

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**Ковтун Андрій Юрійович**

УДК: 618.19-006.6-076-073.75-031:611.69

**Дисертація**

**Мультимодальна диференційна діагностика  
мікрокальцинатів грудної залози з  
стереотаксичною верифікацією**

I – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення

Iб – Технології медичної діагностики та лікування

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

\_\_\_\_\_ Ковтун А.Ю.

Науковий керівник:

Козаренко Т.М., доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри  
радіології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

Київ - 2026

## АНОТАЦІЯ

Ковтун А.Ю. Мультимодальна диференційна діагностика мікрокальцинатів грудної залози з стереотаксичною верифікацією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення, за спеціальністю І6 – «Технології медичної діагностики та лікування» - Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, 2026.

У дисертації представлено результати радіологічного дослідження, в ході якого було вирішено перелік наукових завдань, що дало можливість підвищити ефективність диференційної діагностики мамографічно виявлених підозрілих мікрокальцинатів (Мк) грудної залози (ГЗ) доброякісного та злоякісного характеру шляхом проведення товстоголкової біопсії (ТГБ) під рентгенологічним і ехографічним контролем.

Проведено аналіз досліджень 129 пацієток із підозрілими Мк, яким провели цифрову рентгенівську мамографію (ЦРМГ), цифровий томосинтез ГЗ (ЦТГЗ) й ультразвукове дослідження (УЗД). Усім 129 (100%) пацієткам проведена подальша верифікація підозрілих Мк завдяки ТГБ під рентгенівським або ехографічним контролем – 85 (65,89%) і 42 (32,56%) жінок відповідно, додатково двом (1,55%) жінкам була проведена хірургічна ексцизійна біопсія. Дослідження проводилося на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Клініка Верум Експерт» у 2020-2024 рр. Середній вік у вибірці із підозрілими Мк на ЦРМГ складав 49,0 років.

Для рентгенівських мамограм й сонографічних досліджень оцінка мамографічних знахідок і щільності ГЗ (лише для мамографічних знімків) проводилась відповідно до Атласу BI-RADS 5<sup>th</sup> Edition, що був створений Американським Коледжем Радіології (American College Radiology (ACR)). При описі досліджень ГЗ вказували сторону знахідки, локалізацію у квадранті ГЗ, морфологічні характеристики Мк, тип розташування Мк у структурі ГЗ, розмір

ділянки із Мк, наявність супутніх знахідок (СЗ) і їх тип (деформація архітекtonіки (ДА), асиметрія, об'ємне утворення).

У дослідження включалися повнолітні жінки з підозрілими Мк, що були виявлені під час рутинної чи діагностичної ЦРМГ із подальшою верифікацією, із відсутніми раніше у анамнезі РГЗ. Критеріями виключення із дослідження була відмова від участі в дослідженні, неможливість проведення дослідження через вагітність чи мастектомію, відсутність підозрілих Мк на мамографічних дослідженнях, чоловіча стать, особи після трансгендерного переходу, неповнолітні пацієнтки, раніше гістологічно верифікований РГЗ в анамнезі, відсутні дані гістологічного діагнозу після забору матеріалу із ділянки підозрілих Мк.

У нашому дослідженні була доведена гіпотеза, що знахідки асоційовані із підозрілими Мк підвищують ризик виявлення РГЗ. Для СЗ із Мк кількість виявлених РГЗ у нашому дослідженні перевищувала очікувану, що відповідало статистично значущим результатам, у порівнянні із жінками, що не мали СЗ на фоні Мк ( $p < 0,05$ ).

У роботі вперше проведена оцінка факторів, що сприяють підвищенню ризику появи СЗ на фоні Мк, і могли б вплинути у подальшому на діагностичну тактику. Ми оцінювали наступні фактори: вік пацієнток, менопаузальний статус жінок (пременопаузальний (вік до 50 років) і постменопаузальний (вік старше 50 років) статус), сторону ГЗ (права й ліва), локалізацію у ГЗ (квадранти верхньо-внутрішній, верхньо-зовнішній, нижньо-зовнішній і нижньо-внутрішній), щільність паренхіми ГЗ (щільна і нещільна паренхіма), наявність скарг, спадковий анамнез (наявність раку ГЗ чи яєчників у матері, сестер, бабусі й тіток по материнській лінії), морфологічні тип Мк (плеоморфні, точкові, лінійні розгалужені, аморфні), тип розташування Мк у паренхімі (згруповані, лінійне, сегментарне, регіональне), розмір ділянки підозрілих Мк (більше й менше 15 мм).

Нами спростовані гіпотези згідно яких є залежність між частотою появи СЗ із Мк і менопаузальним статусом жінок, спадковістю (онкологічні захворювання ГЗ

або яєчників у матері, сестер, бабусі, тіток по материнській лінії), морфологічним типом Мк, типом групування Мк, стороною ГЗ і щільністю паренхіми ГЗ, для яких очікувана частота появи СЗ на тлі Мк відповідала тій, що спостерігаємо ( $p > 0,05$ ).

У той же час на основі нашої вибірки встановлена статистично значуща різниця частоти для ряду факторів, які ми спостерігали частіше, ніж очікувалося. Так встановлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк і вікових груп згідно класифікації ВООЗ (2025 р.). Вікова категорія похилого і старечого віку показали статистично значущу різницю 12 (9,3%) у порівнянні з іншими віковими групами, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

Виявлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк для ділянок підозрілих Мк розміром  $< 15$  мм і  $> 15$  мм. Розмір ділянки  $> 15$  мм показав статистично значущу різницю 38 (29,46%) у порівнянні ділянками з меншим розмірів, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

Вирахувана статистично значущу різницю частот СЗ із Мк і локалізації ділянки інтересу в ГЗ. У верхньо-зовнішньому квадранті спостерігається статистично значуща різниця 46 (35,66%) у порівнянні з іншими трьома квадрантами ГЗ, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

Виявлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк і наявністю скарг пацієток на ГЗ. У жінок зі скаргами на ГЗ визначено статистично значущу різницю 27 (20,93%) у порівнянні із жінками без скарг, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

У результаті дослідження ми спростували гіпотезу про перевагу цифрового томосинтезу грудних залоз (ЦТГЗ) над ЦРМГ у покращенні візуалізації кальцинатів ГЗ ( $p < 0,05$ ). При порівнянні даних, що ми отримали при оцінці виявлення доброякісних і підозрілих кальцинатів ГЗ ЦТГЗ показав нижчу чутливість, ніж цифрова рентгенівська мамографія (ЦРМГ) (95,2% проти 98,8%), специфічність (83,3% проти 94,4%) і точність (93,1% проти 98,0%). Попри це ця різниця у показниках не була статистично значущою для покращення визначення кальцинатів

ГЗ при AUC 0,935 і 0,904 відповідно ( $p < 0,05$ ). Різниця AUC становила 0,0311 (-0,102; 0,164), що робить як ЦРМГ, так і ЦТГЗ відмінними методами для візуалізації кальцинатів ГЗ.

Нами розраховано, що для поєднання ЦРМГ і ЦТГЗ показники чутливості (98,8%), специфічності (94,4%) і точності (98,0%) ідентичні до результатів ЦРМГ при AUC 0,935, що вказує на рівнозначність методів. З урахуванням відсутньої статистичної значущої різниці у візуалізації кальцинатів ГЗ можна стверджувати, що ЦРМГ цілком самодостатній метод і за відсутності необхідності не потребує проведення комплексного дослідження із використанням ЦТГЗ для визначення підозрілих кальцинатів ГЗ. Різниця AUC становила 0,0311 (-0,102; 0,164), ( $p < 0,01$ ).

У свою чергу встановлена статистично значуща різниця між ЦТГЗ і ЦРМГ у порівнянні із УЗД у виявленні кальцинатів ГЗ. Так між ЦТГЗ і УЗД різниця AUC становила 0,359 (0,188; 0,531), ( $p < 0,01$ ); між ЦРМГ і УЗД різниця AUC була 0,391 (0,231; 0,550), ( $p < 0,01$ ). З'ясовано, що для УЗД чутливість склала 21,7%, специфічність 83,3 %, а точність 32,7%. Отримані дані не були визначені статистично значущими, що робить УЗД ненадійним дослідженням у візуалізації кальцинатів ГЗ через його більш випадковий характер виявлення кальцинатів у ГЗ. Проте візуальні матеріали, що були отримані дозволяли при наявності виявлених кальцинатів, діагностувати підозрілі ділянки й проводити біопсію під УЗ-контролем.

Оцінка даних 129 пацієнток, що потрапили у нашу вибірку, допомогла виявити потенційні напрямки наукових досліджень, що можуть бути спрямовані на поліпшення диференційної діагностики підозрілих Мк. У перспективі можна сподіватися на сприяння більш точному виявленню непальпованих форм РГЗ на ранніх етапах обстеження пацієнток. Встановлено, що у пацієнток із щільною паренхімою ГЗ значно частіше візуалізувалися підозрілі Мк - 92 (71,32%) жінки зі щільною структурою тканини мали підозрілі Мк порівняно з 37 (28,68%) жінками із нещільною паренхімою. Це підтверджується наявністю потенційного зв'язку між щільністю паренхіми ГЗ зі зростанням ризику розвитку злоякісної патології .

Виявлено вплив щільності ГЗ на морфологічний тип підозрілих Мк та їх тип розташування у паренхімі ГЗ: сегментарний і згрупований тип підозрілих Мк найчастіше трапляється у щільній паренхімі – у 19 (20,65%) і 65 (70,65%) жінок відповідно; спостерігається перевага підозрілих крапкових і плеоморфних Мк для щільної паренхіми – 17 (18,48%) і 65 (70,65%) випадків відповідно.

Визначено вплив локалізації підозрілих Мк у структурі ГЗ на морфологічний тип підозрілих Мк та їх тип розташування у паренхімі: 85 (65,89%) випадків підозрілих Мк визначалися у верхньо-зовнішньому квадранті ГЗ; у всіх квадрантах визначається перевага плеоморфних Мк: верхньо-зовнішній – 62 (72,94%) випадки, верхньо-внутрішній – 12 (57,14%), нижньо-зовнішній – (71,43%) і нижньо-внутрішній 6 (66,67%) випадків; крапкові підозрілі Мк (17 (20,00%) випадків) частіше присутні у верхньо-зовнішньому квадранті, аморфні Мк у верхніх квадрантах – разом 11 (30,87%) випадків.

Результати нашого дослідження в оцінці впливу віку жінок на морфологічні характеристики, тип розташування та локалізацію підозрілих Мк виявила низку закономірностей: верхньо-зовнішній квадрант був переважаючим місцем локалізації підозрілих Мк для всіх вікових груп, з найвищою частотою у жінок молодого віку (77,55%). Для жінок середнього віку спостерігалось зростання частоти появи підозрілих Мк у верхньо-внутрішньому (20,63%) та нижньо-зовнішньому (14,29%) квадрантах. Найпоширенішим типом розташування Мк у всіх вікових групах був згрупований (від 63,27% до 76,47%). Сегментарне поширення частіше визначалося у жінок молодого й середнього віку. Незалежно від вікової категорії, плеоморфні Мк залишалися домінуючим морфологічним типом, що вказує на їх провідну роль у структурі підозрілих змін. Підозрілі крапкові кальцинати частіше зустрічалися в молодому й середньому віці, що може мати діагностичне значення при оцінці ранніх стадій непальпованих форм РГЗ.

Основні положення дослідження впроваджені в практику у закладів охорони здоров'я, зокрема в ТОВ «Клініка Верум Експерт», при проведенні практичних і лекційних занять на кафедрі радіології Національного університету охорони

здоров'я України імені П.Л. Шупика, висвітлені на науково-практичних конференціях, з'їздах і конгресах.

