РГЗ не відбулося –0.02 на 1000 РМГ (95% СІ = –0.06 до 0.03) [66].

Поява ЦРМГ та комп'ютерних реконструкцій рентгенологічного зображення сприяло розробці похідної мамографічної технології – ЦТГЗ.

При проведенні стандартної ЦРМГ ми отримуємо двовимірне зображення тривимірного простору, коли кожен піксель є усередненим відображенням всієї товщі паренхіми ГЗ [67]. В свою чергу, в основі ЦТГЗ лежить серія послідовних експозицій ГЗ у межах низьких доз променевого навантаження під безболісною компресією ГЗ, для чого рентгенівська трубка пересувається на обмежений кут дугою та проводить низку томосинтезованих сканів товщиною в 1мм [68].

У виробників мамографічної апаратури різна амплітуда дуги відхилення рентгенівської трубки, кількість експозицій, використання безперервного або імпульсного впливу, нерухомого або рухомого детектора, параметри експозиції, розмір пікселів, джерело рентгенівського випромінювання і положення пацієнта, що може призводити до різних клінічних результатів і рекомендацій щодо інтерпретації отриманих зображень [69, 70].

Дослідження Rafferty EA, et al. показало послідовне та статистично значиме підвищення точності діагностики (на 6,8% та на 7,2% для двох груп радіологів), коли стандартна ЦРМГ доповнювалась ЦТГЗ; значне зниження частоти зворотніх викликів при захворюваннях, не асоційованих з онкологічною патологією, відзначалось при додаванні ЦТГЗ у 12 радіологів, які брали участь у групі 1 (середнє зниження на 38,6%) та у всіх 15 радіологів, які брали участь у групі 2 (середнє зниження на 17,1%); ЦТГЗ також покращив візуалізацію утворень без Мк (група 1 - на 8,8%, група 2 – на 10,4%), тоді як для утворень з Мк покращення візуалізації було несуттєвим [71].

Дослідники порівняли діагностичну точність аналогової РМГ з ЦРМГ та ЦТГЗ, та виявили статистично значуще ($p = 0,0001$) поліпшення точності ЦРМГ, доповненої ЦТГЗ та аналоговою РМГ ($AUC = 0,9671$) в порівнянні з ЦРМГ, доповненою аналоговою РМГ ($AUC = 0,8949$) і виключно аналоговою РМГ ($AUC = 0,7882$); також було відмічено, що відбулось статистично значуще покращення виявлення РГЗ, що визначався як об'ємне утворення [$AUC 0,9905$ з додаванням ЦТГЗ і $AUC 0,9201$ для комбінації ЦРМГ з аналоговою РМГ ($p = 0,0001$)] у порівнянні з Мк [з додаванням ЦТГЗ ($AUC = 0,7920$) та для комбінації ЦРМГ з аналоговою РМГ ($AUC = 0,783$; $p = 0,3182$)] [22].

В іншому дослідженні, порівнюючи візуалізацію утворення при застосуванні ЦТГЗ та додаткової експозиції з локальною компресією, радіологи вказали, що додаткова експозиція з локальною компресією може бути не обов'язковою процедурою для характеристики утворення, якщо попередньо проведений ЦТГЗ [32]. Також аналіз властивостей ЦТГЗ продемонстрував краще виявлення РГЗ (на 8%) в порівнянні зі стандартною ЦРМГ, особливо для РГЗ, що визначаються, як ДА та утворення зі спікулоподібними контурами [31].

1.3. Мультимодальна променева діагностика асиметрій грудних залоз

Попри різноманітні рентгенологічні паттерни паренхіми та розміри ГЗ, вони, здебільшого, складаються з симетричних структур, схожих за щільністю та архітектонікою [72], хоча у 12 % від усіх мамографічних обстежень візуалізуються асиметрії [73].

Останнє, 5-е видання атласу BI-RADS розділило асиметричні щільності ГЗ на чотири типи: Ас, локальна Ас, глобальна Ас та Ас, що розвивається [7].

Ас або однопроекційна Ас – це Ас, що визначається лише в одній із двох стандартних проекцій, займає площу меншу ніж квадрант ГЗ та у 80% випадків є артефактом сумачії нормальної фіброгландулярної тканини [7,74].

За даними літератури, Ас зустрічається в 3,3% - 20,5% скринінгових РМГ, а ймовірність її злоякісності становить лише 1,8%-3,6%, але радіологи досить часто викликають пацієнтів з однопроекційними знахідками для дообстеження, оскільки це може бути РГЗ, що прихований щільною тканиною в другій проекції, або може знаходитися за межами поля експозиції [73-75].

Більшість однопроекційних Ас представляють собою не змінену фіброгландулярну тканину, тим не менше, деякі Ас після мультимодального обстеження можна перекваліфікувати в утворення або ДА, та виявити більше РГЗ на ранній стадії; у нашому дослідженні серед 79-и однопроекційних АС провівши 3 ЧАТБ нами верифіковано 1 РГЗ [7, 73, 7, 75-78].

До початку широкого застосуванн ЦТГЗ, при наявності однопроекційних знахідок, дослідники рекомендовали проведення покрокових мамографічних

експозиції, що передбачають проведення додаткових експозиції з інтервалом в 15°, починаючи з проекції, в якій видно асиметричну щільність, поступово переходячи до проекції, в якій знахідка не візуалізується [79].

Покрокова діагностична РМГ та/або пУЗД давали змогу відокремити артефакт суперпозиції тканини від істинних знахідок та зменшити кількість хибно-позитивних результатів в зоні мамографічної однопроекційної Ас [80,81]. При підтвердженні наявності не зміненої фіброгландулярної тканини в зоні однопроекційної Ас радіолог може оцінити знахідку як варіант нормальної анатомії ГЗ або як доброякісну знахідку, оцінивши дослідження категоріями BI-RADS-1 або BI-RADS-2 відповідно [72].

Локальна Ас – це Ас, що визначається у двох проекціях, але не підпадає під характеристику об'ємного утворення та займає площу менше одного квадранту ГЗ [7]. Вона виявляється у 0,87% – 21,4% скринінгових РМГ з ймовірністю бути РГЗ в 0,67% - 3,7%; в свою чергу, у дисертаційній роботі серед 83 випадків локальної Ас, виконавши 13 ЧАТБ, виявлено 7 РГЗ [73,74,76].

Згідно атласу BI-RADS локальні Ас відносяться до вірогідно доброякісних мамографічних знахідок та оцінюються категорією BI-RADS-3 із ймовірністю злоякісності $\leq 2\%$ [7].

Наразі, локальні Ас, так само, як і однопроекційні Ас потребують проведення комплексного мамографічного дослідження, що включає додаткові експозиції з локальною компресією, покрокові експозиції, пУЗД та, при наявності, ЦТГЗ [8, 72, 82]. Сонографічна оцінка локальної Ас надає можливість, виявити утворення, що мамографічно перекрите фіброгландулярною тканиною, а також виключити РГЗ, при наявності, в зоні рентгенологічного інтересу типово доброякісної фіброгландулярної тканини [83].

Глобальна Ас - це асиметричний до контралатеральної ГЗ, об'єм фіброгландулярної щільності, не асоційований з утвореннями, Мк та ДА, що займає мінімум один квадрант [7].

Глобальна Ас зустрічається приблизно у 3,0% мамографічних досліджень і може трактуватися як варіант нормальної анатомічної структури ГЗ [18, 72-74].

Коранс та співавтори серед 181 глобальних Ас, що не пальпуються, не виявили жодного РГЗ, в той же час, серед 40 глобальних Ас, що пальпуються, було верифіковано 3 РГЗ, що вказує на важливість клініко-рентгенологічної кореляції досліджень та ймовірність РГЗ серед глобальних Ас, що пальпуються у 7,5% [18, 74].

Ас, що розвинулась - це новіша, більша або очевидніша локальна Ас в порівнянні з попереднім обстеженням [7].

За даними літератури, Ас, що розвинулась візуалізується у 0,11%-4,4% всіх мамографій та може бути злоякісною у 7,4%-26,7% [10, 73, 74, 76,84-86].

Вона може бути спричинена як доброякісними (кіста, фіброзно-кістозні зміни, псевдоангіоматозна гіперплазія строми, рубець, вогнищеві інфекції, втрата або збільшення маси тіла, травма, жировий некроз та замісна гормональна терапія), так і злоякісними (інвазивний протоковий чи дольковий рак, муцинозна карцинома, неінвазивний протоковий рак) змінами ГЗ [76].

Ас, що розвивається, завжди є підозрілою знахідкою і потребує оцінки діагностичною категорією BI-RADS-4, з наступною морфологічною верифікацією, за винятком типово доброякісних змін при дообстеження (напр. проста кіста на пУЗД) [7].

Ряд досліджень вказує, що наступним кроком після ЦРМГ та ЦТГЗ, для оцінки всіх видів Ас ГЗ, є виконання пУЗД в зоні рентгенологічного інтересу [72, 76, 78]. В свою чергу, в інших дослідженнях зазначено, що додаткові експозиції з локальною компресією і покрокові експозиції не мають переваг над ЦТГЗ у характеристиці Ас ГЗ та об'ємних утворень ГЗ [87, 88].

1.4. Мультимодальна променева діагностика деформацій архітекtonіки грудних залоз

ДА ГЗ — виглядає як тонкі прямі лінії або спікули, що виходять з однієї точки та порушують нормальну структуру паренхіми ГЗ, без наявності видимого утворення [7]. ДА ГЗ не завжди є ознакою РГЗ і можуть бути проявами доброякісних патологій ГЗ, таких як, склерозуючий аденоз, радіальні рубці, складні склерозуючі ураження та зміни, що пов'язані з хірургічним втручанням, біопсією, травмою (жировий некроз), що згодом регресують та/або мають стабільну динаміку впродовж тривалого часу [13, 50, 89-94].

ДА ГЗ становить близько 6% патологічних знахідок, що візуалізуються при проведенні РМГ [89,90]. Найчастіше ДА ГЗ і всі супутні з нею патології є випадковою асимптомною мамографічною знахідкою [89- 91, 96,].

Найпоширенішим доброякісним процесом, що асоційований з ДА ГЗ є радіальний рубець, який виникає внаслідок ідіопатичних процесів в паренхімі ГЗ, не пов'язаних із травмою чи операцією [89, 95, 96]. Вважається, що зростання кількості виявлених радіальних рубців, пов'язано із поширенням використанням ЦТГЗ [25].

Дослідники вказують, що радіальний рубець визначається у 44,2% випадків ДА ГЗ при ехографічному дослідженні і у 50 - 74,4% досліджень, як рентгенологічна знахідка [96, 97]. Досі достеменно невідомо, чи є радіальний рубець маркером підвищення ризику розвитку РГЗ, чи сам по собі є передраковим станом [96]. Зв'язок між радіальним рубцем і РГЗ може бути причиною недостатньої інформативності ЧТБ через незначну кількість отриманого матеріалу чи невлучання в ділянку злоякісного процесу, а наявність кальцинатів у гістологічному матеріалі збільшує ризик РГЗ втричі, атипії – майже у 10 разів [93, 96-100].

Рішення щодо подальшої тактики контролю в динаміці, чи видалення цих уражень ще досі залишаються досить суперечливими, оскільки, їх потенціал для трансформації у рак є невизначеним, хоча радіальні рубці, виявлені при ЦТГЗ, асоційовані із РГЗ при хірургічному видаленні на рівні 29% [99].

Таким чином, оперативне втручання, при наявності радіального рубця, є виваженим кроком у менеджменті даної патології.

Склерозуючий аденоз – це доброякісна патологія, що проявляється проліферацією ацинарного, міоепітеліального і сполучного елементів тканини та рідше фіброматозу з фібробластною та міофібробластною проліферацією [90, 101]. Окремі дослідження вказують, що ДА ГЗ є найчастішим проявом склерозуючого аденозу [89, 90, 98].

ДА ГЗ часто виникає у місці проведення оперативного втручання, біопсії чи травми, тому дуже важливо знати анамнестичні дані пацієнтки та корелювати мамографічну знахідку з постопераційним рубцем на шкірі [13, 90, 92, 93]. Постопераційні та постпроменеві зміни паренхіми ГЗ, повинні стабілізуватися чи зменшитися у розмірах впродовж 1-3 років після хірургічного втручання та променевої терапії [13, 90, 92].

У випадках сумнівів, чи співпадає місце оперативного втручання із виявленою ДА ГЗ, бажано використовувати нашкірні маркери [90]. При встановленні, що ДА ГЗ асоційована із постопераційними змінами, рекомендується проводити рутинний щорічний мамографічний скринінг [92].

Науковці зазначають, що жодні сонографічні, рентгенологічні чи МР-ознаки не можуть бути із впевненістю використанні для визначення патології, що приховує ДА ГЗ [91, 95, 102, 103].

ЦТГЗ впродовж останніх років продемонстрував високу чутливість у виявленні ДА ГЗ у порівнянні із стандартною РМГ [13, 77, 104-107]. ЦТГЗ покращує візуалізацію ДА ГЗ та, за даними ряду досліджень, виявляє від 9,2% до 74% мамографічно анонімних ДА ГЗ [91,99,104,108-111].

Не зважаючи, на ряд доброякісних патологій, що можуть візуалізуватися як ДА ГЗ, вона є мамографічною знахідкою з високою позитивною прогностичною ймовірністю злоякісності, що частіше виявляється при ЦТГЗ, ніж при ЦРМГ [111].

При виявленні ДА ГЗ на рентгенологічних методах обстеження, у 40,0-87.6% випадків, можливо візуалізувати патологію сонографічно, а наявність

кореляції між методами підвищує імовірність наявності злоякісних змін (95, 102, 110-115). Хоча, деякі автори вказують, що при відсутності ехографічної кореляції з мамографічною знахідкою, можна припустити, що ДА ГЗ асоційована доброякісним процесом, а при наявності сонографічної кореляції ризик виявити РГЗ на тлі ДА ГЗ втричі вищий (63,1% проти 17,7%) [4,14]. Інші ж дослідження вказують, що у 17,7-27,9% РГЗ, що рентгенологічно візуалізується, як ДА ГЗ, не мав сонографічної кореляції, що вказує на те, що не можна виключити РГЗ при ехографічно анонімних ДА ГЗ [95, 110].

Окрім рентгенологічних та ультразвукових методів обстеження для диференційної діагностики ДА ГЗ, можливо використовувати контрастні методи дослідження, такі як МРТ та контрастна мамографія (КМГ).

МР-дообстеження після проведення мамографії може підвищити чутливість та специфічність виявлення РГЗ із 86,3% та 41,7% до 98,1% та 97,5% відповідно [111, 112, 116, 117]. Автори зазначають, що для злоякісних змін на тлі ДА ГЗ в більшості випадків, при динамічному контрастному підсиленні, характерне плато та вимивання парамагнетика, найчастішою патологією, що накопичує парамагнетик, був радіальний рубець [112].

Інколи трапляються випадки, коли виявлені на ЦТГЗ, але анонімні при ЦРМГ, ніжні ДА ГЗ не мають ні сонографічної, ні МРТ - кореляції. Такі ДА ГЗ можуть візуалізуватися лише в одній проекції або лише на одному томосинтезованому зрізі, що унеможливорює точну локалізацію для проведення стереотаксичної біопсії.

Точного алгоритму дій у сумнівних випадках із ніжною ДА ГЗ, при відсутності кореляції із сонографічними чи МРТ зображеннями, ще не розроблено [13]. Деякі дослідники вказують на можливість динамічного спостереження через 6 місяців за ДА ГЗ при негативних результатах на МРТ ГЗ, що дає змогу уникнути додаткових інвазивних втручань [93, 111, 112]. Як альтернативу МРТ ГЗ, при неможливості виконання останнього, можна розглянути проведення КМГ [108, 113].

Серед злоякісних знахідок, якими представлене ДА ГЗ, переважають інвазивна долькова карцинома, інвазивна протокова карцинома та неінвазивний протоковий рак [91-93]. У 78-90% злоякісної патології на тлі ДА ГЗ припадає на інвазивні форми раку [113, 115, 118 119]. Деякі автори вказують, що інвазивна долькова карцинома є найбільш поширеним видом РГЗ, що візуалізується на тлі рентгенологічно виявленої ДА ГЗ, і складає 16-20% випадків [98].

Труднощі мамографічної інтерпретації ДА ГЗ можуть бути спричинені лінійними анатомічними структурами, такими як зв'язки, судини та протоки, що симулюють ДА ГЗ при перехрещуванні [118].

1.5. Методики верифікації раку грудних залоз

При виявленні підозрілої чи вірогідно доброякісної патології за допомогою одного з трьох діагностичних методів наступним кроком, для встановлення точного діагнозу, необхідна гістологічна верифікація знахідки під контролем того методу, на якому патологія визначається найкраще та/або короткоінтервальний моніторинг при вірогідності РГЗ $\leq 2\%$ [7].

Черезшкірна трепан-біопсія (ЧТБ) голкою діаметром 14G є точним та надійним методом верифікації патології ГЗ, що забезпечує точну диференційну діагностику доброякісних та злоякісних змін ГЗ та є кращою альтернативою до відкритої хірургічної біопсії [120].

ЧТБ під контролем променевих методів діагностики - це безпечна та економічно вигідна процедура, що дає змогу встановити точний діагноз на доопераційному етапі та правильно спланувати лікування, майже повністю замінила діагностичні хірургічні ексцизійні біопсії ГЗ, які були пов'язані з тривалим перебуванням у лікарні, вищою вартістю процедури та можливими ускладненнями [121].

Як правило, більшість ЧТБ проводиться під ехографічним та рентген-контролем. Наразі, ЧТБ під візуалізаційним контролем з наступним гістологічним дослідженням є методом вибору для верифікації РГЗ [121].

Після виявлення ДА ГЗ важливо співставити знахідку з клінічною історією пацієнта та попередніми дослідженнями, якщо такі є. За відсутності біопсії або хірургічного втручання в цій області, є обґрунтованою подальша оцінка ДА ГЗ. При нижніх ДА ГЗ або якщо ДА ГЗ видно лише в одній мамографічній проекції, додаткова томосинтетична експозиція з локальною компресією може дати більше інформації. У багатьох випадках ЦТГЗ візуалізує ДА ГЗ настільки чітко, що додаткові мамографічні проекції стають неактуальними [67].

Вчені виявили, що більше ніж в третині випадків (35%) ДА ГЗ була проявом РГЗ, а при кореляції з УЗД злоякісні ДА ГЗ були виявлені у 46% випадків, що вказує на необхідність проведення ЧТБ при виявленні ДА ГЗ під час мамографічного дослідження [102].

Мамографічно підозрілі ДА ГЗ слід додатково оцінювати ехографічно. Якщо сонографічна знахідка корелює з мамографічною, то необхідно провести біопсію під ехо-навігацією. Оскільки, позитивне прогностичне значення асоціації ДА ГЗ з РГЗ сягає 10,2% - 47%, що виявлені на рентгенологічних дослідженнях, і 47% позитивного прогностичного значення при постопераційному гістологічному дослідженні, біопсія є обґрунтованою тактикою ведення пацієнок з ДА ГЗ [17, 99].

Завдяки відсутності іонізуючого випромінювання, низькій собівартості, постійному візуальному контролю голки в режимі реального часу, можливості проведення різнонаправлених проколів та високому комфорту для пацієнок, ЧТБ під ультразвуковим контролем стала методом вибору для проведення більшості біопсій ГЗ [122].

Проведений огляд літературних даних, присвячений мультимодальній діагностиці патології ГЗ, продемонстрував актуальність подальшого дослідження ЦТГЗ у диференційній діагностиці Ас ГЗ і ДА ГЗ та злоякісного характеру, шляхом його комплексного застосування в поєднанні з ЦРМГ та пУЗД ГЗ. Зважаючи, на поширеність РГЗ серед жіночого населення України, мультимодальний підхід до його виявлення на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ зможе

покращити раннє виявлення та потенційно зберегти життям нашим пацієнткам. В той же час, використання ЦТГЗ у пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ залишається відкритим питанням сучасної радіології.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Дисертаційне дослідження виконано на базі Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України» та в ТОВ «Клініка Верум Експерт». У період з 2017 по 2022 рік було комплексно обстежено 242 пацієнтки з Ас ГЗ да ДА ГЗ. Комісія з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика схвалила та надала дозвіл на проведення даного клінічного дослідження, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам та принципам наукових клінічних досліджень (Протокол засідання комісії з питань етики №10 від 05.11.2018р.).

Усі пацієнтки, що включені у дослідження, підписали поінформовану згоду на участь ньому. Формування групи, що досліджується, відбувалась проспективно відповідно до критеріїв включення, за даними медичної документації. Дизайн дослідження представлено на рис.2.1.

Критерії включення у дослідження:

- жіноча стать;
- вік старше 18 років;
- відсутність в анамнезі травм та оперативних втручань на ГЗ;
- відсутність попередньо верифікованого РГЗ до дослідження;
- проведення комплексного мультимодального дослідження за допомогою трьох діагностичних методів: ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД.

- наявність Ас ГЗ при проведенні рентгенологічного дослідження;

-наявність ДА ГЗ при проведенні рентгенологічного дослідження.

Критерії невключення у дослідження:

- відмова від участі в дослідженні;
- вік до 18 років;
- чоловіча стать;
- неможливість проведення дослідження (наприклад: мастектомія, вагітність);

- наявність в анамнезі травм та оперативних втручань;
- гістологічно верифікований РГЗ до проведення дослідження;
- відсутність Ас ГЗ при проведенні рентгенологічного дослідження;
- відсутність ДА ГЗ при проведенні рентгенологічного дослідження.

Критерії виключення із дослідження:

- відсутність динамічного моніторингу впродовж 24 місяців у доброякісних та вірогідно доброякісних Ас ГЗ;
- відсутність гістологічної верифікації у ДА ГЗ та у підозрілих Ас ГЗ.

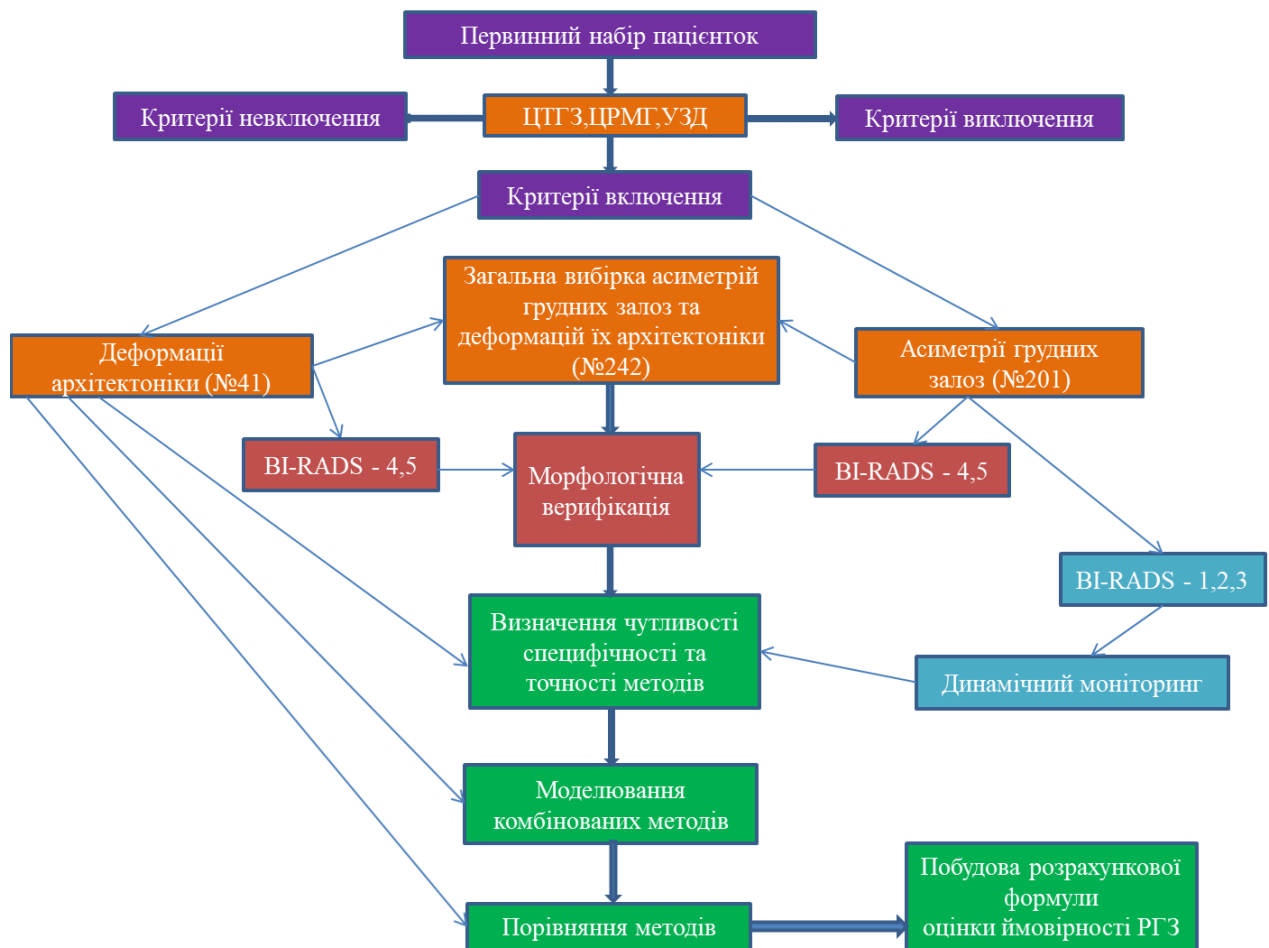


Рис. 2.1. Дизайн дослідження. Нерандомізоване обсерваційне когортне проспективне контрольоване дослідження.

2.2. Загальна характеристика пацієнток із формуванням груп

242 пацієнтки, що включені у дослідження, були розподілені на 2 групи: Ас ГЗ – 201 (83,06%) та ДА ГЗ – 41 (16,94%). В свою чергу, 201 випадок Ас ГЗ

був розподілений згідно атласу BI-RADS на однопроекційні Ас ГЗ – 79 (32,64%) та двохпроекційні Ас ГЗ – 122 (50,42%), а 122 двохпроекційні Ас ГЗ поділені на 3 підгрупи: локальні Ас ГЗ, глобальні Ас ГЗ та Ас ГЗ, що розвинулись (табл 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієток з раком грудних залоз на тлі асиметрій та деформацій їх архітекτονіки

Тип знахідки		Кількість випадків	Кількість біопсій	Кількість рак ГЗ	
Асиметрії грудних залоз	Однопроекційні асиметрії	79 (32,64%)	3 (5,08%)	1 (3,85%)	
	Двохпроекційні асиметрії	Локальна асиметрія	83 (34,30%)	13 (22,03%)	7 (26,92%)
		Глобальна асиметрія	37 (15,29%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Асиметрія, що розвинулась	2 (0,83%)	2 (3,39%)	1 (3,85%)
Деформації архітекτονіки грудних залоз		41 (16,94%)	41 (69,50%)	17 (65,38%)	
Всього		242 (100%)	59 (100%)	26 (100%)	

Провівши 59 біопсій на тлі 242 Ас ГЗ та ДА ГЗ, нами було виявлено 10,74% (26) РГЗ: 3,72% (9) РГЗ серед Ас ГЗ та 7,02% (17) РГЗ серед ДА ГЗ.

Середній вік пацієток з Ас ГЗ склав 49,3 роки, розподілення пацієток по віку в залежності від наявності РГЗ на тлі Ас ГЗ представлено на рисунку 2.2 (Додаток Б).

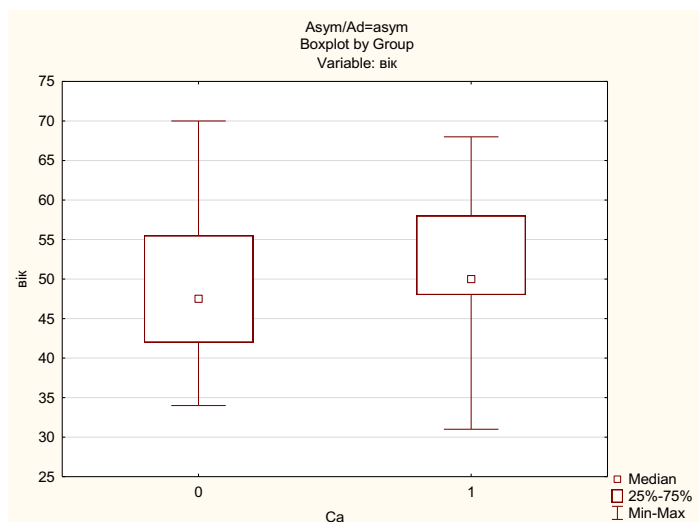


Рис.2.2. Розподілення пацієток по віку без РГЗ (0) та пацієток з РГЗ (1), що визначався на тлі Ас ГЗ.

Середній вік пацієток з ДА ГЗ склав 49,4 роки, розподілення пацієток по віку в залежності від наявності РГЗ на тлі ДА ГЗ представлено на рисунку 2.3 (Додаток Б).

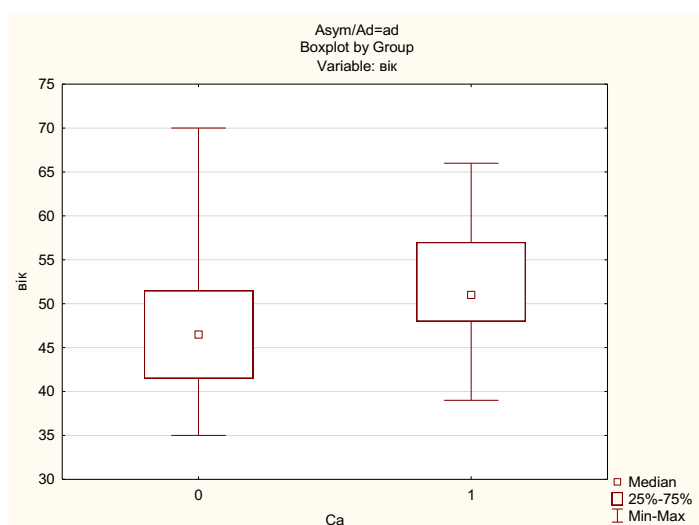


Рис.2.3. Розподілення пацієток по віку без РГЗ (0) та пацієток з РГЗ (1), що визначався на тлі ДА ГЗ.

Загалом же, середній вік у всій вибірці, що включала Ас ГЗ та ДА ГЗ склав 49,3 роки, розподілення по віку в залежності від наявності РГЗ та віку представлено на рисунках 2.4 (Додаток Б).

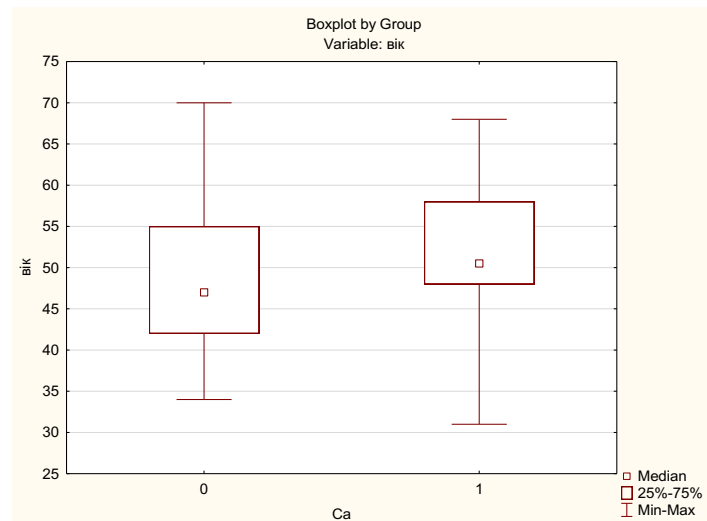


Рис.2.4 Розподілення пацієток по віку без РГЗ (0) та пацієток з РГЗ (1), що представлений Ас ГЗ та ДА ГЗ.

Відповідно до завдань дослідження, нами вся вибірка, та підгрупи з Ас ГЗ та ДА ГЗ окремо, були розподілені на дві вікові групи – до 50 та після 50 років, умовно розділивши пацієток на передменопаузальних та післяменопаузальних [123] (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Розподіл пацієток відповідно їх менопаузального статусу

Вік	Асиметрії грудних залоз, №201 (100,00%)	Деформації архітектоніки, №41 (100,00%)	Всього, №241 (100,00%)	Кількість біопсій, №59 (100,00%)	Кількість виявлених раків ГЗ, № 26 (100,00%)
<50, років	123 (61,19%)	25 (60,98%)	148 (61,16%)	37 (62,71%)	13 (50,00%)
>50, років	78 (38,81%)	16 (39,02%)	94 (38,84%)	22 (37,29%)	13 (50,00%)

Також нами проведений віковий розподіл всієї вибірки (242), окремо Ас ГЗ (201) та ДА ГЗ (41), на 4 вікові групи згідно класифікації ВООЗ (2017): 1-а

група 18-44 роки, 2-а група 45-59 років, 3-а група 60-74 роки, 4-а група старше 75 років [124] (табл.2.5).

Таблиця 2.5.

Розподіл пацієток по віковим групам

Вікова група	Асиметрії ГЗ, №201 (100,00%)	Деформації архітектоніки ГЗ, №41 (100,00%)	Всього, №242 (100,00%)	Кількість виявлених раків ГЗ, № 26 (100,00%)
18-44 років, молодий вік	72 (35,82%)	12 (29,27%)	84 (34,71%)	3 (11,54%)
45-59 років, середній вік	103 (51,24%)	23 (56,10%)	126 (52,07%)	19 (73,08%)
60-74 років, похилий вік	26 (12,94%)	6 (14,63%)	32 (13,22%)	4 (15,38%)
> 75 років, старечий вік	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Загалом, трохи більше половини пацієток 52,07%, склали жінки середнього віку. Як в групі з Ас ГЗ так і в групі з ДА ГЗ, у найстаршій віковій групі не було зареєстровано жодного випадку. Найбільша ж кількість РГЗ виявлена у вибірці віком 45-59 років.

Відповідно до сторони локалізації Ас ГЗ та ДА ГЗ когорта, що досліджувалась розподілена на дві групи: права ГЗ та ліва ГЗ. У правій ГЗ виявлено більше Ас ГЗ в порівнянні з лівою, ДА ГЗ більше локалізувалось у лівій ГЗ. Загалом Ас ГЗ та ДА ГЗ розташовувалось більше у правій ГЗ 52,48% ніж у лівій, аналогічне співвідношення зберігалось і при виявленні РГЗ а тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ, у правій ГЗ 53,85% (табл. 2.6).

Серед 10,74% (26) РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ інвазивні раки виявлені у 8,68% (21) та неінвазивні протокові раки у 2,06% (5) випадках. У решти 13,64%

(33) пацієнок, яким була проведена біопсія, верифіковані доброякісні зміни ГЗ (табл.2.2).

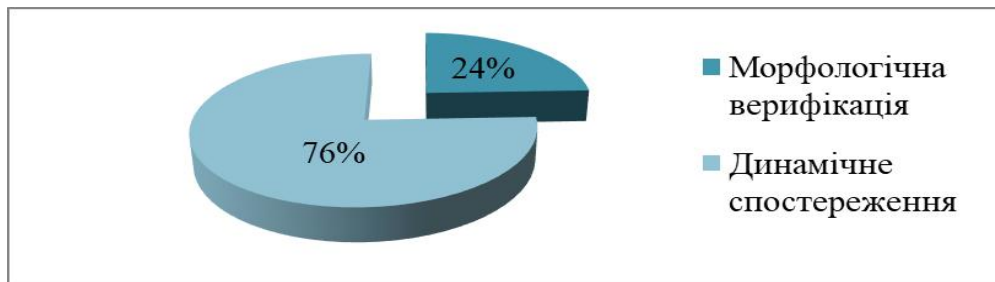
Таблиця 2.2

Результати гістологічних досліджень у пацієнок з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

Загальна кількість біопсій	59 (100%)
Високодиференційована (G1) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST)	10 (16,95%)
Високодиференційована (G1) інвазивна тубулярна карцинома	1 (1,70%)
Високодиференційована (G1) інвазивна часточкова карцинома	1 (1,70%)
Помірnodиференційована (G2) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST)	5 (10,17%)
Низькодиференційована (G3) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST)	4 (5,08%)
Неінвазивний протоковий рак (DCIS)	5 (8,47%)
Радіальний рубець	7 (11,86%)
Склерозуючий аденоз	16 (27,12%)
Інші доброякісні знахідки (типова долькова та протокова гіперплазії, апокринова метаплазія, ектазія протоків, гіаліноз, фіброзно-кістозні зміни, елементи хронічного запалення, папілома, фіброаденома, фіброаденоматоз).	10 (16,95%)

Оскільки всі ДА ГЗ, які включені в дослідження були морфологічно верифіковані, то динамічний моніторинг проводився не менше 24 місяців лише

за Ас ГЗ, які після комплексного обстеження ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД були віднесені до доброякісної діагностичної категорії BI-RADS-2 та вірогідно доброякісної категорії BI-RADS-3 (діаграма.2.1).



Діаграма 2.1. Розподіл пацієток яким була проведена біопсія та які пройшли моніторинг не менше 24 місяців.

Загалом, серед всієї вибірки 100% (242) динамічне спостереження проводилось у 75,62% (183), а біопсія була застосована у 24,38% (59).

Методом вибору верифікації у нашому дослідження була біопсія під сонографічним контролем, при відсутності кореляції ехографічної та рентгенкартини проводилась стереотаксична біопсія під рентгенологічним контролем або відкрита хірургічна ексцизійна біопсія (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієток на основі типу проведеної біопсії

Тип біопсії	Асиметрії ГЗ, №18	Деформації архітекτονіки ГЗ, №41	Всього біопсій, №59	Кількість виявлених раків ГЗ, № 26
Біопсія під ехо- контролем	15 (83,33%)	25 (60,98%)	40 (67,80%)	20 (76,92%)
Стереотаксична біопсія	1 (5,56 %)	9 (21,95%)	10 (16,95%)	3 (11,54%)
Відкрита ексцизійна хірургічна біопсія	2 (11,11%)	7 (17,07%)	9 (15,25%)	3 (11,54%)

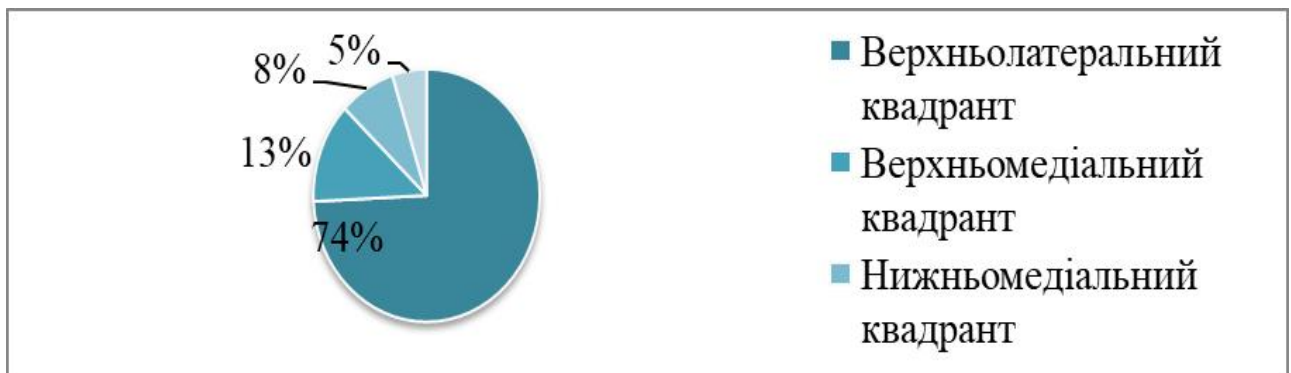
Більшість біопсій 67,80% (40) нами проведена під ехографічним контролем, стереотаксична біопсія застосовувалась у 16,95% (10) та відкрита ексцизійна біопсія у 15,25% (9) випадках.

Таблиця 2.6.

Розподіл пацієнток відповідно до сторони локалізації асиметрії та деформації архітекτονіки

Сторона	Асиметрії ГЗ, №201 (100,00%)	Деформації архітекτονіки ГЗ №41 (100,00%)	Всього, №242 (100,00%)	Кількість біопсій, №59 (100,00%)	Кількість виявлених раків ГЗ, № 26 (100,00%)
Права	109 (54,23%)	18 (43,90%)	127 (52,48%)	29 (49,15%)	14 (53,85%%)
Ліва	92 (45,77%)	23 (56,10%)	115 (47,52%)	30 (50,85%)	12 (46,15%)

Окрім сторони локалізації Ас ГЗ та ДА ГЗ, нами проаналізовано розташування двохпроекційних знахідок відповідно до квадрантів ГЗ: верхньолатеральний, верхньомедіальний, нижньомедіальний, нижньолатеральний (діаграма 2.2).



Діаграма 2.2. Розподіл пацієнток відповідно до локалізації двохпроекційних асиметрій та деформацій архітекτονіки у грудних залозах.

Більшість двохпроекційних Ас ГЗ та ДА ГЗ 121 (74,23%) були локалізовані у верхньолатеральному квадранті, у трьох інших квадрантах загалом виявлено трохи більше чверті всіх знахідок 42 (25,77%), така сама тенденція спостерігалась і серед РГЗ. У верхньолатеральному квадранті, у нашій вибірці двохпроекційних знахідок, знаходилось - 18 (72,00%) РГЗ, у нижньомедіальному – 3 (12,00%), у верхньомедіальному та нижньолатеральному квадрантах по 2 (8,00%) випадки РГЗ.

Оскільки, рентгенологічна щільність ГЗ є важливим фактором, що впливає на чутливість та специфічність ЦРМГ, її оцінка відповідно до атласу BI-RADS входила в завдання нашого дослідження. У вибірці, дві третини Ас ГЗ виявлені на тлі високої мамографічної щільності С та D – 160 (66,12%) і лише третину всіх випадків склали пацієнтки у яких переважала жирова тканина над фіброгландулярною А та В – (33,88%) (табл. 2.7).

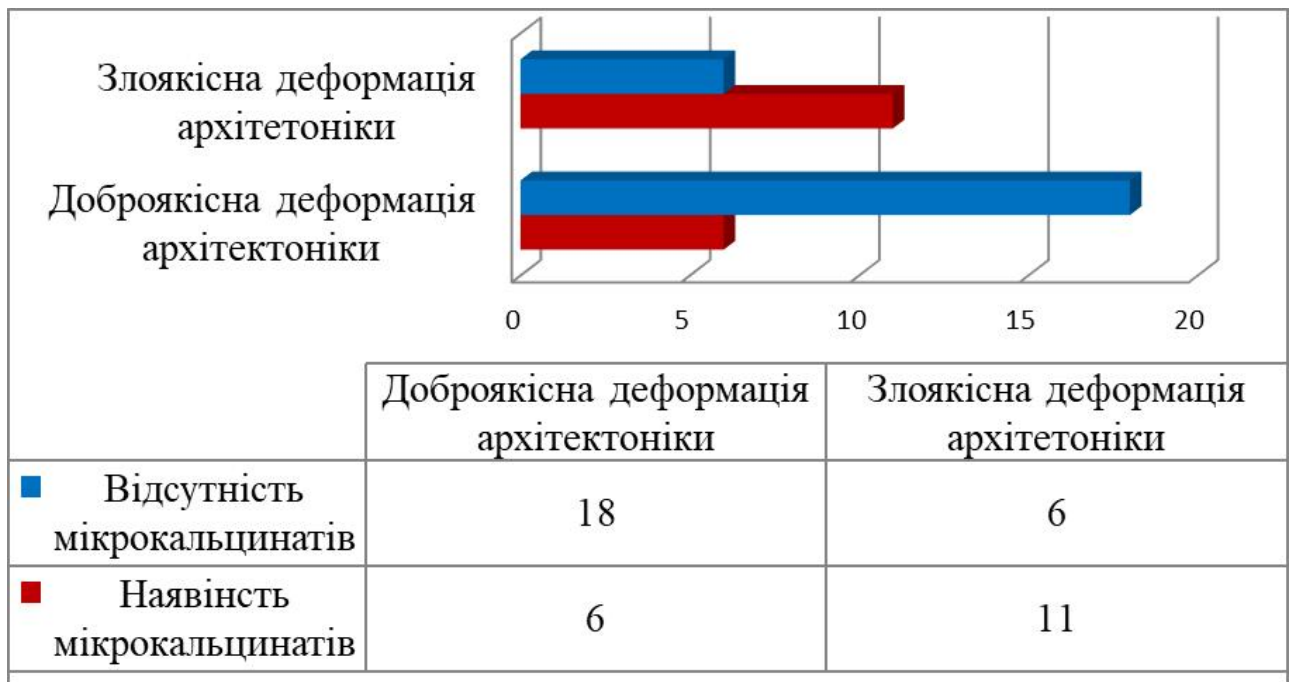
Таблиця 2.7.

Розподіл пацієнток відповідно до щільності грудних залоз

Щільність грудних залоз		Асиметрії ГЗ, №201(100,00%)	Деформації архітекτονіки ГЗ, №41 (100,00%)	Всього, №242 (100%)
Не щільні	A	0 (0,00%)	2 (4,88%)	82 (33,88%)
	B	69 (34,33%)	11 (26,82%)	
Щільні	C	128 (63,68%)	23 (56,10%)	160 (66,12%)
	D	4 (1,99%)	5 (12,20%)	

Оскільки Мк є одним з проявів РГЗ, відповідно до завдань дослідження, нами було зареєстровано наявність чи відсутність Мк, що асоційовані з ДА ГЗ

для подальшого розрахунку впливу цього фактору на присутність РГЗ, що наведено в діаграмі 2.3 [125-127].



Діаграма 2.3. Розподіл пацієток відповідно до наявності чи відсутності Мк у доброякісних та злоякісних ДА ГЗ.

Більшість злоякісних змін на тлі ДА ГЗ були виявлені в асоціації з Мк 64,70% (11). У 35,30% (6) випадках РГЗ ми верифікували без наявності Мк в структурі ДА ГЗ.

2.3 Радіологічні методи обстеження пацієток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоніки

На першому етапі дослідження нами виконувалась ЦРМГ потім ЦТГЗ і пУЗД в ділянці попередньо рентгенологічно виявленої Ас ГЗ чи ДА ГЗ. Всім Ас ГЗ та ДА ГЗ була, окремо для кожного з методів, надана діагностична категорія АCR BI-RADS та мамографічно оцінена щільність ГЗ. Підозрілі Ас ГЗ та всі ДА ГЗ пройшли морфологічну верифікацію у 24,38% (59) випадках під ехографічним та рентгенологічним контролем або відкрити ексцизійну хірургічну біопсію.

За пацієнтками з доброякісними та вірогідно доброякісними Ас ГЗ у 75,62% (183) випадках проведено динамічне спостереження не менше 24 місяців, що при позитивній або стабільній динаміці вказувало на їх доброякісну природу [7].

2.3.1. Цифрова рентгенівська мамографія

ЦРМГ проводилась на цифровій системі Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ Hologic, США (рис 2.5).



1. С-арка з рентгенівською трубкою

2. Компресійна пластина

3. Підтримуюча платформа з детектором

4. Мамографічна стійка

Рис.2.5. Цифрова мамографічна система Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ Hologic, США

Всім 242 пацієнткам була виконана білатеральна ЦРМГ у двох стандартних проекціях – СС та MLO.

При дослідженні ГЗ розміщувались на підтримуючу мамографічну платформу з детектором. Потім проводилась дозоване стискання ГЗ за допомогою компресійної пластини із силою 80-110 Ньютонів, в залежності від

розміру та структури ГЗ. Після чого робився знімок стиснутої ГЗ. Спочатку проводилось дослідження правої ГЗ у прямій проекції, потім лівої ГЗ у прямій проекції, потім під кутом 45° в косих проекціях.

Після цього рентгенологічне зображення відправлялося на спеціалізовану робочу станцію лікаря радіолога та оцінювалось на двох моніторах фірми BARCO з роздільною здатністю матриці 5 мегапікселей (рис.2.6.).

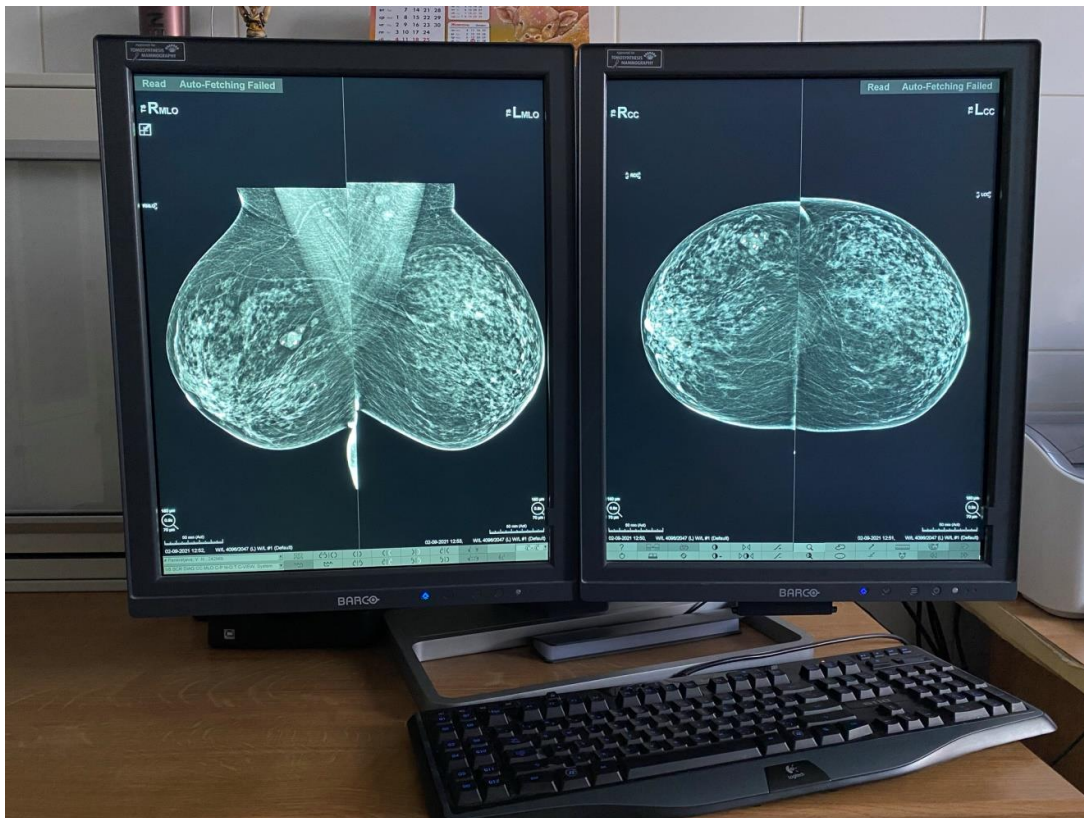


Рис.2.6. Спеціалізовані монітори фірми BARCO з роздільною здатністю матриці 5 мегапікселей для оцінки мамографічних зображень.

Перегляд та аналіз стандартних мамограм здійснювали за послідовним алгоритмом. Спочатку оцінювали зображення в оригінальному розмірі, надалі збільшене в 2 рази послідовно по квадрантам (верхньолатеральний, верхньомедіальний, нижньомедіальний, нижньолатеральний) і на завершення в режимі інверсії.

Критерії правильної укладки ГЗ для прямих проекцій були наступні: вся паренхіма грудної залози на мамограмі, медіальний край залози добре

візуалізується, сосок виведений на контур, сосок визначається по середині грудної залози, позадусоскова лінія (ПСЛ) в межах 1 см відносно ПСЛ у косій проекції, візуалізація межі залозистого трикутника у латеральних квадрантах. Критерії правильної укладки ГЗ для косих проекцій були наступні: вся паренхіма грудної залози на мамограмі, тінь великого грудного м'яза доходить до рівня соска, сосок виведений на контур, візуалізація субмамарної складки, ПСЛ в межах 1 см відносно ПСЛ у прямій проекції.

Променеве навантаження розраховувалося за стандартними показниками і складало по 0,1 мЗв для кожної з проекцій, всього 0,4мЗв при проведенні одної ЦРМГ у двох стандартних проекціях з обох сторін.

2.3.2. Цифровий томосинтез грудних залоз

ЦТГЗ проводився на тій же, цифровій мамографічній системі Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ Hologic, США, що і ЦРМГ в режимі «COMBO», що забезпечував отримання як стандартних мамографічних, так і пошарових зображень з подальшим перетворенням їх у серію якісних томограм для проведення об'ємного аналізу ГЗ, без необхідності проведення додаткової компресії ГЗ.

В режимі томосинтезу С-арка рухається по дузі відносно цифрового детектора від $-7,50^\circ$ до $+7,50^\circ$ та виконує серію експозицій під час компресії ГЗ з товщиною зрізу пошарових зображень в 1 мм.

Для вивчення та аналізу зображень окрім стандартних інструментів перегляду, що застосовується для ЦРМГ, нами також використовувався режим "прокручування" томосинтезованих зрізів, які налічували від 42 до 85 сканів на кожну з чотирьох проекцій, в залежності, від товщини стиснутої ГЗ. Тобто, при кожному ЦТГЗ дослідженні лікар радіолог оцінював в середньому по 168 – 340 томосинтезованих зображень ГЗ (рис. 2.7.) .

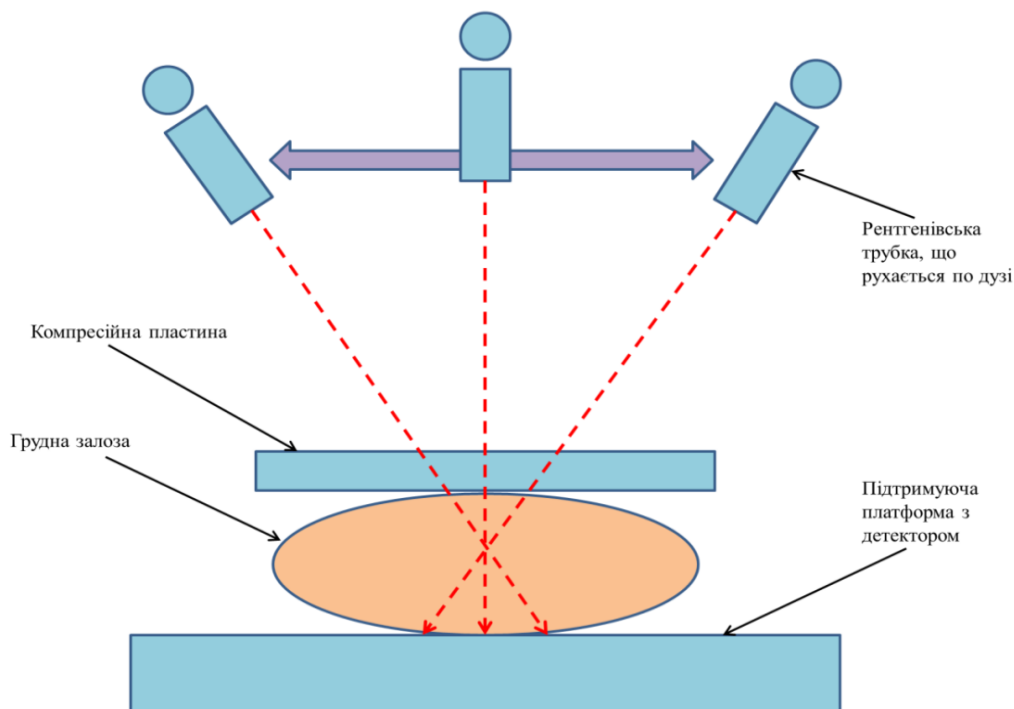


Рис.2.7. Схематичне зображення ЦТГЗ.

Критерії правильної укладки ГЗ в прямих та косих проекціях співпадають з ЦРМГ критеріями, що були наведені вище.

Променеве навантаження розраховувалося за стандартними показниками і складало по 0,1 мЗв для кожної серії низькодозових зображень в одній проекції, всього 0,4мЗв при проведенні одного ЦТГЗ у двох стандартних проекціях з обох сторін.

2.3.3. Прицільне ультразвукове дослідження грудних залоз

Після того, як на стандартній ЦРМГ або/та на ЦТГЗ виявлена Ас ГЗ чи ДА ГЗ, на ультразвуковому апараті Toshiba Aplio XG або Toshiba Viamo (рис. 2.8.) лінійним датчиком в 9Мгц в В-режимі, в режимі ЕДК та КДК, всім 242 пацієнткам проводилось прицільне ретельне сонографічне сканування ділянки інтересу в якій попередньо рентгенологічно була виявлена знахідка.



Рис.2.8. Ультразвукові діагностичні системи Toshiba Aplio XG та Toshiba Viamo

2.4. Методики морфологічної верифікації асиметрій грудних залоз та деформацій їх архітекtonіки

Після виявлення підозрілої Ас ГЗ або ДА ГЗ, була проведена їх морфологічна верифікація. У нашому дослідженні було три основних методи взяття тканини для подальшого проведення гістологічного дослідження матеріалу: ЧАТБ під ехографічним контролем, стереотаксична ЧАТБ під рентенологічним контролем та відкрита хірургічна ексцизійна біопсія.

2.4.1. Черезшкірна автоматична трепан-біопсія під ехографічним контролем

Враховуючи високу доступність, коротку тривалість процедури та нижчу собівартість, ЧАТБ під ехографічним контролем стала методом вибору, у нашому дослідженні, при біопсії підозрілих знахідок на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ.

Більшість 67,80% (40) ЧАТБ проводилась під безпосереднім ехографічним контролем автоматичним трепан-пістолетом BARD Magnum

голкою 14G, в асептичних умовах, за попереднього визначення індивідуальної біологічної чутливості до анестетика (2% лідокаїн). Під час біопсії ми брали 4-6 стовпчиків тканини для подальшого патогістологічного дослідження та, при необхідності, імуногістохімічного дослідження.

По завершенню процедури на місце пункції накладався охолоджуючий компрес на 10 хвилин, після чого асептична наліпка (рис 2.9).

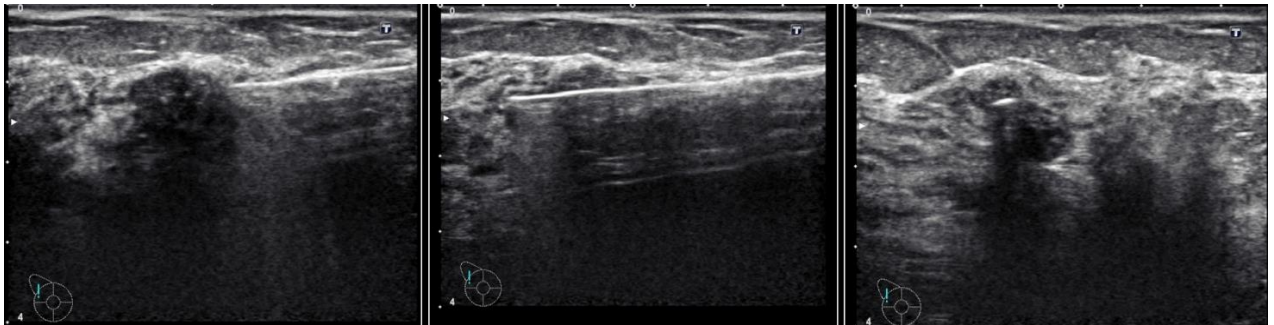


Рис.2.9. Пацієнтка А.С. ID: 214432. Ехографічні зображення процедури трепан-біопсії знахідки у правій грудній залозі, що корелює з локальною асиметрією на мамографічному дослідженні. (А) Безпосередньо перед “пострілом” гіперехогенна голка 14G локалізована поруч з підозрілою гіпоехогенною знахідкою. (Б) Поздовжній зріз гіперехогенної голки після “пострілу”, що пройшла крізь підозрілу знахідку. (В) Поперечний зріз голки в ортогональній проекції для перевірки правильності місця взяття матеріалу.

2.4.2. Стереотаксична черезцикірна трепан-біопсія під рентгенологічним контролем

При відсутності чіткої кореляції між рентгенологічно виявленою підозрілою Ас ГЗ чи ДА ГЗ, на спеціальному стереотаксичному столі Hologic MultiCare Platinum, у 16,95% (10) випадках проводилась стереотаксична ЧАТБ під рентгенологічним контролем.

Пункцію ГЗ виконували під місцевою анестезією (2% лідокаїн) із застосуванням пристрою Bard Magnum для автоматичної трепан-біопсії голкою 14G. Під час біопсії ми брали 4-6 стовпчиків тканини для подальшого

патогістологічного та, при необхідності, імуногістохімічного дослідження. По завершенню процедури на місце пункції накладався охолоджуючий компрес на 15 хвилин, після чого асептична наліпка (рис 2.10).

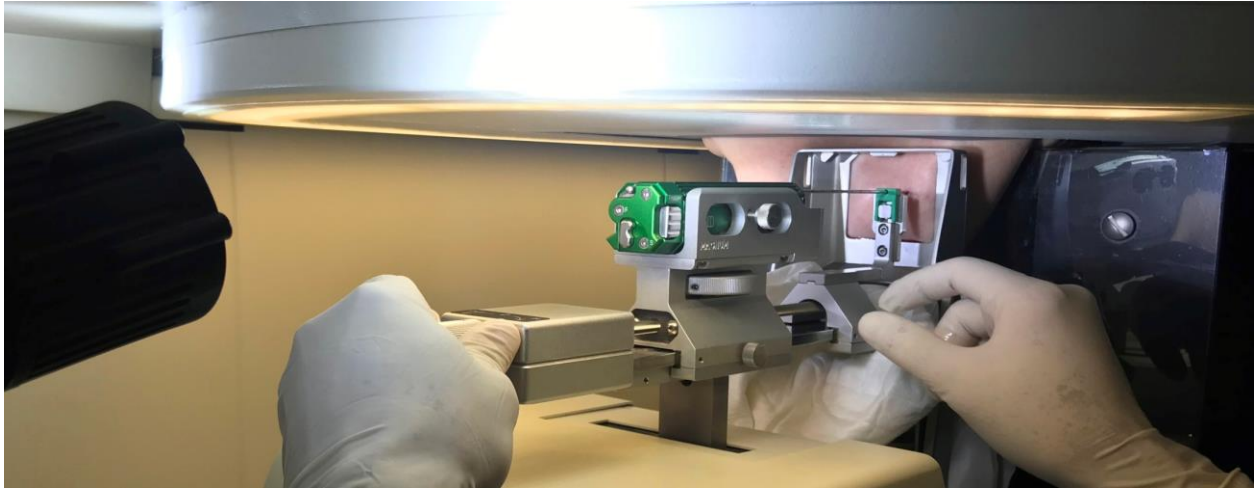


Рис.2.10. Пацієнтка Ч.Л. ID: 305524. Рентгенологічно керована (стереотаксична) черезшкірна автоматична трепан-біопсія голкою 14G. Пацієнтка лежить долілиць на спеціальному стереотаксичному столі Hologic MultiCare Platinum, над біопсійним полем, грудні залози під силою тяжіння звисають донизу через спеціальний отвір (жінка не бачить процедури, що зменшує її психоемоційне напруження). Після проведення місцевої анестезії, ми направляємо голку по координатам, що були отримані на основі спеціально отриманих мамографічних знімків.

2.4.3. Відкрита хірургічна ексцизійна біопсія

При відсутності технічної можливості проведення ЧАТБ під ехографічним чи рентгенологічним контролем або при дискордантності первинної ЧАТБ, у 15,25% (9) випадках проводилась відкрита хірургічна ексцизійна біопсія підозрілих Ас ГЗ та ДА ГЗ з інтраопераційним експрес-гістологічним дослідженням видаленого матеріалу.

Перед проведенням хірургічної біопсії, попередньо, проводилась розмітка зони інтересу за допомогою спеціальних дротових провідників на стереотаксичному столі Hologic MultiCare Platinum, а після видалення

підозрілої ділянки з провідником, виконувався рентген-контроль видаленого матеріалу. Передопераційна локалізація зони інтересу забезпечує швидке та точне оперативне втручання із мінімальною травматизацією та найменшими втратами здорової тканини (рис.2.11).

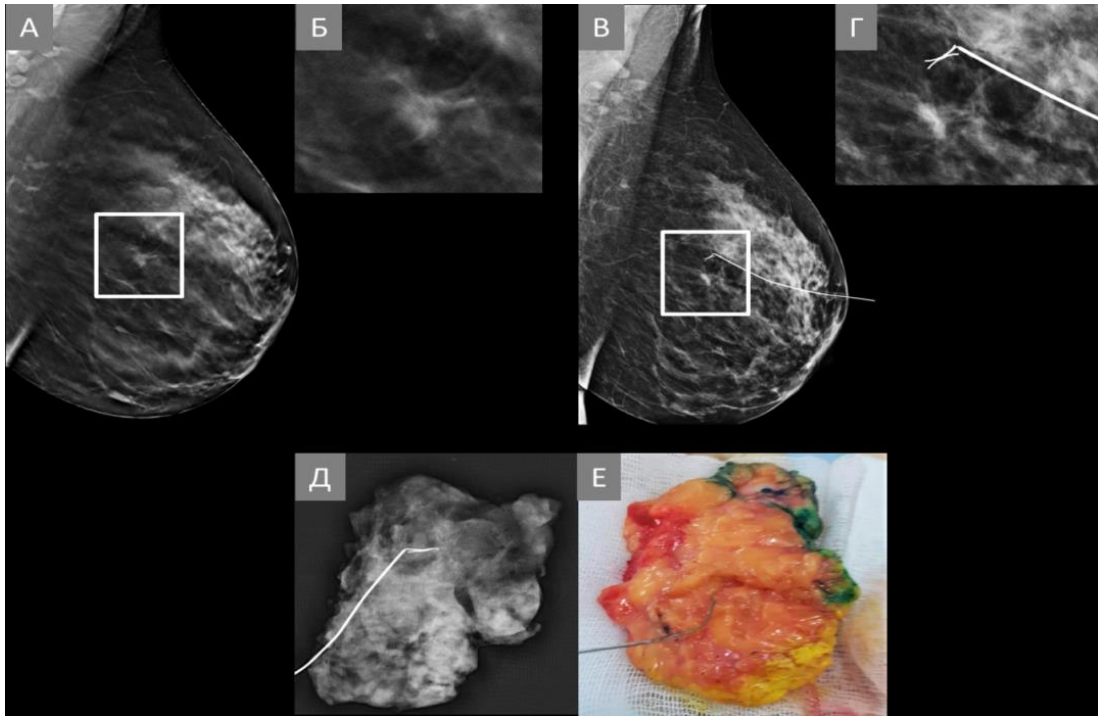


Рис.2.11. Пацієнтка Ч.Т. ID: 41261. Передопераційна розмітка дротовим провідником підозрілої деформації архітекtonіки лівої грудної залози з послідуною відкритою ексцизійною біопсією, рентген-контролем видаленого матеріалу та експрес-гістологічним дослідженням. (А) Показовий томосинтезований скан у лівій косій медіолатеральній проекції (LMLO), на якому визначається ділянка підозрілої деформації архітекtonіки (білий прямокутник). (Б) Збільшене томомисинтезоване зображення підозрілої деформації архітекtonіки. (В) Стандартна цифрова рентгенівська мамографія в лівій косій медіолатеральній проекції лівої грудної залози (LMLO), на якій визначається ділянка підозрілої деформації архітекtonіки, розмічена рентген-контрастним дротовим провідником (білий прямокутник). (Г) Збільшене зображення деформації архітекtonіки, що розмічена рентген-контрастним дротовим провідником. (Д) Рентгенологічне зображення видаленого матеріалу

із наявністю в структурі дротового провідника в зоні мамографічного інтересу. (Е) Фотографія видаленого матеріалу видаленого під час відкритої хірургічної ексцизійної біопсії із дротовим провідником в структурі, яка після рентген-контролю направляється на експрес-гістологічне дослідження.

Результат патоморфологічного дослідження сектора грудної залози з деформацією архітекtonіки: звичайна (неатипова) протокова гіперплазія. Фіброзно-кістозна хвороба.

2.5. Методи та методики статистичного аналізу

Збір та обробка статистичних даних здійснювались у відповідності до вимог Державних стандартів України та міжнародних стандартів (ISO) за модулем «Основні поняття біологічної статистики. Збирання даних» та модулем «Використання різних видів аналізу при проведенні досліджень»: ДСТУ ISO 3494:2007 Статистичне опрацювання даних.

В роботі встановлений граничний рівень $\alpha = 5\%$ – прийнятної частоти помилок або рівень значущості I – ймовірності відхилення нульової гіпотези з огляду на її істинність (допустимо мати 5% ймовірність неправильного відхилення істинної нульової гіпотези). Тобто розрахункове значення p -value порівнювалося із стандартизованим рівнем $\alpha = 5\%$ та, якщо p -value $\leq 0,05$, нульова гіпотеза відхилялася.

З метою визначення достатнього розміру вибірки частота помилки типу II апріорно задана на рівні $\beta=0,2$ або потужність потужність тестів $(1 - \beta) = 0,8$. [128].

Для розрахунку об'єму вибірки пацієнток за основу приймалися критичні апріорні прогностичні значення $AUC = 0,8$ (асиметрії/ деформації) та більш консервативне значення $AUC = 0,7$ для загальної вибірки. Ці значення відображають прогностичну здатність ROC аналізу згідно з традиційною академічною системою оцінювання тестів за Area Under Curve (критерій AUC) (табл.2.8) [129].

Таблиця 2.8.

Прогностичну здатність ROC аналізу згідно з традиційною академічною системою оцінювання тестів за Area Under Curve

0.90 – 1	відмінно (A)
0.80 – 0.90	дуже добре (B)
0.70 – 0.80	добре (C)
0.60 – 0.70	середньо (D)
0.50 – 0.60	погано (F)

Результати розрахунків достатнього об'єму вибірок для дослідження Ас, ДА та об'єму загальної вибірки наведені нижче в табл. 2.9, 2.10 та 2.11 відповідно (перше число – очікувані позитивні випадки, друге – негативні).

Таблиця 2.9.

Характеристики вибірки з асиметріями грудних залоз

		Type I Error - Alpha			
		0.20	0.10	0.05	0.01
Type II Error - Beta	0.20	5 + 105	6 + 126	8 + 168	11 + 231
	0.10	6 + 126	8 + 168	10 + 210	14 + 294
	0.05	8 + 168	10 + 210	12 + 252	17 + 357
	0.01	12 + 252	14 + 294	17 + 357	22 + 462

Таблиця 2.10.

Характеристики вибірки з деформаціями архітектоніки грудних залоз

		Type I Error - Alpha			
		0.20	0.10	0.05	0.01
Type II Error - Beta	0.20	7 + 10	9 + 13	11 + 16	17 + 24
	0.10	9 + 13	12 + 17	15 + 21	21 + 30
	0.05	11 + 16	14 + 20	17 + 24	24 + 34
	0.01	16 + 23	20 + 28	24 + 34	32 + 45

Таблиця 2.11.

Характеристики загальної вибірки з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

		Type I Error - Alpha			
		0.20	0.10	0.05	0.01
Type II Error - Beta	0.20	11 + 92	15 + 125	19 + 158	28 + 233
	0.10	16 + 133	20 + 166	25 + 208	35 + 291
	0.05	20 + 166	26 + 216	31 + 258	42 + 349
	0.01	31 + 258	37 + 308	43 + 357	56 + 465

Таким чином, розрахунки апостеріорних нижніх границь об'ємів вибірок, що здатні забезпечити відповідну потужність статистичного ROC аналізу показують, що вибірки слід сформувавши за правилами, що наведені у таблиці 2.12.

Таблиця 2.12.

Розрахунки апостеріорних нижніх границь об'ємів вибірок

	Критична кількість позитивних спостережень	Критична кількість негативних спостережень	Загалом критичний об'єм вибірки
Асиметрії	8	168	176
Деформації архітекtonіки	11	16	27
Загальна вибірка	19	158	177
Загалом	19	184	203

Під час написання роботи, формування груп, що досліджуються, здійснювалося частково ретроспективно за даними медичної документації, а частково проспективно впродовж навчання в аспірантурі.

Загальна вибірка з 242 пацієнток формувалася нерандомізованим чином відповідно до мети та завдань дослідження та включала 201 жінку з Ас ГЗ та 41

жінку з ДА ГЗ. Згідно з чим нами зібрані наступні первинні дані, що підлягали статистичній обробці:

- наявність Ас чи ДА;
- візуалізація Ас в одній чи в двох проєкціях;
- наявність чи відсутність Мк в ДА;
- вік;
- щільність ГЗ;
- сторона;
- квадрант;
- метод біопсії;
- категорія відповідно до шкали BI-RADS для ЦТГЗ;
- категорія відповідно до шкали BI-RADS для ЦРМГ;
- категорія відповідно до шкали BI-RADS для пУЗД;
- наявність чи відсутність РГЗ.

При підготовці масиву даних для подальшого дослідження, всі пацієнтки та їх характеристики занесені Microsoft Excel.

Статистичний ROC аналіз проводився за допомогою СПЗ MedCalc® Version 20 – 64 bit, Windows Vista/7/8/10 (MedCalc Software Ltd Copyright © 1993-2021 <https://www.medcalc.org>), а всі інші статистичні дослідження виконувалися за допомогою СПЗ Statistica 10 (10.0.1011.0, Windows NT 6.2, Build 920) фірми StatSoft <https://www.tibco.com/products/data-science>.

В додатку Б представлені звіти щодо аналізу даних за допомогою вказаних вище спеціалізованих програмних систем статистичного аналізу даних без жодних видозмін у вигляді протоколів СПЗ, що забезпечує прозорість та неупередженість статистичних обчислень.

З метою аналізу 2x2 таблиць спряженості частот в незалежних вибірках застосовувався метод Chi-квадрата Пірсона та точний метод Фішера, де це було необхідно. Для таблиць спряженості більшої розмірності – Yx2 використовувався метод Chi-квадрата Пірсона з поправкою Йейтса. Наводиться

також тест Chi -квадрат ML, який перевіряє ту саму гіпотезу, що і статистика Chi-квадрата Пірсона, однак його обчислення базується на теорії максимізації функції правдоподібності.

Для дослідження наявності статистично значущої різниці між кількісними показниками (вік та AUC) використовувався критерій Mann–Whitney U test [130].

При цьому для обґрунтування застосування непараметричного Mann–Whitney тесту здійснена перевірка гіпотези узгодженості розподілу віку пацієнок з нормальним в досліджуваних групах за допомогою тесту Shapiro–Wilk [131], який визначений ДСТУ у якості стандартизованого тесту узгодженості з нормальним законом розподілу ймовірностей.

Для оцінки діагностичного тесту для ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД використаний також метод ROC-кривих для оцінювання прогностичної здатності діагностики. За відомим емпіричним правилом, що попередньо описано, чим вище був показник AUC у нашому дослідженні, тим кращі мали бути очікування щодо виявлення РГЗ цим методом. При цьому, як відомо, значення $AUC = 0,5$ асоціюється з простим експериментом по підкиданню симетричної ідеальної монети, тобто звичайним відгадуванням.

Для тестування гіпотези щодо наявності статистично значущої різниці між AUC відповідного методу та $AUC = 0,5$, а також для порівняння показників AUC різних методів також застосований Mann–Whitney критерій [132].

Оцінка ефективності методу – чутливість, специфічність, точність, а також PPV та NPV ми розраховували за відомими формулами.

Дослідження діагностичних методів відбувалося окремо на 3 вибірках: Ас ГЗ, ДА ГЗ та загальна вибірка. Оцінка здійснювалась за шкалою BI-RADS категоріями від 1 до 5, що є за визначенням кількісним показником оцінювання ймовірності РГЗ. При цьому, зазвичай, рішення щодо віднесення певного спостереження до підозрілого на РГЗ приймалося, якщо кількість балів більше або дорівнювало 3 (діагностична категорія BI-RADS-3), що апріорно вважалося точкою відсічення.