**Ключові слова:** грудна залоза, рак грудної залози, онкологічні пацієнти, томосинтез, мамографія, ультразвукова діагностика (УЗД), кальцинати, мікрокальцинати, променева діагностика, скринінг, лімфатичні вузли, алгоритм діагностики, онкологія, біопсія, комп'ютерна томографія

## ANNOTATION

Kovtun A. Y. Multimodal differential diagnosis of breast microcalcifications with stereotactic verification.—Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of the Doctor of Philosophy in the field of knowledge “I—Healthcare and Social Security”, specialty I6 “Medical Diagnosis and Treatment Technologies,” —Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2026.

The dissertation presents the results of a radiological study, during which a number of scientific tasks were solved, which made it possible to improve the effectiveness of differential diagnosis of mammographically detected suspicious microcalcifications (MC) in the breast of a benign and malignant nature by performing a core-needle biopsy (CNB) under stereotactic and echographic control.

The study analyzed 129 patients with suspicious MCs who underwent full-field digital mammography (FFDM), digital breast tomosynthesis (DBT), and ultrasound (US) examination. All 129 (100%) patients underwent further verification of suspicious MCs with CNB under X-ray or echographic control—85 (65.89%) and 42 (32.56%) women, respectively; additionally, two (1.55%) women underwent surgical excisional biopsy. The study was conducted at the clinical base of Verum Expert Clinic, a limited liability company, in 2020–2024. The average age in the sample with suspicious MCs on FFDM was 49.0 years.

For X-ray mammograms and sonographic examinations, the assessment of mammographic findings and breast density (only for mammographic images) was performed in accordance with the BI-RADS 5<sup>th</sup> Edition Atlas, created by the American College of Radiology (ACR). When describing breast examinations, the side of the finding, its location in the breast quadrant, morphological characteristics of the MC, type of the MC location within the breast structure, size of the area with the MC, presence of accompanying findings (AF) and their type (architectural distortion (AD), asymmetry, mass) were indicated.

The study included adult women with suspicious MCs detected during routine or diagnostic FFDM with subsequent verification, with no previous history of breast cancer (BC). Exclusion criteria from the study were refusal to participate in the study, inability to conduct the study due to pregnancy or mastectomy, absence of suspicious MCs on mammographic examinations, male gender, transgender individuals after transgender transition, underage patients, a history of previously histologically verified BC, and no histological diagnosis data after sampling from the area of suspicious MCs.

Our study confirmed the hypothesis that findings associated with suspicious MCs increase the risk of detecting BC. For AFs with MCs, the number of detected BC in our study exceeded the expected number, which corresponded to statistically significant results, compared to women who did not have AFs against the background of MCs ( $p < 0.05$ ).

This study is the first to assess factors that contribute to an increased risk of developing AFs against the background of MCs and could influence future diagnostic tactics. We evaluated the following factors: patient age, menopausal status (premenopausal (age under 50) and postmenopausal (age over 50) status), breast side (right and left), location in the breast (upper-inner, upper-outer, lower-outer, and lower-inner quadrants), density of the breast parenchyma (dense and non-dense parenchyma), presence of complaints, family history (presence of breast or ovarian cancer in the mother, sisters, grandmother, and aunts on the maternal side), morphological type of the MCs (pleomorphic, punctate, linear, amorphous), distribution of MC in the parenchyma

(grouped, linear, segmental, regional), size of the area of the suspicious MCs (more and less than 15 mm).

We have refuted hypotheses suggesting a correlation between the frequency of AF occurrence with MCs and women's menopausal status, heredity (breast or ovarian cancer in the mother, sisters, grandmother, aunts on the maternal side), the morphological type of the MC, the type of MC distribution, the breast side, and the density of the breast parenchyma, for which the expected frequency of AF occurrence against the background of MCs corresponded to what we observed ( $p > 0.05$ ).

At the same time, based on our sample, a statistically significant difference in frequency was established for a number of factors that we observed more often than expected. Thus, a statistically significant difference in the frequency of AF occurrence with MCs and age groups according to the WHO classification (2025) was established. The elderly and senile age categories showed a statistically significant difference of 12 (9.3%) compared to the other age groups that had and did not have findings associated with MCs ( $p < 0.05$ ).

A statistically significant difference in the frequency of AF occurrence with MCs was found for suspicious MC areas measuring  $< 15$  mm and  $> 15$  mm. The size of the area  $> 15$  mm showed a statistically significant difference of 38 (29.46%) compared to areas with smaller sizes that had and did not have findings associated with MCs ( $p < 0.05$ ).

A statistically significant difference in the frequency of AF occurrence with MCs and localization of the area of interest in the breast was calculated. In the upper-outer quadrant, there is a statistically significant difference of 46 (35.66%) compared to the other three breast quadrants, which had and did not have findings associated with MCs ( $p < 0.05$ ).

A statistically significant difference in the frequency of AF occurrence with MCs and the presence of complaints about the breast in patients was found. In women with complaints about the breast, a statistically significant difference of 27 (20.93%) was found compared to women without complaints who had and did not have findings associated with MCs ( $p < 0.05$ ).

As a result of the study, we refuted the hypothesis about the superiority of digital breast tomosynthesis (DBT) over FFDM in improving the visualization of breast calcifications ( $p < 0.05$ ). When comparing the data we obtained in the assessment of the detection of benign and suspicious breast calcifications, DBT showed lower sensitivity than FFDM (95.2% vs. 98.8%), specificity (83.3% vs. 94.4%), and accuracy (93.1% vs. 98.0%). However, this difference in performance was not statistically significant for improving the detection of breast calcifications at AUC 0.935 and 0.904, respectively ( $p < 0.05$ ). The difference in AUC was 0.0311 (−0.102; 0.164), making both FFDM and DBT excellent methods for visualizing breast calcifications.

We calculated that for the combination of FFDM and DBT, the sensitivity (98.8%), specificity (94.4%), and accuracy (98.0%) indicators are identical to the FFDM results at AUC 0.935, which indicates the equivalence of the methods. Given the lack of a statistically significant difference in the visualization of breast calcifications, it can be argued that FFDM is a completely self-sufficient method and, in the absence of necessity, does not require a comprehensive study using DBT to identify suspicious breast calcifications. The difference in AUC was 0.0311 (−0.102; 0.164), ( $p < 0.01$ ).

In turn, a statistically significant difference was found between DBT and FFDM compared to US examination in the detection of breast calcifications. Thus, between DBT and US examination, the AUC difference was 0.359 (0.188; 0.531), ( $p < 0.01$ ); between FFDM and US examination, the AUC difference was 0.391 (0.231; 0.550), ( $p < 0.01$ ). It was found that for US examination, sensitivity was 21.7%, specificity was 83.3%, and accuracy was 32.7%. The data obtained were not statistically significant, which makes US examination an unreliable method for visualizing breast calcifications due to its more random nature of detecting calcifications in the breast. However, the visual materials obtained allowed, in the presence of detected calcifications, to diagnose suspicious areas and perform a biopsy under ultrasound guidance.

The evaluation of data from 129 patients included in our sample helped to identify the potential for scientific research aimed at improving the differential diagnosis of suspicious MCs. In the future, we can hope for more accurate detection of non-palpable

forms of BC in the early stages of patient examination. It was found that patients with dense breast parenchyma were significantly more likely to have suspicious MCs visualized—92 (71.32%) women with dense tissue structure had suspicious MCs compared to 37 (28.68%) women with non-dense parenchyma. This is confirmed by the presence of a potential link between the density of breast parenchyma and an increased risk of developing malignant pathologies.

The influence of breast density on the morphological type of suspicious MCs and their distribution in the breast parenchyma was revealed: segmental and grouped types of suspicious MCs are most common in dense parenchyma—in 19 (20.65%) and 65 (70.65%) women, respectively; there is a predominance of suspicious punctate and pleomorphic MCs in dense parenchyma—17 (18.48%) and 65 (70.65%) cases, respectively.

The influence of the localization of suspicious MCs in the breast structure on the morphological type of suspicious MCs and their type of location in the parenchyma was determined: 85 (65.89%) cases of suspicious MCs were determined in the upper-outer breast quadrant; in all quadrants, pleomorphic MCs predominate: upper-outer—62 (72.94%) cases, upper-inner—12 (57.14%), lower-outer—(71.43%), and lower-inner—6 (66.67%) cases; suspicious punctate MCs (17 (20.00%) cases) are more common in the upper-outer quadrant, and amorphous MCs are more common in the upper quadrants—a total of 11 (30.87%) cases.

The results of our study evaluating the impact of women's age on the morphological characteristics, type of location, and localization of suspicious MCs revealed a number of patterns: the upper-outer quadrant was the predominant site of localization of suspicious MCs for all age groups, with the highest frequency in young women (77.55%). For middle-aged women, there was an increase in the frequency of suspicious MCs in the upper-inner (20.63%) and lower-outer (14.29%) quadrants. The most common type of MC location in all age groups was grouped (from 63.27% to 76.47%). Segmental distribution was more common in young and middle-aged women. Regardless of age group, pleomorphic MCs remained the dominant morphological type, indicating their leading role in the structure of suspicious changes. Suspicious punctate calcifications were

more common in young and middle-aged patients, which may be diagnostically significant in the assessment of early stages of non-palpable forms of BC.

The main provisions of the study have been implemented in healthcare institutions, in particular at Verum Expert Clinic, a limited liability company, during practical and lecture classes at the Department of Radiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, and presented at scientific and practical conferences, conventions, and congresses.

**Key words:** breast, breast cancer, cancer patients, tomosynthesis, mammography, ultrasound (US), calcifications, microcalcifications, radiation diagnosis, screening, lymph nodes, diagnostic algorithm, oncology, biopsy, computed tomography

#### Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Kovtun A, Gurando A, Telniy V, Kozarenko T. Multimodal management of breast architectural distortion: an analytical literature review. *Wiad Lek.* 2024;77(9):1775-1781. doi: 10.36740/WLek/191324.
2. Kovtun, A., Kozarenko, T., & Gurando, A. (2025). The role of mammographic findings associated with breast microcalcifications in the choice of imaging tactics. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (76), 46–50.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.46-50>
3. Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Можливості цифрового томосинтезу і цифрової рентгенівської маммографії у візуалізації кальцинатів грудної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 88–92. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337956>
4. Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Сучасний погляд на потенційні напрями дослідження мікрокальцинатів грудної залози. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (79), 57–64.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.57-64>

5. Ковтун, А., Гурандо, А., Тельний, В., Лісюткін, Л., Аксьонова, О., & Помінчук, Д. (2021). Клінічний випадок: рак грудних залоз, асоційований із вагітністю. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (62), 86–91.