Проте, у випадку наявності кількісного предиктору, для оцінки ризику РГЗ автоматизовані ROC розрахунки в статистичній ІТ системі неявно передбачають, що вибір точки відсічення здійснюється так, щоб досягти максимально можливої ефективності діагностичного методу (максимізувати чутливість з найменшими втратами специфічності методу). Тобто вибір точки відсічення був апостеріорним.

В роботі використовувався як апріорний метод дослідження клінічних діагностичних рішень, так і апостеріорний:

- апріорний метод використовувався для дослідження окремих методів, які фактично застосовувалися для клінічних діагностичних рішень на трьох згаданих вище вибірках пацієнтів;
- апостеріорний метод використовувався для аналізу можливостей застосування комплексних методів діагностики, їх прогностичних діагностичних характеристик, яких потенційно можливо буде досягти у разі застосування таких методів в клінічній практиці.

При цьому для коректного відображення в автоматизованому ROC – аналізі апріорного вибору точки відсічення 2 випадки Ас, які мали найбільш високу невизначеність щодо наявності РГЗ, були відображені з хибно-негативною інтерпретацією. В обох випадках всі три методи не вказали на підозрілу на РГЗ патологію та оцінили зміни в ГЗ, як вірогідно доброякісні, діагностичною категорією BI-RADS-3. В одному з випадків знахідка пальпувалася, тому, враховуючи клінічну картину, була проведена морфологічна верифікація та підтверджений РГЗ. У другому ж випадку пацієнтка до нас повернулася через 9 місяців з Ас, що розвивається, та після біопсії був також гістологічно підтверджений РГЗ. Обидва ці випадки нами віднесені до хибно-негативних результатів відносно всіх трьох методів променевої діагностики.

В тому числі апостеріорні комплексні методи діагностування досліджувалися на тих самих вибірках пацієнтів з фактичними оцінками для описаних вище 2 випадків за шкалою BI-RADS. Для комплексних

(багатоваріантних) методів діагностування запропонована спеціально сконструйована функція бальної оцінки ймовірності знахідки, що наведена у розділі 5.

Висновки до розділу 2

1. У розділі дані характеристики загальній вибірці пацієнток та окремим групам жінок з Ас ГЗ та ДА.

2. Представлено та охарактеризовано діагностичні методи дослідження (ЦТГЗ, ЦРМГ, пУЗД), що використовувалися у нашій роботі.

3. Наведено та описано інструменти статистичної обробки даних, методики статистичного аналізу вибірки, що досліджується та охарактеризовано описову статистику отриманих результатів.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях

1. Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;2: 40-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2018_2_8.
2. Gurando AV, Babkina TM, Dykan IM, Kozarenko TM , Gurando VR , Telniy VV. Digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in breast cancer detection associated with four asymmetry types. Wiad Lek. 2021;74(4):842-848. DOI: 10.36740/WLek202104106.
3. Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV, Pominchuk DV. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: a comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. Wiad lek. 2021;74(7):1674-1679. Pmid: 34459770. Doi: 10.36740/wlek202107121.

РОЗДІЛ 3. МУЛЬТИМОДАЛЬНА ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА АСИМЕТРИЙ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ

Ас ГЗ – це мамографічні знахідки, що представляють собою одностороннє розташування рентгенологічно щільної тканини, яка не підпадає під характеристику утворення [7].

Виконуючи завдання нашої наукової роботи, комплексно за допомогою ЦТГЗ, РМГ та пУЗД обстежено 201 (100%) пацієнтку з чотирма видами Ас ГЗ та оцінено згідно атласу BI-RADS, окремо для кожного з інструментальних діагностичних методів. Нами було проведено 18 (8,96%) пацієнткам ЧАТБ та виявлено 9 (4,48%) РГЗ. А також, перевірено гіпотези впливу віку, локалізації, проєкції та щільності ГЗ на наявність РГЗ на тлі Ас ГЗ.

3.1 Мультимодальна променева діагностика однопроєкційних асиметрій грудних залоз

Нами було виявлено один (1,27%) РГЗ за даними біопсії трьох (3,80%) пацієток серед 79 (100%) з однопроєкційними Ас ГЗ в результаті комплексного мультимодального променевого обстеження (рис.3.1).

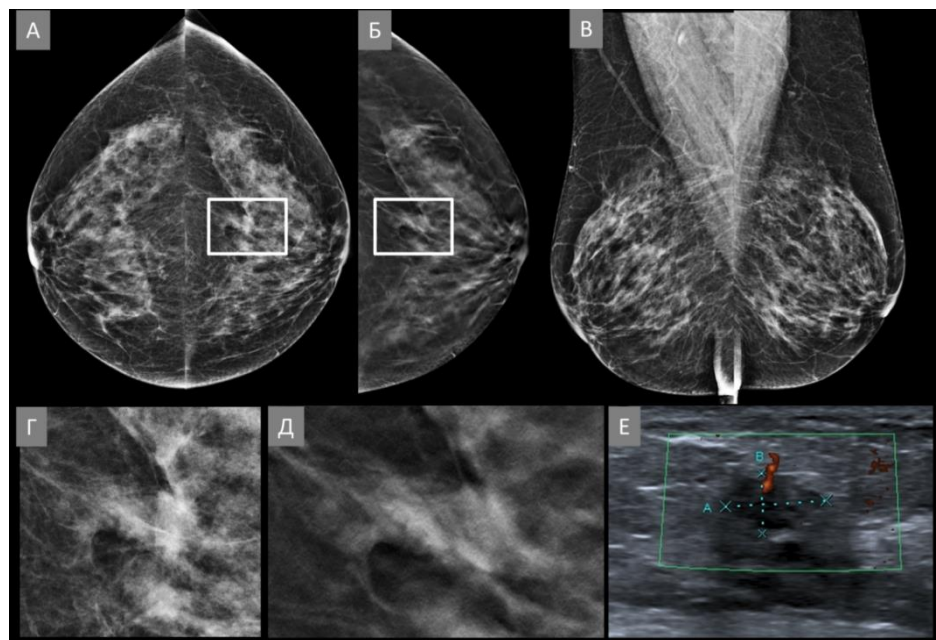


Рис.3.1. Пацієнтка id:55968. Однопроєкційна (LCC) зляквісна асиметрія у лівій грудній залозі (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проєкціях (СС), асиметрія візуалізується на рівні латеральних

квадрантів у лівій грудній залозі, ближче до центрального відділу (білий прямокутник) (Б) Показовий томосинтезований скан у лівій прямій краніокаудальній проекції (RCC) асиметрія візуалізується на рівні латеральних квадрантів, ближче до центрального відділу (білий прямокутник) (В) Білатеральна стандартна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (MLO), асиметрія не візуалізується (Г) Зображення асиметрії на стандартній цифровій рентгенівській мамографії зі збільшенням (Д) Зображення асиметрії на цифровому томосинтезі грудних залоз зі збільшенням (Е) ехографічне зображення зони мамографічного інтересу, на якому візуалізується гіпоехогенне утворення неправильної форми з нечіткими контурами, з наявним локусом кровотоку при енергетичному доплерівському картуванні. Після проведення трепан-біопсії під ехо-контролем гістологічно верифікований неінвазивний протоковий рак (DCIS).

У інших пацієнок цієї групи 96,20% (76) проводилось динамічне спостереження за Ас ГЗ не менше 24-ох місяців. Істотних змін, серед однопроекційних Ас ГЗ, впродовж періоду спостереження не виявлено.

Оскільки, всі дослідження у нашій роботі були діагностичними, у жодному з випадків не оцінювалась категорія BI-RADS-0. Гістологічно верифіковані РГЗ, оцінені BI-RADS-6, не підпадали під критерії включення в дослідження, тому оцінювання результатів проводилось в межах діагностичних категорій BI-RADS-1 – BI-RADS-5.

Застосування пацієнткам методів ЦТГЗ та пУЗД дали нам змогу уникнути 8 (10,12%) непотрібних біопсій доброякісних Ас ГЗ, понизивши категорію BI-RADS-4 до BI-RADS-3 в 5 (6,33%) випадках та до BI-RADS-2 в 3 (3,80%) випадках. При ЦПМГ категорії BI-RADS-3, проведення ЦТГЗ дало нам змогу уникнути у 53,16% (42) додаткових короткоінтервальних досліджень, понизивши категорію до BI-RADS-1, 2. Загалом, після проведення ЦТГЗ три (3,80%) пацієнтки були оцінені категорією BI-RADS-4, в одному з яких ми виявили РГЗ.

Після проведення ЦРМГ та ЦТГЗ кожна однопроекційна Ас ГЗ була дообстежена за допомогою пУЗД. Сонографічно, у більшості пацієток – 92,40% (73), в зоні інтересу візуалізувалась ехографічно не змінена гіперехогенна фіброгландулярна тканина, що оцінювалась категорією BI-RADS-1. Ще в чотирьох (5,06%) випадках були ехографічно доброякісні знахідки BI-RADS-2, в одному (1,27%) випадку вірогідно доброякісна патологія BI-RADS-3, та у єдиному випадку (1,27%), Ас ГЗ була виставлена категорія US BI-RADS-5 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Оцінка однопроекційних асиметрій відповідно до шкали BI-RADS
для кожного з трьох діагностичних методів**

Категорія BI-RADS (однопроекційна асиметрія)	1	2	3	4	5	Всього
Цифрова рентгенівська мамографія	0 (0,00%)	21 (26,58%)	49 (62,03%)	9 (11,39%)	0 (0,00%)	79 (100,00%)
Цифровий томосинтез грудних залоз	9 (11,2%)	55 (71,3%)	12 (13,8)	3 (3,7%)	0 (0,00%)	79 (100,00%)
Прицільне ультразвукове дослідження	73 (92,5%)	4 (5,0%)	1 (1,25%)	0 (0,0%)	1 (1,25%)	79 (100,00%)

3.2 Мультимодальна променева діагностика локальних асиметрій грудних залоз

Локальні Ас – це Ас ГЗ, що визначаються у двох проекціях, але не підпадають під характеристику об’ємного утворення та займають площу менше одного квадранту ГЗ (рис.3.2) [7].

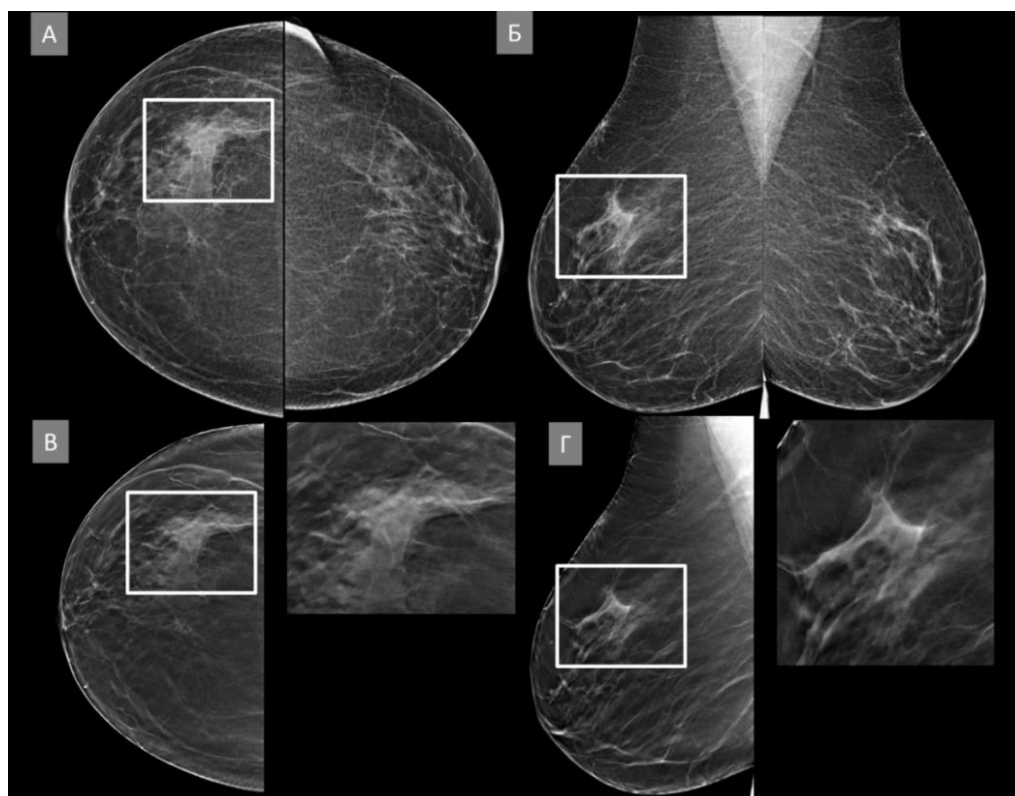


Рис. 3.2. Пацієнтка id:56671. Доброякісна локальна асиметрія у правій грудній залозі. (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проєкціях (CC), асиметрія візуалізується на рівні латеральних квадрантів у правій грудній залозі (білий прямокутник) (Б) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проєкціях (MLO), асиметрія візуалізується на рівні верхніх квадрантів правої грудної залози (білий прямокутник) (В) Показовий томосинтезований скан у правій прямій краніокаудальній проєкції (RCC) та зображення зони інтересу (білий прямокутник) зі збільшенням, що демонструє суперпозицію елементів не зміненої фіброгландулярної тканини (Г) Показовий томосинтезований скан у правій косій медіолатеральній проєкції (RMLO) та зображення зони інтересу (білий прямокутник) зі збільшенням, що демонструє суперпозицію елементів не зміненої фіброгландулярної тканини.

У 83 (100%) пацієток нами виявлено локальні Ас ГЗ, які стали базовим типом двохпроєкційних Ас ГЗ для нашого дослідження. Серед них проведено 15 (18,07%) біопсій та виявлено 8 (9,64%) РГЗ (рис.3.3)

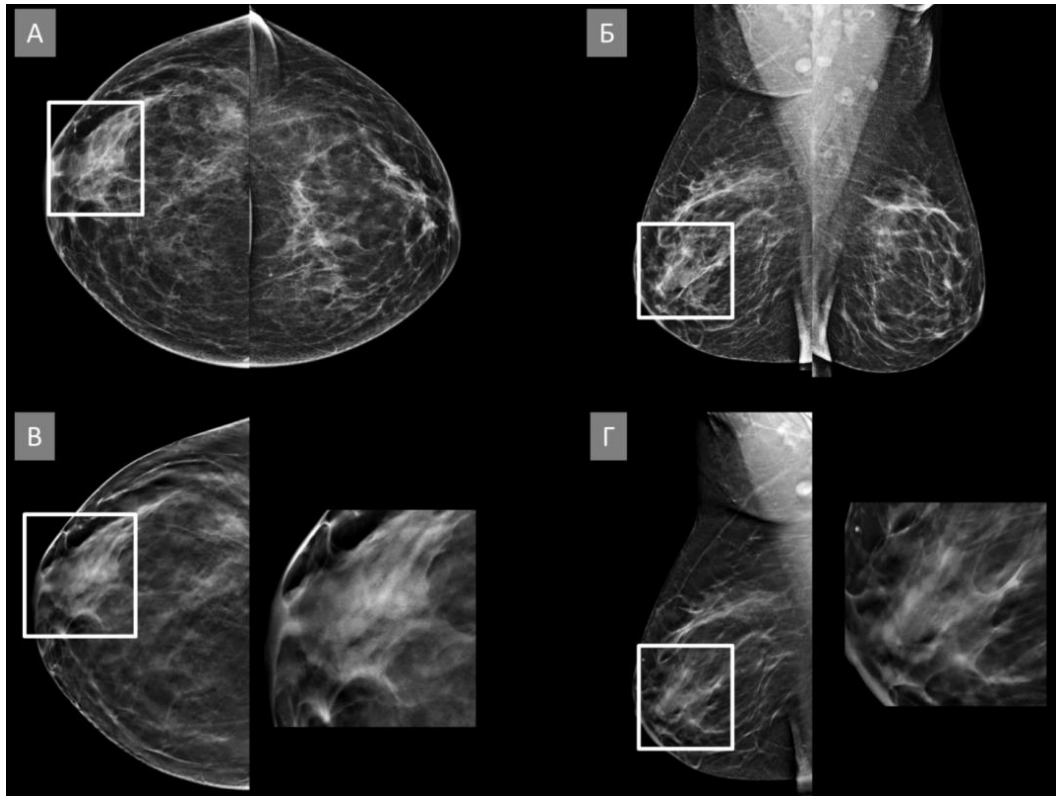


Рис. 3.3. Пацієнтка id: 46778. Злоякісна локальна асиметрія. (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проєкціях (CC), локальна асиметрія візуалізується в передній третині на рівні латеральних квадрантів правої грудної залози (білий прямокутник). (Б) Білатеральна стандартна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проєкціях (MLO), локальна асиметрія візуалізується на рівні верхніх квадрантів правої грудної залози (білий прямокутник). (Г, Д) Показові томосинтезовані скани у правій прямій краніокаудальній проєкції (RCC), правій косій медіолатеральній проєкції (RMLO) та збільшені зображення на яких в зоні асиметрії (білий прямокутник) у передній третині верхньолатерального квадранту візуалізується підозріле утворення неправильної форми з нечіткими контурами. Патоморфологічний висновок: Низькодиференційована (G3) інвазивна неспецифікованого типу карцинома грудної залози (код ICD-O – 8500/3)

Проведено ЦТГЗ у поєднанні з пУЗД дало нам змогу уникнути проведення біопсій доброякісних локальних Ас у 5 (6,02%) пацієнток, понизивши

категорію ЦРМГ з BI-RADS-4 до BI-RADS-3 у 4-ох (4,82%) випадках, до BI-RADS-2 в 1-ому випадку та не проводити додаткові короткоінтервальні ЦРМГ дослідження у 48,19% (40) випадках, понизивши категорію ЦРМГ з BI-RADS-3 до BI-RADS-2 (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

**Оцінка двохпроекційних асиметрій відповідно до шкали BI-RADS
для кожного з трьох діагностичних методів**

Категорія BI-RADS (двохпроекційні асиметрії)	1	2	3	4	5	Всього
Цифрова рентгенівська мамографія	0 (0,00%)	51 (41,80%)	57 (46,72%)	14 (11,48%)	0 (0,00%)	122 (100,00%)
Цифровий томосинтез грудних залоз	7 (5,74%)	86 (70,49%)	19 (15,57%)	7 (5,74%)	3 (2,46%)	122 (100,00%)
Прицільне ультразвукове дослідження	103 (84,43%)	5 (4,09%)	4 (3,28%)	9 (7,38%)	1 (0,82%)	122 (100,00%)

3.3 Мультимодальна променева діагностика глобальних асиметрій грудних залоз

Серед глобальних Ас ГЗ, у нашому дослідженні, не було виявлено жодного випадку РГЗ, у 100% (37) випадків були оцінені при ЦРМГ та ЦТГЗ категорією BI-RADS-2, за даними пУЗД в зонах локалізації глобальної Ас не виявлено жодних підозрілих змін. Через 24 місяці спостереження динаміка глобальних Ас була стабільною (рис 3.4).

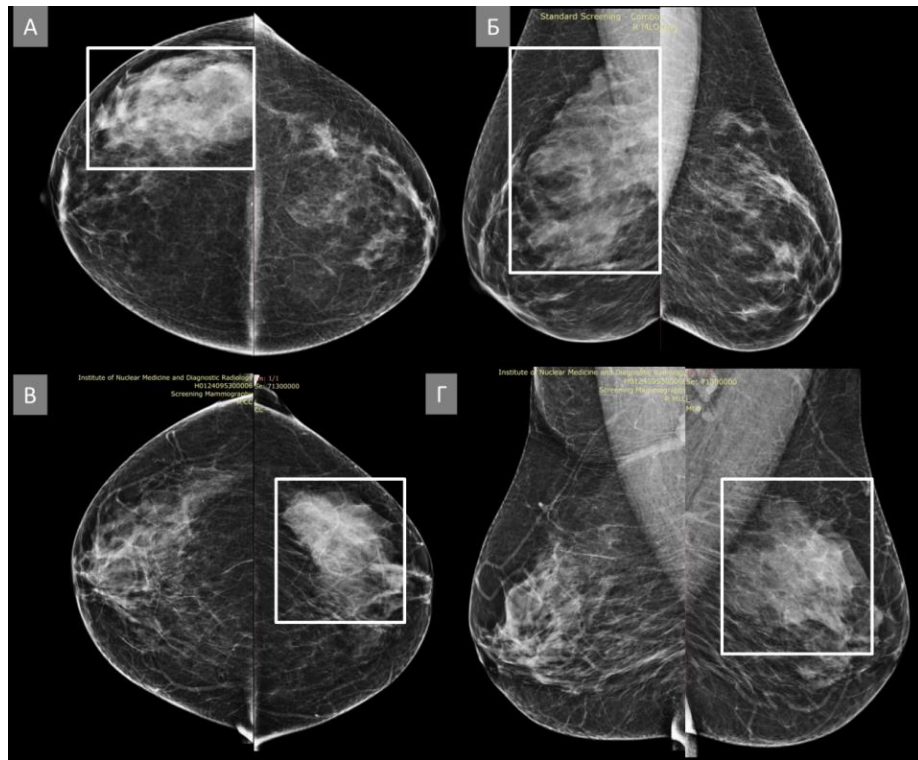


Рис. 3.4. Пацієнтки id:16474 (А,Б) та id:221804 (В,Г). Доброякісні глобальні асиметрії. (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (СС), глобальна асиметрія візуалізується на рівні латеральних квадрантів у правій грудній залозі (білий прямокутник). (Б) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (МЛО), глобальна асиметрія візуалізується на рівні верхніх квадрантів правої грудної залози (білий прямокутник). (В) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (СС), глобальна асиметрія візуалізується на рівні латеральних квадрантів у лівій грудній залозі (білий прямокутник). (Г) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (МЛО), глобальна асиметрія візуалізується на рівні верхніх квадрантів лівої грудної залози (білий прямокутник).

3.4 Мультимодальна променева діагностика асиметрій грудних залоз, що розвинулись

Ас ГЗ, що розвинулись – це локальні Ас ГЗ, які не визначалися на попередніх дослідженнях, або вони збільшилися в розмірах чи стали більш

помітними [7]. У нашому дослідженні, цей тип Ас був виявлений у двох пацієнок та віднесений до хибно-негативних результатів двохпроекційних Ас. Оскільки, Ас, що розвинулись, є завжди підозрілою знахідкою, в обох випадках ми їх оцінили категорією BI-RADS-4 та провели ЧАТБ. В першому випадку гістологічно верифіковано неінвазивний протоковий рак (рис. 3.5) та в другому – доброякісні зміни високого ризику (рис. 3.6).

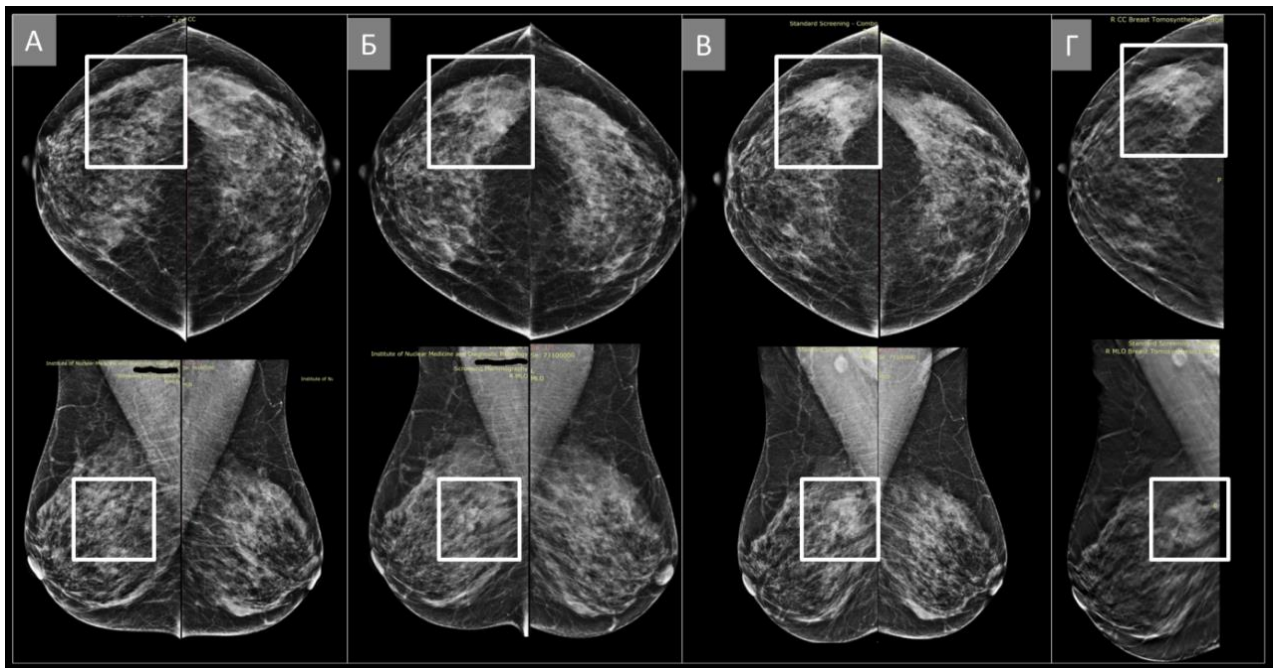


Рис. 3.5. Пацієнтка id:164710. Злоякісна асиметрія, що розвивається. (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (CC) та косих медіолатеральних проекціях (MLO), патології в зоні інтересу, у верхньолатеральному квадранті (білий прямокутник) патології не виявлено. (Б) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (CC) та косих медіолатеральних проекціях (MLO), через 3 роки від попередньої, виявлена асиметрія у верхньолатеральному квадранті у правій грудній залозі (білий прямокутник). (В) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (CC) та косих медіолатеральних проекціях (MLO) через 9 місяців від попередньої, асиметрія у верхньолатеральному квадранті у правій грудній залозі, збільшилась у розмірі та стала більш помітною (білий прямокутник). (Г)

Показові томосинтезовані скани у правій прямій краніокаудальній проекції (RCC) та правій косій медіолатеральній проекції (RMLO) на яких в зоні асиметрії (білий прямокутник) у верхньолатеральному квадранті візуалізується підозріле утворення неправильної форми з нечіткими контурами, яке попередньо впевнено не визначалося. Патоморфологічний висновок: протокова карцинома *in situ* (DCIS) з ядерною атипією важкого ступеня (ICD-O код 8500/2).

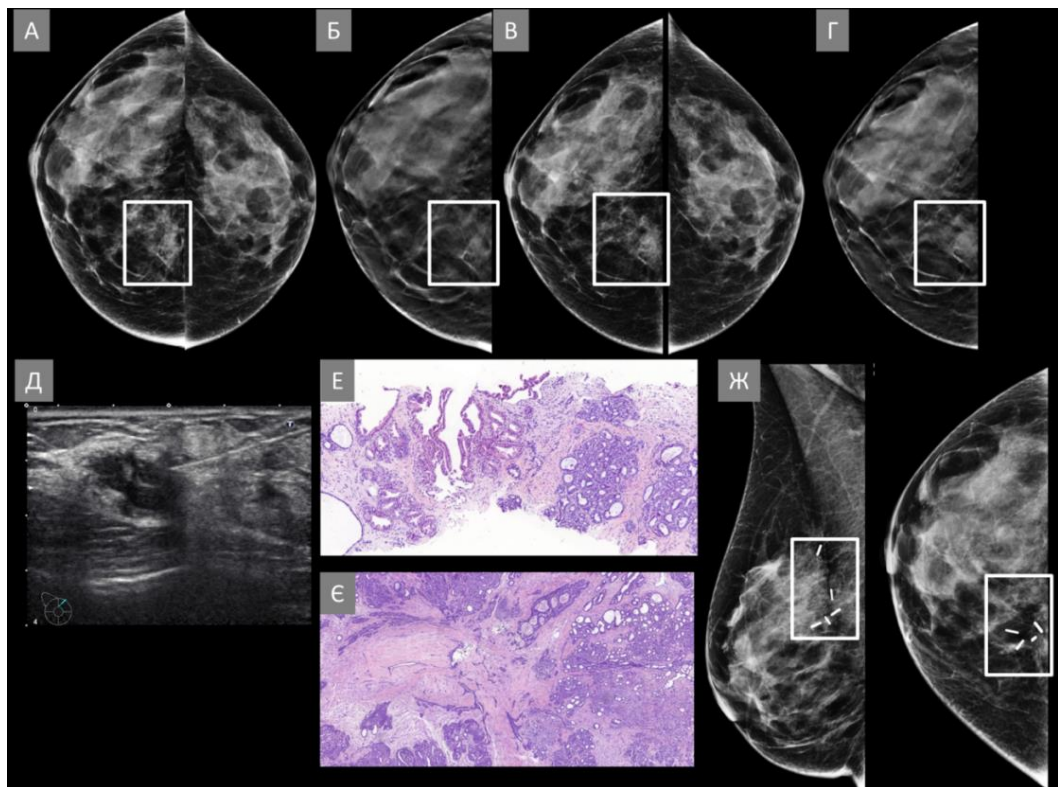


Рис. 3.6. Пацієнтка id:219929. Доброякісна асиметрія, що розвивається. (А) Білатеральна стандартна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (СС), асиметрія візуалізується на рівні медіальних квадрантів у правій грудній залозі (білий прямокутник). (Б) Показовий томосинтезований скан у правій прямій краніокаудальній проекції (RCC), на якому в зоні інтересу (білий прямокутник), асиметрична ділянка, впевнено не втрачає свою рентгенологічно щільність. При прицільному ультразвуковому дослідженні патологічних змін у верхньомедіальному квадранті не виявлено. (В) Контрольна білатеральна стандартна цифрова рентгенівська мамографія у

прямих краніокаудальних проєкціях (CC), асиметрія на рівні медіальних квадрантів у правій грудній залозі, збільшилась у розмірі та стала більш помітною (білий прямокутник). (Г) Показовий томосинтезований скан у правій прямій краніокаудальній проєкції (RCC), на якому в зоні асиметрії (білий прямокутник) візуалізується утворення, яке попередньо впевнено не визначалося. (Д) При прицільному ультразвуковому дослідженні у верхньомедіальному квадранті, в проєкції мамографічної знахідки візуалізується утворення неправильної форми з нечіткими контурами. (Е) Зображення гістологічного препарату - стовпчика тканини після трепан-біопсії. Патоморфологічний висновок: звичайна протокова гіперплазія з апокриновою метаплазією та циліндроклітинними змінами. Враховуючи дискордантність променевих методів дослідження та результату патогістологічного дослідження, прийнято рішення проведення хірургічної ексцизійної біопсії всього утворення. (Є) Зображення постопераційного гістологічного препарату. Плановий патоморфологічний висновок: радіальний рубець. Внутрішньопотокова папілома грудної залози (ICD-O код 8503/0). Неатипова гіперплазія внутрішньопотокового епітелію. Склерозуючий аденоз. (Ж) Постопераційне мамографічне дослідження правої грудної залози у двох стандартних проєкціях (RCC; RML0), на якому в зоні інтересу (білий прямокутник) визначаються хірургічні кліпси без супутньої підозрілої патології.

3.5 Статистичний аналіз результатів досліджень у пацієнток з асиметріями грудних залоз

3.5.1. Статистичний аналіз залежності віку пацієнтки та наявності раку на тлі асиметрій грудних залоз

Нами визначено вплив віку на наявність РГЗ, що асоційований з Ас ГЗ. Пацієнтки були умовно розподілені на пременопаузальних та постменопаузальних відповідно до віку, молодше 50-и років та старше 50-и років [123]. Статистично значущого впливу серед Ас ГЗ, у нашій когорті, між

частотою РГЗ та менопаузальним статусом виявлено не було ($p>0,05$), що вказує на відсутність кореляції. (Додаток Б).

Також, ми досліджували наявність впливу віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність РГЗ в тій чи іншій віковій групі (табл.2.3.). Оскільки, в 4-ій віковій групі, старше 75 років, не було виявлено жодного випадку Ас, тому, розрахунки впливу вікової групи на наявність РГЗ проводилось серед перших трьох вікових груп. Статистично значущого впливу частоти РГЗ та вікової групи серед Ас ГЗ, не було зафіксовано ($p>0,05$) (Додаток Б).

Однак, нами була зафіксована статистично значуща відмінність частот РГЗ, щодо вікових груп з урахуванням фактору проекція (однопроекційні чи двохпроекційні). У 2-ій віковій групі серед Ас ГЗ 45-59р., частота РГЗ 77,78% (7) є статично значущою в порівнянні з іншими віковими групами однопроекційних та двохпроекційних Ас ($p=0,017$) (Додаток Б).

3.5.2. Статистичний аналіз залежності локалізації асиметрії та наявності раку грудних залоз

При виявленні Ас ГЗ ми фіксували латеральність локалізації знахідки для перевірки гіпотези наявності взаємозв'язку між стороною знахідки та РГЗ (табл.2.5). У групі пацієток з Ас ГЗ, статистично значущої різниці між обома сторонами виявлено не було, ($p>0,05$), що вказує на рівноцінну ймовірність виникнення РГЗ на тлі Ас ГЗ в лівій чи правій ГЗ (Додаток Б).

Окрім сторони ,у 100% (122) двохпроекційних Ас ГЗ, нами реєструвався один з чотирьох квадрантів розташування знахідки (верхньолатеральний, верхньомедіальний, нижньомедіальний, нижньолатеральний). При проведенні статистичного аналізу не зафіксовано залежності частоти РГЗ по квадрантам на тлі Ас ГЗ, ($p>0,05$), що вказує на рівноцінну ймовірність РГЗ на тлі Ас ГЗ у будь-якому з квадрантів ГЗ.

Відповідно до задач, нами була перевірена гіпотеза наявності залежності частоти РГЗ між однопроекційними Ас ГЗ та двохпроекційними Ас ГЗ. У нашій

групі пацієнок, якщо орієнтуватися на статистичний тест M-L Chi-square ($p=0,05385$), дана ознака зареєструвала статистично значущий вплив, що вказує на більшу вірогідність наявності РГЗ на тлі двохпроекційних Ас ГЗ ніж на тлі однопроекційних Ас ГЗ (Додаток Б).

3.5.3. Статистичний аналіз залежності щільності та наявності раку на тлі асиметрій грудних залоз

У 100% (201) випадків Ас ГЗ нами оцінювалась щільність ГЗ відповідно до атласу BI-RADS однією з чотирьох категорій (A,B,C,D). У жодної пацієнтки, в нашому дослідженні, не визначалась щільність АСR:A (паренхіма ГЗ практично повністю представлена жировою тканиною). Після оцінки щільності за трьома категоріями, пацієнтки були згруповані у дві більші когорти – не щільні ГЗ (B) та щільні ГЗ (C,D) (рис. 3.7)



Рис. 3.7. Пацієнтка: id:217837. (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (MLO), на тлі низької мамографічної щільності – АСR:В, на рівні нижніх квадрантів правої грудної залози візуалізується доброякісна асиметрія (білий прямокутник).

Пацієнтка id:10910 (Б) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (MLO), на тлі гетерогенно високої мамографічної щільності - АСR:С, на рівні нижніх квадрантів лівої грудної залози візуалізується доброякісна асиметрія (білий прямокутник).

Пацієнтка id:51829 (В) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (MLO), на тлі екстремально високої мамографічної щільності - D, ближче до аксиллярної області ліворуч, візуалізується доброякісна асиметрія (білий прямокутник).

При проведенні статистичної обробки, даних взаємозв'язку між щільністю ГЗ та наявністю РГЗ на тлі Ас ГЗ виявлено не було ($p>0,05$), що вказує на відсутність кореляції між щільністю та злоякісними Ас ГЗ (Додаток Б).

3.6 Статистичний аналіз радіологічних методів діагностики пацієнок з асиметріями грудних залоз

При виявленні Ас ГЗ на ЦРМГ ми виконували ЦТГЗ та пУЗД. Проводилась окрема оцінка за шкалою BI-RADS для кожного з діагностичних методів, на яку ми орієнтувалися при проведенні статистичних розрахунків (рис. 3.8).

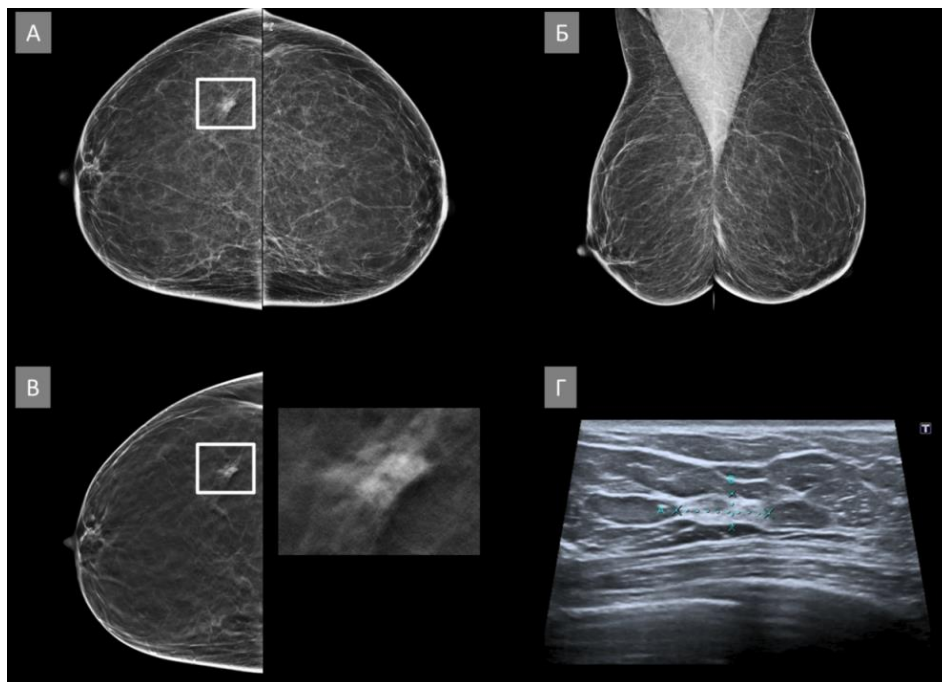


Рис. 3.8. Пацієнтка id:14341. Однопроекційна (RCC) доброякісна асиметрія у правій грудній залозі. (А) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у прямих краніокаудальних проекціях (CC), асиметрія візуалізується ретромамарно на рівні латеральних квадрантів у правій грудній залозі, (білий

прямокутник). (Б) Білатеральна цифрова рентгенівська мамографія у косих медіолатеральних проекціях (MLO), асиметрія не візуалізується. (В) Показовий томосинтезований скан у правій прямій краніокаудальній проекції (RCC) та зображення зони інтересу зі збільшенням, асиметрія на рівні латеральних квадрантів на серії томосинтетичних сканів не втрачає свою рентгенологічну щільність (білий прямокутник). (Г) ехографічне зображення зони мамографічного інтересу, на якому візуалізується сонографічно не змінена гіперехогенна ділянка фіброгландулярної тканини, що дає нам змогу понизити оцінку за діагностичною шкалою атласу BI-RADS з 4 до 2.

3.6.1. Статистичний аналіз результатів застосування цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнток з асиметріями грудних залоз

Точність ЦТГЗ у виявленні злоякісних Ас ГЗ склала 96,02% [95% СІ, 92,31% до 98,27%], чутливість - 77,78% [95% СІ, 39,99% до 97,19%], специфічність - 96,88% [95% СІ, 93,32% до 98,84%] з PPV 53,85% [95% СІ, 33,02% до 73,41%] та NPV 99,47% [95% СІ, 96,48% до 99,68%], що відображено на ROC кривій (рис. 3.9). Нами доведено, що метод ЦТГЗ продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісної патології на тлі Ас ГЗ, $p=0,45$ та $AUC=0,780$ (Додаток Б).

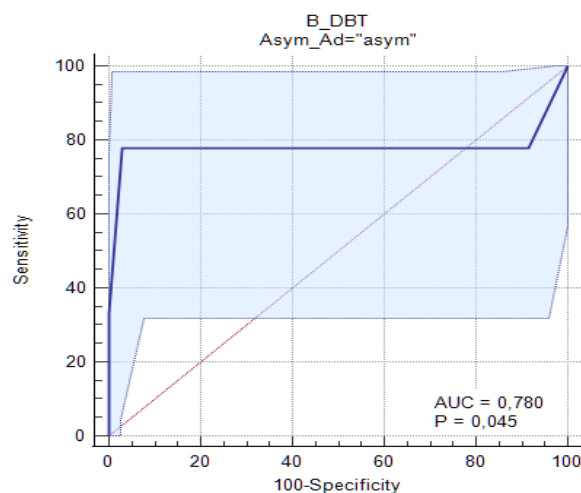


Рис.3.9. ROC-крива демонструє вплив цифрового томосинтезу на виявлення раку грудних залоз у пацієнток з асиметріями.

3.6.2. Статистичний аналіз результатів застосування цифрової рентгенівської мамографії у пацієнок з асиметріями грудних залоз

При стандартній ЦРМГ злоякісні зміни на тлі Ас у (%%) 4 випадках були оцінені, як вірогідно доброякісні (BI-RADS-3). Ці випадки були віднесені до хибно-негативних результатів. У %% (18) Ас ГЗ були оцінені за допомогою методу ЦРМГ як підозрілі, в той же час, за допомогою методів ЦТГЗ та пУЗД визначені як доброякісні і не зазнали змін впродовж 24-28 місяців, що дозволило їх віднести до хибно-позитивних результатів ЦРМГ.

Загалом, точність ЦРМГ у виявленні злоякісних Ас ГЗ склала 89,05% [95% СІ, 83,90% до 93,01%], чутливість - 55,56% [95% СІ, 21,20% до 86,30%], специфічність - 90,62% [95% СІ, 85,59% до 94,35%] з PPV 21,74% [95% СІ, 11,79% до 36,60%] та NPV 97,75% [95% СІ, 95,44% до 98,91%], що відображено на ROC кривій, $p > 0,05$ (рис. 3.10) та AUC=0,678 (Додаток Б).

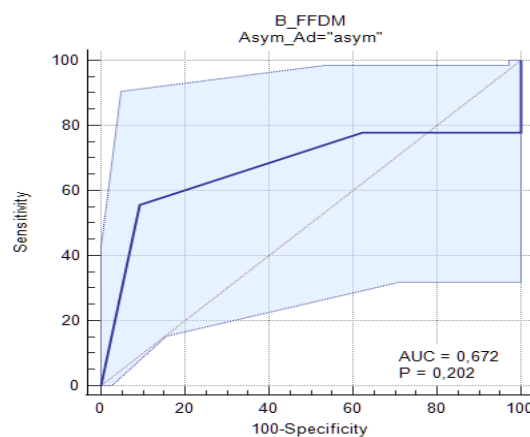


Рис.3.10. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу стандартної цифрової рентгенівської мамографії на виявлення раку грудних залоз у пацієнок з асиметріями.

3.6.3. Статистичний аналіз результатів застосування прицільного ультразвукового дослідження у пацієнок з асиметріями грудних залоз

Оскільки, Ас ГЗ не є ехографічною знахідкою, пУЗД проводилось після ЦРМГ та ЦТГЗ для виявлення патології, яка може бути прихована асиметричною мамографічною щільністю.

Серед пУЗД було два хибно-негативних результати, які були ті самі, що і при ЦТГЗ. Точність пУЗД у виявленні злоякісних змін на тлі Ас ГЗ склала 97,01% [95% CI, 93,62% до 98,90%], чутливість - 77,78% [95% CI, 39,99% до 97,19%], специфічність - 97,92% [95% CI, 94,75% до 99,43%] з PPV 63,64% [95% CI, 38,44% до 83,07%] та NPV 98,95% [95% CI, 96,51% до 99,69%], що відображено на ROC кривій (рис. 3.11), де метод пУЗД продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісної патології на тлі Ас ГЗ, $p < 0,001$ та $AUC = 0,874$ (Додаток Б)

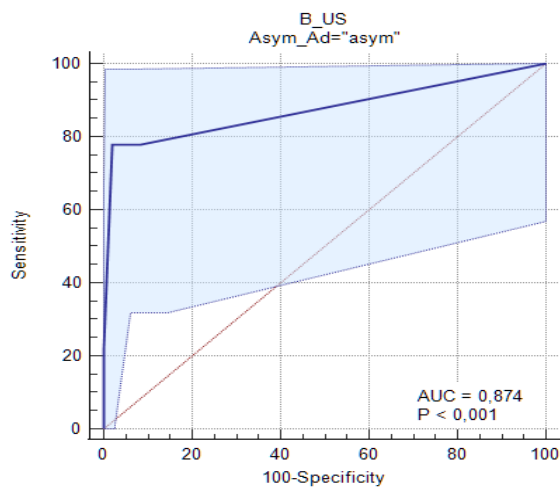


Рис.3.11. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив прицільного ультразвукового дослідження на виявлення раку грудних залоз у пацієток з асиметріями.

Враховуючи відсутність ознаки “асиметрія” для УЗД ГЗ у атласі BI-RADS, дане дослідження не може бути апріорі методом первинної діагностики Ас ГЗ, а може використовуватися лише як метод дообстеження після мамографічного виявлення асиметричної ділянки в ГЗ у жінок всіх цільових груп [7]. У зв’язку з цим, нами розроблена прогностична модель комбінації діагностичних методів, яка включає ЦРМГ, ЦТГЗ та пУЗД, що дозволяє відобразити комплексне рентген-сонографічне дослідження Ас ГЗ. Дана прогностична модель представлена у 6-ому розділі дисертаційної роботи.

Також нами проведено порівняння методів пУЗД та ЦТГЗ, що продемонстрували свою статистичну значущість у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ.

При співставленні чутливості, специфічності та точності на ROC-кривих, AUC не продемонстрував своєї статистичної значущості $p > 0,05$, тобто обидва діагностичні методи рівнозначні у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ (рис. 3.12) (Додаток Б).

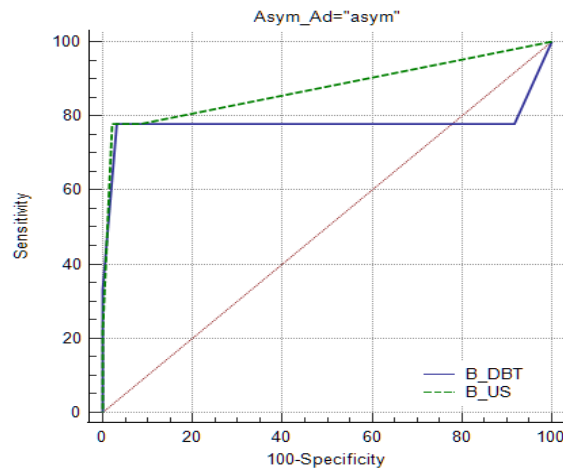


Рис.3.12. Графік ілюструє відсутність статистично значущої різниці між методами пУЗД та ЦТГЗ.

Висновки до розділу 3

1) На нашій вибірці, статистично спростована гіпотеза залежності між частотою РГЗ на тлі Ас ГЗ та щільністю ГЗ і локалізацією, $p > 0,05$.

2) Нами зареєстрована значуща відмінність частот РГЗ, щодо вікових груп з урахуванням фактору проекція (однопроекційні та двохпроекційні). У 2-ій віковій групі серед Ас ГЗ 45-59р., частота РГЗ 7 (77,78%) є статистично значущою в порівнянні з іншими віковими групами однопроекційних та двохпроекційних Ас ГЗ $p = 0,017$.

3) Проведений аналіз показав статистичну значущу залежність частоти РГЗ на тлі двохпроекційних Ас ГЗ та однопроекційних Ас ГЗ, $p < 0,05$, що вказує на більшу вірогідність виявлення РГЗ при візуалізації асиметричної знахідки у двох стандартних проекціях (СС, МЛО) ніж в одній.

4) Проведений аналіз продемонстрував вищу чутливість у ЦТГЗ (77,78%) ніж у ЦРМГ (55,56%) на 22,22%, вищу специфічність ЦТГЗ (96,87%) ніж у

ЦРМГ (90,62%) на 6,25%, вищу точність у ЦТГЗ (96,02%) ніж у ЦРМГ (89,05%) на 6,97%, більший AUC (ЦТГЗ=0,780, РМГ=0,678), що вказує на можливість покращення ранньої діагностики РГЗ при використанні ЦТГЗ у випадках Ас ГЗ, що виявлені при проведенні ЦРМГ.

5) Визначено, що пУЗД після проведеного рентгенологічного дослідження ГЗ має вищу чутливість (пУЗД—77,78%, ЦРМГ—55,56%) за ЦРМГ на 22,22%, вищу специфічність (пУЗД—97,92%, ЦРМГ—90,62%) на 7,30%, вищу точність (пУЗД—97,01%, ЦРМГ—89,05%) на 7,96% та більший AUC (пУЗД=0,874, ЦРМГ=0,678), що демонструє потенційне підвищення точності діагностики РГЗ на тлі Ас ГЗ при проведенні пУЗД після ЦРМГ.

6) Встановлено, що ЦТГЗ має рівнозначну чутливість з пУЗД (77,78%), немає статистично значущої різниці і у специфічності (ЦТГЗ—96,87, пУЗД—97,92%), точності (ЦТГЗ—96,02% пУЗД—97,01%) та у AUC (ЦТГЗ=0,780, пУЗД=0,874), $p=0,125$, що вказує на рівнозначності можливості цих методів у діагностиці РГЗ на тлі Ас ГЗ.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1) Gurando AV, Babkina TM, Dykan IM, Kozarenko TM , Gurando VR , Telniy VV. Digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in breast cancer detection associated with four asymmetry types. Wiad Lek. 2021;74(4):842-848. DOI: 10.36740/WLek202104106.

2) Gurando A, Babkina, T, Kozarenko T et al. Detection of masses in dense breasts - a comparison of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. European Congress of Radiology. 2020. Poster C-10043. DOI:10.26044/ecr2020/C-10043; DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2020/C-10043>.

РОЗДІЛ 4. МУЛЬТИМОДАЛЬНА ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА ДЕФОРМАЦІЙ АРХІТЕКТОНІКИ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ

ДА ГЗ – це спотворення паренхіми ГЗ, без наявності видимого утворення [7]. Мамографічно візуалізується, як тонкі прямі лінії, або ж радіальні спікули, що виходять з однієї точки та деформують край паренхіми [7]. (рис.4.1).

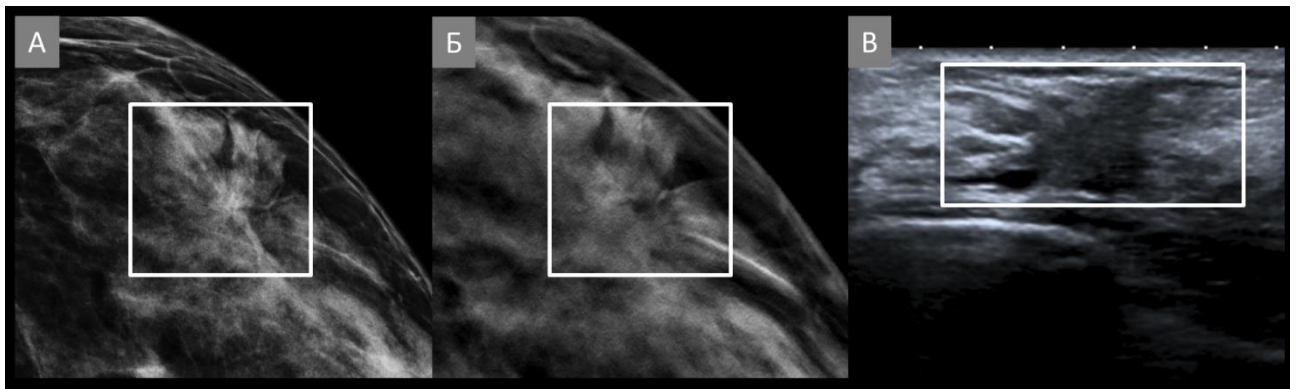


Рис. 4.1. Пацієнтка id: 74827. Зображення деформації архітекtonіки грудної залози. (А) Візуалізації деформації архітекtonіки на стандартній цифровій рентгенівській мамографії (білий прямокутник). (Б) Візуалізація деформації архітекtonіки на цифровому томосинтезі грудних залоз (білий прямокутник). (В) Ехографічне зображення деформації архітекtonіки (білий прямокутник).

ДА ГЗ становить від 12% до 45% недіагностованих при скринінгу злоякісних змін ГЗ та є третім за поширеністю, після об'ємних утворень та Мк, мамографічним проявом РГЗ [15,16].

Відповідно до завдань дисертаційної роботи нами комплексно за допомогою ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД обстежено 41-у (100%) пацієнтку з ДА ГЗ та окремо для кожного з діагностичних методів встановлено оціночну категорію відповідно до атласу BI-RADS (табл 4.1).

Таблиця 4.1

**Оцінка деформацій архітекtonіки відповідно до
шкали BI-RADS для кожного з трьох методів**

BI-RADS (деформації архітекtonіки)	1	2	3	4	5	Всього
Цифровий томосинтез грудних залоз	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	41 (100,00%)	0 (0,00%)	41 (100,00%)
Цифрова рентгенівська мамографія	4 (9,76%)	7 (17,07%)	6 (14,63%)	24 (58,54%)	0 (0,00%)	41 (100,00%)
Прицільне ультразвукове дослідження грудних залоз	12 (29,27%)	2 (4,88%)	8 (19,51%)	19 (46,34%)	0 (0,00%)	41 (100,00%)

Загалом на тлі 41-ого (100%) випадку ДА ГЗ після комплексного обстеження, виявлено 17 (41,46%) РГЗ, з них 14 (34,14%) інвазивних та 3 (7,32%) неінвазивних протокових раки, ще в 24-ох (58,54%) випадках були гістологічно верифіковані доброякісні зміни, що наведено в таблиці 2.2.

Оскільки ДА ГЗ є підозрілою знахідкою, у всіх випадках 41 (100%) при її виявленні за допомогою ЦТГЗ ставились діагностичні категорії BI-RADS-4. Інші діагностичні категорії шкали BI-RADS-0,1,2,3,5,6 не використовувалася при оцінці досліджень за допомогою ЦТГЗ.

Всі випадки ДА ГЗ візуалізувались на серії томосинтезованих сканів, в свою чергу, при проведенні ЦРМГ 17/41 (41,74%) випадків ДА ГЗ не візуалізувались, як підозріла знахідка, що призвело до 6-и (14,63%) хибно-негативних результатів (рис.4.2).

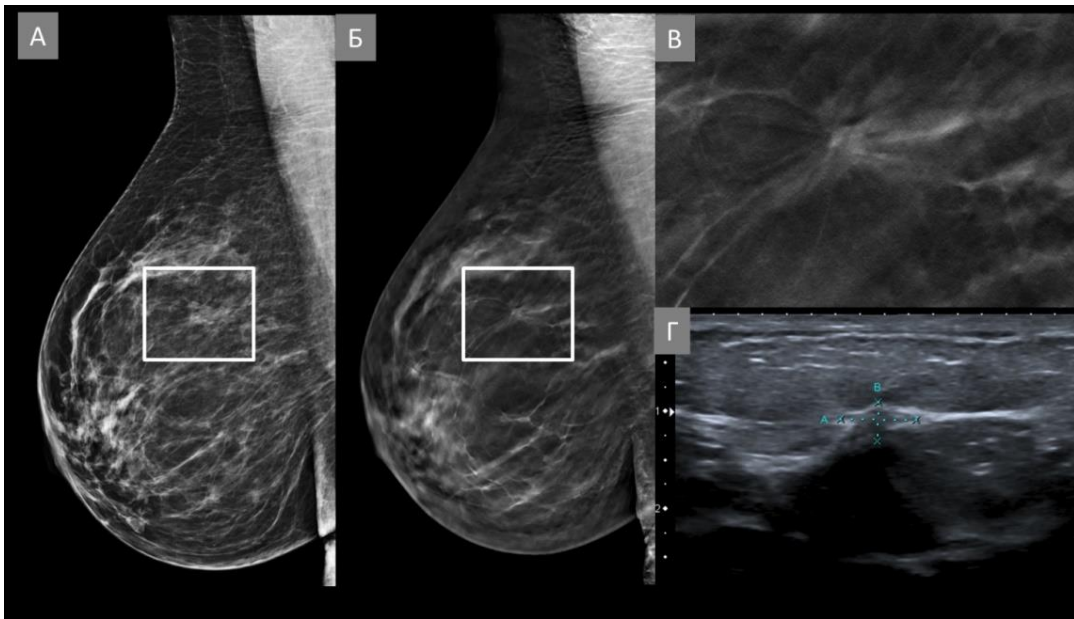


Рис.4.2. Пацієнтка id: 10086. Анонімна при цифровій рентгенівській мамографії злоякісна деформація архітекtonіки правої грудної залози. (А) При проведенні цифрової рентгенівської мамографії у правій косій проекції (RML) деформація архітекtonіки впевнено не візуалізується (білий прямокутник). (Б) При проведенні цифрового томосинтезу грудних залоз на рівні верхніх квадрантів визначається підозріла деформація архітекtonіки (білий прямокутник). (В) Збільшене томосинтезоване зображення деформації архітекtonіки. (Г) Сонографічно у зоні інтересу в правій грудній залозі візуалізується гіпоехогенна деформація ехо-архітекtonіки, що корелює з томосинтезованою знахідкою. При проведенні трепан-біопсії 14G деформації архітекtonіки під ехографічним контролем гістологічно верифікована високодиференційована (G1) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST) грудної залози (ICD-O код 8500/3).

4.1 Статистичний аналіз результатів досліджень у пацієток з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

4.1.1. Статистичний аналіз залежності віку та наявності раку грудних залоз на тлі деформацій архітекtonіки

В результаті перевірки гіпотези залежності менопаузального статусу (<50 років, >50 років), із наявністю РГЗ, у вибірці з ДА ГЗ, статистично значущої

різниці зафіксовано не було $p > 0,5$ (Додаток Б). Хоча, якщо врахувати фактор наявності чи відсутності Мк існує статистично значуща відмінність у вікових групах < 50 років (пацієнтки до менопаузи) та > 50 років (пацієнтки в менопаузі) по відношенню до частоти РГЗ, більшість пацієнок з РГЗ асоційованого з Мк на тлі ДА ГЗ були в менопаузі 6/17 (35,29%), $p = 0,022$ (Додаток Б).

При дослідженні частоти прояву РГЗ в залежності від вікової групи ВООЗ (2017р.), у когорті пацієнок з ДА ГЗ, статистично значущої різниці між віковою групою та частотою РГЗ не виявлено ($p > 0,05$), що вказує на те, що ДА ГЗ в не залежності від віку потребує максимально ретельного обстеження та, при необхідності, біопсії (Додаток Б).

Проте, нами зафіксована статистично значуща відмінність частот РГЗ, щодо вікових груп з урахуванням фактору Мк (наявність Мк та відсутність Мк). У 2-ій віковій групі серед ДА ГЗ 45-59р., частота РГЗ з Мк 7 (41,78%) є статично значущою в порівнянні з іншими віковими групами, $p = 0,008$ (Додаток Б).

4.1.2. Статистичний аналіз залежності локалізації деформації архітектоніки та наявності раку грудних залоз

Більшість ДА ГЗ локалізувались у лівій ГЗ 23/41 (56,10%) у порівнянні з правою 18/41 (43,90%). Відповідна кореляція спостерігалась і при виявленні РГЗ, що частіше визначався у лівій ГЗ 10/23 (43,48%), ніж у правій ГЗ 7/18 (38,89%%). У вибірці ДА ГЗ, при порівнянні правої та лівої сторони локалізації злоякісної ДА ГЗ статистично значущого впливу не було зареєстровано ($p > 0,05$), що вказує на рівноцінну ймовірність виявлення РГЗ в обох ГЗ при виявленні ДА (Додаток Б).

Нами було проаналізовано співвідношення частоти наявності злоякісної ДА ГЗ у верхньолатеральному, верхньомедіальному, нижньомедіальному та нижньолатеральному квадрантах. Загалом, більше ДА ГЗ виявлено у верхньолатеральному квадранті - 26/41 (63,41%), у верхньомедіальному - 8/41 (19,51%), нижньомедіальному - 4/41 (9,76%) та нижньолатеральному квадранті

- 3/41 (7,32%). Аналогічна картина спостерігалась і при виявленні РГЗ на тлі ДА ГЗ, більшість візуалізувалась у верхньолатеральному квадранті - 12/17 (70,59%), у верхньомедіальному - 2/17 (11,76%), нижньомедіальному - 2/17 (11,76%), нижньолатеральному - 1/17 (5,88%).

При проведенні аналізу даної ознаки, у нашій вибірці, не вдалося статистично значуще розділити залежність розташування РГЗ по квадрантам, що вказує на підозрілу природу ДА ГЗ в не залежності від квадранту її розташування ($p > 0,05$) (Додаток Б) (рис. 4.4).

4.1.3. Статистичний аналіз залежності щільності грудних залоз та наявності раку на тлі деформацій архітекtonіки

Для всіх пацієнток з ДА ГЗ нами визначена щільність ГЗ у відповідності до 5-ого видання атласу BI-RADS [7]. ГЗ були розподілені на нещільні, в яких переважає жирова тканина (щільності А та В) та щільні, в яких переважає фіброгландулярна тканина (щільності С та D). При порівнянні обох груп статично значущої різниці РГЗ асоційованого з ДА ГЗ у пацієнток в залежності від щільності ГЗ виявлено не було, $p > 0,05$ (Додаток Б).

4.1.4. Статистичний аналіз пацієнток з наявністю мікрокальцинатів на тлі деформацій архітекtonіки грудних залоз

У нашому дослідженні Мк були асоційовані з ДА ГЗ у 17/41 (41,46%) та в більшій частині випадків РГЗ в структурі ДА ГЗ мамографічно візуалізувались Мк 11/17 (64,70%) (рис. 4.6).

Відповідно до завдань дисертаційної роботи, нами зареєстрована статистично значуща різниця прояву частоти РГЗ між групами ДА ГЗ, що асоційована з Мк та без Мк ($p < 0,05$), яка вказує на більшу вірогідність виявлення РГЗ на тлі ДА ГЗ при наявності в ній Мк (Додаток Б).

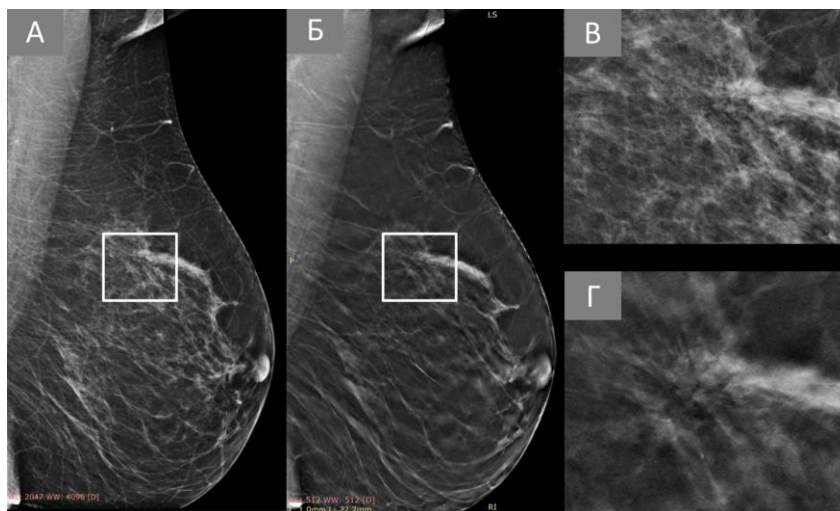


Рис.4.3 Пацієнтка id: 36279. РГЗ на тлі деформації архітектоніки, що вміщує мікрокальцинати. (А) Цифрова рентгенівська мамографія в лівій косій медіолатеральній проекції (LMLO), на якій деформація архітектоніки впевнено не візуалізується. (Б) Показовий томосинтезований скан, що демонструє деформацію архітектоніки, яка вміщує поодинокі аморфні мікрокальцинати на рівні верхніх квадрантів у лівій косій проекції (LMLO). (В) Збільшене мамографічне зображення ділянки, що корелює з томосинтезованим зображенням деформації архітектоніки. (Г) Збільшене томосинтезоване зображення деформації архітектоніки, що вміщує мікрокальцинати. гістологічно верифікована високодиференційована (G1) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST) грудної залози (ICD-O код 8500/3).

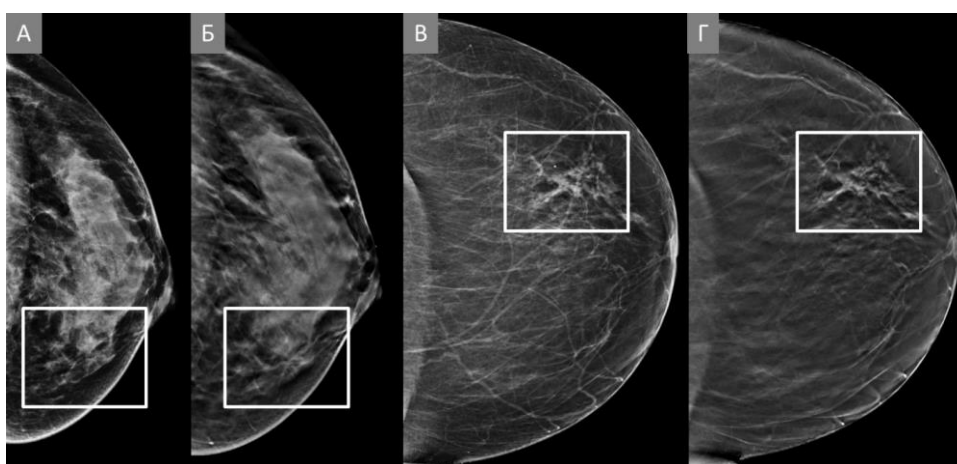


Рис. 4.4. Пацієнтки id: 58906 (А, Б) та id: 42831 (В, Г). Деформації архітектоніки у різних квадрантах. (А) Цифрова рентгенівська мамографія з деформацією

архітектоніки на рівні медіальних квадрантів (білий прямокутник) в лівій прямій краніокаудальній проекції (LCC). (Б) Показовий томосинтезований скан в прямій краніокаудальній проекції (LCC) з деформацією архітектоніки на рівні медіальних квадрантів (білий прямокутник). (В) Цифрова рентгенівська мамографія з деформацією архітектоніки на рівні латеральних квадрантів (білий прямокутник) в лівій прямій краніокаудальній проекції (LCC). (Г) Показовий томосинтезований скан прямій краніокаудальній проекції (LCC) з наявністю деформації архітектоніки на рівні латеральних квадрантів (білий прямокутник).

4.2 Статистичний аналіз результатів застосування цифрової рентгенівської мамографії у пацієнок з деформаціями архітектоніки грудних залоз

Оскільки, у 41 (100%) пацієнтки ДА ГЗ візуалізувалися при проведенні ЦТГЗ та оцінювалися, як підозріла знахідка BI-RADS-4, статистичний розрахунок чутливості та специфічності нами проводився для стандартної ЦРМГ та пУЗД ГЗ. В той же час, ЦТГЗ, для групи пацієнок з ДА ГЗ, був методом контролю для ЦРМГ та пУЗД,

При проведенні ЦРМГ було виявлено 24/41 (58,54%) підозрілих ДА ГЗ, яким була присвоєна діагностична категорія BI-RADS-4, в інших 17/41 (17,5%) випадках зміни оцінювались як вірогідно доброякісні BI-RADS-3, доброякісні BI-RADS-2, або взагалі не візуалізувались BI-RADS-1 (табл. 4.1).

На ЦРМГ 6 (14,63%) злроякісних ДА ГЗ не були оцінені як підозріла знахідка та віднесені нами до хибно-негативних результатів. Чутливість ЦРМГ у виявленні РГЗ на тлі ДА ГЗ, що візуалізуються на ЦТГЗ, склала 64,71% [95% СІ, 38,33% до 85,79%] та специфічність - 45,83% [95% СІ, 25,55% до 67,18%], точність - 53,66% [95% СІ, 33,80% до 66,20%], $p=0,608$, $AUC= 0,543$ що демонструє наведена нижче ROC-крива (Рис.4.5) (Додаток Б).

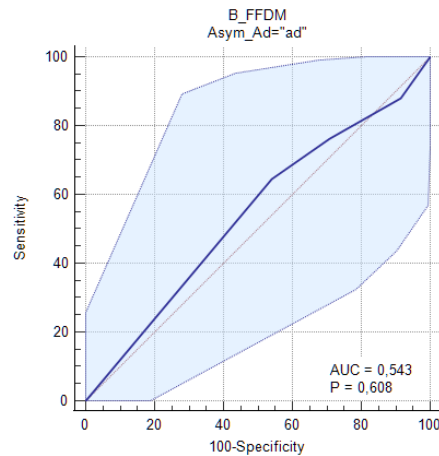


Рис.4.5. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу цифрової мамографії на виявлення раку грудних залоз у пацієток з деформаціями архітекtonіки, що були попередньо виявленні за допомогою цифрового томосинтезу грудних залоз.

4.3 Статистичний аналіз результатів застосування прицільного ультразвукового дослідження у пацієток з деформаціями архітекtonіки грудних з залоз

Всі пУЗД ГЗ проводились виключно після ЦРМГ та ЦТГЗ. Після оцінки загальної структури залози, визначення квадранту зі знахідкою, відстані від соска, проводилось прицільна сонографія ділянки ДА ГЗ, що була попередньо виявлена за допомогою ЦТГЗ.

Після пУЗД окремо для кожної ДА ГЗ виставлялась оціночна категорія відповідно до Атласу BI-RADS. Категорії BI-RADS-1,2,3 віднесені до істинно-негативних результатів та хибно-негативних результатів, а категорії BI-RADS-4,5 до істинно-позитивних та хибно-позитивних результатів, в залежності від наявності чи відсутності РГЗ на тлі ДА ГЗ.

Точність пУЗД склала 65,85% [95% CI, 49,41% до 79,92%] з чутливістю в 64,71% [95% CI, 38,33% до 85,79%] та специфічністю у 66,67% [95% CI, 44,68% до 84,37%] у діагностиці РГЗ, представленого ДА ГЗ, що була виявлена за допомогою ЦТГЗ. ПУЗД не продемонструвало статистично значущий вплив на

виявлення РГЗ на тлі ДА ГЗ, що були попередньо виявлені за допомогою ЦТГЗ, $p=0,096$, $AUC=0,642$ (Рис.4.6) (Додаток Б).

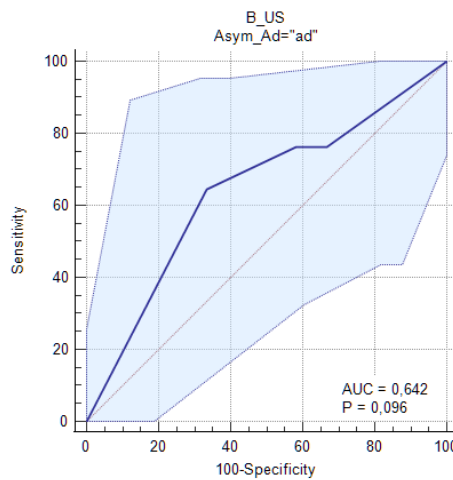


Рис.4.6. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу прицільного ультразвукового дослідження на виявлення РГЗ на тлі ДА ГЗ, що були попередньо виявлені за допомогою ЦТГЗ.

Оскільки всі пУЗД ДА ГЗ проводились виключно після ЦРМГ та ЦТГЗ, нами розроблена прогностична модель комплексного діагностичного підходу, що включає ЦРМГ, ЦТГЗ та пУЗД ГЗ. Дана прогностична модель представлена у 6-ому розділі дисертаційної роботи.

Висновки до розділу 4

1) Нами зафіксована статистично значуща відмінність частот РГЗ щодо вікових груп з урахуванням фактору Мк (наявність Мк та відсутність Мк) у 2-ій віковій групі 45-59р., частота РГЗ з Мк 7 (41,78%) в порівнянні з іншими віковими групами ($p=0,008$).

2) На нашій вибірці, статистично спростована гіпотеза залежності між частотою РГЗ та щільністю і локалізацією АД ГЗ ($p>0,05$).

3) Проведений аналіз показав статистичну значущу залежність частоти РГЗ на тлі ДА ГЗ з Мк в порівнянні з ДА ГЗ без Мк, $p<0,05$, що вказує на більшу вірогідність виявлення РГЗ при наявності Мк в ДА ГЗ.

4) Встановлено, що для ДА ГЗ які були попередньо виявлені за допомогою ЦТГЗ, ЦРМГ в двох проекціях показала чутливість 64,71%, специфічністю 45,83%, точність 53,66, не продемонструвала своєї статистичної значущості у виявленні РГЗ. Зважаючи на це, ми можемо стверджувати, що після ЦТГЗ пацієнці з ДА ГЗ, у подальшому відпадає необхідність у проведенні ЦРМГ.

5) Визначено, що чутливість, специфічність та точність пУЗД для виявлених при ЦТГЗ ДА ГЗ, склала 64,71%, 66,56% та 65,85% відповідно, що не стало статистично значущим результатом ($p=0,0958$). Отже, при виявленні підозрілої ДА ГЗ за допомогою ЦТГЗ, пУЗД не буде методом який зможе понизити категорію BI-RADS та дати можливість нам уникнути біопсії.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях

- 1) Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV, Pominchuk DV. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: a comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. Wiad lek. 2021;74(7):1674-1679. Pmid: 34459770. Doi: 10.36740/wlek202107121
- 2) Babkina TM, Dykan IM, Gurando AV, Suleimenova DM, Kozarenko TM, Bozhok YM, Stuley VA. Detection of breast cancer presenting as a mass in women with dense breasts - digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography. Exp Oncol. 2020 Sep;42(3):215-219. PMID: 32996743. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14898.
- 3) Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ.. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;2: 40-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2018_2_8

РОЗДІЛ 5. РАДІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ТА МОРФОЛОГІЧНА ВЕРИФІКАЦІЯ АСИМЕТРИЙ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ ТА ДЕФОРМАЦІЙ ЇХ АРХІТЕКТОНІКИ

Для верифікації знахідок, у нашому дослідженні проводилось три види біопсій: ЧАТБ під ехо-контролем, ЧАТБ під рентген-контролем та відкрита хірургічна ексцизійна біопсія. Основним методом верифікації змін ГЗ є ЧАТБ голкою 14 G, що забезпечує точну та надійну діагностику РГЗ та є кращою альтернативою до відкритих хірургічних біопсій [120].

Серед 242 пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ, провівши 59 (24,38%) біопсій, нами виявлено 44,06% (26) РГЗ, з них 15,25% (9) РГЗ серед Ас ГЗ та 28,81% (17) РГЗ серед ДА ГЗ. З усіх біопсій 67,80% (40) виконувалось під ехо-контролем, 15,25% (9) проводилось під рентген-контролем та 16,95% (10) виконано ексцизійних біопсій. Частота РГЗ при проведенні ЧАТБ під ехо-контролем у 40 пацієток склала 50,00%, під рентген-контролем у 9 пацієток склала 33,33% та у 3 (30,00%) пацієток з 10 при проведенні хірургічних ексцизійних біопсій.

При вірогідно доброякісних знахідках, коли ймовірність РГЗ не перевищувала 2%, згідно рекомендаціям атласу BI-RADS доцільно проводити короткоінтервальний динамічний моніторинг через 6, 12 та 24 місяці від первинного дослідження, що при стабільній чи позитивній динаміці, буде вказувати на доброякісну природу змін в ГЗ [7].