<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.86-91>

## ЗМІСТ

|   | Стр. |
|---|------|
| <b>АНОТАЦІЯ</b> .....   | 2    |
| <b>ЗМІСТ</b> .....  | 14   |
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ<br/>ТЕРМІНІВ</b> .....   | 17   |
| <b>ВСТУП</b> .....  | 19   |
| <b>РОЗДІЛ 1. МУЛЬТИМОДАЛЬНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА<br/>ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....                                  | 25   |
| <i>1.1 Променеві методи дослідження у діагностиці раку грудної залози</i> .....   | 25   |
| <i>1.2 Цифрова рентгенівська мамографія та цифровий томосинтез у діагностиці<br/>підозрілих мікрокальцинатів грудної залози</i> ..... | 32   |
| <i>1.3 Ультразвукова діагностика мікрокальцинатів грудної залози</i> .....  | 40   |
| <i>1.4 Верифікація підозрілих мікрокальцинатів грудної залози</i> .....   | 42   |
| <b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....  | 48   |
| <i>2.1 Дизайн дослідження</i> .....   | 48   |
| <i>2.2 Загальна оцінка групи досліджених пацієнток</i> .....  | 49   |
| <i>2.3 Променеві методи дослідження для візуалізації мікрокальцинатів</i> .....   | 58   |
| <i>2.3.1 Цифрова рентгенівська мамографія</i> .....   | 58   |
| <i>2.3.2 Цифровий томосинтез грудних залоз</i> .....  | 62   |
| <i>2.3.3 Ультразвукове дослідження</i> .....  | 63   |
| <i>2.4 Методи гістологічної верифікації підозрілих мікрокальцинатів</i> .....   | 64   |
| <i>2.5 Статистична обробка й аналіз даних</i> .....   | 69   |
| <b>Підсумки до розділу 2</b> .....  | 71   |
| <b>РОЗДІЛ 3. МАМОГРАФІЧНІ ЗНАХІДКИ АСОЦІЙОВАНІ ІЗ<br/>МІКРОКАЛЬЦИНАТАМИ</b> .....   | 73   |
| <i>3.1 Мультимодальна променева діагностика підозрілих мікрокальцинатів</i> .....   | 75   |
| <i>3.2 Мультимодальна променева діагностика супутніх знахідок до<br/>мікрокальцинатів</i> .....                                       | 77   |

|   |            |
|---|------------|
| <i>3.3 Статистичний аналіз досліджень із мамографічними знахідками асоційованими із мікрокальцинатами.....</i>  | <i>80</i>  |
| <i>3.3.1 Статистичний аналіз залежності наявності супутніх знахідок та наявності раку на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>   | <i>80</i>  |
| <i>3.3.2 Статистичний аналіз залежності віку пацієнток і менопаузального статусу на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>                       | <i>82</i>  |
| <i>3.3.3 Статистичний аналіз залежності морфологічного типу кальцинатів на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>                                | <i>84</i>  |
| <i>3.3.4 Статистичний аналіз залежності розміру ділянки кальцинатів на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>                                    | <i>86</i>  |
| <i>3.3.5 Статистичний аналіз залежності типу групування кальцинатів на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>                                    | <i>88</i>  |
| <i>3.3.6 Статистичний аналіз залежності сторони грудних залоз і локалізації у грудній залозі на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>           | <i>90</i>  |
| <i>3.3.7 Статистичний аналіз залежності щільності паренхіми грудної залози на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>                             | <i>93</i>  |
| <i>3.3.8 Статистичний аналіз залежності наявності скарг й обтяженого спадкового анамнезу скарг на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів.....</i>         | <i>95</i>  |
| <b>Підсумки до розділу 3.....</b>   | <b>97</b>  |
| <b>РОЗДІЛ 4. ЦИФРОВИЙ ТОМОСИНТЕЗ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ У ДІАГНОСТИЦІ КАЛЬЦИНАТІВ.....</b>   | <b>99</b>  |
| <i>4.1 Структура дослідження для оцінки впливу цифрового томосинтезу грудних залоз на візуалізацію кальцинатів грудної залози.....</i>  | <i>99</i>  |
| <i>4.2 Статистичний аналіз використання цифрової рентгенівської мамографії у пацієнток із кальцинатами грудної залози.....</i>  | <i>101</i> |
| <i>4.3 Статистичний аналіз використання цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнток із кальцинатами грудної залози.....</i>   | <i>102</i> |
| <i>4.4 Статистичний аналіз використання цифрової рентгенівської мамографії у поєднанні із цифровим томосинтезом грудних залоз у пацієнток із кальцинатами грудної залози.....</i> | <i>103</i> |
| <i>4.5 Статистичний аналіз використання ультразвукового дослідження у пацієнток із кальцинатами грудної залози.....</i>   | <i>105</i> |

|  |            |
|--|------------|
| <i>4.6 Статистичний аналіз порівняння цифрової рентгенівської маммографії, цифрового томосинтезу грудних залоз, рентгенівської маммографії у поєднання із цифровим томосинтезом грудних залоз, ультразвуковим дослідженням у пацієнток із кальцинатами грудної залози.....</i> | <i>106</i> |
| <b>Підсумки до розділу 4.....</b>  | <b>108</b> |
| <b>РОЗДІЛ 5. ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ МІКРОКАЛЬЦИНАТІВ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ.....</b>   | <b>110</b> |
| <i>5.1 Вплив віку пацієнток і локалізації у грудній залозі на характеристики підозрілих мікрокальцинатів грудної залози.....</i>   | <i>111</i> |
| <i>5.2 Вплив щільної паренхіми грудної залози на характеристики підозрілих мікрокальцинатів.....</i>   | <i>117</i> |
| <b>Підсумки до розділу 5.....</b>  | <b>121</b> |
| <b>РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>   | <b>123</b> |
| <b>ВИСНОВКИ.....</b>   | <b>127</b> |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>   | <b>131</b> |
| <b>ДОДАТКИ.....</b>  | <b>148</b> |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ

АКР (ACR) – американський коледж радіології (American college of radiology)

АмМк – аморфні мікрокальцинати

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВПП - внутрішньо-протокова папілома

ГТМк – грубі гетерогенні мікрокальцинати

ГЗ – грудна залоза

ДА – деформація архітекtonіки

ЕДК – енергетичне доплерівське картування

ІДК – інвазивна долькова карцинома (ILC)

ІПК – інвазивна протокова карцинома (IDC)

КДК – колірне доплерівське картування

КТ – комп'ютерна томографія

ЛВ – лімфатичний (-і) вузол (-ли)

ЛнМк – лінійні мікрокальцинати

мЗв – мілізіверт

Мк – мікрокальцинати

МРТ – магніто-резонансна томографія

ПАГС – псевдоангіоматозна гіперплазія строми

ПлМк - плеоморфні мікрокальцинати

пУЗД – прицільне ультразвукове дослідження

ПЦНР (NPV) – прогностична цінність негативного результату (negative predictive value)

ПЦПР (PPV) – прогностична цінність позитивного результату (positive predictive value)

РГЗ – рак грудної залози

РМГ – рентгенівська мамографія

РР – радіальний рубець

СА – склерозуючий аденоз

СЗ – супутні знахідки

СТГБ – стереотаксична товстоголкова біопсія

ТГБ – товстоголкова біопсія

ТчМк/КрМк – точкові / крапкові мікрокальцинати

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦРМГ (FFDM) – цифрова рентгенівська мамографія (fullfield digital mammography)

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

ЦРМГ+ЦТГЗ – цифрова рентгенівська мамографія + цифровий томосинтез грудної залози

АВ-US - система автоматичного УЗД грудних залоз (automated breast ultrasound)

AUC – площа під кривою (area under the curve)

BI-RADS – Breast Imaging - Report and Data System

СС – краніокаудальна проекція (cranio-caudal)

СІ – довірчий інтервал (confidence interval)

DCIS – протокова карцинома in situ (Ductal carcinoma in situ)

ЛСС – ліва краніокаудальна проекція (left cranio-caudal)

ЛМЛО – ліва медіолатеральна проекція (left mediolateral oblique)

МЛО – медіолатеральна проекція (mediolateral oblique)

p-значення – значення імовірності (p-value)

РСС – права краніокаудальна проекція (right cranio-caudal)

РМЛО – права медіолатеральна проекція (right mediolateral oblique)

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

ROI – ділянка інтересу (region of interest)

## ВСТУП

### **Актуальність теми:**

Рак грудних залоз (РГЗ) посідає провідне перше місце серед усіх онкологічних захворювань у жіночій популяції України та світу. Відповідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2022-му році у світі виявлено РГЗ у 2.3 мільйонів жінок, з яких померло 670 000 від даного типу патології.

В Україні, згідно з даними національного канцер-реєстру за 2023-2024 роки, частка РГЗ у жінок складає 23,8% від усіх злоякісних новоутворень, випереджаючи найближчу нозологічну патологію (немеланомні злоякісні новоутворення шкіри) на 8,2%. У 2023 і 2024 році РГЗ було діагностовано у 14 256 і 12 113 жінок відповідно, 3 741 і 3 699 зареєстрованих випадків смерті за звітні періоди. Всього ж станом на 2023-й рік на обліку перебуває майже 169 тисяч жінок. Попри високу поширеність РГЗ в Україні близько чверті (28,4 %) всіх випадків була виявлена на профілактичних оглядах.

В останні десятиріччя у світі починає зростати кількість випадків Ductal Carcinoma in Situ (DCIS), що складає близько 20% випадків всіх РГЗ. Це зумовлено, в тому числі, розвитком цифрової рентгенівської мамографії та впровадженням нових технологій, таких як цифровий томосинтез ГЗ, що покращують візуалізацію мамографічних знахідок. Якщо залишити DCIS без лікування, то у 25-67% на цьому місці у майбутньому може бути виявлений інвазивний рак. Середній вік пацієнток із виявленим DCIS близько 50 років, а пікова захворюваність припадає на вікову категорію 65-69 років, де 97 жінок на 100 тисяч мають цю патологію. У 80% випадках ознаками DCIS є мікрокальцинати. В загальному у 18% випадків мікрокальцинати були ознакою пропущеного РГЗ на попередніх мамографіях.

На сьогодні стереотаксична біопсія підозрілих мікрокальцинатів, які не мають ультразвукової кореляції є основним методом верифікації, оскільки «сліпа» біопсія під УЗ- чи пальпаторним-контролем має низьку чутливість та вищу негативну прогностичну цінність, у порівнянні із стереотаксичною біопсією. Але при цьому після стереотаксичної біопсії, згідно даних різних наукових досліджень у 15-36%

DCIS після товстоголкової-біопсії на п/о матеріалі був оновлений до інвазивної форми раку. Раннє виявлення злоякісної патології, яку приховують підозрілі мікрокальцинати, може зменшити ймовірність поширення за межі вогнища, об'єм оперативного втручання та збільшити тривалість життя.

Відомо про зростання ризику РГЗ у жінок в залежності від спадкового анамнезу, але відсутні достовірні дані про те чи впливає спадковий анамнез на появу підозрілих мікрокальцинатів і, відповідно, на ризик виявлення РГЗ. Так, за даними метааналізу, нема жодної залежності між спадковим анамнезом та мікрокальцинатами, в той час, як інші дослідження, на основі різних популяцій виявляють схильність до успадкування у 7-23% випадків.

Лікар-радіолог повинен бути добре обізнаний не тільки щодо патогномонічних ознак мікрокальцинатів, але й звертати уваги на рентген-ознаки та клінічні дані, які могли б допомогти обрати правильну тактику подальшого менеджменту пацієнта. З урахуванням проведеного аналізу інформації, що надана вище, нами зроблений висновок про актуальність даного дослідження, визначена мета й завдання для дослідження.

**Мета:** Підвищити ефективність диференційної діагностики мамографічно виявлених підозрілих мікрокальцинатів ГЗ доброякісного та злоякісного характеру шляхом проведення стереотаксичної біопсії.

#### **Завдання**

1. Оцінити можливості цифрового томосинтезу ГЗ у виявленні кальцинатів у порівнянні із цифровою рентгенівською мамографією.
2. Розробити й систематизувати диференційно діагностичні критерії патологічних змін у пацієток із підозрілими мікрокальцинатами із застосуванням цифрової рентгенівської мамографії
3. Визначити мамографічні ознаки, які підвищують ризик розвитку знахідок асоційованих із мікрокальцинатами.
4. Оцінити роль супутніх знахідок у підвищенні ризику виявлення РГЗ у групі пацієток з підозрілими мікрокальцинатами.

5. Визначити можливі ризики РГЗ у популяції при виявленні підозрілих кальцинатів на цифровій рентгенівській мамографії.

**Об'єкт дослідження:** підозрілі мікрокальцинати ГЗ.

**Предмет дослідження:** рентген-ознаки підозрілих мікрокальцинатів ГЗ при цифровій рентгенівській мамографії, цифровому томосинтезі, ультразвуковому дослідженні та стереотаксична верифікація підозрілих мікрокальцинатів ГЗ.