Оскільки, Ас ГЗ, в більшості випадків, представляють собою доброякісне асиметричне розташування фіброгландулярної тканини по відношенню до контрлатеральної ГЗ, ми провели верифікацію Ас ГЗ у 8,95% (18) пацієток, а 91,05% (183) пацієткам з Ас ГЗ проводилось динамічне спостереження впродовж 24-28 місяців. ДА ГЗ є підозрілою знахідкою, тому вони у 100% (41) були гістологічно верифіковані.

Серед всіх гістологічно верифікованих знахідок (59) було виявлено: неінвазивні протокові раки (DCIS) - 8,47% (5), інвазивні РГЗ - 35,59% (21), доброякісні зміни ГЗ - 55,94% (33), що попередньо наведено в таблиці 2.2.

ЧАТБ під ультразвуковим контролем була методом вибору для візуального контролю при біопсії підозрілих знахідок, всі Ас ГЗ та ДА ГЗ, які ми могли визначити сонографічно, були верифіковані під ехографічним контролем, що представлено на рисунку 5.1.

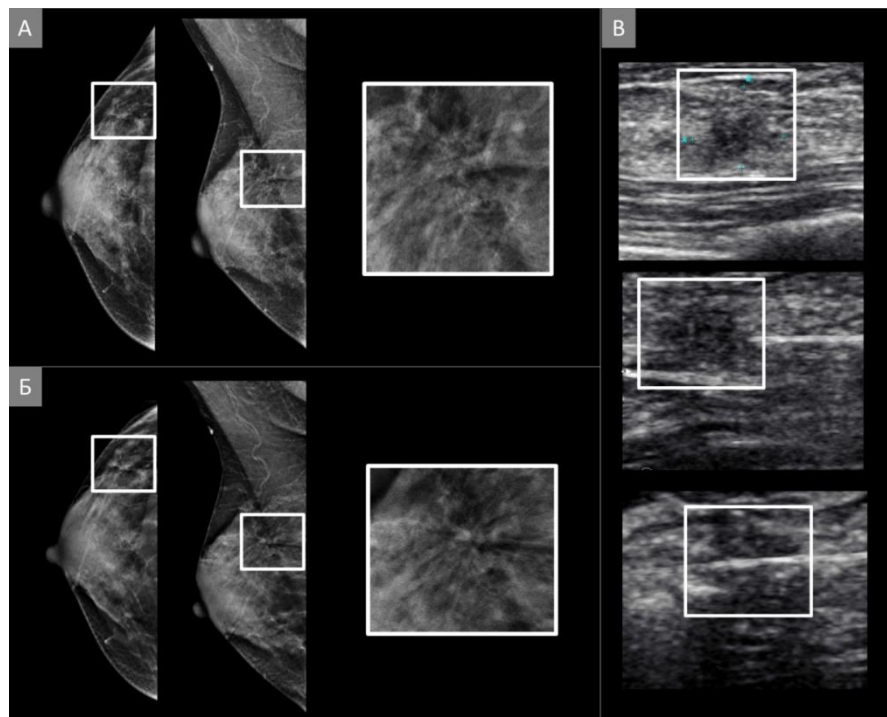


Рис.5.1. Пацієнтка id:242225. Верифікація мамографічно виявленої деформації архітектоніки грудної залози під ехографічним контролем.

(А) Цифрова рентгенівська мамографія у прямій краніокаудальній (RCC), косій медіолатеральній проекціях (RMLO) та зображення деформації архітектоніки, що локалізована у верхньолатеральному квадранті, зі збільшенням (білий прямокутник). (Б) Показові томосинтезовані скани у правій прямій краніокаудальній проекції (RCC), косій медіолатеральній проекціях (RMLO) та зображення деформації архітектоніки, що локалізована у верхньолатеральному квадранті, зі збільшенням (білий прямокутник). (В) Ехографічне зображення зони мамографічного інтересу, на якому візуалізується гіпоехогенна знахідка

неправильної форми з нечіткими контурами, що корелює з мамографічною деформацією архітекtonіки та проведення забору тканини з гіпoeхогенної зони інтересу гіперехогенною голкою 14G. Гістологічний висновок: Радіальний рубець. Звичайна протокова гіперплазія.

При відсутності кореляції рентгенологічної та ехографічної картин, у 16,95% (10) випадках, проводилась стереотаксична ЧАТБ під рентгенологічним контролем, що представлено на рисунку 5.2.

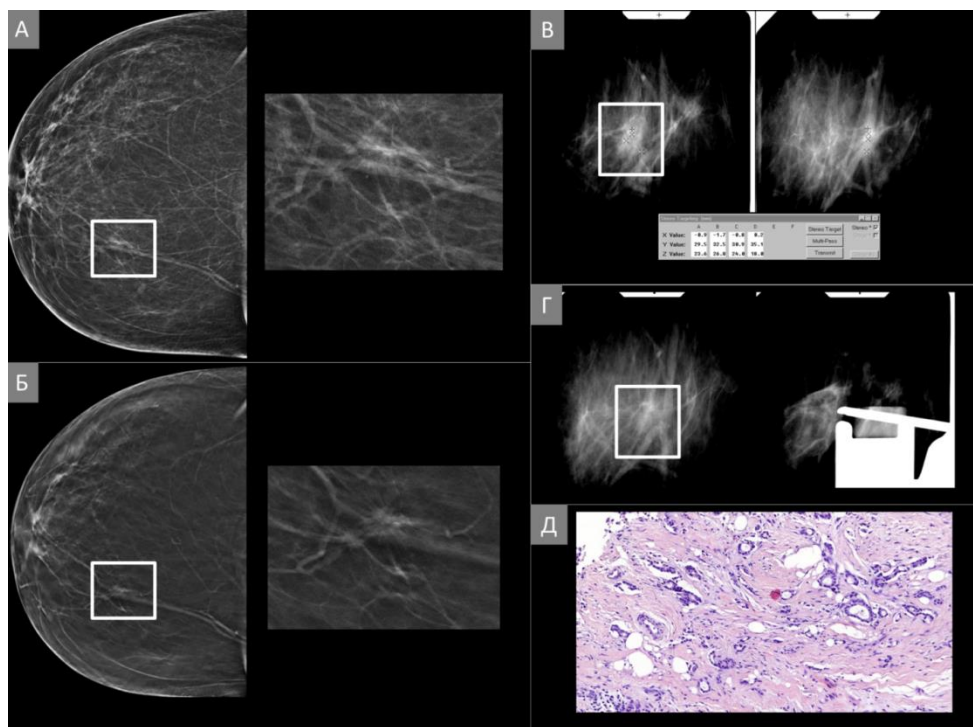


Рис.5.2. Пацієнтка id:50838. Стереотаксична верифікація підозрілої деформації архітекtonіки під рентгенологічним контролем. (А) Цифрова рентгенівська мамографія у правій прямій краніокаудальній проекції (RCC), деформація архітекtonіки не чітко візуалізується на рівні медіальних квадрантів (білий прямокутник). (Б) Показовий томосинтезований скан у правій прямій краніокаудальній проекції (RCC), на якому в зоні інтересу (білий прямокутник), чітко візуалізується ділянка деформації архітекtonіки з мікрокальцинатами в структурі. При прицільному ультразвуковому дослідженні на тлі жирової тканини у грудній залозі великого розміру патологічних змін не виявлено та

прийнято рішення щодо проведення стереотаксичної ЧАТБ під рентгенологічним контролем. (В) Стереотаксична розмітка зони з підозрілою деформацією архітекtonіки на якій встановлюються координати по осям X,Y,Z для подальшого забору матеріалу (білий прямокутник). (Г) Зображення зони інтересу та пункційної голки діаметром 14G перед взяттям зразка тканини по попередньо визначеним координатам (Д) Зображення постбіопсійного гістологічного препарату. Патоморфологічний висновок: Високодиференційована (G1) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST) грудної залози (ICD-O код 8500/3).

У 15,25% (9) випадках при відсутності технічної можливості проведення стереотаксичної ЧАТБ, пацієнткам була виконана відкрита хірургічна ексцизійна біопсія з попередньою дротовою розміткою зони інтересу під візуальним контролем, що продемонстровано на рисунку 5.3

У нашій вибірці статистично значущої різниці між типом біопсії та частотою верифікованого РГЗ виявлено не було ($p > 0,05$) (Додаток Б).

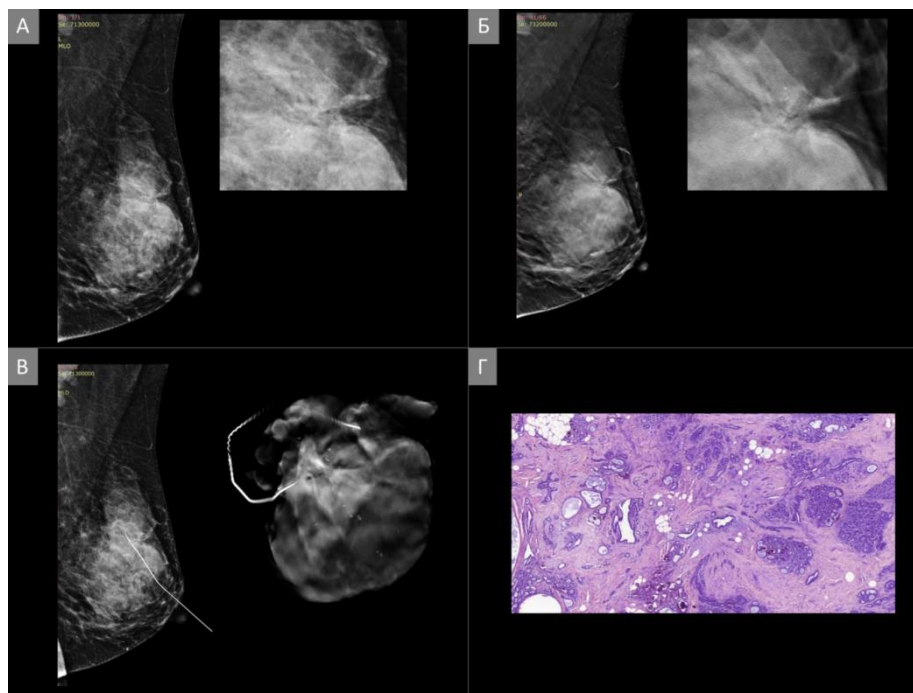


Рис.5.3. Пацієнтка id:32737. Хірургічна ексцизійна біопсія підозрілої деформації архітекtonіки з попередньою розміткою зони інтересу під

рентгенологічним контролем. (А) Цифрова рентгенівська мамографія лівої грудної залози у косій медіолатеральній проєкції (LMLO) та зображення деформації архітекtonіки, що локалізована на рівні верхніх квадрантів, зі збільшенням (білий прямокутник). (Б) Показовий томосинтезований скан у лівій косій медіолатеральній проєкції (LMLO) та збільшене томосинтезоване зображення деформації архітекtonіки з мікрокальцинатами в структурі, що локалізоване на рівні верхніх квадрантів (білий прямокутник). (В) Зображення лівої грудної залози в косій медіолатеральній проєкції (LMLO), після проведення передопераційної розмітки, що демонструє розташування локалізаційного дроту безпосередньо в зоні мамографічного інтересу на рівні верхніх квадрантів. (Г) Зображення постопераційного гістологічного препарату. Плановий патоморфологічний висновок: Звичайна протокова гіперплазія. Радіальний рубець.

Нами були порівняні дві групи пацієнток з Ас ГЗ та ДА ГЗ для оцінки факторів, що вплинуть на рішення щодо проведення біопсії або динамічного моніторингу. В результаті зафіксована залежність частоти РГЗ між Ас ГЗ та ДА ГЗ, статистично значуще більше РГЗ виявлено серед ДА ГЗ 65,38% (17/26), ніж серед Ас ГЗ 34,62% (9/26) ($p < 0,05$) (Додаток Б).

За результатами дослідження нами спростовано гіпотезу, щодо впливу віку на наявність РГЗ, яка асоційована з Ас ГЗ та ДА ГЗ. Пацієнтки були умовно розподілені на пременопаузальних та постменопаузальних відповідно до віку, молодше 50-и років та старше 50-и років. Хоча, в групі пацієнток до 50 років зареєстровано більше жінок 61,16% (148) ніж після 50 років 38,84% (94), але кількість РГЗ в обох групах виявилася однаковою. Статистично значущої різниці частоти РГЗ у загальній вибірці між обома віковими групами виявлено не було, $p > 0,05$ (Додаток Б).

Однак, при порівнянні вікових груп до 50 років та старше 50 років між Ас ГЗ та ДА ГЗ ми виявили статистично значущу залежність, $p < 0,05$, більшість

РГЗ виявлені серед ДА ГЗ у віковій групі старше 50 років - 34,62% (9) (Додаток Б).

У загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ нами зареєстрована статистично значуща залежність між частотою РГЗ та віковими групи згідно ВООЗ (2017р), $p=0,016$, що вказує на більшу ймовірність виявлення РГЗ у 2-ій віковій групі 45-59р., ніж у першій 18-44р. чи у третій 60-74р. У цій же віковій групі, на загальній вибірці, виявлена статистично значуща залежність частоти РГЗ на тлі ДА ГЗ $p<0,05$, враховуючи фактор наявності Ас ГЗ або ДА ГЗ (Додаток Б).

Також при визначенні залежності між трьома віковими групами, враховуючи фактор наявності Ас ГЗ чи ДА ГЗ, нами виявлена статистично значуща залежність частоти РГЗ на тлі ДА ГЗ у 2-ій віковій групі, 46,15% (12), $p<0,05$ (Додаток Б).

Оскільки вік є кількісною змінною, ми досліджували різницю за показником центральної тенденції (середній вік або медіана) в групах рак / не рак безпосередньо (без поділу на вікові групи) непараметричним методом Мана-Уїтні з графіками та виявили статистично значущу різницю між віком пацієнток з РГЗ та без РГЗ ($p=0,046$), що демонструє рисунок 5.3 (Додаток Б).

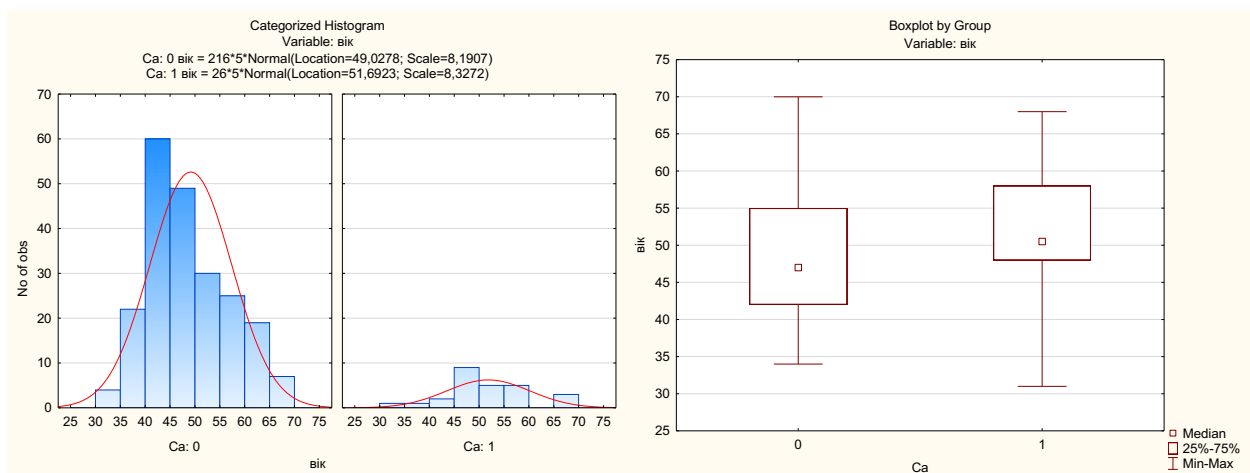


Рис. 5.3. Графіки медіан віку пацієнток з РГЗ та без РГЗ.

Графіки демонструють, що вік пацієнток з РГЗ на тлі Ас та ДА статистично значуще вище, ніж у пацієнток без РГЗ.

Більшість Ас ГЗ та ДА ГЗ виявлені на тлі щільних ГЗ 66,12% (160), на тлі нещільних ГЗ виявлено 33,88% (82) знахідки. Така ж тенденція спостерігалась і серед РГЗ, на тлі щільних ГЗ визначалось 19 73,08% (19) РГЗ, а на тлі ГЗ низької рентгенологічної щільності 26,92% (7). При оцінці частоти РГЗ на загальній вибірці у пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ статистично значущої різниці між нещільними (А,В) та щільними ГЗ (С, D) виявлено не було ($p>0,05$) (Додаток Б).

Проте, порівнявши частоти РГЗ у щільних та нещільних ГЗ, враховуючи фактор Ас ГЗ та ДА ГЗ, нами виявлена статистично значуща відмінність, $p<0,05$, більшість РГЗ виявлені серед ДА ГЗ в щільних ГЗ 42,31% в порівнянні з іншими групами (Додаток Б).

Загалом у правій ГЗ визначалось 52,48% (127) Ас ГЗ і ДА ГЗ, а у лівій 47,52% (115). РГЗ був асоційований з ними у 53,85% (14) праворуч та у 46,15% (12) випадках ліворуч. Статистично значущої залежності частоти РГЗ між стороною його виявлення на загальній вибірці зафіксовано не було ($p>0,05$) (Додаток Б).

Найчастішим місцем локалізації Ас ГЗ та ДА ГЗ у загальній вибірці був верхньолатеральний квадрант. Майже $\frac{3}{4}$ всіх двохпроекційних знахідок знаходились саме в ньому – 74,23% (121), у верхньомедіальному – 21 (12,88%), у нижньомедіальному – 13 (7,98%), у нижньолатеральному – 8 (4,91%). Оскільки, така ж закономірність зберіглася серед РГЗ – верхньолатеральний квадрант - 18 (72,00%), верхньомедіальний – 2 (8,00%), нижньомедіальний – 3 (12,00%), нижньолатеральний – 2 (8,00%), нами не було виявлено, на загальній вибірці, статистично значущої різниці між частотою РГЗ та квадрантом ГЗ ($p>0,05$) (Додаток Б).

Незважаючи на те, що більше біопсій нами було проведено у жінок у віці до менопаузи 37 (62,71%), ніж у жінок менопаузального віку 22 (37,29%), але статистично значущої різниці між їх частотами виявлено не було, $p>0,05$ (Додаток Б). Також нами спростовані гіпотези щодо залежності частоти біопсії від сторони, з правої грудної залози була взята майже та ж сама кількість

біопсій 29 (49,15%), що і з лівої 30 (50,85%) та щодо залежності частоти біопсій від щільності ГЗ, в обох випадках ($p > 0,05$) (Додаток Б).

У пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ проведене ЦРМГ продемонструвала чутливість 61,54% [95% CI, 40,57% до 79,77%], специфічність 85,65% [95% CI, 80,25% до 90,04%] та точність 83,06% [95% CI, 77,73% до 87,56%]. PPV склала 34,04% [95% CI, 24,84% до 44,62%] та NPV 94,87% [95% CI, 91,90% до 96,79%]. При побудові ROC-кривої метод продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісних змін на загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ, $p = 0,013$ та $AUC = 0,680$ [95% CI, 0,618% до 0,739%] (Додаток Б) (рис.5.5).

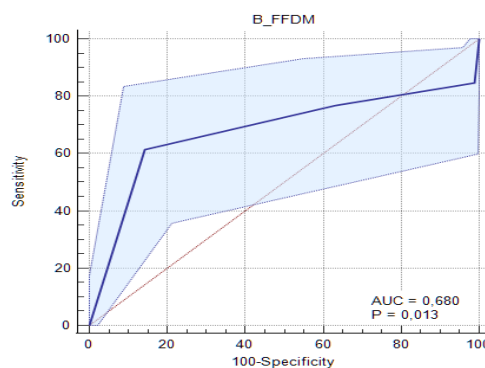


Рис. 5.4. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив ЦРМГ у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ.

В зоні локалізації Ас ГЗ та ДА ГЗ після проведеного мамографічного дослідження пУЗД продемонструвало чутливість 69,23% [95% CI, 48,21% до 85,67%], специфічність 94,44% [95% CI, 90,50% до 97,10%], точність 91,74% [95% CI, 87,52% до 94,88%], PPV склала 60,00% [95% CI, 44,99% до 73,34%] та NPV 96,23% [95% CI, 93,47% до 97,85%].

Враховуючи, що метод пУЗД в зоні Ас ГЗ та ДА ГЗ може проводитися виключно після рентгенологічного дослідження ГЗ, на якому вже була виявлена знахідка, нами використана комбінована модель ЦТГЗ з пУЗД та ЦРМГ з пУЗД. В свою чергу, вище зазначені моделі зможуть допомогти нам визначитись, щодо необхідності проведення верифікації чи моніторингу знахідок.

При побудові ROC-кривої метод продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісних змін, $p < 0,001$ та $AUC = 0,806$ [95% CI, 0,751 до 0,854] (рис.5.5.) (Додаток Б).

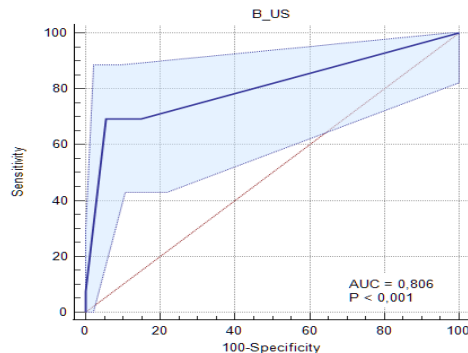


Рис. 5.5. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив прицільного ультразвукового дослідження після проведення цифрової рентгеновської мамографії на виявлення раку на тлі асиметрій та деформацій архітекtonіки грудних залоз.

Загалом чутливість ЦТГЗ, у групі, що включала 242 пацієнтки склала 92,31% [95% CI, 74,87% до 99,05%], специфічність 86,11% [95% CI, 80,77% до 90,43%], точність 86,78% [95% CI, 81,85% до 90,78%], в свою чергу, PPV склала 44,44% [95% CI, 36,05% до 53,17%] та NPV 98,94% [95% CI, 96,08% до 99,72%]. При побудові ROC-кривої метод продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісних змін, $p < 0,001$ та $AUC = 0,870$ [95% CI, 0,821 до 0,910] (Додаток Б) (рис. 5.6.).

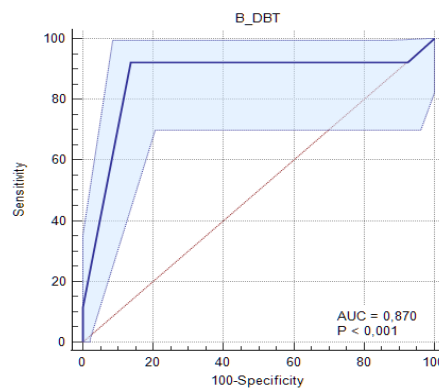


Рис. 5.6. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив цифрового томосинтезу грудних залоз на виявлення раку у пацієнток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки.

Проведений аналіз продемонстрував, що ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД мають визначальний вплив на виявлення РГЗ у пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ, $p < 0,05$.

Встановлено, що чутливість ЦТГЗ (92,31%) вища ніж у ЦРМГ (61,54%) на 30,77%, специфічність ЦТГЗ (86,11%) вища ніж у ЦРМГ (85,65%) на 0,46% та точність ЦТГЗ (86,78%) вища ніж у ЦРМГ (83,06%) на 3,72%. При порівнянні AUC визначено, що ЦТГЗ має статистично значущу вищу точність діагностики РГЗ у загальній вибірці на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ в порівнянні зі ЦРМГ, $p = 0,002$.

Крім того, визначено, що чутливість пУЗД (69,23%) вища за чутливість ЦРМГ (61,54%) на 7,69%, специфічність пУЗД (94,44%) вища за ЦРМГ (85,65%) на 8,79%, а точність пУЗД (91,74%) вища за ЦРМГ (83,06%) на 8,68%. Але, при порівнянні не зареєстровано статистично значущої різниці між $AUC = 0,066$ ЦРМГ та $AUC = 0,806$ пУЗД, проте, значущість цього тесту майже досягає критичного рівня відхилення від нульової гіпотези, $p = 0,066$.

Проведений аналіз показав, що ЦТГЗ має вищу чутливість (92,31%) за пУЗД (69,23%) на 23,08%, але нижчу специфічність (ЦТГЗ–86,11%; пУЗД–94,44%) на 8,33% та точність (ЦТГЗ–86,78%; пУЗД–91,74%) на 4,96%. Незважаючи, на більший $AUC = 0,870$ ЦТГЗ за $AUC = 0,806$ пУЗД, статистично значущої різниці між методами, на загальній вибірці, виявлено не було, $p = 0,226$. 5.8 (Додаток Б).

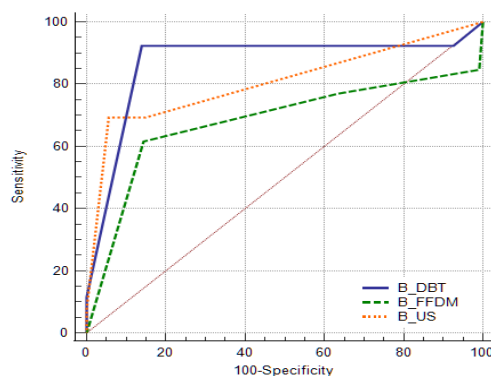


Рис. 5.8. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив всіх трьох методів на виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ. Цифровий томосинтез ГЗ (синя ROC-крива) демонструє найбільший $AUC = 0,870$ в порівнянні з

прицільним ультразвуковим дослідженням $AUC=0,806$ та цифровою рентгенівською мамографією, $p=0,066$.

5.1. Побудова розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз – розрахункова формула

Не підлягає сумніву, що чим вища бальна оцінка діагностичного дослідження, тим вищий ризик виявлення РГЗ. При цьому, запропонована в нашій дисертаційній роботі розрахункова формула оцінки ймовірності виявлення раку грудних залоз враховує особливості застосування окремих діагностичних методів.

У випадку ДА ГЗ формула передбачає призначення більшої ймовірності (к-сть балів) підтвердження РГЗ у випадках, коли один чи більше методів отримав оцінку 4 або 5 за шкалою BI-RADS.

Розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз для загальної вибірки пацієнток:

$$F_{ad} = \sum_j f_j + \text{sign}(\max_j f_j - f_0) \max(\max_j f_j, f_0 - 1)$$

де f_0 – критичне значення в балах за шкалою BI-RADS, яке відображає найвищу невизначеність щодо можливого діагнозу (в нашому випадку – 3 бали), f_j – оцінка в балах за шкалою BI-RADS для кожного із застосованих методів діагностики за умовним номером j індекс для методу, наприклад, j =ЦТГЗ; j =пУЗД, тощо.

У випадку оцінки Ас ГЗ за шкалою BI-RADS – 1 або 2 за допомогою пУЗД, ми знімаємо підозру на рак при комплексному обстеженні, не зважаючи на результати ЦТГЗ та/або ЦРМГ.

З урахуванням цього формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз для вибірки асиметрій виглядає так:

$$F_{asym} = \sum_j f_j + \frac{1 + \text{sign}(f_{j=US} - f_0 + 1)}{2} f_{j=US} - \frac{1 + \text{sign}(f_0 - 1 - f_{j=US})}{2} N_{meth}$$

де f_0 – критичне значення в балах за шкалою BI-RADS, яке відображає найвищу невизначеність щодо можливого діагнозу (в нашому випадку – 3 бали), $f_{j=US}$ – значення в балах для US (пУЗД) методу, N_{meth} – кількість методів діагностування (2 чи 3).

Загальна вибірка сформована за вказаними вище формулами.

Результати дослідження відображаються окремо для кожного з діагностичних методів на трьох вибірках за апріорним ROC методом.

Для комплексних методів, за запропонованою розрахунковою формулою бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ, проведений ROC аналіз апостеріорним методом. Тому результати для ЦТГЗ, що розраховані апріорним ROC, відрізняються в бік збільшення чутливості ЦТГЗ-методу для апостеріорного ROC розрахунку (передбачає іншу точку відсічення). Останній надається для порівняння як альтернатива комплексним методам діагностики, що запропоновані в роботі.

5.2. Застосування розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз у групі пацієнток з деформаціями архітектоніки

При побудові ROC-кривих серед комплексних методів, у вибірці ДА ГЗ, використовуючи формулу бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ, ми не отримали статистично значущих результатів. Комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ продемонстрував точність – 54,30%, чутливість – 64,71% та специфічність –

45,83%, AUC=0,543 [95% CI, 0,380 до 0,699], що не було статистично значущим результатом, $p=0,608$ (рис. 5.9) (Додаток Б).

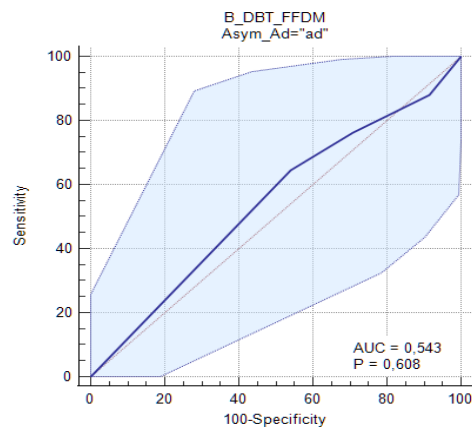


Рис. 5.9. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ на виявлення РГЗ на вибірці пацієнок з ДА ГЗ, AUC=0,543, $p=0,608$.

Комплексний метод ЦРМГ_пУЗД продемонстрував аналогічні результати. При побудові ROC-кривої нами не був виявлений статистично значущий вплив на виявлення РГЗ, ($p=0,608$), AUC= 0,623 [95% CI, 0,458 до 0,769], чутливість – 47,06%, специфічність – 87,50% та точність – 62,30% (рис. 5.10) (Додаток Б).

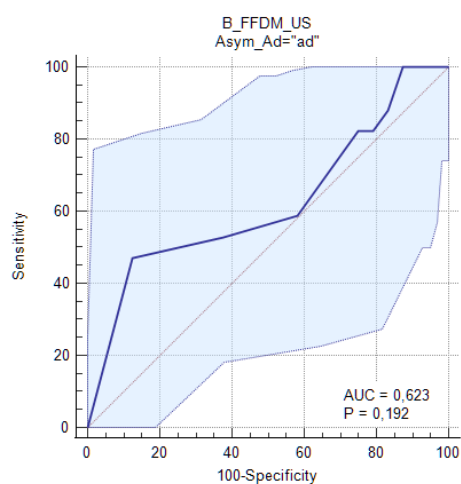


Рис. 5.10. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу комплексного методу ЦРМГ_пУЗД на виявлення РГЗ на вибірці пацієнок з ДА ГЗ, AUC=0,623, $p=0,0192$.

Хоча комплексний метод ЦТГЗ_пУЗД мав кращу $AUC=0,642$ [95% CI, 0,477 до 0,786], ніж ЦТГЗ_ЦРМГ $AUC=0,543$ [95% CI, 0,380 до 0,699] та ЦРМГ_пУЗД $AUC=0,623$ [95% CI, 0,458 до 0,769], але не продемонстрував статистично значущого впливу, у виявленні РГЗ у когорті пацієток з ДА ГЗ, чутливість склала 64,71%, специфічність – 66,67% та точність – 64,20%, $p=0,096$, що демонструє ROC-крива на рисунку 5.11. (Додаток Б).

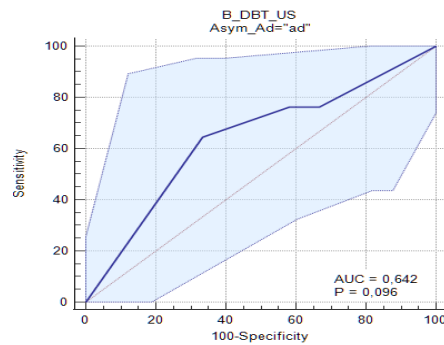


Рис. 5.11. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД на виявлення РГЗ у вибірці пацієток з ДА ГЗ, $AUC=0,642$, $p=0,096$.

На вибірці, що складалася з ДА ГЗ, по нашій формулі, також не виявлено статистично значущого впливу комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД у виявленні РГЗ, точність – 61,20% чутливість – 47,06%, специфічність – 87,50%, $AUC=0,612$ [95% CI, 0,447 до 0,760], $p=0,241$ (рис. 5.12) (Додаток Б).

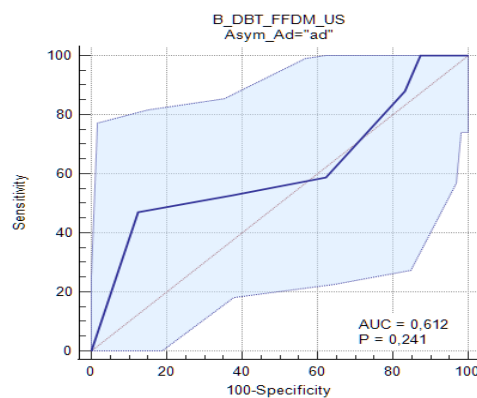


Рис. 5.12. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущого впливу комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД на виявлення РГЗ на вибірці пацієток з ДА ГЗ, $AUC=0,612$, $p=0,241$.

Таким чином, на окремій вибірці з ДА ГЗ, при використанні нашої формули, статистично значущих результатів у виявленні РГЗ визначено не було.

5.3. Застосування розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення раку грудних залоз у групі пацієток з асиметріями

При використанні запропонованої нами розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ у вибірці пацієток з Ас ГЗ ми отримали статистично значущі результати у всіх чотирьох комбінаціях комплексних методів ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД. Оскільки, автоматизовані ROC розрахунки в статистичній ІТ системі передбачають, що вибір точки відсічення здійснюється так, щоб досягти максимально можливої ефективності діагностичного методу (максимізувати чутливість з найменшими втратами специфічності методу) у всіх комбінаціях комплексних методах ми отримали чутливість у 100,00%.

При застосуванні комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ у вибірці з Ас ГЗ ми отримали статистично значуще зростання у виявленні РГЗ з точністю – 95,70% чутливістю – 100,00%, специфічністю – 80,73% та AUC=0,957 [95% CI, 0,919 до 0,981], $p < 0,01$ (рис. 5.13) (Додаток Б).

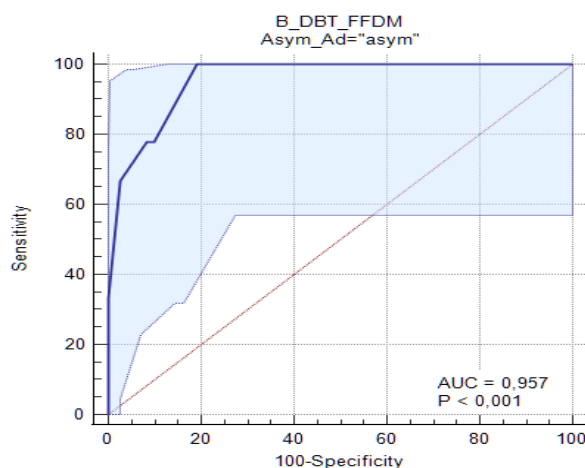


Рис. 5.13. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ, при використанні формули, на виявлення РГЗ у вибірці пацієток з Ас ГЗ, AUC=0,957, $p < 0,01$.

Аналогічні результати одержані на вибірці Ас ГЗ, при застосуванні формули. Ми отримали точку відсічення, >4 [95% СІ, >3 до >11] балів для комплексного методу ЦРМГ_пУЗД та статистично значущі результати у виявленні РГЗ, точність – 98,90%, чутливість – 100,00%, специфічність – 96,35%, та $AUC=0,989$ [95% СІ, 0,962 до 0,998], $p<0,01$ (рис. 5.14) (Додаток Б).

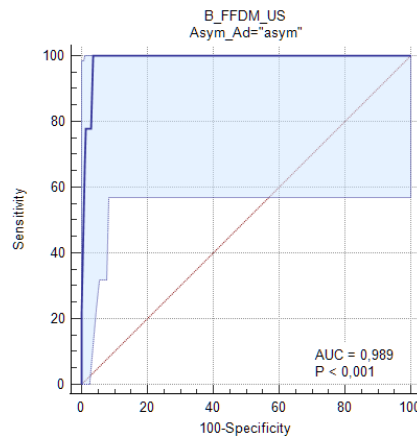


Рис. 5.14. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦРМГ_пУЗД, на виявлення РГЗ у вибірці пацієток з Ас ГЗ, $AUC=0,989$, $p<0,01$.

При застосуванні комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД ми отримали точку відсічення, на вибірці Ас ГЗ, >3 [95% СІ, >3 до >10] балів, точність – 99,10%, чутливість - 100,00%, специфічність – 96,35%, $AUC=0,991$ [95% СІ, 0,966 до 0,999], що є статистично значущим результатом $p<0,01$ (рис. 5.15) (Додаток Б).

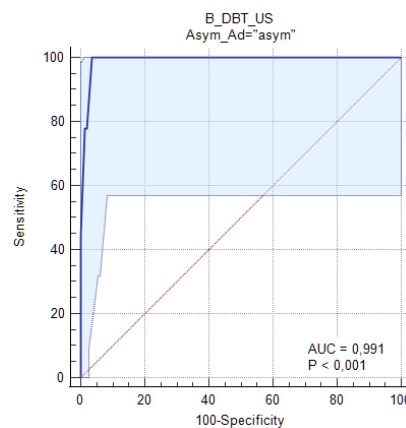


Рис. 5.15. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД, на виявлення РГЗ у вибірці пацієток з Ас ГЗ, $AUC=0,991$, $p<0,01$.

При комплексному методі ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД у групі пацієток з Ас ГЗ, ми отримали точку відсічення >6 [95% СІ, >5 до >15] балів, точність склала 99,00%, чутливість – 100,00%, специфічність – 96,35% та $AUC=0,990$ [95% СІ, 0,965 до 0,999], що є статистично значущим результатом, $p<0,01$ (рис. 5.16) (Додаток Б).