**Об'єкт та методи дослідження:** 129 випадків підозрілих мікрокальцинатів, гістологічно підтвердженими злоякісними й доброякісними знахідками ГЗ, що були візуалізовані на цифровій рентгенівській мамографії з цифровим томосинтезом ГЗ (129 пацієнок) і верифіковані завдяки товстоголкової біопсії під рентгенівським (85 випадки) і УЗ-контролем (42 випадки).

**Наукова новизна отриманих результатів:**

- На підставі комплексного рентгенологічного дослідження ГЗ буде визначено місце й діагностичні спроможності цифрової рентгенівської мамографії, цифрового томосинтезу ГЗ у диференційній діагностиці мікрокальцинатів із їх подальшою стереотаксичною верифікацією.
- Доведено, що цифровий томосинтез ГЗ не відіграє статистично значущої ролі у покращення візуалізації кальцинатів у порівнянні із цифровою рентгенівською мамографією.
- Отримано нові дані про роль знахідок асоційованих із мікрокальцинатами на ризик виявлення РГЗ.
- Вперше досліджено фактори, які можуть впливати на частоту виявлення супутніх знахідок із мікрокальцинатами, як вік, локалізація, щільність паренхіми ГЗ, розмір підозрілої ділянки із Мк і т.д.
- Систематизовано можливі фактори, що підвищили б ризик виявлення РГЗ у мікрокальцинатах. Уточнені наукові дані щодо впливу віку, сторони, локалізації та щільності на частоту виявлення раку на тлі супутніх знахідок.

**Практичне значення отриманих результатів:** Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в практичну діяльність у ТОВ «Клініка Верум Експерт».

Результати дослідження були представлені на вітчизняних конференціях, конгресах, з'їздах, симпозиумах.

**Особистий внесок здобувача:** Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, сформовано напрям дослідження, окреслено мету й завдання, обґрунтовано актуальність теми дослідження, обґрунтовано висновки і надано практичні рекомендації. Автор у частині випадків самотужки виконував цифрову рентгенівську маммографію, цифровий томосинтез ГЗ, ультразвукове дослідження, стереотаксичну верифікацію. Здобувач самостійно зібрав данні й провів статистичну обробку матеріалів дослідження, написав усі необхідні розділи дисертаційної роботи, опублікував наукові статті у співавторстві із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертації оприлюднено на науково-практичних заходах:

1. Доповідь на тему «Мультимодальна діагностика мікрокальцинатів із супутніми знахідками» на IX Національному Конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2023»;
2. Доповідь на тему «Діагностика мікрокальцинатів із супутніми знахідками» на конференції «YOUNG SCIENCE 5.0»;
3. Доповідь на тему «Кальцинати грудних залоз і стереотаксична верифікація у практичній діяльності радіолога» на 33-й Міжнародній медичній виставці Public Health»;
4. Доповідь на тему «Роль цифрового томосинтезу грудних залоз у візуалізації кальцинатів» на конференції «YOUNG SCIENCE 6.0»;
5. Доповідь на тему «Цифровий томосинтез і його цінність у візуалізації кальцинатів грудної залози» на X Національному Конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2025».

**Тези доповідей:**

1. Ковтун А.Ю., Козаренко Т.М. Мультимодальна диференційна діагностика мікрокальцинатів із супутніми знахідками. Тези 9 Національного Конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2023», м. Київ, 19 – 21 жовтня 2023 р;

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 4 наукові статті, з яких 4 індексовані в міжнародних наукометричних базах SCOPUS / Web of Science та надруковані англійською мовою. Три статті опубліковано у наукових фахових виданнях України та одна стаття у науковому виданні країни Європейського Союзу (Республіка Польща).

1. Kovtun A, Gurando A, Telniy V, Kozarenko T. Multimodal management of breast architectural distortion: an analytical literature review. *Wiad Lek.* 2024;77(9):1775-1781. doi: 10.36740/WLek/191324.
2. Kovtun, A., Kozarenko, T., & Gurando, A. (2025). The role of mammographic findings associated with breast microcalcifications in the choice of imaging tactics. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (76), 46–50.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.46-50>
3. Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Можливості цифрового томосинтезу і цифрової рентгенівської мамографії у візуалізації кальцинатів грудної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 88–92.  
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337956>
4. Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Сучасний погляд на потенційні напрями дослідження мікрокальцинатів грудної залози. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (79), 57–64.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.57-64>

**Обсяг і структура роботи.** Дисертацію викладено українською мовою на 149 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, розділів власних досліджень, аналізу та

узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел (131 джерело, з них 8 кирилицею і 123 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 24 рисунками, 37 таблицями і 10 діаграмами.

## РОЗДІЛ 1. МУЛЬТИМОДАЛЬНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Променеві методи дослідження у діагностиці раку грудної залози

Станом на 2020-й рік у світі зареєстровано майже 2,3 мільйона випадків раку грудної залози (РГЗ) і 685 тисяч смертей зумовлених цим онкологічним захворюванням [107]. РГЗ діагностується у кожного восьмого онкологічного хворого і у чверті усіх жінок, що мають злоякісну патологію[107].

РГЗ найбільш поширена онкологічна патологія у 157 країнах світу, у 110 найбільш смертоносних онкологічних захворюваннях [5], включно з Україною. Відповідно даних національного канцер-реєстру [131] в Україні відсоток РГЗ у жінок складає 23,7% серед усіх типів онкологічних захворювань, випереджаючи на 7,7 % найближчого представника онкологічних патологій - немеланомні злоякісні новоутворення шкіри. РГЗ діагностовано у 12 258 і 12 582 жінок у 2022 і 2023 роках відповідно, за ці ж звітні періоди зареєстровано 3 846 і 3 513 випадків смерті, і це без урахування окупованих територій. Всього ж у 2023-му році на обліку перебувало майже 176 000 жінок.

Згідно прогнозів експертів [5] передбачається, що у світі кількість діагностованих РГЗ зросте на 40% у 2040-му році, і становитиме щороку біля 3 млн випадків, а показник смертей сягатиме одного мільйона випадків на рік, що буде зумовлено підвищенням рівня смертності на більш ніж 50% у порівнянні із нинішнім.

Попри високу поширеність РГЗ в Україні близько чверті (28,2 %) всіх випадків виявлені на профілактичних оглядах, коли у решті випадків жінки зверталися до відповідних спеціалістів із наявністю скарг на ГЗ [131].

Методами візуалізації патології ГЗ є РМГ, УЗД і МРТ [103]. Саме РМГ є основним діагностичним методом у найбільш ефективній нині системі запобігання і діагностики РГЗ – скринінгу [14, 29, 40, 45, 79, 82, 83, 87, 89, 95, 98]. Вважається, що 30-50% онкологічних патологій, що не пальпуються, виявляються виключно на РМГ

[7]. Тут варто зауважити різницю між скринінговим дослідженням і діагностичним. Зазвичай скринінгове дослідження проводиться щороку чи раз на два роки жінкам, які звертаються без першочергової мети подальшої консультації з приводу скарг. Подібні скринінги мають систематичний характер і забезпечують державними системами охорони здоров'я країн, де впроваджений скринінг РГЗ [40, 45, 87, 98]. У системі скринінгу повинні бути чітко визначенні часові інтервали, як часто пацієнткам необхідно звертатися для проведення РМГ, визначені вікові групи для яких проводиться скринінгове дослідження і прописані алгоритми, що робити із жінками у яких виявили підозрілі знахідки [15, 29, 40, 45, 82, 87, 95, 98]. Також при відсутності державної скринінгової програми можливий варіант, коли жінка самотужки профілактично відвідує РМГ на основі рекомендацій гінекологів, хірургів, сімейних лікарів чи знань отриманих завдяки самоосвіті.

Коли пацієнтка звертається зі скаргами на ГЗ для проходження променевиx методів дослідження візуалізації ГЗ, то це вважається за діагностичне дослідження. Для ефективності раннього виявлення РГЗ при відсутності скринінгової програми і покладанні надій лише на ранню діагностику, важливо правильно навчити жінок розпізнавати зміни у своїй ГЗ й інтерпретувати скарги з якими варто звертатися до профільних спеціалістів. Але навіть з урахуванням подібних навчальних заходів, звернення пацієнток після появи скарг, вказує на те, що РГЗ хоч і виявили на ранніх стадіях, але він вже має клінічні прояви. Крім того досі немає чітких переконливих доказів того, що самообстеження ГЗ відіграє вагомую роль у діагностиці РГЗ, тому National Cancer Institute and the American Cancer Society вилучило вказівку щодо щомісячного самообстеження зі скринінгових рекомендацій [3, 83].

Нині в Україні нема державної програми скринінгу РГЗ, а відповідальність щодо профілактики РГЗ у популяції покладається на рекомендації лікарів дотичних до жіночого здоров'я та самоосвіту жінок через тих же лікарів або цифрові джерела інформації. Попри це у першому кварталі 2025-го року Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України видано два накази, що затверджують стандарт медичної допомоги при раковій й доброякісних захворюваннях молочної залози [129, 130]. У

цих наказах чітко описані алгоритми збору анамнезу при скаргах пов'язаних із ГЗ, оцінка факторів ризику злоякісної трансформації тканин ГЗ, оцінка профілю безпеки препаратів статевих гормонів щодо ГЗ, показання до проведення інструментальних методів дослідження ГЗ із діагностичною метою. Описані алгоритми подальшого ведення жінок в залежності від визначеної категорії BI-RADS, персоніфікованого підбору методів візуалізації зі скаргами, тактика ведення жінок із наявними утвореннями в залежності від вікових категорій і гістологічного типу виявлених нозологій, алгоритми діагностичного ведення пацієнток із РГЗ після верифікації та після закінченого лікування.

Хоча накази МОЗ України №195 і №535 перш за все спрямовані на жінок, які звертаються зі скаргами або ж мають верифіковані знахідки, ці накази є корисним гайдлайном зі систематизованими даними для мамологів, сімейних лікарів, гінекологів й онкологів.

Wübker A [121] у своєму статистичному аналізі порівняв відвідуваність скринінгової системи у 13 європейських країнах і встановив, що доступність організованої скринінгової програми є основним фактором, що впливав на відвідуваність жінками скринінгової програми. Так за рахунок відсутності організованої система відвідування жінок між країнами може різнитися до 40%. При цьому індивідуальні фактори, як вік, освіта, стан здоров'я і т.д., не відіграють суттєвого значення на глобальному рівні між країнами.

Ren W із співавторами [98] проаналізували більше 7 тисяч публікацій і 23 гайдлайни, що стосувалися скринінгу. Більшість скринінгових рекомендацій пропонує проводити скринінг РГЗ для жінок звичного ризику в межах 40-74 років, де найбільша потреба скринінгу для вікової категорії 50-69 років. Також у частині гайдлайнів схильні не рекомендувати кінцевого віку для зупинки скринінгу РГЗ. Для жінок, що мали передракові стани, рак яєчників чи ГЗ рекомендовані щорічні РМГ і МРТ ГЗ із внутрішньовенним (в/в) контрастуванням. Жінкам зі схильністю до РГЗ більшість протоколів рекомендують щорічне МРТ як допоміжний метод до РМГ і ЦТГЗ чи УЗД при неможливості проведення МРТ. Для жінок зі щільною паренхімою

щорічне МРТ із в/в контрастуванням повинно бути обов'язковим доповненням [15, 16, 48, 49]. Більшість гайдлайнів подібні між собою із незначною різницею у вікових межах скринінгу і рекомендаціях для жінок із високим ризиком [98].

У німецькій системі пропонується [95] скринінг із 50 років для усіх жінок і щоб він тривав до 70 років, а для вікової категорії 40-49 років проводити скринінгову РМГ лиш раз на два роки за умови належності пацієнтки до групи із високим ризиком.

Попри рекомендації щодо припинення скринінгу РГЗ у жінок віком старше 75 років, якщо очікувана тривалість життя не перевищує 10 років, у дослідженні Grimm LJ [37] із 215 жінок із підозрілими Мк, яким була проведена СТГБ, у 32 був виявлений РГЗ.

В Америці [83] оцінювали частоту проведення скринінгу у жінок віком 40-49 років з метою обрання найбільш оптимальної тактики – один раз на рік чи два роки. Згідно отриманих даних для жінок, що починають скринінг у 40 років і роблять РМГ щороку, ризик хибно-позитивної біопсії у перші 10 років був на рівні (7,0% [95% СІ, 6,1%-7,8%]), що більше у порівнянні із тими, хто робив раз на два роки - (4,8% [95% СІ, 4,4%-5,2%]). Подібні дані і для тих, хто починав скринінг у 50 років.

Недоцільність використання скринінгової РМГ для всіх пацієнток віком молодше 40 років обґрунтовують японські науковці [89] на основі власної національної скринінгової системи. Проаналізувавши дані 428 560 жінок науковці виявили, що рівень виявлення РГЗ серед японок молодше 40 років був значно нижчий, зростала кількість жінок із пухлинами стадії T2 і вище у порівнянні із японками віком старше 40 років (0,06% проти 0,21% і 28,9% проти 6,3% відповідно;  $p < 0,05$ ).

У шведській системі скринінгу [87] було виявлене значне зниження рівня смертності від РГЗ на 21 % (RR=0,79, 95% СІ 0,70-0,89) у порівнянні між скринінговою групою із 1,8 млн жінок і контрольною групою з 1,7 млн. У дослідженні аналізувалися дані п'яти різних шведських трайлів, для яких початок

скринінгу жінок починався в межах 40-45 років. Статистично значущий ефект визначався у віковому діапазоні від 55 до 69 років, а найбільше у пацієток віком 60-69 років (33%). Позитивний ефект скринінгу почав чітко проявлятися через 4 роки після початку скринінгу і зростав наступні 10 років.

Норвезькі вчені [45] проаналізували скринінгову систему між 1996 і 2009 роком у Норвегії і встановили, що рівень смертності жінок, які проходили скринінг РГЗ був на рівні 20,7 на 100 000 жінок у рік у порівнянні із 39,7 на 100 000 жінок на рік, що не брали участь у скринінговій програмі, що рівноцінне зниження смертності на 43%.

У Великій Британії були проаналізовані дані [29] майже 160 тис жінок віком 40-49 років, де пацієток розділили на групи жінок, що проходили скринінг РГЗ і контрольну групу і отримали результат у 25% зниження смертності у перші 10 років у порівнянні із жінками, що не проходили скринінгову РМГ щорічно (0,75, 95% СІ 0,58-0,97;  $p = 0,03$ ), що відповідає запобіганню смерті однієї жінки на тисячу жінок у системі скринінгу РГЗ. В іншому британському дослідженні Moss SM із колегами [82] також з'ясували, що щорічне проходження скринінгової РМГ у віці 40-49 років знижувало смертність. При оцінці даних 160 291 пацієток було виявлений, що у досліджуваної групи пацієток спостерігалось значне зниження смертності від РГЗ у перші 10 років після встановлення діагнозу у порівнянні із контрольною групою (0,75, 0,58–0,97), в той час, як була відсутня статистично значуща різниця після 10 років і наступні 7 років спостереження (0,98, 0,93–1,04).

Хоча у 2010 році данські науковці [35] провели великий метааналіз із 8 скринінгових трайлів і дійшли висновку, що переваги відвідування жінками скринінгу вкрай малі і значно нижчі, ніж ризик того, що вони отримають непотрібну шкоду. Попри це науковці погоджуюся з тим, що скринінгова система знижує смертність від РГЗ, але наголошують на тому, що смертність не є надійним показником переваги скринінгу у короткотривалій перспективі [35, 40, 72].

Додаткове залучення ЦТГЗ у систему скринінгову систему має переваги згідно Copant EF і його колег [26]. У вибірці із майже 180 тисячами пацієнток, що пройшли скринінг РГЗ і яким зробили ЦТГЗ і РМГ, ЦТГЗ асоціювався зі зростанням специфічності і кількістю виявлених злоякісних новоутворень (1,41; 95% СІ, 1,05-1,89;  $P = 0,02$ ) у всіх вікових категоріях і типів щільності паренхіми ГЗ. Інвазивні РГЗ при ЦТРГЗ частіше мали менший розмір і рідше метастатичне ураження лімфатичних вузлів у порівнянні до РМГ (73,7% проти 65,4%), особливо у віковій групі 40-49 років. Зменшилася кількість повторних викликів для уточнення знахідок при використанні ЦТГЗ (0,64; 95% СІ, 0,57-0,72;  $P < 0,001$ ). Переваги ЦТГЗ у порівнянні із РМГ підтверджують множинними дослідженнями, які підтверджують вищу чутливість, специфічність і точність ЦТГЗ до окремих патологій і мамографічних ознак [6, 8, 14, 15, 26, 34, 49, 69, 105, 104, 127].

У Норвегії [104] з'ясували, що використання ЦТГЗ додатково із РМГ у скринінгу РГЗ збільшує кількість виявлених злоякісних патологій із 6,1 на 1000 досліджень на РМГ до 8,0 на 1000 досліджень при поєднанні із ЦТГЗ, що дорівнює зростанню на 27%. Кількість хибно-позитивних результатів на РМГ із 61,1 на 1000 досліджень знизилася на 15% до 53,1 на 1000 досліджень із ЦТГЗ.

Oslo Tomosynthesis Screening Trial (OTST) [105] виявив, що використання ЦТГЗ із РМГ значно підвищує чутливість і специфічність. Використання ЦТГЗ+ЦРМГ у скринінгу у порівнянні із ЦРМГ збільшувало чутливість (70,5% vs 54,1%,  $P = 0,001$ ) і специфічність (95,0% vs 94,2%,  $P = 0,001$ ).

Фонтейн [32] у своєму дослідженні виявив, що чутливість була вища для ЦТГЗ+ЦРМГ (51% vs 37%,  $P = 0,002$ ) у порівнянні з ЦРМГ для діагностики мультицентричного раку і додаткових іпсилатеральних утворень (52% vs 44%,  $P = 0,007$ ). Діагностична точність для ЦТГЗ+ЦРМГ була вища для діагностики білатерального РГЗ у порівнянні із ЦРМГ [AUC], 0,74 vs 0,67;  $P = 0,02$ ). Була виявлена більша чутливість ЦТГЗ+ЦРМГ над ЦРМГ (57% vs 48%,  $P = 0,004$ ) і AUCs (0,74 vs 0,70,  $P = 0,04$ ) у візуалізації додаткових іпсилатеральних знахідок у нещільній паренхімі ГЗ.

Gilbert FJ [34] встановив, що використання ЦТГЗ у поєднанні із РМГ допомагає краще візуалізувати РГЗ розміром 11-20 мм чи, коли РГЗ проявляється як деформація архітекτονіки й асиметрії. Відмічене значне зростання чутливості для жінок вікової категорії 50-59 років, для жінок із щільної паренхімою ГЗ до 93% із ЦТГЗ у порівнянні із 86% на РМГ, зростання специфічності до 70% із ЦТГЗ+РМГ проти 56% у РМГ.

У той же час Kerlikowske K із співавторами [53] у своєму дослідженні не виявили жодної переваги ЦТГЗ над ЦРМГ у діагностиці РГЗ. У вибірці пацієток у 504 427 жінок віком 40-79 років хоч і була виявлена незначна перевага ЦТГЗ у меншій кількості інтервальних раків на тисячу жінок у порівнянні із ЦРМГ, але ці дані не були статистично значущими (0,57 проти 0,61; різниця, -0,04; 95% СІ, -0,14-0,06;  $p = 0,43$ ). Проте виявлена статистично значуща різниця зі зниженням у 3,6% ризику виявлення інтервального раку для жінок з високим ризиком РГЗ у порівнянні з групою жінок із низьким ризиком [53].

У контексті щільності ГЗ варто зазначити, що висока рентгенівська щільність паренхіми ГЗ сприяє зниженню чутливості РМГ, і є незалежним фактором, що відіграє значущу роль у збільшенні ризику розвитку РГЗ [9, 10, 14, 15, 26, 30, 34, 69, 103, 64, 97]. Окрім ЦТГЗ наукова спільнота також працює над створенням програмного забезпечення, яке допомагала б автоматично визначити щільність ГЗ, можливі ризики асоційовані із цим і допомагати лікарям в обранні подальшої тактики ведення пацієток [30]. До найвагоміших факторів, що впливають на щільність паренхіми ГЗ, належить вік, маса тіла, прийом гормональних препаратів. Також в залежності від віку жінки можуть змінюватися фактори, що впливають на щільність паренхіми [14, 69]. Відомо, що зі збільшенням віку знижується щільність паренхіми, найбільш виражені ознаки у менопаузальному віці, а зростання ваги викликає переважання жирового компоненту [14, 69].

Додатково рекомендується підбирати індивідуальний підхід до скринінгу РГЗ для жінок зі щільної паренхімою ГЗ, якого поки нема у скринінгових системах світу, при тому, що жінки зі щільною паренхімою мають на 20% більший ризик розвитку

РГЗ [15]. Для щільної паренхіми додатково рекомендують використовувати УЗД у скринінгу, яке збільшує кількість виявлених РГЗ на 1-3 випадки на 1 000 жінок, але збільшує кількість хибно-позитивних результатів на 2-12% [10, 13, 15, 53, 69, 106]. Ває MS [10] проаналізував 335 УЗД із верифікованим РГЗ, що були пропущені на РМГ у жінок зі щільною паренхімою ГЗ і виявив, що у 81% випадків не було виявлено підозрілих рентген-ознак, які б вказували на РГЗ навіть при ретроспективному повторному огляді.

Особливо гостро стоїть питання з приводу утруднення діагностики злоякісної патології на тлі щільної паренхіми у вагітних, внаслідок збільшення кількості залозистої тканини на тлі фізіологічних змін зумовлених вагітністю та лактацією [126].

Згідно метааналізу Hussein H MPT із в/в контрастуванням найкращий допоміжний метод у діагностиці РГЗ, що не візуалізується на РМГ, у порівнянні із УЗД, автоматичною системою УЗД ГЗ і ЦТГЗ [49].

## **1.2 Цифрова рентгенівська мамографія та цифровий томосинтез у діагностиці підозрілих мікрокальцинатів грудної залози**

Кальцинати - це відкладення солей кальцію у паренхімі ГЗ, що візуалізуються на РМГ, як білі крапки, і є однією з ознак РГЗ [14, 74, 103, 47, 64, 120]. Їх вигляд може варіюватися в залежності від морфологічних характеристик, де різноманіття їх вигляду починається від пудроподібних вкраплень, які неможливо структурно розрізнити між собою, бо великих масивних кальцинатів дегенеративного походження розміром до кількох сантиметрів [14, 47, 64, 103]. Саломон у 10-ті роки минулого століття був першим, хто описав у науковій літературі кальцинати в післяопераційному зразку після мастектомії, проте вагому клінічну й діагностичну роль кальцинати почнуть відігравати лише у 60-70х роках ХХ століття [109].

За етіологією кальцинати поділяються на доброякісні й підозрілі, де обидва типи кальцинатів сумарно присутні на 80% всіх РМГ [74]. Більшість кальцинатів представлені у складі доброякісних змін ГЗ і не становлять жодної загрози життю

пацієнок. До доброякісних кальцинатів відносимо шкірні, судинні, попкорноподібні, великі паличкоподібні кальцинати, кальцинати з обідком або ж по типу «яєчної шкаралупи», дистрофічні кальцинати, кальцієвий осад або молоко кальцію та шовні [14, 47, 64, 103].