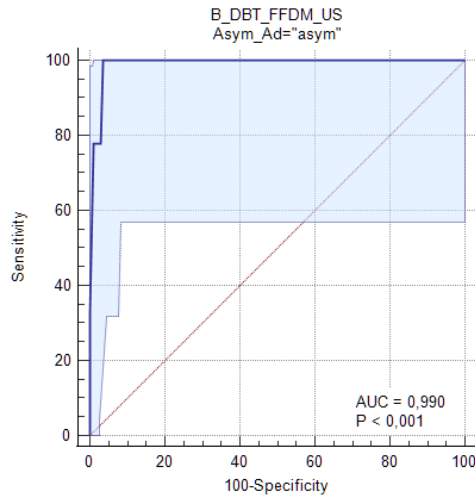


Рис. 5.16. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД, при використанні формули, на виявлення РГЗ у вибірці пацієток з Ас ГЗ, $AUC=0,990$, $p<0,01$.

При порівнянні всіх комплексних методів ЦТГЗ_ЦРМГ, ЦРМГ_пУЗД, ЦТГЗ_пУЗД, ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД з ЦТГЗ статистично значущої різниці на вибірці Ас ГЗ виявлено не було. У всіх випадках $p>0,05$, що вказує на відсутність значущих переваг комплексних методів над ЦТГЗ (рис. 5.17), при застосуванні розрахункової формули у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ (рис. 5.18) (Додаток Б).

Серед Ас ГЗ, застосовуючи формулу бальної оцінки ймовірності РГЗ, статистично значущої різниці між комплексними методами та ЦТГЗ виявлено не було ($p>0,05$), що вказує на їх рівнозначну діагностичну ефективність у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ.

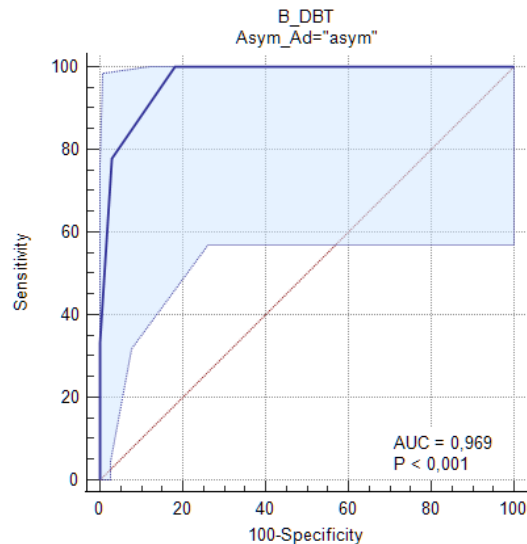


Рис. 5.17. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив ЦТГЗ, при використанні розрахункової формули, на виявлення РГЗ у вибірці пацієнок з Ас ГЗ, AUC=0,969, $p < 0,01$.

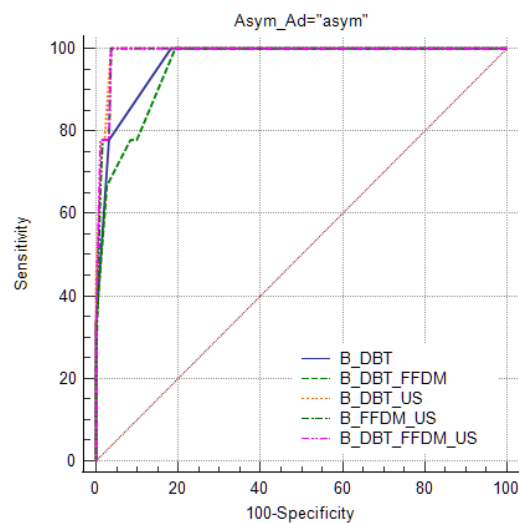


Рис. 5.18. ROC-крива демонструє відсутність статистично значущої різниці між комплексними методами та ЦТГЗ на вибірці пацієнок з Ас ГЗ, $p > 0,05$.

5.4. Застосування розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ у загальній групі пацієнок з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

При застосуванні розрахункової формули з точкою відсічення >6 [95% CI, >5 до >11] балів, комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ, на загальній вибірці пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність - 91,70% чутливість -

92,31%, специфічність - 80,09%, $AUC=0,917$ [95% CI, 0,875 до 0,949], що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p<0,01$ (рис. 5.19) (Додаток Б).

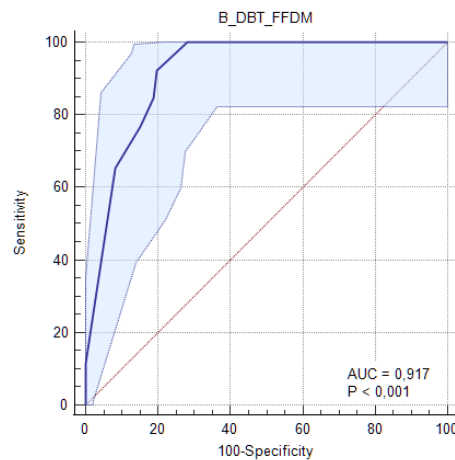


Рис. 5.19. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ, при використанні формули, на виявлення РГЗ у загальній вибірці пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ, $AUC=0,917$, $p<0,01$.

Застосовуючи розрахункову формулу з точкою відсічення >3 [95% CI, >3 до >4] балів, комплексний метод ЦРМГ_пУЗД, на загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність – 95,10%, чутливість – 100,00%, специфічність – 86,57%, $AUC=0,951$ [95% CI, 0,916 до 0,975], що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p<0,01$ (рис. 5.20) (Додаток Б).

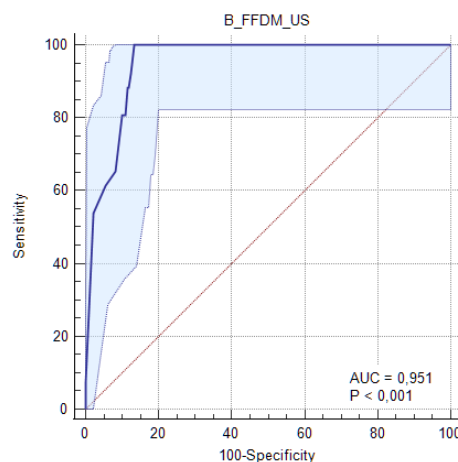


Рис. 5.20. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦРМГ_пУЗД, при використанні розрахункової формули, на виявлення РГЗ у загальній вибірці пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ, $AUC=0,951$, $p<0,01$.

Комплексний метод ЦТГЗ_пУЗД, к пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ, продемонстрував точність - 95,40%, чутливість - 100,00%, специфічність - 85,65% та $AUC=0,954$ [95% CI, 0,919 до 0,976], що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p<0,01$ (рис. 5.21) (Додаток Б).

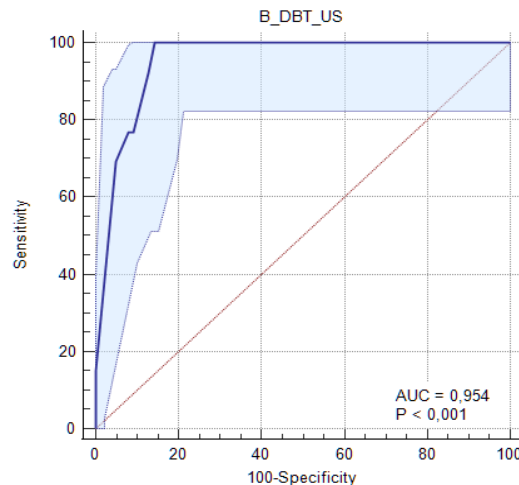


Рис. 5.21. ROC-крива демонструє статистично значущий вплив комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД, при використанні розрахункової формули, на виявлення РГЗ у загальній вибірці пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ, $AUC=0,954$, $p<0,01$.

Перед порівнянням комплексних методів, нами була застосована розрахункова формула бальної оцінки ймовірності виявлення РГЗ для ЦТГЗ, при використанні якої метод продемонстрував таку саму апостеріорну чутливість, специфічність і точність як і при апріорному розрахунку.

При порівнянні комплексних методів ЦТГЗ_ЦРМГ, ЦРМГ_пУЗД, ЦТГЗ_пУЗД, ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД з ЦТГЗ, із застосуванням розрахункової формули бальної оцінки ймовірності виявлення РГЗ, була визначена статистично значуща різниця між ЦТГЗ ($AUC=0,928$) та ЦТГЗ_пУЗД ($AUC=0,954$), $p=0,007$; між ЦТГЗ ($AUC=0,928$) та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД ($AUC=0,953$), $p=0,015$; між ЦТГЗ_ЦРМГ ($AUC=0,917$) та ЦТГЗ_пУЗД ($AUC=0,954$), $p=0,022$; між ЦТГЗ_ЦРМГ ($AUC=0,917$) та ЦРМГ_пУЗД ($AUC=0,951$), $p=0,009$; між ЦТГЗ_ЦРМГ ($AUC=0,917$) та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД ($AUC=0,953$), $p=0,022$.

В той же час, при порівнянні ЦТГЗ (AUC=0,928) та ЦТГЗ_ЦРМГ (AUC=0,917); ЦТГЗ (AUC=0,928) та ЦРМГ_пУЗД (AUC=0,951); ЦТГЗ_пУЗД (AUC=0,954) та ЦРМГ_пУЗД (AUC=0,951); ЦТГЗ_пУЗД (AUC=0,954) та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД (AUC=0,953); а також, ЦРМГ_пУЗД (AUC=0,951) та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД (AUC=0,953) на загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ не було виявлено статистично значущої різниці між методами, у всіх випадках $p > 0,05$ (рис. 5.22) (Додаток Б).

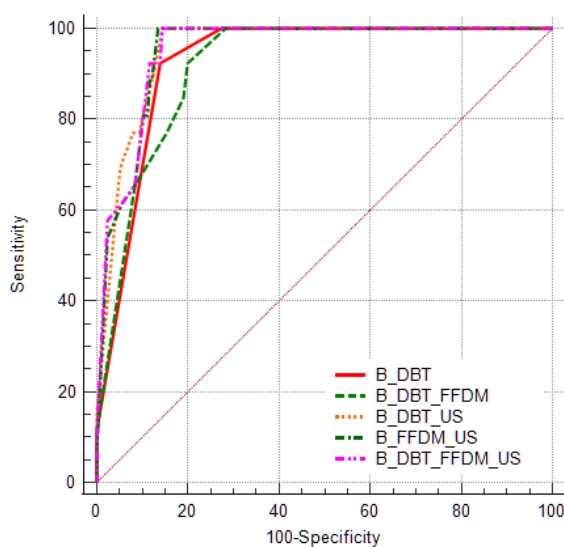


Рис. 5.22. ROC-криві комплексних методів та ЦТГЗ на загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ.

Висновки до розділу 5

1) Нами визначено, що більшість випадків РГЗ на тлі ДА ГЗ діагностовано у пацієток 2-ої вікової групи, на тлі щільних ГЗ ($p < 0,05$).

2) Статистично спростована гіпотеза залежності між частотою РГЗ на загальній вибірці з локалізацією знахідки та видом біопсії ($p < 0,05$).

3) При порівнянні пацієток до менопаузального віку (до 50 років) та пацієток в менопаузі (старше 50 років), між Ас ГЗ та ДА ГЗ ми виявили статистично значущу залежність ($p < 0,05$). Більшість РГЗ виявлені серед ДА ГЗ у групі пацієток менопаузального віку 34,62% (9/26) .

4) ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД мали статистичну значущість у виявленні РГЗ на загальній вибірці, як при Ас ГЗ так і ДА ГЗ, $p < 0,05$. При апріорному

розрахунку найвища чутливість була у ЦТГЗ 92,31%, у пУЗД - 69,23%, у ЦРМГ - 61,54%. Найвищу ж специфічність продемонструвало пУЗД - 94,44%, при ЦТГЗ - 86,11%, при ЦРМГ - 85,65%. Найвища точність визначалась при пУЗД - 91,74%, ЦТГЗ – 86,78% та ЦРМГ - 83,06%. При побудові Roc-кривих, статистично значущої різниці між AUC ЦТГЗ і AUC пУЗД та AUC ЦРМГ і AUC пУЗД виявлено не було, $p > 0,05$.

5) Встановлено, що поєднання методів ЦТГЗ та ЦРМГ не мають статистично значущих переваг над ЦТГЗ, ЦТГЗ_пУЗД чи ЦРМГ_пУЗД. Тому, на нашу думку, проведення лише ЦТГЗ, є достатнім у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;2: 40-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2018_2_8.
2. Babkina TM, Dykan IM, Gurando AV, Suleimenova DM, Kozarenko TM, Bozhok YM, Stuley VA. Detection of breast cancer presenting as a mass in women with dense breasts - digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography. *Exp Oncol.* 2020 Sep;42(3):215-219. PMID: 32996743. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14898.
3. Gurando AV, Babkina TM, Dykan IM, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV. Digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in breast cancer detection associated with four asymmetry types. *Wiad Lek.* 2021;74(4):842-848. DOI: 10.36740/WLek202104106.
4. Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV, Pominchuk DV. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: a comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Wiad lek.* 2021;74(7):1674-1679. Pmid: 34459770. Doi: 10.36740/wlek202107121.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кожен з променевих методів діагностики має не тільки переваги, але й обмеження, що спричинені їх технічними можливостями, особливостями анатомічної будови та щільності паренхіми ГЗ у жінок, що вимагає мультимодального рентген-сонографічного підходу у вирішенні ряду діагностичних задач.

Проведений аналіз наукової літератури, присвячений ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД та їх можливостям у виявленні РГЗ представлено Ас ГЗ та ДА ГЗ вказує на актуальність теми дисертаційного дослідження та необхідність подальшого вирішення низки питань у диференційній діагностиці доброякісних Ас ГЗ та ДА ГЗ від злоякісних.

Відповідно до мети і завдань наукової роботи нами визначена діагностична спроможність ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД на основі показників точності, чутливості та специфічності як для кожного методу окремо так і при їх поєднанні.

Мультимодальне дослідження, що включало ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД виконано 242 пацієнткам з Ас ГЗ та ДА ГЗ в період з 2015 по 2022рр. Критерії включення у дослідження були наступні: жіноча стать, вік старше 18 років, відсутність в анамнезі травм та оперативних втручань на ГЗ, відсутність попередньо верифікованого РГЗ до обстеження, комплексне мультимодальне обстеження за допомогою ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД, наявність Ас ГЗ чи ДА ГЗ на рентгенологічному методі дослідження.

Завданням першого етапу нашої роботи було визначення точності, специфічності та чутливості методів променевої діагностики у виявленні РГЗ у групі пацієнок з Ас ГЗ, а також, взаємозв'язок факторів як можуть впливати на це: кількість проєкцій в яких візуалізується Ас ГЗ, менопаузальний статус, вік, щільність ГЗ, сторона та квадрант.

Серед 122 (60,70%) двохпроєкційних Ас ГЗ виявлено 8 (88,89%) РГЗ, а серед 79 (39,30%) однопроєкційних 1 (11,11%) РГЗ, що продемонструвало

статистично значущу вищу частоту РГЗ серед двохпроекційних асиметрій, $p=0,053$.

Також статистично значуще більше виявлено РГЗ у пацієток у 2-ої вікової групи ВООЗ (2017) 45-59 років у когорті двохпроекційних Ас ГЗ в порівнянні з іншими віковими групами з урахуванням фактору проекція.

Хоча, більшість РГЗ візуалізованих як Ас ГЗ виявлено на тлі високої мамографічної щільності 8 (88,89%), у правій ГЗ 7 (77,78%), серед двохпроекційних у верхньолатеральному квадранті 6 (75,00%) статистично значущого впливу на частоту РГЗ так само як і на менопаузальний статус ці фактори не зареєстрували, $p>0,05$.

Найвищу точність, у когорті пацієток з Ас ГЗ, продемонструвало пУЗД – 97,01% [95% СІ, 93,62% до 98,90%], потім ЦТГЗ – 96,02% [95% СІ, 92,31% до 98,27%] і ЦРМГ – 89,05% [95% СІ, 83,90% до 93,01%]. При побудові ROC-кривих методи ЦТГЗ ($AUC=0,780$) та пУЗД ($AUC=0,874$) продемонстрували статистично значущо вищу діагностичну ефективність за ЦРМГ ($AUC=0,678$), $p>0,05$. Однак між собою методи ЦТГЗ та пУЗД не продемонстрували статистично значущої різниці у діагностичній ефективності, $p=0,125$.

Крім того, нами визначено точність, специфічність та чутливість методів променевої діагностики у виявленні РГЗ у групі пацієток з ДА ГЗ, а також, взаємозв'язок факторів наявності Мк, менопаузального статусу, віку, щільності ГЗ, сторони та квадранту виявлення ДА із частотою РГЗ.

У 17 (41,46%) ДА ГЗ виявлені Мк, з них у 11 з 17 (64,71%) випадів Мк були асоційовані з РГЗ на тлі ДА ГЗ, що при проведенні статистичного аналізу зареєструвало значущу різницю у частоті РГЗ коли в ДА ГЗ наявні Мк в порівнянні з ДА ГЗ без Мк, $p=0,010$.

До того ж, якщо враховувати фактор Мк у жінок середнього віку 45-59р. ВООЗ (2017), частота РГЗ з наявністю Мк в структурі є статистично значущою в порівнянні з іншими віковими групами, $p=0,008$.

А також, у вибірці ДА ГЗ, при врахуванні фактору Мк нами виявлена статистично значуща різниця серед жінок у віці до менопаузи та в менопаузі, по

відношенню до частоти РГЗ, більшість пацієток з РГЗ асоційованого з Мк на тлі ДА ГЗ були менопаузального віку, старше 50-ти років 6 (35,29%), $p=0,022$.

Незважаючи на те, що більшість РГЗ серед ДА ГЗ локалізувались у щільних ГЗ (щільність С та D) 11 (64,71%), у лівій ГЗ 10 (58,82%), у верхньолатеральному квадранті 12 (70,59%), статистично значущого впливу, у вибірці ДА ГЗ, дані ознаки не продемонстрували, $p>0,05$.

Оскільки розрахунки точності, чутливості та специфічності для ЦРМГ та пУЗД проводились на основі, виявлених за допомогою ЦТГЗ ДА ГЗ, то діагностичні характеристики для самого ЦТГЗ ми проводили на загальній вибірці, що включала, як Ас ГЗ, так і ДА ГЗ.

Точність пУЗД у виявленні РГЗ на тлі ДА ГЗ (65,85% [95% СІ, 49,41% до 79,92%]) була більшою за точність ЦРМГ (53,66% [95% СІ, 33,80% до 66,20%]) на 12,19%. При порівнянні, $AUC=0,642$ [95% СІ, 0,380% до 0,699%] пУЗД мало статистично вищу ефективність за $AUC=0,543$, [95% СІ, 0,380% до 0,699%] РМГ, $p<0,05$.

Ще одним аспектом дисертаційної роботи стало дослідження необхідності верифікації чи моніторингу Ас ГЗ та ДА ГЗ шляхом визначення точності, чутливості, специфічності діагностичних методів та впливу менопаузального статусу, віку, щільності ГЗ, сторони, квадранту на частоту РГЗ.

Порівнюючи групи пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ, ми виявили, що у пацієток з ДА ГЗ, частота РГЗ 17 (65,38%) статистично значуще вища, ніж у пацієток з Ас ГЗ, $p<0,05$. Також підтверджено непараметричним методом Мана-Уїтні, що пацієтки з РГЗ старші, ніж жінки без РГЗ, $p=0,046$.

У групі пацієток менопаузального віку, старших 50 років, при врахуванні фактору ДА ГЗ на загальній вибірці виявлено статистично значущу більшу частоту РГЗ 9 (34,62%) в порівнянні з іншими когортами жінок, $p<0,05$. В загальній групі спостережень частота РГЗ статично значуще переважала у жінок середнього віку 45-59 років у другій віковій групі, $p=0,016$.

При ДА ГЗ більш частото РГЗ спостерігається у щільних ГЗ (42,31%), $p < 0,05$.

Найчастіше РГЗ був діагностований у верхньолатеральному квадранті 72,00% (18) та у правій ГЗ 53,85% (14). Однак, статистично значущої різниці між частотою РГЗ та стороною і квадрантом локалізації патології виявлено не було.

Порівняння діагностичної ефективності методів ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД показало, що ЦТГЗ має статистично кращу діагностичну ефективність ніж ЦРМГ $p = 0,002$. ПУЗД ($AUC = 0,806$) не мало статично значущої переваги над ЦРМГ ($AUC = 0,066$), проте, статистична значущість цього тесту майже досягає критичного рівня відхилення від нульової гіпотези, $p = 0,066$. Практично рівні $AUC = 0,870$ ЦТГЗ та $AUC = 0,806$ пУЗД також не продемонстрували своєї статистично значущої відмінності у діагностиці РГЗ на тлі загальної групи Ас ГЗ та ДА ГЗ.

Головною метою нашого дослідження було створення розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ на основі категорій шкали Атласу BI-RADS. Після оцінки Ас ГЗ або ДА ГЗ за шкалою BI-RADS двома або трьома методами, застосувавши формулу, ми зможемо отримати значення, яке буде вище або нижче точки відсічення, що зможе допомогти у вирішенні питання, щодо проведення біопсії.

Розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку
грудних залоз для загальної вибірки пацієнток:

$$F_{ad} = \sum_j f_j + \text{sign}(\max_j f_j - f_0) \max(\max_j f_j, f_0 - 1)$$

Розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення раку
грудних залоз для вибірки асиметрій:

$$F_{asym} = \sum_j f_j + \frac{1 + \text{sign}(f_{j=US} - f_0 + 1)}{2} f_{j=US} - \frac{1 + \text{sign}(f_0 - 1 - f_{j=US})}{2} N_{meth}$$

Комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ у вибірці з Ас ГЗ отримали точку відсічення для проведення біопсії, >5 [95% СІ, >5 до >10] балів; ЦРМГ_пУЗД у вибірці з Ас ГЗ у вибірці з Ас ГЗ отримали точку відсічення, >4 [95% СІ, >3 до >11] балів; ЦТГЗ_пУЗД отримали точку відсічення, на вибірці Ас ГЗ, >3 [95% СІ, >3 до >10] балів; ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД у групі пацієнок з Ас ГЗ, отримали точку відсічення >6 [95% СІ, >5 до >15] балів. На окремій вибірці з ДА ГЗ, при використанні розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ, статистично значущих результатів у виявленні РГЗ визначено не було. Комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ, на загальній вибірці, отримав точку відсічення >6 [95% СІ, >5 до >11] балів; ЦРМГ_пУЗД отримав точку відсічення, на загальній вибірці >3 [95% СІ, >3 до >4] балів; ЦТГЗ_пУЗД отримав точку відсічення, на загальній вибірці >3 [95% СІ, >3 до >6,5] балів; ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД отримав точку відсічення, на загальній вибірці >6 [95% СІ, >5 до >11] балів.

Використовуючи запропоновану розрахункову формулу бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ, на загальній вибірці, комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ дає змогу отримати чутливість в 92,31%, специфічність у 80,09% та точність 91,7%; ЦТГЗ_пУЗД чутливість в 100,00%, специфічність у 85,65% та точність 95,4%; пУЗД_ЦРМГ чутливість в 100,00%, специфічність у 86,57% та точність 95,1%; ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД чутливість в 100,00%, специфічність у 85,65% та точність 95,3%.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі проведеного дослідження представлено вирішення актуального завдання радіології – підвищення ефективності диференційної діагностики РГЗ, представленого Ас ГЗ або ДА ГЗ, шляхом розробки моделі оптимальної оцінки дослідження на основі діагностичних категорій шкали атласу BI-RADS із застосуванням ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД.

1. Непараметричним методом Мана-Уїтні, на загальній вибірці визначено, що пацієнтки з РГЗ статистично значуще старші за пацієнток без РГЗ, $p=0,046$; за віковими групами ВООЗ (2017) зареєстрована залежність вищої частоти РГЗ у другій віковій групі 45-59 років, $p=0,016$. Проведений аналіз виявив статистично значущу різницю прояву частоти РГЗ між групами з Мк та без Мк серед ДА ГЗ та за проекціями серед Ас ГЗ, якщо орієнтуватися на статистичний тест M-L Chi-square, $p<0,05$. Встановлено, що враховуючи фактор наявності Ас ГЗ чи ДА ГЗ у загальній вибірці, у пацієнток з ДА ГЗ статистично значуще більша частота РГЗ на тлі щільних ГЗ, $p<0,05$. За окремими вибірками Ас ГЗ та ДА ГЗ і в загальній вибірці статистично значущої різниці між частотою РГЗ у лівій та правій ГЗ, між чотирма квадрантами, менопаузальним статусом та видом біопсії зафіксовано не було, $p>0,05$.

2. При проведенні верифікації підозрілих знахідок за допомогою ЧАТБ під ехо-контролем, стереотаксичної ЧАТБ під рентген-контролем та відкритої ексцизійної хірургічної біопсії, статистично значущої різниці між методикою біопсії, стороною біопсії, щільністю ГЗ, з яких бралася біопсія, та частотою раку ГЗ виявлено не було, $p>0,05$.

3. ЦТГЗ продемонстрував точність - 86,78% [95% СІ, 81,85% до 90,78%], чутливість - 92,31% [95% СІ, 74,87% до 99,05%], специфічність - 86,11% [95% СІ, 80,77% до 90,43%]; ЦРМГ продемонструвала точність - 83,06% [95% СІ, 77,73% до 87,56%] чутливість - 61,54% [95% СІ, 40,57% до 79,77%], специфічність - 85,65% [95% СІ, 80,25% до 90,04%]; пУЗД продемонструвало точність - 91,74% [95% СІ, 87,52% до 94,88%], чутливість - 69,23% [95% СІ,

48,21% до 85,67%], специфічність - 94,44% [95% СІ, 90,50% до 97,10%] у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ.

4. При порівнянні методів ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД різниця зафіксована лише між $AUC=0,066$ ЦРМГ та $AUC=0,870$ ЦТГЗ, $p=0,002$, що вказує на статистично значущу вищу ефективність методу ЦТГЗ в порівнянні з ЦРМГ у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ чи ДА ГЗ.

5. Розроблена розрахункова формула бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ відповідно до діагностичних категорій шкали атласу BI-RADS, дає змогу завдяки сукупній оцінці кількома діагностичними методами встановити порогове значення при якому доцільно проведення біопсії. При оцінці нижче порогу відсічення, пацієнткам можна рекомендувати динамічне спостереження, при оцінці вище порогу відсічення, знахідка потребує морфологічної верифікації.

6. При застосуванні розрахункової формули бальної оцінки вірогідності виявлення РГЗ встановлено, що найкращим методом виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ є комплексний метод ЦТГЗ_пУЗД, що продемонстрував точність 95,4% далі комплексний ЦРМГ_пУЗД точність 95,1% та ЦТГЗ точність 92,8%. Комплексні методи, що включають як ЦТГЗ так і ЦРМГ не мають статистично значущих переваг над ЦТГЗ чи комплексними ЦТГЗ_пУЗД та ЦРМГ_пУЗД, тому використання обох цих рентгенологічних методів одночасно є зайвою витратою ресурсів, що не підвищить діагностичну ефективність у виявленні РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2019 – 2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс]. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — 2021. — Режим доступу до ресурсу: URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/mol.pdf (дата звернення 17.11.2021).
2. Broeders, Mireille et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening* vol. 19 Suppl 1 (2012): 14-25. doi:10.1258/jms.2012.012078.
3. Nickson, Carolyn et al. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 21,9 (2012): 1479-88. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0468.
4. Weedon-Fekjær, Harald et al. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 348 g3701. 17 Jun. 2014, doi:10.1136/bmj.g3701.
5. Nyström, Lennarth et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet (London, England)* vol. 359,9310 (2002): 909-19. doi:10.1016/S0140-6736(02)08020-0.
6. Nelson, Heidi D et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of internal medicine* vol. 164,4 (2016): 244-55. doi:10.7326/M15-0969.
7. Sickles E.A., D’Orsi C.J., Bassett L.W. et al. ACR BI-RADS mammography. In: *ACR BI-RADS atlas Breast Imaging Reporting and Data System 2013*. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology. 2013;1–175.
8. Samardar P, de Paredes ES, Grimes MM, Wilson JD. Focal asymmetric densities seen at mammography: US and pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(1):19-33. doi:10.1148/radiographics.22.1.g02ja2219.

9. Peart J, Thomson G, Wood S. Developing asymmetry in a screening mammogram: A cautionary tale of a missed cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(1):77-80. doi:10.1111/1754-9485.12677.
10. Leung JW, Sickles EA. Developing asymmetry identified on mammography: correlation with imaging outcome and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(3):667-675. doi:10.2214/AJR.06.0413.
11. Hoff SR, Abrahamsen AL, Samset JH, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography-- results from a retrospective review [published correction appears in *Radiology.* 2013 Jan;266(1):367]. *Radiology.* 2012;264(2):378-386. doi:10.1148/radiol.12112074.
12. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bonardi R, Collini G, Del Turco MR. Minority report - false negative breast assessment in women recalled for suspicious screening mammography: imaging and pathological features, and associated delay in diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(1):37-43. doi:10.1007/s10549-006-9425-3.
13. Durand M.A., Wang S., Hooley R.J. et al. Tomosynthesis-detected Architectural Distortion: Management Algorithm with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2016;36(2):311-21. doi: 10.1148/rg.2016150093.
14. Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography: a community-based study. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(3):535-541. doi:10.2214/ajr.177.3.1770535.
15. Burrell HC, Sibbering DM, Wilson AR, et al. Screening interval breast cancers: mammographic features and prognosis factors. *Radiology.* 1996;199(3):811-817. doi:10.1148/radiology.199.3.8638010.
16. Burrell HC, Evans AJ, Wilson AR, Pinder SE. False-negative breast screening assessment: what lessons can we learn?. *Clin Radiol.* 2001;56(5):385-388. doi:10.1053/crad.2001.0662.

17. Knutzen AM, Gisvold JJ. Likelihood of malignant disease for various categories of mammographically detected, nonpalpable breast lesions. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(5):454-460. doi:10.1016/s0025-6196(12)60194-3.
18. Kopans DB, Swann CA, White G, et al. Asymmetric breast tissue. *Radiology.* 1989;171(3):639-643. doi:10.1148/radiology.171.3.2541463.
19. Lee SH, Jang MJ, Kim SM et al. Factors Affecting Breast Cancer Detectability on Digital Breast Tomosynthesis and Two-Dimensional Digital Mammography in Patients with Dense Breasts. *Korean J Radiol.* 2019 Jan;20(1):58-68. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0012>.
20. Gurando A, Babkina, T, Kozarenko T et al. Detection of masses in dense breasts - a comparison of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *European Congress of Radiology.* 2020. Poster C-10043. DOI:10.26044/ecr2020/C-10043; DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2020/C-10043>.
21. Destounis SV, Morgan R, Arieno A. Screening for dense breasts: digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Feb;204(2):261-4. doi:10.2214/AJR.14.13554. PMID: 25615747.
22. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol.* 2012;67(10):976-981. doi:10.1016/j.crad.2012.03.009.
23. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology.* 2013;266(1):104-113. doi:10.1148/radiol.12120674.
24. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol.* 2008;18(12):2817-2825. doi:10.1007/s00330-008-1076-9.

25. Kopans D, Gavenonis S, Halpern E, Moore R. Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis. *Breast J.* 2011;17(6):638-644. doi:10.1111/j.1524-4741.2011.01152.x.
26. Castronovo V, Bellahcene A. Evidence that breast cancer associated microcalcifications are mineralized malignant cells. *Int J Oncol.* 1998;12(2):305-308. doi:10.3892/ijco.12.2.305.
27. Tagliafico A, Mariscotti G, Durando M, et al. Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? Results of a multicentre study. *Eur Radiol.* 2015;25(1):9-14. doi:10.1007/s00330-014-3402-8.
28. Destounis SV, Arieno AL, Morgan RC. Preliminary clinical experience with digital breast tomosynthesis in the visualization of breast microcalcifications. *J Clin Imaging Sci.* 2013;3:65. Published 2013 Dec 31. doi:10.4103/2156-7514.124099.
29. Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, et al. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison [published correction appears in *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Mar;196(3):743]. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(2):320-324. doi:10.2214/AJR.10.4656.
30. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(3):616-623. doi:10.2214/AJR.07.2231.
31. Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53(5):524-529. doi:10.1258/ar.2012.120062.
32. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghadam S, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology.* 2012;262(1):61-68. doi:10.1148/radiol.11101763.

33. Morgan MP, Cooke MM, McCarthy GM. Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors?. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10(2):181-187. doi:10.1007/s10911-005-5400-6.
34. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*. 2011;117(4):714-722. doi:10.1002/cncr.25650.
35. Moss SM, Nyström L, Jonsson H, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:26-32. doi:10.1258/jms.2012.012079.
36. Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):976. Published 2020 Apr 15. doi:10.3390/cancers12040976.
37. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):e427]. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1123-1132. doi:10.1016/S1470-2045(15)00128-X.
38. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. 2003;361(9367):1405-1410. doi:10.1016/S0140-6736(03)13143-1.
39. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Part 1):347-360. doi:10.7326/0003-4819-137-5_part_1-200209030-00012.
40. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of

breast cancer [published correction appears in JAMA. 2010 Apr 21;303(15):1482]. JAMA. 2008;299(18):2151-2163. doi:10.1001/jama.299.18.2151

41. Kopans DB, Monsees B, Feig SA. Screening for cancer: when is it valid?--Lessons from the mammography experience. *Radiology*. 2003;229(2):319-327. doi:10.1148/radiol.2292021272.

42. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004;292(11):1317-1325. doi:10.1001/jama.292.11.1317.

43. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-17. doi:10.1200/JGO.19.00127.

44. Yuan WH, Hsu HC, Chen YY, Wu CH. Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2020;123(4):673-688. doi:10.1038/s41416-020-0928-1.

45. Yang L, Wang S, Zhang L, et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):499. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s12885-020-06992-1.

46. Rebolj M, Assi V, Brentnall A, Parmar D, Duffy SW. Addition of ultrasound to mammography in the case of dense breast tissue: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2018;118(12):1559-1570. doi:10.1038/s41416-018-0080-3.

47. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341-348. doi:10.1016/S0140-6736(15)00774-6.

48. Wang J, Zheng S, Ding L, et al. Is Ultrasound an Accurate Alternative for Mammography in Breast Cancer Screening in an Asian Population? A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):985. Published 2020 Nov 21. doi:10.3390/diagnostics10110985.

49. Allajbeu, I., Hickman, S.E., Payne, N. et al. Automated Breast Ultrasound: Technical Aspects, Impact on Breast Screening, and Future Perspectives. *Curr Breast Cancer*. 2021; Rep 13, 141–150. <https://doi.org/10.1007/s12609-021-00423-1>.
50. Berg WA, Vourtsis A. Screening Breast Ultrasound Using Handheld or Automated Technique in Women with Dense Breasts. *Journal of Breast Imaging*. 2019;1(4):283–296, <https://doi.org/10.1093/jbi/wbz055>.
51. Wang L, Qi ZH. Automatic Breast Volume Scanner versus Handheld Ultrasound in Differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(8):1874-1881. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.028
52. Jia M, Lin X, Zhou X, et al. Diagnostic performance of automated breast ultrasound and handheld ultrasound in women with dense breasts. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(3):589-597. doi:10.1007/s10549-020-05625-2
53. Boca Bene I, Ciurea AI, Ciortea CA, Dudea SM. Pros and Cons for Automated Breast Ultrasound (ABUS): A Narrative Review. *J Pers Med*. 2021;11(8):703. Published 2021 Jul 23. doi:10.3390/jpm11080703
54. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology*. 2015;274(3):663-673. doi:10.1148/radiol.14132832
55. Kim SH, Kim HH, Moon WK. Automated Breast Ultrasound Screening for Dense Breasts. *Korean J Radiol*. 2020;21(1):15-24. doi:10.3348/kjr.2019.0176
56. Lee CS, Monticciolo DL, Moy L. Screening Guidelines Update for Average-Risk and High-Risk Women. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(2):316-323. doi:10.2214/AJR.19.22205
57. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1903986

58. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):663-672. doi:10.1007/s10549-014-2931-9
59. Kuhl CK, Baltzer P. You Get What You Pay For: Breast MRI Screening of Women With Dense Breasts Is Cost-effective. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(11):1439-1441. doi:10.1093/jnci/djab120
60. Slanetz PJ. MRI Screening of Women with a Personal History of Breast Cancer. *Radiology.* 2021;300(2):324-325. doi:10.1148/radiol.2021211080
61. Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, et al. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). *Int J Cancer.* 2015;137(7):1729-1738. doi:10.1002/ijc.29534
62. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening [published correction appears in *N Engl J Med.* 2006 Oct 26;355(17):1840]. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1773-1783. doi:10.1056/NEJMoa052911
63. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology.* 2008;246(2):376-383. doi:10.1148/radiol.2461070200
64. Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA. Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2013;22(3):217-224. doi:10.1016/j.breast.2013.02.013
65. Song SY, Park B, Hong S, Kim MJ, Lee EH, Jun JK. Comparison of Digital and Screen-Film Mammography for Breast-Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Breast Cancer.* 2019;22(2):311-325. Published 2019 May 13. doi:10.4048/jbc.2019.22.e24
66. Farber R, Houssami N, Wortley S, et al. Impact of Full-Field Digital Mammography Versus Film-Screen Mammography in Population Screening: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(1):16-26. doi:10.1093/jnci/djaa080

67. Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ, Козаренко ТМ. Цифровий томосинтез у діагностиці захворювань грудних залоз: розкіш чи необхідність? (Аналітичний огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2017;8: 108-115. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_8_23
68. Choi JS, Han BK, Ko EY, et al. Comparison between two-dimensional synthetic mammography reconstructed from digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography for the detection of T1 breast cancer. *Eur Radiol*. 2016;26(8):2538-2546. doi:10.1007/s00330-015-4083-7
69. Helvie MA. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(5):917-929. doi:10.1016/j.rcl.2010.06.009
70. Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization [published correction appears in *Radiology*. 2014 May;271(2):620]. *Radiology*. 2012;263(1):35-42. doi:10.1148/radiol.11111789
71. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*. 2013;266(1):104-113. doi:10.1148/radiol.12120674
72. Youk JH, Kim EK, Ko KH, Kim MJ. Asymmetric mammographic findings based on the fourth edition of BI-RADS: types, evaluation, and management. *Radiographics*. 2009;29(1):e33. doi:10.1148/rg.e33
73. Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, Sickles EA, Smith-Bindman R. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. *Radiology*. 2009;250(3):648-657. doi:10.1148/radiol.2503080541
74. Sickles EA. The spectrum of breast asymmetries: imaging features, work-up, management. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(5):765-v. doi:10.1016/j.rcl.2007.06.002
75. Sickles EA. Findings at mammographic screening on only one standard projection: outcomes analysis. *Radiology*. 1998;208(2):471-475. doi:10.1148/radiology.208.2.9680578

76. Chesebro AL, Winkler NS, Birdwell RL, Giess CS. Developing Asymmetries at Mammography: A Multimodality Approach to Assessment and Management. *Radiographics*. 2016;36(2):322-334. doi:10.1148/rg.2016150123
77. Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ.. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні. *Лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;2: 40-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2018_2_8
78. Божок ЄМ, Гурандо АВ. Імітація раку локальною асиметрією грудної залози. Клінічний випадок. *Лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2017;2: 68-73. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2017_2_12
79. Pearson KL, Sickles EA, Frankel SD, Leung JW. Efficacy of step-oblique mammography for confirmation and localization of densities seen on only one standard mammographic view. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(3):745-752. doi:10.2214/ajr.174.3.1740745
80. Wells W, Rupley D. What should be done first in the imaging workup of densities seen on only one standard mammographic view: diagnostic mammography or sonography?. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(2):545-546. doi:10.2214/ajr.176.2.1760545
81. Giess CS, Frost EP, Birdwell RL. Interpreting one-view mammographic findings: minimizing callbacks while maximizing cancer detection. *Radiographics*. 2014;34(4):928-940. doi:10.1148/rg.344130066
82. Gurando AV, Babkina TM, Dykan IM, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV. Digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in breast cancer detection associated with four asymmetry types. *Wiad Lek*. 2021;74(4):842-848.
83. Shetty MK, Watson AB. Sonographic evaluation of focal asymmetric density of the breast. *Ultrasound Q*. 2002;18(2):115-121. doi:10.1097/00013644-200206000-00004
84. Peart J, Thomson G, Wood S. Developing asymmetry in a screening mammogram: A cautionary tale of a missed cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;62(1):77-80. doi:10.1111/1754-9485.12677

85. Price ER, Joe BN, Sickles EA. The developing asymmetry: revisiting a perceptual and diagnostic challenge. *Radiology*. 2015;274(3):642-651. doi:10.1148/radiol.14132759
86. Brenner RJ. Asymmetric densities of the breast: strategies for imaging evaluation. *Semin Roentgenol*. 2001;36(3):201-216. doi:10.1053/sroe.2001.25118
87. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnema-Moghadam S, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology*. 2012;262(1):61-68. doi:10.1148/radiol.11101763
88. Heywang-Köbrunner S, Jaensch A, Hacker A, Wulz-Horber S, Mertelmeier T, Hölzel D. Value of Digital Breast Tomosynthesis versus Additional Views for the Assessment of Screen-Detected Abnormalities - a First Analysis. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(2):92-97. doi:10.1159/000456649
89. Gaur S, Dialani V, Slanetz PJ, Eisenberg RL. Architectural distortion of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(5):W662-W670. doi:10.2214/AJR.12.10153
90. Shaheen R, Schimmelpenninck CA, Stoddart L, Raymond H, Slanetz PJ. Spectrum of diseases presenting as architectural distortion on mammography: multimodality radiologic imaging with pathologic correlation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011;32(4):351-362. doi:10.1053/j.sult.2011.03.008
91. Vijayaraghavan GR, Newburg A, Vedantham S. Positive Predictive Value of Tomosynthesis-guided Biopsies of Architectural Distortions Seen on Digital Breast Tomosynthesis and without an Ultrasound Correlate. *J Clin Imaging Sci*. 2019;9:53. Published 2019 Nov 18. doi:10.25259/JCIS_134_2019
92. Young JJ, Joines M. Benign to Malignant Spectrum of Architectural Distortions on Digital Breast Tomosynthesis. *Contemporary Diagnostic Radiology*. 2016;39(23): 1–5. doi:10.1097/01.CDR.0000504575.58842.27
93. Samreen N, Moy L; Lee CS. Architectural Distortion on Digital Breast Tomosynthesis: Management Algorithm and Pathological Outcome. *Journal of Breast Imaging*. 2020;2(5):424-435. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaa034>

94. Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, Shah BA. Fat Necrosis of the Breast: A Pictorial Review of the Mammographic, Ultrasound, CT, and MRI Findings with Histopathologic Correlation. *Radiol Res Pract*. 2015;2015:613139. doi:10.1155/2015/613139
95. Bahl M, Baker JA, Kinsey EN, Ghate SV. Architectural Distortion on Mammography: Correlation With Pathologic Outcomes and Predictors of Malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(6):1339-1345. doi:10.2214/AJR.15.14628
96. Ferreira AI, Borges S, Sousa A, et al. Radial scar of the breast: Is it possible to avoid surgery?. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(7):1265-1272. doi:10.1016/j.ejso.2017.01.238
97. Linda A, Zuiani C, Furlan A, et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant?. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1146-1151. doi:10.2214/AJR.09.2326
98. Boyer B, Russ E. Anatomical-radiological correlations: architectural distortions. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(2):134-140. doi:10.1016/j.diii.2014.01.003
99. Freer PE, Niell B, Rafferty EA. Preoperative Tomosynthesis-guided Needle Localization of Mammographically and Sonographically Occult Breast Lesions. *Radiology*. 2015;275(2):377-383. doi:10.1148/radiol.14140515
100. Williams KE, Amin A, Hill J, et al. Radiologic and Pathologic Features Associated With Upgrade of Atypical Ductal Hyperplasia at Surgical Excision. *Acad Radiol*. 2019;26(7):893-899. doi:10.1016/j.acra.2018.09.010
101. Tan H, Zhang H, Lei Z, Fu F, Wang M. Radiological and clinical findings in sclerosing adenosis of the breast. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17061. doi:10.1097/MD.0000000000017061

102. Pujara AC, Hui J, Wang LC. Architectural distortion in the era of digital breast tomosynthesis: outcomes and implications for management. *Clin Imaging*. 2019;54:133-137. doi:10.1016/j.clinimag.2019.01.004
103. Ferre R, Kuzmiak CM. Meta-analysis: Architectural distortion and breast MRI. *Breast Dis*. 2022;41(1):205-214. doi:10.3233/BD-210045
104. Partyka L, Lourenco AP, Mainiero MB. Detection of mammographically occult architectural distortion on digital breast tomosynthesis screening: initial clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(1):216-222. doi:10.2214/AJR.13.11047
105. Dibble EH, Lourenco AP, Baird GL, Ward RC, Maynard AS, Mainiero MB. Comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis in the detection of architectural distortion. *Eur Radiol*. 2018;28(1):3-10. doi:10.1007/s00330-017-4968-8
106. Vijapura C, Yang L, Xiong J, Fajardo LL. Imaging Features of Nonmalignant and Malignant Architectural Distortion Detected by Tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(6):1397-1404. doi:10.2214/AJR.18.19658
107. Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV, Pominchuk DV. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: a comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Wiad Lek*. 2021;74(7):1674-1679. DOI: 10.36740/WLek202107121
108. Goh Y, Chan CW, Pillay P, et al. Architecture distortion score (ADS) in malignancy risk stratification of architecture distortion on contrast-enhanced digital mammography. *Eur Radiol*. 2021;31(5):2657-2666. doi:10.1007/s00330-020-07395-3
109. Ray KM, Turner E, Sickles EA, Joe BN. Suspicious Findings at Digital Breast Tomosynthesis Occult to Conventional Digital Mammography: Imaging Features and Pathology Findings. *Breast J*. 2015;21(5):538-542. doi:10.1111/tbj.12446

110. Wadhwa A, Majidi SS, Cherian S, et al. Architectural Distortion on Screening Digital Breast Tomosynthesis: Pathologic Outcomes and Indicators of Malignancy . *Journal of Breast Imaging*. 2021;3 (1):34-43. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaa099>
111. Taskin F, Durum Y, Soyder A, Unsal A. Review and management of breast lesions detected with breast tomosynthesis but not visible on mammography and ultrasonography. *Acta Radiol*. 2017;58(12):1442-1447. doi:10.1177/0284185117710681
112. Amitai Y, Scaranelo A, Menes TS, et al. Can breast MRI accurately exclude malignancy in mammographic architectural distortion?. *Eur Radiol*. 2020;30(5):2751-2760. doi:10.1007/s00330-019-06586-x
113. Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, et al. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clin Imaging*. 2017;46:44-52. doi:10.1016/j.clinimag.2017.07.003
114. Villa-Camacho JC, Bahl M. Management of Architectural Distortion on Digital Breast Tomosynthesis With Nonmalignant Pathology at Biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;219(1):46-54. doi:10.2214/AJR.21.27161
115. Choudhery S, Johnson MP, Larson NB, Anderson T. Malignant Outcomes of Architectural Distortion on Tomosynthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(2):295-303. doi:10.2214/AJR.20.23935
116. Mei H, Xu J, Yao G, Wang Y. The diagnostic value of MRI for architectural distortion categorized as BI-RADS category 3-4 by mammography. *Gland Surg*. 2020;9(4):1008-1018. doi:10.21037/gs-20-505
117. Si L, Zhai R, Liu X, Yang K, Wang L, Jiang T. MRI in the differential diagnosis of primary architectural distortion detected by mammography. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22(2):141-150. doi:10.5152/dir.2016.15017

118. Suleiman WI, McEntee MF, Lewis SJ, et al. In the digital era, architectural distortion remains a challenging radiological task. *Clin Radiol*. 2016;71(1):e35-e40. doi:10.1016/j.crad.2015.10.009
119. Ambinder EB, Plotkin A, Euhus D, et al. Tomosynthesis-Guided Vacuum-Assisted Breast Biopsy of Architectural Distortion Without a Sonographic Correlate: A Retrospective Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(4):845-854. doi:10.2214/AJR.20.24740
120. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(1):202-207. doi:10.2214/AJR.07.2419
121. Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, et al. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2020;11(1):12. Published 2020 Feb 5. doi:10.1186/s13244-019-0803-x
122. Apesteguía L, Pina LJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging*. 2011;2(4):493–500. doi:10.1007/s13244-011-0090-7.
123. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):425-440. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.002
124. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *ASSRJ [Internet]*. 2017 Apr.1 [cited 2022 Aug.7]; 4(6). Available from: <https://journals.scholarpublishing.org/index.php/ASSRJ/article/view/2924>
125. Logullo AF, Prigenzi KCK, Nimir CCBA, Franco AFV, Campos MSDA. Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol*. 2022;16(4):81. doi:10.3892/mco.2022.2514
126. Castronovo V, Bellahcene A. Evidence that breast cancer associated microcalcifications are mineralized malignant cells. *Int J Oncol*. 1998;12(2):305-308. doi:10.3892/ijo.12.2.305
127. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C, Pistolese CA, Spagnoli LG, Bonanno E. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by

epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014;14:286. Published 2014 Apr 23. doi:10.1186/1471-2407-14-286

128. Cho YW, Pietranico R, Mukerji A. Studies of oxygen binding energy to hemoglobin molecule. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1975; 66 (4): 1424–1431. doi:10.1016/0006-291x(75)90518-5. ISSN 0006-291X. PMID

129. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978;8(4):283-298. doi:10.1016/s0001-2998(78)80014-2

130. Fay, Michael P.; Proschan, Michael A. Wilcoxon–Mann–Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Statistics Surveys*. 2010;4: 1–39. doi:10.1214/09-SS051. MR 2595125. PMC 2857732. PMID 20414472

131. SHAPIRO SS, WILK MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). 1965;52(3), 591–611. doi:10.1093/biomet/52.3-4.591

132. Mason SJ, Graham NE. Areas beneath the relative operating characteristics (ROC) and relative operating levels (ROL) curves: Statistical significance and interpretation. 2002;128(584), 2145–2166. doi:10.1256/003590002320603584

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Дикан ІМ, Божок ЄМ, Гурандо АВ.. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;2:40-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2018_2_8 (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури)
2. Babkina TM, Dykan IM, Gurando AV, Suleimenova DM, Kozarenko TM, Bozhok YM, Stuley VA. Detection of breast cancer presenting as a mass in women with dense breasts - digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography. Exp Oncol. 2020 Sep;42(3):215-219. PMID: 32996743. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14898. (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури)
3. Gurando AV, Babkina TM, Dykan IM, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV. Digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in breast cancer detection associated with four asymmetry types. Wiad Lek. 2021;74(4):842-848. DOI: 10.36740/WLek202104106. (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури).
4. Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, Gurando VR, Telniy VV, Pominchuk DV. Detection of breast cancers represented as architectural distortion: a comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis. Wiad lek. 2021;74(7):1674-1679. Pmid: 34459770. Doi: 10.36740/wlek202107121. (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури).

Апробація матеріалів дисертації:

1. Прочитана доповідь на тему «Діагностична точність цифрового томосинтезу порівнянні з додатковою експозицією із локальною компресією при діагностиці м'якотканинних уражень грудних залоз» на міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України (23 березня 2018 р.)
2. Прочитана доповідь на тему «Effectiveness of digital breast tomosynthesis in differentiation of benign breast asymmetries or architectural distortion from malignant lesions» на VI-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (28-30 березня 2018 року, м. Ірпінь).
3. Прочитана доповідь на тему «Можливості цифрового томосинтезу у диференційній діагностиці доброякісних та злоякісних змін грудної залози» VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (25-27 квітня 2018 року, м. Київ).
4. Прочитана доповідь на тему «Променеві методи діагностики патології молочних залоз». Науково –практичний семінар «Рак молочної залози» (13 вересня 2018 року, м. Київ).
5. Прочитана доповідь на тему «Цифровий томосинтез в діагностиці патології грудних залоз: розкіш чи необхідність?». XII Міжнародну школу-семінар «Практичні питання сучасної візуалізації в клініці» (24-26 вересня 2018 року м. Львів).
6. Прочитана доповідь на тему «Непальповані вогнищеві зміни грудних залоз. Цифровий томосинтез. Діагностична та лікувальна тактика». Національна науково-практична мамологічна конференція (26-27 жовтня 2018 року м. Київ).
7. Прочитана доповідь на тему «Діагностика щільних грудних залоз в еру цифрового томосинтезу» на VII-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (27-29 березня 2019 року, м. Ірпінь).
8. Прочитана доповідь на тему «Скринінг раку грудних залоз в еру цифрової мамографії» на Міжнародній науково-практичній конференції - школа студентів та молодих вчених (15-17 жовтня, 2019, Київ).

9. Прочитана доповідь на тему «Cancer detection in dense breasts represented as a mass in postmenopausal woman – digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography » на VIII-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні - 2020» (1-3 липня 2020 року, м. Київ).

10. Прочитана доповідь на тему «Рентгенівська, ультразвукова та магнітно-резонансна мамографія: конкуренція чи кооперація? (випадки з практики)» на VIII-ому Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні - 2020» (1-3 липня 2020 року, м. Київ).

11. Прочитана доповідь на тему «Мультимодальна діагностика асиметрій грудних залоз та деформацій їх архітекtonіки: від скринінгу до діагнозу» на семінарі «Маморадіологія: мультимодальний підхід» з майстер-класом УЗД грудних залоз в рамках виставки Public Health 2021 (6 жовтня 2021 року, м. Київ).

Тези:

1. Гурандо АВ, Божок ЄМ. Діагностична точність цифрового томосинтезу у порівнянні із додатковою експозицією із локальною компресією при діагностиці м'якотканинних уражень грудних залоз. Журнал НАМН України. 2018; Спеціальний випуск: 114.

2. Dykan IM, Vozhok EM, Gurando AV. Effectiveness of digital breast tomosynthesis in differentiation of benign breast asymmetries or architectural distortion from malignant lesions. Радіологічний вісник. 2018; №1-2 (66-67):35.

3. Gurando A, Babkina, T, Kozarenko T et al. Detection of masses in dense breasts - a comparison of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. European Congress of Radiology. 2020. Poster C-10043. DOI:10.26044/ecr2020/C-10043; DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2020/C-10043>.

variable	Asym/Ad=ad Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (InputTable від 20.08.21) By variable Ca Marked tests are significant at p <,05000							
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N Group 1
вік	432,000 0	429,0000	132,000 0	- 1,89209	0,05848 0	- 1,89490	0,0581 07	24

Висновок : у нашій вибірці не зареєстрований статистично значущий вплив даного фактору.

Розподілення пацієток по віку без раку (0) та пацієток з раком (1) на тлі асиметрій грудних залоз та деформацій їх архітектоніки

variable	Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (InputTable від 20.08.21) By variable Ca Marked tests are significant at p <,05000							
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N Group 1
вік	25572,5 0	3830,500	2136,5 00	- 1,98974	0,04662 0	- 1,9919 6	0,046 376	216

Висновок : у загальній вибірці пацієток з був зареєстрований статистично значущий вплив віку на наявність РГЗ. Пацієтки без РГЗ були статистично значуще молодше ніж пацієтки з РГЗ.

Вплив менопаузального статусу на частоту раку у пацієнок з асиметріями грудних залоз

Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)			
age Group	Ca	Ca	Row
50	0	1	Totals
age 50-	118	5	123
Column %	61,46%	55,56%	
Row %	95,93%	4,07%	
Total %	58,71%	2,49%	61,19%
age 50+	74	4	78
Column %	38,54%	44,44%	
Row %	94,87%	5,13%	
Total %	36,82%	1,99%	38,81%
Totals	192	9	201
Total %	95,52%	4,48%	100,00%
Asym/Ad=asymStatistics: age Group 50(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	,1261400	df=1	p=,72247
M-L Chi-square	,1243186	df=1	p=,72440
Yates Chi-square	,0000273	df=1	p=,99583
Fisher exact, one-tailed			p=,48798
two-tailed			p=,73729
McNemar Chi-square (A/D)	104,6639	df=1	p=0,0000

age Group	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
(B/C)	58,53165	df=1	p=,00000

Висновок: статистично значущого впливу серед Ас ГЗ, у нашій когорті, між частотою РГЗ та менопаузальним статусом виявлено не було ($p > 0,05$).

Вплив віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність раку в тій чи іншій віковій групі у пацієток з асиметріями грудних залоз

age Group	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age II	96	7	103
Column %	50,00%	77,78%	
Row %	93,20%	6,80%	
Total %	47,76%	3,48%	51,24%
age I	71	1	72
Column %	36,98%	11,11%	
Row %	98,61%	1,39%	
Total %	35,32%	0,50%	35,82%
age III	25	1	26
Column %	13,02%	11,11%	
Row %	96,15%	3,85%	
Total %	12,44%	0,50%	12,94%

age Group	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Totals	192	9	201
Total %	95,52%	4,48%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=asymStatistics: age Group(3) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	2,924712	df=2	p=,23169
M-L Chi-square	3,327124	df=2	p=,18946

Висновок: Статистично значущого впливу частоти РГЗ та вікової групи серед Ас ГЗ, не було зафіксовано, $p > 0,05$.

Вплив віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність раку з урахуванням фактору проєкція (однопроєкційні асиметрії чи двоохпроєкційні асиметрії) у пацієнток з асиметріями грудних залоз

ageGroup+factor	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age II_2 ПП	58	7	65
Column %	30,21%	77,78%	
Row %	89,23%	10,77%	
Total %	28,86%	3,48%	32,34%
age I_2 ПП	38	1	39
Column %	19,79%	11,11%	

ageGroup+factor	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Row %	97,44%	2,56%	
Total %	18,91%	0,50%	19,40%
age II_1 ПП	38	0	38
Column %	19,79%	0,00%	
Row %	100,00%	0,00%	
Total %	18,91%	0,00%	18,91%
age I_1 ПП	33	0	33
Column %	17,19%	0,00%	
Row %	100,00%	0,00%	
Total %	16,42%	0,00%	16,42%
age III_2 ПП	18	0	18
Column %	9,38%	0,00%	
Row %	100,00%	0,00%	
Total %	8,96%	0,00%	8,96%
age III_1 ПП	7	1	8
Column %	3,65%	11,11%	
Row %	87,50%	12,50%	
Total %	3,48%	0,50%	3,98%
Totals	192	9	201
Total %	95,52%	4,48%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=asymStatistics: ageGroup+factor(6) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	11,72522	df=5	p=,03875

ageGroup+factor	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
M-L Chi-square	13,75451	df=5	p=,01725

Висновок: нами була зафіксована статистично значуща відмінність частот РГЗ, щодо вікових груп з урахуванням фактору проєкція у 2-ій віковій групі ($p=0,017$).

Частота виявлення раку на тлі асиметрій грудних залоз в залежності від сторони знахідки

Сторона	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
L	90	2	92
Column %	46,88%	22,22%	
Row %	97,83%	2,17%	
Total %	44,78%	1,00%	45,77%
R	102	7	109
Column %	53,13%	77,78%	
Row %	93,58%	6,42%	
Total %	50,75%	3,48%	54,23%
Totals	192	9	201
Total %	95,52%	4,48%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=asymStatistics: Сторона(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		

	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	2,105025	df=1	p=,14682
M-L Chi-square	2,252897	df=1	p=,13336
Yates Chi-square	1,228966	df=1	p=,26761
Fisher exact, one-tailed			p=,13323
two-tailed			p=,18408

Висновок: у групі пацієток з Ас ГЗ, статистично значущої різниці між обома сторонами виявлено не було, що вказує на рівноцінну ймовірність виникнення РГЗ на тлі Ас ГЗ в лівій чи правій ГЗ, $p > 0,05$.

Частота виявлення раку на тлі асиметрій грудних залоз в залежності від квадранту

Квадранти	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
upper lateral	89	6	95
Column %	78,07%	75,00%	
Row %	93,68%	6,32%	
Total %	72,95%	4,92%	77,87%
upper medial	13	0	13
Column %	11,40%	0,00%	
Row %	100,00%	0,00%	
Total %	10,66%	0,00%	10,66%
lower medial	8	1	9
Column %	7,02%	12,50%	

Квадранти	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Row %	88,89%	11,11%	
Total %	6,56%	0,82%	7,38%
lower lateral	4	1	5
Column %	3,51%	12,50%	
Row %	80,00%	20,00%	
Total %	3,28%	0,82%	4,10%
Totals	114	8	122
Total %	93,44%	6,56%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=asymStatistics: Квадранти(4) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	2,700472	df=3	p=,44015
M-L Chi- square	3,015600	df=3	p=,38923

Висновок: у групі пацієток з Ас ГЗ, статистично значущої різниці між квадрантами виявлено не було, що вказує на рівноцінну ймовірність РГЗ на тлі Ас ГЗ у будь-якому з квадрантів ГЗ, $p > 0,05$.

Залежність частоти виявлення раку між однопроекційними асиметріями та двопроекційними асиметріями грудних залоз

1 vs 2	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)

проєкцій	Ca 0	Ca 1	Row Totals
2 ПП	114	8	122
Column %	59,38 %	88,89%	
Row %	93,44 %	6,56%	
Total %	56,72 %	3,98%	60,70%
1 ПП	78	1	79
Column %	40,63 %	11,11%	
Row %	98,73 %	1,27%	
Total %	38,81 %	0,50%	39,30%
Totals	192	9	201
Total %	95,52 %	4,48%	100,00%
Statistics: 1 vs 2 проєкцій(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)			
Statistic	Chi- square	df	p
Pearson Chi- square	3,1391 04	df=1	p=,07644
M-L Chi- square	3,7173 00	df=1	p=,05385
Yates Chi- square	2,0238 26	df=1	p=,15485
Fisher exact,			p=,07173

1 vs 2 проекцій	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
one-tailed			
two-tailed			p=,09187

Висновок: дана ознака зареєструвала статистично значущий вплив, що вказує на більшу вірогідність наявності РГЗ на тлі двопроекційних Ас ГЗ ніж на тлі однопроекційних Ас ГЗ ($p = 0,05385$).

Статистичний аналіз залежності щільності та наявності раку на тлі асиметрія грудних залоз

density	Asym/Ad=asym2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
cd	124	8	132
Column %	64,58%	88,89%	
Row %	93,94%	6,06%	
Total %	61,69%	3,98%	65,67%
ab	68	1	69
Column %	35,42%	11,11%	
Row %	98,55%	1,45%	
Total %	33,83%	0,50%	34,33%
Totals	192	9	201
Total %	95,52%	4,48%	100,00%

Statistic	Asym/Ad=asymStatistics: density(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	2,252827	df=1	p=,13337
M-L Chi-square	2,687843	df=1	p=,10112
Yates Chi-square	1,303680	df=1	p=,25354
Fisher exact, one-tailed			p=,12387
two-tailed			p=,16889

Висновок: взаємозв'язку між щільністю ГЗ та наявністю РГЗ на тлі Ас ГЗ виявлено не було, що вказує на відсутність кореляції між щільністю та РГЗ на тлі Ас ГЗ, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз результатів цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнток з асиметріями

Variable	B_DBT
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,780
Standard Error ^a	0,140
95% Confidence interval ^b	0,716 to 0,835
z statistic	2,006
Significance level P (Area=0.5)	0,0448

Youden index J	0,7465
Associated criterion	>3
Sensitivity	77,78
Specificity	96,87

Висновок: нами доведено, що метод ЦТГЗ продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісної патології на тлі Ас ГЗ, $p=0,45$.

Статистичний аналіз результатів цифрової рентгенівської мамографії у пацієнок з асиметріями грудних залоз

Variable	B_FFDM
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,672
Standard Error ^a	0,135
95% Confidence interval ^b	0,602 to 0,736
z statistic	1,275
Significance level P (Area=0.5)	0,2021
Youden index J	0,4618
Associated criterion	>3
Sensitivity	55,56
Specificity	90,62

Висновок: ЦРМГ не продемонструвала статистично значущий вплив на виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ, $p=0,20$.

Статистичний аналіз результатів прицільного ультразвукового дослідження у пацієток з асиметріями грудних залоз

Variable	B_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,874
Standard Error ^a	0,0787
95% Confidence interval ^b	0,820 to 0,916
z statistic	4,753
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,7569
Associated criterion	>3
Sensitivity	77,78
Specificity	97,92

Висновок: нами доведено, що метод пУЗД продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісної патології на тлі Ас ГЗ, $p < 0,001$.

Статистичне порівняння прицільного ультразвукового дослідження та цифрового томосинтезу грудних залоз у виявленні раку грудних залоз на тлі асиметрій

Variable 1	B_DBT
Variable 2	B_US
Classification variable	Ca

Filter	Asym_Ad="asym"		
Sample size	201		
Positive group ^a	9 (4,48%)		
Negative group ^b	192 (95,52%)		
Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
B_DBT	0,780	0,140	0,716 to 0,835
B_US	0,874	0,0787	0,820 to 0,916
B_DBT ~ B_US			
Difference between areas	0,0938		
Standard Error ^a	0,0612		
95% Confidence Interval	-0,0263 to 0,214		
z statistic	1,531		
Significance level	P = 0,1258		

Висновок: при порівняння ЦТГЗ та пУЗД статично значущої різниці між методами виявлено не було, $p=0,12$.

Вплив менопаузального статусу на частоту раку у пацієток з деформаціями архітектоніки грудних залоз

age Group	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
50			
age 50-	17	8	25
Column %	70,83%	47,06%	
Row %	68,00%	32,00%	
Total %	41,46%	19,51%	60,98%
age 50+	7	9	16
Column %	29,17%	52,94%	

Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)			
age Group	Ca	Ca	Row
	0	1	Totals
50	43,75%	56,25%	
Row %	17,07%	21,95%	39,02%
Total %	24	17	41
Totals	58,54%	41,46%	100,00%
Asym/Ad=adStatistics: age Group 50(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	2,363781	df=1	p=,12418
M-L Chi-square	2,363544	df=1	p=,12420
Yates Chi-square	1,470234	df=1	p=,22531
Fisher exact, one-tailed			p=,11281
two-tailed			p=,19453
McNemar Chi-square (A/D)	1,884615	df=1	p=,16981
(B/C)	0,000000	df=1	p=1,0000

Висновок: статистично значущого впливу серед ДА ГЗ, у нашій когорті, між частотою РГЗ та менопаузальним статусом виявлено не було, $p > 0,05$.

Вплив менопаузального статусу на частоту раку у пацієнок з деформаціями архітектоніки грудних залоз з урахуванням фактору наявності мікрокальцинатів

Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)	
age50+fact	

or	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age 50- _NC	12	3	15
Column %	50,00%	17,65%	
Row %	80,00%	20,00%	
Total %	29,27%	7,32%	36,59%
age 50- _C	5	5	10
Column %	20,83%	29,41%	
Row %	50,00%	50,00%	
Total %	12,20%	12,20%	24,39%
age 50+_NC	6	3	9
Column %	25,00%	17,65%	
Row %	66,67%	33,33%	
Total %	14,63%	7,32%	21,95%
age 50+ _C	1	6	7
Column %	4,17%	35,29%	
Row %	14,29%	85,71%	
Total %	2,44%	14,63%	17,07%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=adStatistics: age50+factor(4) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	9,039811	df=3	p=,02877
M-L Chi-square	9,563172	df=3	p=,02267

Висновок: враховуючи фактор наявності чи відсутності Мк існує статистично значущий вплив менопаузального статусу на частоту РГЗ, більшість пацієток з РГЗ асоційованого з Мк на тлі ДА ГЗ були старше 50-ти років 6/17 (35,29%), $p=0,022$.

Вплив віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність раку в тій чи іншій віковій групі у пацієток з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

age Group	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age I	10	2	12
Column %	41,67%	11,76%	
Row %	83,33%	16,67%	
Total %	24,39%	4,88%	29,27%
age II	11	12	23
Column %	45,83%	70,59%	
Row %	47,83%	52,17%	
Total %	26,83%	29,27%	56,10%
age III	3	3	6
Column %	12,50%	17,65%	
Row %	50,00%	50,00%	
Total %	7,32%	7,32%	14,63%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%

Statistic	Asym/Ad=adStatistics: age Group(3) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	4,307243	df=2	p=,11606
M-L Chi-square	4,664558	df=2	p=,09707

Висновок: статистично значущого впливу частоти РГЗ та вікової групи серед ДА ГЗ, виявлено не було, $p > 0,05$.

Вплив віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність раку з урахуванням фактору наявності мікрокальцинатів у пацієток з деформаціями архітектоники грудних залоз.

ageGroup+factor	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age I_NC	7	1	8
Column %	29,17%	5,88%	
Row %	87,50%	12,50%	
Total %	17,07%	2,44%	19,51%
age II_C	3	7	10
Column %	12,50%	41,18%	
Row %	30,00%	70,00%	
Total %	7,32%	17,07%	24,39%
age III_NC	3	0	3
Column %	12,50%	0,00%	
Row %	100,00%	0,00%	
Total %	7,32%	0,00%	7,32%
age II_NC	8	5	13

ageGroup+factor	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Column %	33,33%	29,41%	
Row %	61,54%	38,46%	
Total %	19,51%	12,20%	31,71%
age I_C	3	1	4
Column %	12,50%	5,88%	
Row %	75,00%	25,00%	
Total %	7,32%	2,44%	9,76%
age III_C	0	3	3
Column %	0,00%	17,65%	
Row %	0,00%	100,00%	
Total %	0,00%	7,32%	7,32%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=adStatistics: ageGroup+factor(6) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	12,97541	df=5	p=,02361
M-L Chi-square	15,56954	df=5	p=,00819

Висновок: нами зафіксована статистично значуща відмінність частот РГЗ, щодо вікових груп з урахуванням фактору Мк (наявність Мк та відсутність Мк). У 2-ій віковій групі серед ДА ГЗ 45-59р., частота РГЗ з Мк 7 (41,78%) є статично значущою в порівнянні з іншими віковими групами, $p=0,008$.

Частота виявлення раку на тлі деформацій архітектоники грудних залоз в залежності від сторони знахідки

Сторона	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
L	13	10	23
Column %	54,17%	58,82%	
Row %	56,52%	43,48%	
Total %	31,71%	24,39%	56,10%
R	11	7	18
Column %	45,83%	41,18%	
Row %	61,11%	38,89%	
Total %	26,83%	17,07%	43,90%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=adStatistics: Сторона(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	,0876255	df=1	p=,76722
M-L Chi-square	,0877779	df=1	p=,76702
Yates Chi-square	,0005461	df=1	p=,98136
Fisher exact, one-tailed			p=,51021
two-tailed			p=1,0000
McNemar Chi-square (A/D)	1,250000	df=1	p=,26355

Сторона	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
(B/C)	0,000000	df=1	p=1,0000

Висновок: у групі пацієнок з ДА ГЗ, статистично значущої різниці між обома сторонами виявлено не було, що вказує на рівноцінну ймовірність виникнення РГЗ на тлі ДА ГЗ в лівій чи правій ГЗ, $p > 0,05$.

Частота виявлення раку на тлі деформацій архітекtonіки грудних залоз в залежності від квадранту

Квадранти	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
upper medial	6	2	8
Column %	25,00%	11,76%	
Row %	75,00%	25,00%	
Total %	14,63%	4,88%	19,51%
upper lateral	14	12	26
Column %	58,33%	70,59%	
Row %	53,85%	46,15%	
Total %	34,15%	29,27%	63,41%
lower lateral	2	1	3
Column %	8,33%	5,88%	
Row %	66,67%	33,33%	
Total %	4,88%	2,44%	7,32%
lower	2	2	4

Квадранти	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
medial			
Column %	8,33%	11,76%	
Row %	50,00%	50,00%	
Total %	4,88%	4,88%	9,76%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%
Statistic	Asym/Ad=adStatistics: Квадранти(4) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	1,330851	df=3	p=,72182
M-L Chi- square	1,385792	df=3	p=,70887

Висновок: у групі пацієнок з ДА ГЗ, статистично значущої різниці між квадрантами виявлено не було, що вказує на рівноцінну ймовірність РГЗ на тлі ДАс ГЗ у будь-якому з квадрантів ГЗ, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз залежності щільності та наявності раку на тлі деформацій архітекtonіки грудних залоз

density	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
cd	17	11	28
Column %	70,83%	64,71%	

density	Asym/Ad=ad2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Row %	60,71%	39,29%	
Total %	41,46%	26,83%	68,29%
ab	7	6	13
Column %	29,17%	35,29%	
Row %	53,85%	46,15%	
Total %	17,07%	14,63%	31,71%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%
	Asym/Ad=adStatistics: density(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	,1725450	df=1	p=,67786
M-L Chi- square	,1717415	df=1	p=,67857
Yates Chi- square	,0055905	df=1	p=,94040
Fisher exact, one- tailed			p=,46739
two-tailed			p=,74171
McNemar Chi-square (A/D)	4,347826	df=1	p=,03706
(B/C)	,5000000	df=1	p=,47950

Висновок: статично значущої різниці РГЗ асоційованого з ДА ГЗ у пацієнок в залежності від щільності ГЗ виявлено не було, $p > 0,05$.

Залежність частоти виявлення раку у пацієнок з деформаціями архітекtonіки грудних залоз в залежності від наявності мікрокальцинатів

Кальцини ти	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
NC	18	6	24
Column %	75,00%	35,29%	
Row %	75,00%	25,00%	
Total %	43,90%	14,63%	58,54%
C	6	11	17
Column %	25,00%	64,71%	
Row %	35,29%	64,71%	
Total %	14,63%	26,83%	41,46%
Totals	24	17	41
Total %	58,54%	41,46%	100,00%
Statistic	Statistics: Кальцинати(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi- square	df	p
Pearson Chi-square	6,463884	df=1	p=,01101
M-L Chi-square	6,570541	df=1	p=,01037
Yates Chi-square	4,931470	df=1	p=,02637
Fisher exact, one- tailed			p=,01290

Кальцина ти	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
two-tailed			p=,02296

Висновок: нами зареєстрована статистично значуща різниця частоти РГЗ між групами ДА ГЗ, що асоційована з Мк та без Мк, яка вказує на більшу вірогідність виявлення РГЗ на тлі ДА ГЗ при наявності в ній Мк, $p < 0,5$.

Статистичний аналіз результатів цифрової рентгенівської мамографії у пацієнок з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

Variable	B_FFDM
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="ad"
Sample size	41
Positive group ^a	17 (41,46%)
Negative group ^b	24 (58,54%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,543
Standard Error ^a	0,0837
95% Confidence interval ^b	0,380 to 0,699
z statistic	0,513
Significance level P (Area=0.5)	0,6082
Youden index J	0,1054
Associated criterion	>3
Sensitivity	64,71
Specificity	45,83

Висновок: ЦРМГ не продемонструвала статистично значущий вплив на виявлення РГЗ на тлі ДА ГЗ, що були попередньо виявлені за допомогою ЦТГЗ, $p=0,60$.

Статистичний аналіз результатів прицільного ультразвукового дослідження у пацієток з деформаціями архітекtonіки грудних залоз.

Variable	B_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="ad"
Sample size	41
Positive group ^a	17 (41,46%)
Negative group ^b	24 (58,54%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,642
Standard Error ^a	0,0853
95% Confidence interval ^b	0,477 to 0,786
95% Bootstrap CI ^c	0,502 to 0,801
z statistic	1,666
Significance level P (Area=0.5)	0,0958
Youden index J	0,3137
95% Confidence interval ^a	0,08284 to 0,5907
Associated criterion	>3
95% Confidence interval ^a	>1 to >3
Sensitivity	64,71
Specificity	66,67

Висновок: пУЗД не продемонстрував статистично значущий вплив на виявлення РГЗ на тлі ДА ГЗ, що були попередньо виявлені за допомогою ЦТГЗ, $p=0,09$.