Шкірні кальцинати візуалізуються у ділянці шкіри у вигляді округлих білих цяток, що мають ділянку просвітлення у центрі, подібні за розміром до шкірних пор [14, 47, 64, 103]. Найчастіше визначаються у ділянці субмамарної складки, парастернальній ділянці й ближче до аксилярної ділянки [14, 103]. Основною причиною появи шкірних кальцинатів є фолікуліт потових залоз [14]. Найкращим методом візуалізації є ЦТГЗ, який дозволяє візуалізувати цей тип кальцинатів у останніх 2-5 томосинтезованих зрізах, що вказує на їх шкірну локалізацію [14, 103]. Варто бути уважним, аби не сплутати шкірні кальцинати в аксилярній ділянці із артефактами від дезодорантів [80].

Судинні кальцинати найчастіше визначаються, як паралельні лінійні кальцинати, що пов'язані із ходом кровоносних судин у паренхімі ГЗ [14, 47, 64, 67, 103]. Близько 13% всіх РМГ із судинними кальцинатами, а частоти їх візуалізації різняться в залежності від віку пацієнок [29]. У СС і MLO проекціях судинні кальцинати повторюють свій хід і не змінюють вигляд, найчастіше трапляються у жінок віком старше 50 років [14, 64, 103, 125]. Ймовірність появи зростає зі збільшенням тривалості грудного вигодування, наявністю хронічних захворювань нирок і діабетом [14, 41, 67]. Окремі дослідження вказують на важливість консультації у кардіолога чи сімейного лікаря при наявності судинних кальцинатів у жінок постменопаузального віку, адже вони є одним із найбільш ранніх ознак атеросклерозу [18, 41, 50, 67, 125]. Також дослідження вказують на те, що при наявності судинних кальцинатів частіше визначаються звапнення артерій у нирках при хронічній недостатності третього ступеня і вище [31].

Попкорноподібні, дистрофічні, кальцинати з обідком – це три типи кальцинатів, що виникають як результат інволютивних змін доброякісних знахідок або як наслідок зовнішнього травматичного впливу на паренхіму ГЗ [14, 47, 103]. Розміром більше 1

мм, можуть сягати розміру до кількох сантиметрів і зазвичай мають ділянки просвітлення у центрі [14, 47, 103]. Кальцинати з обідком або по типу «яєчної шкаралупи» виникають найчастіше при звапненні оболонки кіст та як прояв жирового некрозу після оперативного втручання чи променевої терапії [14, 47, 103]. Попкорноподібні кальцинати виникають на тлі інволютивних фіброаденом, в той час, як дистрофічні кальцинати є наслідком оперативних втручань, травм і променевої терапії ГЗ [14, 47, 103].

Дрібні кальцієві відкладення у просвіті кіст мають назву кальцієвий осад або молоко кальцію [14, 47, 103]. Можуть мати підозрілий вигляд у СС проєкціях, але у МЛО проєкціях змінюють свій вигляд і стають подібні до лінійної смужки на дні кісти, наче молодий місяць, що є характерною ознакою саме цього типу кальцинатів [14, 47, 103]. Визначаються на близько 5% всіх РМГ [14, 92]. Попри цілком доброякісну етіологією кальцієвого осаду на тлі кластеру кіст також можуть маскуватися кальцинати, що відповідають РГЗ [92].

Не зважаючи на значну кількість доброякісних знахідок пов'язаних із кальцинатами ГЗ, підозрілі Мк також визначаються у 15-49% випадків РГЗ [12, 78, 86, 109], особливо на початкових етапах, коли злякисний процес ще не має інвазивного росту [14, 103]. На післяопераційному матеріалі кількість гістологічно виявлених кальцинатів зростає до 63-75% випадків [109]. Згідно даних рандомізованого дослідження у Норвегії [1] при скринінгу РГЗ підозрілі Мк були найпоширенішою (23%) знахідкою, що представляла злякисні нозології на РМГ. Від 30% до 50% РГЗ, що не пальпуються, візуалізуються на РМГ, як Мк [74]. Зазвичай Мк на РМГ асоціюються із раннім виявленням РГЗ, меншим розміром злякисного новоутворення, наявністю *in situ* компонента, гормон-позитивними рецепторами, частішим метастатичним ураженням ЛВ [74, 86, 90, 88, 102]. Так у третині випадків РГЗ із кальцинатами частіше має метастатичне ураження лімфатичних вузлів, на відміну від РГЗ без кальцинатів [109].

Серед підозрілих Мк виділяють п'ять типів – точкові (доброякісні Мк, що у разі групування набувають підозрілості), аморфні, плеоморфні, лінійні розгалужені й

грубі гетерогенні [14, 47, 64, 103]. Точкові кальцинати візуалізуються на РМГ, як цятки округлої форми з чіткими рівними контурами, розмірами близько 1 мм [14, 47, 64, 103]. Знаходяться у перехідному стані між доброякісними та підозрілими в залежності від типу їх поширення у паренхімі ГЗ [14, 47, 64, 103]. Вважаються доброякісними, коли поодинокі без тенденції до групування або ж мають дифузне поширення, без тенденції до малігнізації, якщо мають класичні доброякісні ознаки [14, 47, 64, 103]. При наявності згрупованого кластеру кальцинатів, ймовірність виявлення РГЗ згідно BI-RADS не перевищує 2%, тому автори вважають їх за ймовірно доброякісні, якщо знахідка візуалізується вперше і рекомендуємо класичний алгоритм спостереження у 6-12-24 місяців [14, 47, 64, 103].

Перш ніж перейти до інших типів підозрілих Мк варто розуміти, які типи розташування кальцинатів є у паренхімі ГЗ - згруповані, регіональні, сегментарні, лінійні й дифузні [14, 47, 103].

Дифузне розташування – кальцинати візуалізуються у паренхімі однією чи обох ГЗ випадковим чином, можуть бути, як поодинокі, так і множинні [14, 64, 88, 103]. Білатеральне розташування кальцинатів з великою ймовірністю відповідає доброякісним змінам. Цей тип групування найхарактерніший для точкових і аморфних Мк [14, 64]. Попри доброякісний характер цього типу поширення Мк, потрібно бути уважним з пошуком підозрілих ділянок групування Мк [14, 103]. Якщо присутня виділення, особливо криваві, є ймовірність виявлення DCIS чи внутрішньо-протокової папіломи (ВПП) [14].

Регіональні – при візуалізації кальцинатів на ділянці розмірами більше 2 см, що не повторюють ходу проток [14, 103]. На РМГ найчастіше асоціюється із ділянками асиметрій [14]. Цей тип розташування не відіграє суттєвої ролі у ризиках розвитку РГЗ, тому оцінюємо за BI-RADS перш за все з урахуванням морфологічного типу Мк на ділянці [14].

Згруповані – вважаємо за групу кластер кількістю 5 і більше кальцинатів на ділянці площею до 1 см<sup>2</sup>, а при великій кількості кальцинатів, на ділянці площею до

2 см<sup>2</sup> [14, 103]. До 80% випадків із Мк, що піддаються верифікації, належать саме до цього типу групування, а верифікують РГЗ у 14-36% випадків [14]. Звичний алгоритм ведення пацієнок із цим типом групування ТчМк полягає у спостереженні з інтервалом 6-12-24 місяці [14, 103].

Лінійні – тип групування, що буквально має лінійну візуалізацію кальцинатів і повторює хід проток ГЗ у напрямку до соска [14, 103]. Найчастіше трапляється при DCIS [14]. При наявності СЗ із Мк зростає ймовірність виявлення інвазивного компонента при РГЗ [14].

Сегментарні – кальцинати, що визначаються в межах одного чи більше сегментів паренхіми ГЗ [14, 103]. Візуалізація подібного групування підвищує ризик виявлення мультифокального РГЗ і вторинного ураженням аксиллярних лімфатичних вузлів [14, 102]. При кривавих виділеннях із соска частіше діагностують ВПП [14]. Ділянка розміром більше 2,5 см з великою ймовірністю вже може мати інвазивний компонент [14].

АмМк – це дрібні нечіткі кальцинати, пудроподібні на вигляд, настільки нечіткі, що неможливо надати їм більш чітку характеристику, розміром менше 0,1 мм [14, 64, 103]. Можуть визначатися, як частина кальцієвого осаду [14, 64, 103]. PPV для цього типу кальцинатів 20 %, але є дослідження, які вказують на те, що ці показники значно нижчі і насправді PPV не перевищує 10%, тому не варто оцінювати АмМк категорією вище 4(а) згідно системи BI-RADS [14, 25, 51, 54, 55, 57, 90, 103]. При доброякісних знахідках найчастіше асоціюються із ВПП, фіброаденомою та склерозуючим аденозом [14, 64]. Серед онкологічних типів РГЗ для АмМк переважає DCIS, що може складати до третини усіх випадків [14, 64]. Більша кількість підозрілих згрупованих ділянок в одному квадранті підвищує ризик виявлення РГЗ [90, 101]. Oligane HC [90] у своєму дослідженні виявив статистично значущий вплив сегментарного й лінійного типу групування АмМк на частоту появи РГЗ. Lee CI [64] пропонує оцінювати категорією 4(с) АмМк із лінійним і сегментарним типом групування з урахуванням того, що ці групи мають більший ризик виявлення РГЗ.

ГГМк – це нерівні підозрілі кальцинати, розмірами 0,5-1 мм, що схильні до злиття між собою, але менші розміром за ті, що відносяться до дистрофічних [14, 64, 103]. Можуть бути пов'язані зі злоякісними нозологіями, але частіше асоціюються із дистрофічними змінами у ділянках фіброзу, травм чи як стадій розвитку дистрофічних кальцинатів [14, 64, 103]. PPV для ГГМк на рівні 15% [14, 64, 103]. Серед РГЗ найчастіше зустрічаються як DCIS [14, 64]. Більш підозрілі одиничні ділянки згрупованих кальцинатів, у той час, як множинні й білатеральні з більшою ймовірністю відповідають доброякісним знахідкам [14, 64, 103]. Відокремлені групи також мають підозрілий характер, якщо не асоційовані із попередньо відомими ділянками травм чи хірургічних утручань, що може відповідати етапу зародження і формування дистрофічних кальцинатів [14, 64, 103]. Сегментарні й лінійні типи групування потребують більше уваги, адже у близько 50% випадків відповідають РГЗ. Серед фонових знахідок найчастіше асоціюються із фіброаденомами, як етап інволютивних змін [14, 64].

Плеоморфні Мк – ці кальцинати варіюються у розмірі й формі, зазвичай більш підозрілі за АмМк, мають більші розміри й легше візуалізуються [14, 64, 103]. У той же час вони менші розміром за грубі гетерогенні, гірше візуалізуються, мають більш гострі контури і не мають тенденції до злиття [14, 103]. PPV 29% для цього типу Мк [103]. Важливо, що ПлМк ми ніколи не оцінюємо категорією 3 за BI-RADS, а за категорією 4 [14]. Мають найбільшу частота виявлення РГЗ при лінійному і сегментарному типах групування кальцинатів [22, 25, 57].

Залишкові ПлМк можуть визначатися у ложі пухлини після неoad'ювантної хіміотерапії [14, 74]. Для ПлМк більш характерний типи групування, як сегментарна ділянка і група, де сегментарний тип групування частіше відповідає DCIS або мультифокальному РГЗ [25, 64]. У поєднанні ПлМк із сегментарним типом групування PPV зростає до 67% [64]. Якщо DCIS представлена як ПлМк, то у 33-50% ймовірний прогрес до інвазії, хоча досі не існує критеріїв, які чітко могли б вказати, коли DCIS може прогресувати до інвазивної форми раку [14].