Статистичний аналіз різниці між типом біопсії та частотою верифікації раку грудних залоз

biopsy method	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
us	20	20	40
Column %	60,61%	76,92%	
Row %	50,00%	50,00%	
Total %	33,90%	33,90%	67,80%
excision	6	3	9
Column %	18,18%	11,54%	
Row %	66,67%	33,33%	
Total %	10,17%	5,08%	15,25%
stereo	7	3	10
Column %	21,21%	11,54%	
Row %	70,00%	30,00%	
Total %	11,86%	5,08%	16,95%
Totals	33	26	59
Total %	55,93%	44,07%	100,00%
Statistics: biopsy method(3) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	1,794755	df=2	p=,40764
M-L Chi-square	1,832584	df=2	p=,40000

Висновок: статистично значущої різниці між типом біопсії та частотою верифікованого РГЗ виявлено не було $p=0,40$.

Статистичний аналіз залежність частоти раку між асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоніки

Asym/Ad	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
asym	192	9	201
Column %	88,89%	34,62%	
Row %	95,52%	4,48%	
Total %	79,34%	3,72%	83,06%
ad	24	17	41
Column %	11,11%	65,38%	
Row %	58,54%	41,46%	
Total %	9,92%	7,02%	16,94%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic	Statistics: Asym/Ad(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	48,57785	df=1	p=,00000
M-L Chi-square	35,96719	df=1	p=,00000
Yates Chi-square	44,79750	df=1	p=,00000
Fisher exact, one-tailed			p=,00000
two-tailed			p=,00000
McNemar Chi-square (A/D)	144,8612	df=1	p=0,0000
(B/C)	5,939394	df=1	p=,01481

Висновок: статистично значуще більше раку ГЗ виявлено серед деформацій архітектоніки ГЗ 65,38% (17/26) ніж серед асиметрій ГЗ 34,62% (9/26), $p < 0,05$.

Статистичний аналіз впливу менопаузального статусу на частоту раку у пацієнток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоніки

age Group 50	All Groups2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age 50-	135	13	148
Column %	62,50%	50,00%	
Row %	91,22%	8,78%	
Total %	55,79%	5,37%	61,16%
age 50+	81	13	94
Column %	37,50%	50,00%	
Row %	86,17%	13,83%	
Total %	33,47%	5,37%	38,84%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic	All GroupsStatistics: age Group 50(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi- square	df	p
Pearson Chi-square	1,526416	df=1	p=,21665
M-L Chi-square	1,492635	df=1	p=,22181
Yates Chi-square	1,045565	df=1	p=,30653
Fisher exact, one-tailed			p=,15332
two-tailed			p=,28670
McNemar Chi-square (A/D)	98,92567	df=1	p=0,0000
(B/C)	47,75532	df=1	p=,00000

Висновок: статистично значущого впливу менопаузального статусу на частоту РГЗ у загальній вибірці виявлено не було, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз впливу менопаузального статусу на частоту раку з урахуванням фактору наявності асиметрій грудних залоз чи деформацій їх архітекτονіки

age 50 Asym/Ad	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
asym_age 50-	118	5	123
Column %	54,63%	19,23%	
Row %	95,93%	4,07%	
Total %	48,76%	2,07%	50,83%
asym_age 50+	74	4	78
Column %	34,26%	15,38%	
Row %	94,87%	5,13%	
Total %	30,58%	1,65%	32,23%
ad_age 50-	17	8	25
Column %	7,87%	30,77%	
Row %	68,00%	32,00%	
Total %	7,02%	3,31%	10,33%
ad_age 50+	7	9	16
Column %	3,24%	34,62%	
Row %	43,75%	56,25%	
Total %	2,89%	3,72%	6,61%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistics: age 50 Asym/Ad(4) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)			

Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	54,61689	df=3	p=,00000
M-L Chi-square	38,45505	df=3	p=,00000

Висновок: виявлена статистично значущий вплив на частоту раку ГЗ менопаузального статусу з урахуванням фактору асиметрії ГЗ чи деформації архітектоніки, $p < 0,05$, більшість раку ГЗ виявлені у жінок в менопаузі (>50 років) з деформаціями архітектоніки ГЗ - 34,62%.

Статистичний аналіз впливу віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність раку грудних залоз в тій чи іншій віковій групі у загальній вибірці пацієнток

age Group	All Groups 2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
age II	107	19	126
Column %	49,54%	73,08%	
Row %	84,92%	15,08%	
Total %	44,21%	7,85%	52,07%
age I	81	3	84
Column %	37,50%	11,54%	
Row %	96,43%	3,57%	
Total %	33,47%	1,24%	34,71%
age III	28	4	32
Column %	12,96%	15,38%	
Row %	87,50%	12,50%	
Total %	11,57%	1,65%	13,22%
Totals	216	26	242

age Group	All Groups 2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic	All Groups Statistics: age Group(3) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	7,078921	df=2	p=,02903
M-L Chi-square	8,237503	df=2	p=,01626

Висновок: нами зареєстрована статистично значуща залежність між частотою РГЗ та віковими групи згідно ВООЗ (2017р), $p=0,016$, що вказує на більшу ймовірність виявлення раку ГЗ у 2-ій віковій групі 45-59р. ніж у першій 18-44р. чи у третій 60-74р.

Статистичний аналіз впливу віку відповідно до класифікації ВООЗ (2017р.) на наявність раку в тій чи іншій віковій групі у загальній вибірці пацієнтів з урахуванням фактору наявності асиметрій грудних залоз чи деформації їх архітекτονіки

age Group Asym/Ad	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
asym_age II	96	7	103
Column %	44,44%	26,92%	
Row %	93,20%	6,80%	
Total %	39,67%	2,89%	42,56%
asym_age I	71	1	72
Column %	32,87%	3,85%	

age Group Asym/Ad	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Row %	98,61%	1,39%	
Total %	29,34%	0,41%	29,75%
asym_age III	25	1	26
Column %	11,57%	3,85%	
Row %	96,15%	3,85%	
Total %	10,33%	0,41%	10,74%
ad_age I	10	2	12
Column %	4,63%	7,69%	
Row %	83,33%	16,67%	
Total %	4,13%	0,83%	4,96%
ad_age II	11	12	23
Column %	5,09%	46,15%	
Row %	47,83%	52,17%	
Total %	4,55%	4,96%	9,50%
ad_age III	3	3	6
Column %	1,39%	11,54%	
Row %	50,00%	50,00%	
Total %	1,24%	1,24%	2,48%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic	Statistics: age Group Asym/Ad(6) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	60,78406	df=5	p=,00000
M-L Chi-square	43,95887	df=5	p=,00000

Висновок: нами зареєстрована статистично значуща залежність між частотою раку ГЗ та віковими групи згідно ВООЗ (2017р), враховуючи фактор наявності асиметрії ГЗ або деформації архітектоніки ГЗ, $p < 0,05$, що вказує на більшу ймовірність виявлення раку ГЗ у 2-ій віковій групі 45-59р. у пацієнок з деформаціями архітектоніки ГЗ.

Статистичний аналіз різниці за показником центральної тенденції (середній вік або медіана) в групах рак / не рак безпосередньо (без поділу на вікові групи) непараметричним методом Мана-Уїтні

variable	Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (InputTable від 20.08.21)							
	By variable Ca							
	Marked tests are significant at $p < ,05000$							
	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N Group 1
вік	25572,50	3830,50	2136,50	-1,98974	0,0466	-	0,046	216
						1,99196	376	
variable	Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (InputTable від 20.08.21)							
	By variable Ca							
	Marked tests are significant at $p < ,05000$							
	Valid N							
	Group 2							
вік	26							

Висновок: у загальній вибірці нами виявлена статистично значуща різниця між віком пацієнок та наявністю раку ГЗ, $p = 0,046$, вік пацієнок з РГЗ на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ статистично значуще вище ніж у пацієнок без РГЗ.

Статистичний аналіз залежності щільності грудних залоз та наявності раку на тлі асиметрій грудних залоз та деформацій їх архітектоніки

density	All Groups2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
cd	141	19	160
Column %	65,28%	73,08%	
Row %	88,13%	11,88%	
Total %	58,26%	7,85%	66,12%
ab	75	7	82
Column %	34,72%	26,92%	
Row %	91,46%	8,54%	
Total %	30,99%	2,89%	33,88%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic		All GroupsStatistics: density(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)	
		Chi-square	df
			p
Pearson Chi-square		,6300901	df=1
M-L Chi-square		,6519194	df=1
Yates Chi-square		,3300448	df=1
Fisher exact, one-tailed			p=,28759
two-tailed			p=,51453

Висновок: при оцінці частоти РГЗ на загальній вибірці пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ статистично значущої різниці між нещільними (А,В) та щільними ГЗ (С,Д) виявлено не було, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз залежності щільності грудних залоз та наявності раку у загальній вибірці пацієнток з урахуванням фактору наявності асиметрій грудних залоз чи деформацій їх архітекtonіки

Щільність Asym/Ad	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
asym_cd	124	8	132
Column %	57,41%	30,77%	
Row %	93,94%	6,06%	
Total %	51,24%	3,31%	54,55%
asym_ab	68	1	69
Column %	31,48%	3,85%	
Row %	98,55%	1,45%	
Total %	28,10%	0,41%	28,51%
ad_cd	17	11	28
Column %	7,87%	42,31%	
Row %	60,71%	39,29%	
Total %	7,02%	4,55%	11,57%
ad_ab	7	6	13
Column %	3,24%	23,08%	
Row %	53,85%	46,15%	
Total %	2,89%	2,48%	5,37%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic	Statistics: density Asym/Ad(4) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	50,01937	df=3	p=,00000

Щільність Asym/Ad	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
M-L Chi-square	38,82677	df=3	p=,00000

Висновок: нами виявлена статистично значуща залежність щільності ГЗ та наявності РГЗ у загальній вибірці пацієнток з урахуванням фактору наявності Ас ГЗ чи ДА ГЗ, $p < 0,05$, більшість РГЗ виявлені серед ДА ГЗ в щільних ГЗ 42,31% в порівнянні з іншими групами.

Статистичний аналіз частоти виявлення раку на тлі деформацій архітектоніки грудних залоз в залежності від сторони знахідки

Сторона	All Groups 2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
L	103	12	115
Column %	47,69%	46,15%	
Row %	89,57%	10,43%	
Total %	42,56%	4,96%	47,52%
R	113	14	127
Column %	52,31%	53,85%	
Row %	88,98%	11,02%	
Total %	46,69%	5,79%	52,48%
Totals	216	26	242
Total %	89,26%	10,74%	100,00%
Statistic	All Groups Statistics: Сторона(2) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p

Сторона	All Groups2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Pearson Chi-square	,0218215	df=1	p=,88256
M-L Chi-square	,0218413	df=1	p=,88251
Yates Chi-square	,0036143	df=1	p=,95206
Fisher exact, one-tailed			p=,52499
two-tailed			p=1,0000

Висновок: статистично значущої залежності частоти РГЗ між стороною його виявлення на загальній вибірці зафіксовано не було, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз частоти виявлення раку на тлі деформацій архітекtonіки грудних залоз в залежності від квадранту знахідки

Квадранти	All Groups2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
upper lateral	103	18	121
Column %	74,64%	72,00%	
Row %	85,12%	14,88%	
Total %	63,19%	11,04%	74,23%
upper medial	19	2	21
Column %	13,77%	8,00%	
Row %	90,48%	9,52%	
Total %	11,66%	1,23%	12,88%
lower medial	10	3	13
Column %	7,25%	12,00%	

Квадранти	All Groups 2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	Ca 0	Ca 1	Row Totals
Row %	76,92%	23,08%	
Total %	6,13%	1,84%	7,98%
lower lateral	6	2	8
Column %	4,35%	8,00%	
Row %	75,00%	25,00%	
Total %	3,68%	1,23%	4,91%
Totals	138	25	163
Total %	84,66%	15,34%	100,00%
Statistic	All Groups Statistics: Квадранти(4) x Ca(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	1,741340	df=3	p=,62778
M-L Chi-square	1,671657	df=3	p=,64325

Висновок: на загальній вибірці нами не було виявлено статистично значущої різниці між частотою РГЗ та квадрантом ГЗ, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз впливу менопаузального статусу на частоту проведення біопсій

age Group 50	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	biopsy 0	biopsy 1	Row Totals
age 50-	111	37	148
Column %	60,66%	62,71%	
Row %	75,00%	25,00%	

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)			
age Group	biopsy	biopsy	Row Totals
50	0	1	
Total %	45,87%	15,29%	61,16%
age 50+	72	22	94
Column %	39,34%	37,29%	
Row %	76,60%	23,40%	
Total %	29,75%	9,09%	38,84%
Totals	183	59	242
Total %	75,62%	24,38%	100,00%
Statistic	Statistics: age Group 50(2) x biopsy(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	,0794015	df=1	p=,77811
M-L Chi-square	,0796764	df=1	p=,77774
Yates Chi-square	,0164348	df=1	p=,89799
Fisher exact, one-tailed			p=,45135
two-tailed			p=,87815
McNemar Chi-square (A/D)	58,22556	df=1	p=,00000
(B/C)	10,60550	df=1	p=,00113

Висновок: на загальній вибірці нами не було виявлено статистично значущої різниці між менопаузальним статусом та частотою проведення біопсії, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз впливу сторони локалізації раку грудних залоз на частоту проведення біопсій

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)	
Сторона	

	biopsy 0	biopsy 1	Row Totals
L	85	30	115
Column %	46,45%	50,85%	
Row %	73,91%	26,09%	
Total %	35,12%	12,40%	47,52%
R	98	29	127
Column %	53,55%	49,15%	
Row %	77,17%	22,83%	
Total %	40,50%	11,98%	52,48%
Totals	183	59	242
Total %	75,62%	24,38%	100,00%
Statistic	Statistics: Сторона(2) x biopsy(2) (InputTable від 20.08.21)		
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	,3462565	df=1	p=,55624
M-L Chi-square	,3459401	df=1	p=,55642
Yates Chi-square	,1923168	df=1	p=,66100
Fisher exact, one-tailed			p=,33023
two-tailed			p=,65317

Висновок: на загальній вибірці нами не було виявлено статистично значущої різниці між стороною локалізації РГЗ та частотою проведення біопсії, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз впливу щільності грудних залоз на частоту проведення біопсій

density	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	biopsy 0	biopsy 1	Row Totals

density	2-Way Summary Table: Observed Frequencies (InputTable від 20.08.21)		
	biopsy 0	biopsy 1	Row Totals
cd	117	43	160
Column %	63,93%	72,88%	
Row %	73,13%	26,88%	
Total %	48,35%	17,77%	66,12%
ab	66	16	82
Column %	36,07%	27,12%	
Row %	80,49%	19,51%	
Total %	27,27%	6,61%	33,88%
Totals	183	59	242
Total %	75,62%	24,38%	100,00%
Statistics: density(2) x biopsy(2) (InputTable від 20.08.21)			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	1,594163	df=1	p=,20673
M-L Chi-square	1,636107	df=1	p=,20086
Yates Chi-square	1,219809	df=1	p=,26940
Fisher exact, one-tailed			p=,13421
two-tailed			p=,26813
McNemar Chi-square (A/D)	75,18797	df=1	p=0,0000
(B/C)	4,440367	df=1	p=,03510

Висновок: на загальній вибірці нами не було виявлено статистично значущої різниці між щільністю ГЗ та частотою проведення біопсії, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз результатів цифрової рентгенівської мамографії у загальній вибірці пацієток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекτονіки

Variable	B_FFDM
Classification variable	Ca
Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,680
Standard Error ^a	0,0723
95% Confidence interval ^b	0,618 to 0,739
z statistic	2,496
Significance level P (Area=0.5)	0,0126
Youden index J	0,4719
Associated criterion	>3
Sensitivity	61,54
Specificity	85,65

Висновок: ЦРМГ у пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонструвала чутливість 61,54% [95% CI, 40,57% до 79,77%], специфічність 85,65% [95% CI, 80,25% до 90,04%] та точність 83,06% [95% CI, 77,73% до 87,56%]. PPV склала 34,04% [95% CI, 24,84% до 44,62%] та NPV 94,87% [95% CI, 91,90% до 96,79%]. При побудові ROC-кривої метод продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісних змін на загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ, $p=0,013$ та $AUC=0,680$ [95% CI, 0,618% до 0,739%].

Статистичний аналіз результатів цифрової рентгенівської мамографії у загальній вибірці пацієток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекτονіки

Variable	B_US
Classification variable	Ca
Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,806
Standard Error ^a	0,0513
95% Confidence interval ^b	0,751 to 0,854
95% Bootstrap CI ^c	0,711 to 0,896
z statistic	5,970
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,6368
95% Confidence interval ^a	0,4444 to 0,7952
Associated criterion	>3
95% Confidence interval ^a	>3 to >3
Sensitivity	69,23
Specificity	94,44

Висновок: пУЗД продемонструвало чутливість 69,23% [95% CI, 48,21% до 85,67%], специфічність 94,44% [95% CI, 90,50% до 97,10%], точність 91,74% [95% CI, 87,52% до 94,88%], PPV склала 60,00% [95% CI, 44,99% до 73,34%] та NPV 96,23% [95% CI, 93,47% до 97,85%]. При побудові ROC-кривої метод продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісних змін, $p < 0,001$ та $AUC = 0,806$ [95% CI, 0,751 to 0,854].

Статистичний аналіз результатів цифрового томосинтезу грудних залоз у загальній вибірці пацієток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

Variable	B_DBT
Classification variable	Ca
Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,870
Standard Error ^a	0,0492
95% Confidence interval ^b	0,821 to 0,910
z statistic	7,512
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,7842
Associated criterion	>3
Sensitivity	92,31
Specificity	86,11

Висновок: Чутливість ЦТГЗ на загальній вибірці, що включала загалом 242 пацієтки з Ас ГЗ та ДА ГЗ на тлі яких було виявлено 10,74% РГЗ (26) склала 92,31% [95% CI, 74,87% до 99,05%], специфічність 86,11% [95% CI, 80,77% до 90,43%], точність 86,78% [95% CI, 81,85% до 90,78%], в свою чергу, PPV склала 44,44% [95% CI, 36,05% до 53,17%] та NPV 98,94% [95% CI, 96,08% до 99,72%]. При побудові ROC-кривої метод продемонстрував свою статистичну значущість у виявленні злоякісних змін, $p < 0,001$ та $AUC = 0,870$ [95% CI, 0,821 до 0,910].

Порівняння цифрового томосинтезу грудних залоз, прицільного ультразвукового дослідження грудних залоз та у виявленні раку на тлі асиметрій грудних залоз

Variable 1	B_DBT		
Variable 2	B_FFDM		
Variable 3	B_US		
Classification variable	Ca		
Sample size	242		
Positive group ^a	26 (10,74%)		
Negative group ^b	216 (89,26%)		
Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
B_DBT	0,870	0,0492	0,821 to 0,910
B_FFDM	0,680	0,0723	0,618 to 0,739
B_US	0,806	0,0513	0,751 to 0,854
^a B_DBT ~ B_FFDM			
Difference between areas	0,189		
Standard Error ^a	0,0612		
95% Confidence Interval	0,0696 to 0,309		
z statistic	3,098		
Significance level	P = 0,0019		
B_DBT ~ B_US			
Difference between areas	0,0636		
Standard Error ^a	0,0526		
95% Confidence Interval	-0,0394 to 0,167		
z statistic	1,210		
Significance level	P = 0,2265		
B_FFDM ~ B_US			

Difference between areas	0,126
Standard Error ^a	0,0685
95% Confidence Interval	-0,00833 to 0,260
z statistic	1,838
Significance level	P = 0,0660

Висновки: проведений аналіз продемонстрував, що ЦТГЗ, ЦРМГ та пУЗД мають статистично значущий вплив на виявлення РГЗ у загальній групі пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ, $p < 0,05$. ЦТГЗ має статистично значущу вищу точність діагностики РГЗ у загальній вибірці на тлі Ас ГЗ та ДА ГЗ в порівнянні зі ЦРМГ, $p = 0,002$. При порівнянні точності методів не зареєстровано статистично значущої різниці між ЦРМГ та пУЗД, $p = 0,066$ та між ЦТГЗ та пУЗД, $p = 0,226$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ у вибірці пацієток з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

Variable	B_DBT_FFDM
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="ad"
Sample size	41
Positive group ^a	17 (41,46%)
Negative group ^b	24 (58,54%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,543
Standard Error ^a	0,0837
95% Confidence interval ^b	0,380 to 0,699
95% Bootstrap CI ^c	0,407 to 0,706

z statistic	0,513
Significance level P (Area=0.5)	0,6082
Youden index J	0,1054
95% Confidence interval ^a	0,01961 to 0,2108
Associated criterion	>11
95% Confidence interval ^a	>10 to >11
Sensitivity	64,71
Specificity	45,83

Висновок: комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ не продемонстрував статистично значущий вплив на виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ, $p=0,608$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦРМГ_пУЗД у вибірці пацієнок з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

Variable	B_FFDM_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="ad"
Sample size	41
Positive group ^a	17 (41,46%)
Negative group ^b	24 (58,54%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,623
Standard Error ^a	0,0938
95% Confidence interval ^b	0,458 to 0,769
95% Bootstrap CI ^c	0,443 to 0,804
z statistic	1,306
Significance level P (Area=0.5)	0,1916

Youden index J	0,3456
95% Confidence interval ^a	0,1667 to 0,6054
Associated criterion	>11
95% Confidence interval ^a	>6 to >11
Sensitivity	47,06
Specificity	87,50

Висновок: комплексний метод ЦРМГ_пУЗД не продемонстрував статистично значущій вплив на виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ, $p=0,192$.

Статистичний аналіз результатів застосування поєднання методів ЦТГЗ_пУЗД у вибірці пацієток з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

Variable	B_DBT_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="ad"
Sample size	41
Positive group ^a	17 (41,46%)
Negative group ^b	24 (58,54%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,642
Standard Error ^a	0,0853
95% Confidence interval ^b	0,477 to 0,786
95% Bootstrap CI ^c	0,502 to 0,801
z statistic	1,666
Significance level P (Area=0.5)	0,0958
Youden index J	0,3137
95% Confidence interval ^a	0,08284 to 0,5907

Associated criterion	>11
95% Confidence interval ^a	>9 to >11
Sensitivity	64,71
Specificity	66,67

Висновок: комплексний метод ЦТГЗ_пУЗД не продемонстрував статистично значущий вплив на виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ, $p=0,096$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД у вибірці пацієнок з деформаціями архітекtonіки грудних залоз

Variable	B_DBT_FFDM_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="ad"
Sample size	41
Positive group ^a	17 (41,46%)
Negative group ^b	24 (58,54%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,612
Standard Error ^a	0,0952
95% Confidence interval ^b	0,447 to 0,760
95% Bootstrap CI ^c	0,428 to 0,789
z statistic	1,172
Significance level P (Area=0.5)	0,2414
Youden index J	0,3456
95% Confidence interval ^a	0,1657 to 0,6054
Associated criterion	>15

95% Confidence interval ^a	>13 to >15
Sensitivity	47,06
Specificity	87,50

Висновок: комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД не продемонстрував статистично значущий вплив на виявлення РГЗ на тлі Ас ГЗ, $p=0,241$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ у вибірці пацієнток з асиметріями грудних залоз

Variable	B_DBT_FFDM
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,957
Standard Error ^a	0,0216
95% Confidence interval ^b	0,919 to 0,981
95% Bootstrap CI ^c	0,898 to 0,986
z statistic	21,136
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,8073
95% Confidence interval ^a	0,7281 to 0,8958
Associated criterion	>5
95% Confidence interval ^a	>5 to >10
Sensitivity	100,00
Specificity	80,73

Висновок: при застосуванні комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ у вибірці з асиметріями ГЗ ми отримали статистично значущий вплив на виявлення раку ГЗ з точністю - 95,70% чутливістю - 100,00%, специфічністю - 80,73%, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦРМГ_пУЗД у вибірці пацієток з асиметріями грудних залоз

Variable	B_FFDM_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,989
Standard Error ^a	0,00651
95% Confidence interval ^b	0,962 to 0,998
95% Bootstrap CI ^c	0,969 to 0,997
z statistic	75,031
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,9635
95% Confidence interval ^a	0,9271 to 0,9844
Associated criterion	>4
95% Confidence interval ^a	>3 to >11
Sensitivity	100,00
Specificity	96,35

Висновок: при застосуванні комплексного методу ЦРМГ_пУЗД ми отримали статистично значущі результати у виявленні раку ГЗ, точність - 98,90%, чутливість - 100,00%, специфічність - 96,35%, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД у вибірці пацієнок з асиметріями грудних залоз

Variable	B_DBT_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,991
Standard Error ^a	0,00544
95% Confidence interval ^b	0,966 to 0,999
95% Bootstrap CI ^c	0,972 to 0,997
z statistic	90,273
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,9635
95% Confidence interval ^a	0,9271 to 0,9844
Associated criterion	>3
95% Confidence interval ^a	>3 to >10
Sensitivity	100,00
Specificity	96,35

Висновок: при застосуванні комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД ми отримали статистично значущі результати: точність - 99,10%, чутливість - 100,00%, специфічність - 96,35%, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД у вибірці пацієнок з асиметріями грудних залоз

Variable	B_DBT_FFDM_US
Classification variable	Ca
Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,990
Standard Error ^a	0,00610
95% Confidence interval ^b	0,965 to 0,999
95% Bootstrap CI ^c	0,970 to 0,998
z statistic	80,328
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,9635
95% Confidence interval ^a	0,9271 to 0,9844
Associated criterion	>6
95% Confidence interval ^a	>5 to >15
Sensitivity	100,00
Specificity	96,35

Висновок: при застосуванні комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_ПУЗД ми отримали статистично значущі результати: точність - 99,00%, чутливість - 100,00%, специфічність - 96,35%, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування формули бальної оцінки для цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнток з асиметріями

Variable	B_DBT
Classification variable	Ca

Filter	Asym_Ad="asym"
Sample size	201
Positive group ^a	9 (4,48%)
Negative group ^b	192 (95,52%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,969
Standard Error ^a	0,0158
95% Confidence interval ^b	0,935 to 0,988
z statistic	29,695
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,8177
Associated criterion	>2
Sensitivity	100,00
Specificity	81,77

Висновок: при застосуванні формули бальної оцінки для методу ЦТГЗ у вибірці пацієток з асиметріями ГЗ ми отримали статистично значущий вплив на виявлення раку ГЗ з точністю - 96,90% чутливістю - 100,00%, специфічністю - 81,77%, $p < 0,01$.

Порівняння результатів застосування формули бальної оцінки для комплексних методів ЦТГЗ_ЦРМГ, ЦРМГ_пУЗД, ЦТГЗ_пУЗД, ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД з цифровим томосинтезом грудних залоз у пацієток з асиметріями грудних залоз

Variable 1	B_DBT
Variable 2	B_DBT_FFDM
Variable 3	B_DBT_US
Variable 4	B_FFDM_US

Variable 5		B_DBT_FFDM_US	
Classification variable		Ca	
Filter		Asym_Ad="asym"	
Sample size		201	
Positive group ^a		9 (4,48%)	
Negative group ^b		192 (95,52%)	
Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
B_DBT	0,969	0,0158	0,935 to 0,988
B_DBT_FFDM	0,957	0,0216	0,919 to 0,981
B_DBT_US	0,991	0,00544	0,966 to 0,999
B_FFDM_US	0,989	0,00651	0,962 to 0,998
B_DBT_FFDM_US	0,990	0,00610	0,965 to 0,999
B_DBT ~ B_DBT_FFDM			
Difference between areas		0,0122	
Standard Error ^a		0,00760	
95% Confidence Interval		-0,00274 to 0,0270	
z statistic		1,599	
Significance level		P = 0,1098	
B_DBT ~ B_DBT_US			
Difference between areas		0,0217	
Standard Error ^a		0,0119	
95% Confidence Interval		-0,00154 to 0,0449	
z statistic		1,830	
Significance level		P = 0,0673	
B_DBT ~ B_FFDM_US			
Difference between areas		0,0194	

Standard Error ^a	0,0117
95% Confidence Interval	-0,00362 to 0,0424
z statistic	1,652
Significance level	P = 0,0986
B_DBT ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,0208
Standard Error ^a	0,0113
95% Confidence Interval	-0,00132 to 0,0430
z statistic	1,843
Significance level	P = 0,0653
B_DBT_FFDM ~ B_DBT_US	
Difference between areas	0,0339
Standard Error ^a	0,0180
95% Confidence Interval	-0,00152 to 0,0692
z statistic	1,876
Significance level	P = 0,0607
B_DBT_FFDM ~ B_FFDM_US	
Difference between areas	0,0315
Standard Error ^a	0,0177
95% Confidence Interval	-0,00321 to 0,0663
z statistic	1,779
Significance level	P = 0,0752
B_DBT_FFDM ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,0330
Standard Error ^a	0,0173
95% Confidence Interval	-0,000955 to 0,0669
z statistic	1,905

Significance level	P = 0,0568
B_DBT_US ~ B_FFDM_US	
Difference between areas	0,00231
Standard Error ^a	0,00237
95% Confidence Interval	-0,00232 to 0,00695
z statistic	0,979
Significance level	P = 0,3277
B_DBT_US ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,000868
Standard Error ^a	0,00171
95% Confidence Interval	-0,00248 to 0,00421
z statistic	0,509
Significance level	P = 0,6111
B_FFDM_US ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,00145
Standard Error ^a	0,00131
95% Confidence Interval	-0,00112 to 0,00401
z statistic	1,107
Significance level	P = 0,2685

Висновок: при порівнянні всіх комплексних методів ЦТГЗ_ЦРМГ, ЦРМГ_пУЗД, ЦТГЗ_пУЗД, ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД з ЦТГЗ, при застосуванні нашої формули, статистично значущої різниці на вибірці Ас ГЗ виявлено не було, $p > 0,05$.

Статистичний аналіз результатів застосування формули бальної оцінки для комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ у загальній вибірці пацієнток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоники

Variable	B_DBT_FFDM
Classification variable	Ca
Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
^a Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,917
Standard Error ^a	0,0190
95% Confidence interval ^b	0,875 to 0,949
95% Bootstrap CI ^c	0,871 to 0,948
z statistic	21,921
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,7240
95% Confidence interval ^a	0,6343 to 0,7810
Associated criterion	>6
95% Confidence interval ^a	>5 to >11
Sensitivity	92,31
Specificity	80,09

Висновки: комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ, на загальній вибірці пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність - 91,70% чутливість -92,31%, специфічність - 80,09%, що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування формули бальної оцінки для комплексного методу ЦРМГ_пУЗД у загальній вибірці пацієнок з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

Variable	B_FFDM_US
----------	-----------

Classification variable	Ca
Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,951
Standard Error ^a	0,0134
95% Confidence interval ^b	0,916 to 0,975
95% Bootstrap CI ^c	0,918 to 0,972
z statistic	33,574
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,8657
95% Confidence interval ^a	0,8090 to 0,9074
Associated criterion	>3
95% Confidence interval ^a	>3 to >4
Sensitivity	100,00
Specificity	86,57

Висновки: комплексний метод ЦРМГ_пУЗД, на загальній вибірці пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність - 95,10% чутливість -100,00%, специфічність - 86,57%, що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування формули бальної оцінки для комплексного методу ЦТГЗ_пУЗД у загальній вибірці пацієток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

Variable	B_DBT_US
Classification variable	Ca

Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,954
Standard Error ^a	0,0127
95% Confidence interval ^b	0,919 to 0,976
95% Bootstrap CI ^c	0,922 to 0,973
z statistic	35,827
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,8565
95% Confidence interval ^a	0,7917 to 0,8981
Associated criterion	>3
95% Confidence interval ^a	>3 to >6,5
Sensitivity	100,00
Specificity	85,65

Висновки: комплексний метод ЦТГЗ_пУЗД, на загальній вибірці пацієнток з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність - 95,40% чутливість -100,00%, специфічність - 85,65%, що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування формули бальної оцінки для комплексного методу ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД у загальній вибірці пацієнток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоніки

Variable	B_DBT_FFDM_US
Classification variable	Ca
Sample size	242

Positive group ^a	26 (10,74%)
Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,953
Standard Error ^a	0,0133
95% Confidence interval ^b	0,918 to 0,976
95% Bootstrap CI ^c	0,919 to 0,973
z statistic	34,006
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,8565
95% Confidence interval ^a	0,7870 to 0,8981
Associated criterion	>6
95% Confidence interval ^a	>5 to >11
Sensitivity	100,00
Specificity	85,65

Висновки: комплексний метод ЦТГЗ_ЦРМГ_ПУЗД, у загальній вибірці пацієток з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність - 95,30% чутливість - 100,00%, специфічність - 85,65%, що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p < 0,01$.

Статистичний аналіз результатів застосування формули бальної оцінки для цифрового томосинтезу грудних залоз у загальній вибірці пацієток з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітектоники

Variable	B_DBT
Classification variable	Ca
Sample size	242
Positive group ^a	26 (10,74%)

Negative group ^b	216 (89,26%)
Disease prevalence (%)	unknown
Area under the ROC curve (AUC)	0,870
Standard Error ^a	0,0492
95% Confidence interval ^b	0,821 to 0,910
z statistic	7,512
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,7842
Associated criterion	>3
Sensitivity	92,31
Specificity	86,11

Висновок: при застосуванні формули бальної оцінки для методу ЦТГЗ у загальній вибірці пацієнок з Ас ГЗ та ДА ГЗ продемонстрував точність – 87,00%, чутливість - 92,31%, специфічність - 86,11%, що є статистично значущим результатом у виявленні РГЗ, $p < 0,01$.

Порівняння результатів застосування формули бальної оцінки для комплексних методів ЦТГЗ_ЦРМГ, ЦРМГ_пУЗД, ЦТГЗ_пУЗД, ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД з цифровим томосинтезом грудних залоз у загальній вибірці пацієнок з асиметріями грудних залоз та деформаціями їх архітекtonіки

Variable 1	B_DBT
Variable 2	B_DBT_FFDM
Variable 3	B_DBT_US
Variable 4	B_FFDM_US
Variable 5	B_DBT_FFDM_US
Classification variable	Ca

Sample size				242
Positive group ^a				26 (10,74%)
Negative group ^b				216 (89,26%)
Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b	
B_DBT	0,928	0,0143	0,888 to 0,957	
B_DBT_FFDM	0,917	0,0190	0,875 to 0,949	
B_DBT_US	0,954	0,0127	0,919 to 0,976	
B_FFDM_US	0,951	0,0134	0,916 to 0,975	
B_DBT_FFDM_US	0,953	0,0133	0,918 to 0,976	
B_DBT ~ B_DBT_FFDM				
Difference between areas			0,0108	
Standard Error ^a			0,0122	
95% Confidence Interval			-0,0130 to 0,0346	
z statistic			0,887	
Significance level			P = 0,3753	
B_DBT ~ B_DBT_US				
Difference between areas			0,0256	
Standard Error ^a			0,00955	
95% Confidence Interval			0,00691 to 0,0444	
z statistic			2,684	
Significance level			P = 0,0073	
B_DBT ~ B_FFDM_US				
Difference between areas			0,0232	
Standard Error ^a			0,0120	
95% Confidence Interval			-0,000359 to 0,0468	
z statistic			1,930	

Significance level	P = 0,0536
B_DBT ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,0248
Standard Error ^a	0,0101
95% Confidence Interval	0,00489 to 0,0446
z statistic	2,442
Significance level	P = 0,0146
B_DBT_FFDM ~ B_DBT_US	
Difference between areas	0,0364
Standard Error ^a	0,0159
95% Confidence Interval	0,00531 to 0,0675
z statistic	2,295
Significance level	P = 0,0218
B_DBT_FFDM ~ B_FFDM_US	
Difference between areas	0,0340
Standard Error ^a	0,0130
95% Confidence Interval	0,00847 to 0,0596
z statistic	2,610
Significance level	P = 0,0091
B_DBT_FFDM ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,0355
Standard Error ^a	0,0123
95% Confidence Interval	0,0115 to 0,0596
z statistic	2,893
Significance level	P = 0,0038
B_DBT_US ~ B_FFDM_US	
Difference between areas	0,00240

Standard Error ^a	0,00676
95% Confidence Interval	-0,0108 to 0,0157
z statistic	0,356
Significance level	P = 0,7221
B_DBT_US ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,000890
Standard Error ^a	0,00545
95% Confidence Interval	-0,00979 to 0,0116
z statistic	0,163
Significance level	P = 0,8702
B_FFDM_US ~ B_DBT_FFDM_US	
Difference between areas	0,00151
Standard Error ^a	0,00328
95% Confidence Interval	-0,00492 to 0,00795
z statistic	0,461
Significance level	P = 0,6450

Висновок: При порівнянні комплексних методів ЦТГЗ_ЦРМГ, ЦРМГ_пУЗД, ЦТГЗ_пУЗД, ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД з ЦТГЗ, із застосуванням розрахункової формули бальної оцінки ймовірності виявлення РГЗ, була визначена статистично значуща різниця між ЦТГЗ та ЦТГЗ_пУЗД, $p=0,007$; між ЦТГЗ та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД, $p=0,015$; між ЦТГЗ_ЦРМГ та ЦТГЗ_пУЗД, $p=0,022$; між ЦТГЗ_ЦРМГ та ЦРМГ_пУЗД, $p=0,009$; між ЦТГЗ_ЦРМГ та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД, $p=0,022$. В той же час, при порівнянні ЦТГЗ та ЦТГЗ_ЦРМГ; ЦТГЗ та ЦРМГ_пУЗД; ЦТГЗ_пУЗД та ЦРМГ_пУЗД; ЦТГЗ_пУЗД та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД; а також, ЦРМГ_пУЗД та ЦТГЗ_ЦРМГ_пУЗД на загальній вибірці Ас ГЗ та ДА ГЗ не було виявлено статистично значущої різниці між методами, у всіх випадках $p>0,05$.