Лінійні гільчасті Мк – це тонкі, довгі кальцинати, що можуть бути переривчасті за своїм ходом, діаметром менше 0,5 мм [14, 42, 64, 103]. Якщо мають розгалуження подібне до гільчастого може відповідати локалізації злоякісного процесу у просвіті проток ГЗ, відтворюючи їх хід [14, 42, 64, 103]. Серед всіх типів підозрілих Мк ЛнМк мають найбільший PPV – 70% [14, 64, 103]. Окремі дослідження пропонують подібні кальцинати одразу оцінювати категорією 5 за BI-RADS [14, 42, 64]. Ризик виявлення інвазивного компонента зростає, якщо розмір ділянки на якій визначається цей тип кальцинатів більше 1,1 см [14, 64]. Найчастіше асоціюється із DCIS [14, 42, 64, 71, 97]. DCIS ступеня 3 найчастіше пов'язаний із ЛнМк і лінійним чи сегментарним типом групування Мк після раніше проведеної іпсилатеральної органозберігаючої операції, виявив Rauch GM [97] у своєму дослідженні з вибіркою у 1657 пацієнток, а щільна паренхіма ГЗ є додатковим фактором ризику. Якщо DCIS представлений ЛнМк, то ризик появи інвазії з часом більший у порівнянні із рештою типів підозрілих Мк [71]. Наявність ЛнМк при РГЗ збільшує ризик смертності у 2,4-3,47 рази у порівнянні з іншими рентгенівським ознаками асоційованими із РГЗ [88].

Враховуючи, що останнє 5 видання атласу ACR BI-RADS вийшло ще у 2013 році, активно йдуть напрацювання нових можливих рекомендацій від представників медичної наукової спільноти. Подібні ініціативи стосуються не лише зміни класифікації щодо морфологічних типів кальцинатів і їх типів групування, а й оцінки можливості введення нових морфологічних категорій кальцинатів. Так Baker JA [11] на основі вибірки із однієї тисячі жінок пропонує ввести три нові типи кальцинатів – квадранті, сандвічеподібні, сльозоподібні й пігулкоподібні. Перші дві групи Мк мали б відповідати суто доброякісним знахідкам із PPV на рівні 0%, а останні два потенційно нові типи Мк мали PPV 85%.

Kim SY [57] у своєму дослідженні пропонує у майбутніх виданнях атласу ACR BI-RADS додавати підкатегорії на основі поєднання різних морфологічних типів підозрілих кальцинатів із різними типами їх групування. Приміром, Youk JH із корейськими колегами [123] на основі прогностичної моделі із 194 жінок запропонував подібний підхід, де пропонує сегментарні й лінійні ЛнМк оцінювати

категорією 5, згруповані ГГМк – 4(а), дифузні ГГМк – 3, згруповані АмМк – 4(а), дифузні АмМк – 3. На думку авторів подібні схеми підкатегорій та оцінювання потенційно зменшать кількість непотрібних біопсій для категорії 3 на 11-17%.

З приводу доцільності використання ЦТГЗ у діагностиці Мк досі точаться дискусії, адже частина досліджень стверджує, що ЦТГЗ не відіграє статистично значущої ролі у діагностиці кальцинатів [24, 34, 63, 68, 84, 127], а зміни у підсумковій оцінці BI-RADS можуть відрізнятись в залежності від особливостей інтерпретації радіологами [16, 24]. Є твердження, що підозрілі кальцинати краще визначаються на ЦТГЗ за рахунок збільшення чіткості й помітності візуалізації кальцинатів, що дозволяє більш точно встановити відстань між різними вогнищами і сприяє кращій оцінці поширення процесу, особливо, якщо група кальцинатів візуалізується лише в одній рентгенологічній проекції [47, 62]. Автори проведених досліджень [2, 68, 93, 111] стверджують, що використання СОМВО-режиму із поєднанням ЦТГЗ і РМГ покращує діагностику РГЗ у порівнянні із РМГ. Інші дослідники виявили, що при використанні ЦТГЗ+РМГ зростає специфічність у порівнянні із РМГ, але відсутні дані щодо впливу на чутливість [24], або зростає лише чутливість при використанні ЦТГЗ у порівнянні із РМГ [27, 68, 73]. Звороте доводять автори досліджень [28, 108], які стверджують, що чутливість ЦТГЗ нижча за РМГ. Amir T [4] у своїй роботі переконаний, що у скринінговій системі нема статистично значущих даних щодо різниці у діагностиці кальцинатів ГЗ між ЦТГЗ і РМГ. Також не зареєстровано статистично значущого впливу на зниження кількості біопсія у пацієнток із підозрілими Мк [84].

Дослідники [61] вказують недоліки ЦТГЗ за рахунок ускладнення візуалізації кластеру кальцинатів при позрізовому перегляді, адже на РМГ група візуалізується, як єдиний цілий кластер в той як на ЦТГЗ кластер може мати менш згруповану й однорідну структуру на різних зрізах, що може вплинути на оцінку за шкалою BI-RADS. Окрім того рух трубки може утворити псевдокальцинати через нашарування структур під час руху, які на зрізах можуть виглядати як кальцинати [14, 61]. Не варто забувати і за справжні артефакти, що найчастіше асоційовані із

макрокальцинатами чи сторонніми тілами (хірургічні мітки та скоби, передопераційні локалайзери, венозні порт-системи і т.д.), що виникають під час руху рентгенівської трубки при використанні ЦТГЗ [14, 103].

### **1.3 Ультразвукова діагностика мікрокальцинатів грудної залози**

На УЗД візуалізація Мк є неможливою чи значно ускладненою, що обумовлено дрібним розміром і морфологічними характеристиками Мк, а також функціональними обмеженнями ехографічного методу діагностики. Частіше на УЗД описують супутні знахідки (СЗ), що асоційовані із Мк і мають більш виразні сонографічні характеристики [110]. З метою покращення візуалізації Мк триває розробка новітніх технологій. MicroPure – це одна з таких технологій, що може візуалізувати близько 92% випадків Мк, що не асоційовані із СЗ [65, 77, 91]. Machado Р й співавтори [75-77] встановили у своїх дослідженнях, що MicroPure має хорошу чутливість до візуалізації кальцинатів у порівнянні із РМГ, але при цьому на УЗД візуалізується менша кількість кальцинатів, ніж є насправді на РМГ, тому MicroPure більше допомагає у визначенні ехографічної кореляції із ділянкою інтересу з можливістю подальшої верифікації за потреби, але не дає можливості повноцінно оцінити ділянки інтересу щодо ризику РГЗ. Окрім того використання режиму MicroPure давало можливість частіше виявляти кальцинати на відміну від звичного УЗД, колірного доплерівського картування (КДК), енергетичного доплерівського картування (ЕДК) і еластографії [75, 76].

Іншою розробкою є система автоматичного УЗД грудних залоз (automated breast US – AB-US), яка створює реконструкцію ГЗ у корональній, аксіальній і сагітальній проекціях, без потреби присутності рентгенолога [17, 58, 85, 113, 115, 124]. При використанні AB-US у системі скринінгу РГЗ, знизилася кількість повторних викликів пацієнток на дообстеження і зменшилася кількість біопсій за умови використання AB-US у поєднанні із РМГ [17, 58, 113]. Потенційно AB-US може бути засобом, який на рівних конкуруватиме з ЦТГЗ при можливості його застосування чи відмові пацієнток від РМГ [17, 58, 85, 113]. Ю [124] у дослідженні виявили статистично залежну чутливість у виявленні Мк завдяки AB-US, де із 250 РГЗ AB-US

зміг виявити 223 випадки підозрілих Мк, які частіше асоціюються із деформацією архітекtonіки й протоковими змінами, що доводить користь АВ-US, як ефективного допоміжного засобу до РМГ. Збільшення чутливості до виявлення ДА й додаткових РГЗ у щільній паренхімі також зауважив Vourtsis A [115].

На УЗД всі кальцинати визначаються як яскраві гіперехогенні цятки, що найкраще і найчастіше візуалізуються на тлі гіпоехогенних СЗ, коли на гіпоехогенному тлі гіперехогенна структура кальцината стає більш помітною, що знижує кількість хибно-позитивних знахідок і гіпердіагностики [23, 77, 110, 118]. Труднощі у візуалізації окрім розміру полягають і у відсутності яскраво вираженого контрастного переходу між звичною паренхімою ГЗ і кальцинатом [77, 118]. Візуалізація кальцинатів на ехографічному дослідженні повинна викликати підозри щодо злоякісного процесу, бо кальцинати, що мають сонографічну кореляцію у тричі частіше виявляються ознакою РГЗ, на відміну від кальцинатів, що не визначаються на УЗД, а їх частка серед РГЗ без фонових утворень на УЗД коливається в межах 27-51% [23, 81, 118]. Проте кальцинати візуалізуються лише у третині випадків (34,78%) при тричі негативному РГЗ [117].

Точкові кальцинати зазвичай не визначаються на УЗД, якщо не візуалізуються у структурі солідних утворень, а при доброякісній характеристиках на РМГ вони не потребують додатково дообстеження [14, 47, 64].

АММк здебільшого неможливо візуалізувати ехографічно через свій розмір, але можуть визначатися, як частина осаду у кістах [14, 64]. УЗД рекомендоване при візуалізації СЗ, зазвичай асиметрій і утворень, аби встановити сонографічну кореляцію [60, 64].

ГГМк на УЗД найчастіше спостерігаються, як частина дистрофічних змін у ділянці попередньої травми, оперативного втручання, або ж як частина інволютивних змін фіброаденом [14, 64]. При візуалізації підозрілої групи кальцинатів на РМГ проводиться з метою встановлення сонографічної кореляції для подальшої верифікації [14, 64, 122].

Для ПЛМк характерною ознакою може бути візуалізація гіпоехогенної ділянки на УЗД у ділянці, що корелює із ПЛМк на РМГ, навіть якщо на РМГ відсутні СЗ на тлі Мк [14]. Попри це ПЛМк можуть супроводжувати на РМГ асиметріями й утвореннями [14, 64].

ЛНМк і ділянки його поширення зазвичай не візуалізуються на УЗД, лише за умови наявності СЗ із Мк [64]. ЛНМк і ПЛМк при встановленій ехографічній кореляції із рентгенівськими знахідками, з більшою ймовірністю будуть відповідати РГЗ [122].

#### **1.4 Верифікація підозрілих мікрокальцинатів грудної залози**

Для вирішення питання щодо верифікації підозрілих Мк у вітчизняних умовах існує два рішення – ТГБ і хірургічна ексцизійна біопсія. При неможливості встановити ехографічну кореляцію із рентгенівською знахідкою на РМГ і неможливості проведення ТГБ під рентген-контролем, єдиним рішенням для верифікації залишається ексцизійна біопсія. Це збір матеріалу із підозрілої ділянки інтересу прямо на операційному столі, із подальшою оцінкою гістологічного зразка із визначенням наступної тактики для пацієнта опісля, що знижує похибку метода лиш до 0,5% [70, 114]. Перед початком проведення оперативного втручання під рентген-контролем проводять розмітку завдяки дротовому провіднику, який встановлюють у ділянку інтересу. Під час оперативного втручання хірург «йде» за дротовим провідником і видаляє матеріал навколо ділянки фіксації мітки. Встановлення дротового провідника допоможе зробити оперативне втручання більш орієнтованим і мінімізувати ризик помилитися чи видалити більший об'єм тканин, ніж потрібно [99, 114].

При можливості проведення біопсії під рентгенівським і сонографічним контролем проводять ТГБ. Для цього використовують трепан-пістолет і голку діаметром 14G, яка під час «пострілу» забирає стовбець тканини розміром до 2 см. Всі голки одноразового використання та утилізуються після кожної пацієнтки, в той час, як трепан-пістолет є багаторазовим і піддається стерильній обробці після кожного використання, адже у сам механізм трепан-пістолету може потрапити кров.

Для забору матеріалу під час ТГБ достатньо взяти 5-8 зразків із 3-4 ділянок, аби мати вдосталь матеріалу [48, 99]. Максимальна кількість зразків може сягати до 12 стовбців, а при більшій кількості зібраного матеріалу точність поставленого гістологічного діагнозу не змінюється, на відміну від зростання травматизації паренхіми ГЗ [14, 48].

При неможливості встановити УЗ-кореляцію проводяться СТГБ, технічний успіх при виконанні якої досягає 95%, а майже всі труднощі із верифікацією пов'язані із невдалою локалізацією Мк у паренхімі ГЗ, що ускладнює доступ для рентгенолога [14, 20, 70, 114]. Ризик хибно-негативних результатів при СТГБ не перевищує 5%, а чутливість сягає 97% [14, 20, 70, 99, 114]. Попри дещо нижчу точність ТГБ у порівнянні із ексцизійною біопсією, її очевидними перевагами є менша вартість, краща переносимість пацієнтами, мінімальне інвазивне втручання і менші ризики рубцювання [114].

Аморфні кальцинати потребують верифікації, але зрідка пов'язані із агресивними онкологічними патологіями, особливо якщо представлені, як одинична ділянка згрупованих кальцинатів [14, 51, 57, 64, 90, 103]. У жінок віком до 50 років, без обтяженого сімейного анамнезу й відсутності раку ГЗ чи яєчників у анамнезі, згруповані АмМк верифікують, як РГЗ лише у 3% випадків [25, 51, 90, 101], що може свідчити про можливість обговорення динамічного спостереження для початку замість біопсії. Стереотаксична ТГБ найоптимальніше дослідження для верифікації і візуалізації цього типу кальцинатів [64, 90].

При лінійному і сегментарному типах групування ГГМк потрібна верифікація навіть при стабільній динаміці більше двох років, адже подібні ділянки мають високий ризик РГЗ і тенденцію до малігнізації у подальшому [64]. Також потребують верифікації ділянки згрупованих ГГМк, якщо вони виявлені вперше і в цій ділянці не було раніше травм чи операцій [64]. У разі виявлення ГГМк у ділянці операційного ложа чи у тому ж квадранті після іпсилатеральної органозберігаючої операції, для початку можна обрати тактику спостереження, адже зазвичай ці Мк відповідають дегенеративним змінам [39]. Grimm LJ [37] у своєму дослідженні, де

брали участь 215 жінок, яким провели СТГБ, припускає, що для жінок віком старше 70 років ГГМк можна оцінювати категорією 3 за BI-RADS й оцінити можливість спостереження для початку, адже із 36 жінок, що мали ГГМк лиш у однією виявили DCIS, коли у решти пацієток інші морфологічні групи підозрілих мікрокальцинатів мали загальноприйняті показники PPV щодо виявлення РГЗ.

ПлМк попри свою стабільну динаміку на попередніх РМГ потребують обов'язкової верифікації з урахуванням високого ризику РГЗ [14, 64, 103]. Як доброякісна знахідка ПлМк найчастіше представлені склерозуючим аденозом і в подальшому потребують повторної РМГ через 6 місяців для контролю, але якщо при сегментарному типі групування ПлМк виявлено інші доброякісні знахідки, то такі результати з великою ймовірністю вважаємо дискордантними й рекомендовано подальшу хірургічну ексцизійну біопсію зі встановленням остаточного гістологічного діагнозу [64].

Всі ЛнМк повинні бути верифіковані, без додаткових орієнтирів на тип групування Мк, через високий PPV для даного типу Мк [14, 64].

ТчМк єдина група підозрілих Мк, яку згідно атласу BI-RADS ми можемо оцінити категорією 3 при групованому поширенні, й відправити для початку на короткоінтервальне спостереження [14, 64, 66, 103]. Подальша верифікація необхідна за умови появи СЗ, збільшення кількості Мк чи зміни їх морфологічного типу [14, 66].

Множинні дослідження вказують на найбільші ризики лінійного і сегментарного типів групування для будь-яких типів підозрілих Мк [14, 22, 25, 44, 47, 57, 64, 88, 90, 97].

При визначенні кількох підозрілих ділянок Мк варто взяти біопсії із найбільш підозрілих за рентгенологічними ознаками чи на контрлатеральних межах сегментарної ділянки Мк, із подальшим встановленням міток [14, 64, 95]. Grimm LJ [38] виявив, що для Мк представлених доброякісними знахідками характерний менший розмір на відміну від Мк із DCIS – 6 мм (4-10 мм) проти 10 мм (5-22 мм)

відповідно. Також він виявив більші темпи зростання розміру ділянки із DCIS у порівнянні із доброякісними нозологіями – щорічне зростання на 96,2% і 67,7% відповідно. При цьому варто зауважити, що при ділянці DCIS розміром більше 2 см, зростає ризик, що на післяопераційному матеріалі відбудеться його апгрейд до інвазивного РГЗ, що може бути зумовлено труднощами із потраплянням в інвазивну ділянку з урахуванням більшої площі поширення [100].

Надійним способом перевірки чи результати гістологічного дослідження не є дискордантними є короткоінтервальне повторне спостереження після біопсії через 6 місяців [14, 43, 48, 70]. При відсутності змін пацієнтці можна рекомендувати повернутися до звичного інтервалу мамографічних досліджень.

У дослідженні Candelaria RP [19] на вибірці із 94 пацієток, яким була проведена іпсилатеральна органозберігаюча операція і з'явилися підозрілі кальцинати у перші 24 місяці після оперативного втручання, у 7% пацієток був виявлений РГЗ, який найчастіше асоціювався із АмМк і ГГМк. Попри низьку частку пацієток із РГЗ у даній вибірці, рекомендовано не нехтувати верифікацією, якщо є така можливість. У той же час у дослідженні Chang Sen LQ [21] з 155 жінками, час появи підозрілих Мк після оперативного втручання для доброякісних Мк в середньому складав 27 місяців (від 2 до 91 місяця), для Мк, що асоціювалися із РГЗ цей інтервал зростав до 41 місяця (від 11 до 57 місяців), але кількість виявлених РГЗ була на подібному рівні - 5,6 % випадків.

Heaney RM й співавтори [39] стверджують, що поява підозрілих Мк у тому ж квадранті, де була раніше проведена іпсилатеральна органозберігаюча операція, мають більший ризик виявитися РГЗ, ніж, коли підозрілі Мк з'являються безпосередньо у ложі оперативного втручання. Окрім того найбільший ризик пов'язаний із РГЗ асоційований з появою лінійних і плеоморфних Мк, для яких рівень виявлення злоякісного процесу був на рівні 67% і 89% відповідно. Ці дані подібні до роботи Holmberg L [46], який стверджував, що рецидив DCIS найчастіше візуалізувався, як ЛнМк. Інші ж дослідження [21] вказують на більший ризик

верифікації РГЗ, якщо підозрілі Мк з'явилася за межами квадранта, де було проведена операція.

Greenwood Ні й інші [36] у вибірці із 90 пацієток з органозберігаючою операцією досліджували чи можна на основні первинних знахідок оцінити потребу проведення біопсії при появі підозрілих Мк іпсилатерально. Отримані дані мінімального PPV 12,8% вказують на потребу верифікації всіх подібних підозрілих Мк, але ці 12,8% були для РГЗ зі знахідками без Мк, в той час, як для РГЗ із Мк PPV досягав 38,5%. Той самий зв'язок між рецидивом РГЗ і раніше наявними Мк, що представляли злжкісну патологію, був виявлений Qi X [94].

У розділі згадуються лише ті методи дослідження, які застосовуються на теренах України. Найбільш розповсюдженим методом верифікації підозрілих Мк є ТГБ під ехографічним контролем, що зумовлено значним поширенням апаратів УЗД і меншої вартості методу. ТГБ під рентгенівським контролем в Україні виконують в обмеженій кількості закладів із відповідним обладнанням. Вакуум-аспіраційна біопсія в Україні не застосовується через високу вартість розхідних матеріалів. Як розхідний матеріал для вакуум-аспіраційної біопсії використовують голку діаметром 7-12G, що проводить забір матеріалу інколи за об'ємом наближений до післяопераційних зразків. У 2016-му році у Великій Британії ціна розхідного матеріалу для проведення однієї ВАБ була близько 300 фунтів, у той час, як ціна голки для ТГБ приблизно 20 фунтів [120].

Також в Україні відсутня можливість проведення верифікації знахідок під магніто-резонансним контролем, що є великою проблемою, якщо не можна встановити кореляцію підозрілих МР-знахідок на УЗД чи РМГ. Окрім того в Україні немає спеціального обладнання для оцінки зібраного матеріалу після верифікації підозрілих Мк, але можна зробити рентген стовпчикам тканин. Закордоном [43, 48, 114, 120] використовують РМГ зі спеціальними налаштуваннями, аби перевірити чи під час верифікації захопили кальцинати у зібраній матеріал.

Основні критерії тих, кому обов'язково проводити КТ після верифікованого РГЗ: пацієнти із клінічно позитивними аксиллярними ЛВ, пухлинами розміром  $\geq 5$  см, агресивними молекулярними підтипами РГЗ, при наявності клінічних симптомів чи лабораторних показників, які вказують на наявність вторинних вогнищ в інших органах і системах [129]. Після верифікації підозрілої знахідки і встановлення остаточного онкологічного діагнозу, наступним діагностичним кроком пов'язаним із рентгенологічними методами є проведення комп'ютерної томографії (КТ) із внутрішньовенним контрастування. Проведення цього дослідження дозволяє візуалізувати поширення злякисного процесу в регіональні лімфатичні вузли (ЛВ) пов'язані із РГЗ, перша за все аксиллярні, надключичні та інтрамамарні, а також віддалені метастази в інші органи та системи. Згідно наказу МОЗ №195 [129] під час дослідження необхідно візуалізувати принаймні органи грудної та черевної порожнини та провести сцинтиграфія кісток. Між початком лікування і проведення КТ не повинно пройти більше 4 тижнів.

Таким чином аналіз огляду літературних джерел, що пов'язані із кальцинатами, патологіями, якими вони представлені і діагностичними методами їх оцінки, підтвердив доцільність подальшого дослідження оцінки ролі ЦТГЗ у візуалізації кальцинатів, пошуку факторів, які впливають на зростання ризику появи СЗ на тлі підозрілих Мк і додаткової оцінки ризику верифікації РГЗ з урахуванням наявності СЗ із Мк. Проведення дослідження актуальне зважаючи на те, що РГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок в Україні, що потребує вчасної й правильної діагностики, особливо у жінок із непальпованими формами РГЗ.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Дизайн дослідження

З метою виконання поставленого завдання дисертаційного дослідження, були проведенні обстеження і зібрані дані пацієток на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Клініка Верум Експерт» у період з 2019 по 2024 роки. Згідно визначеної мети й завдань дослідження було обстежено 129 пацієток із підозрілими Мк у віковому діапазоні 31-85 років. Всі пацієнтки були виключно жіночої статі.

Комісія з питань етики НУОЗ України ім. П.Л. Шупика схвалила та надала дозвіл на проведення даного клінічного дослідження, що відповідає нормам чинного законодавства України, етичним нормам і принципам наукових досліджень. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Формування груп відбувалося ретроспективно відповідно до критеріїв включення.

Критерії включення у дослідження:

- Жіноча стать;
- Повнолітні;
- Наявність підозрілих Мк під час проведення рутинного чи діагностичного рентгенівського мамографічного дослідження;
- Використання всіх трьох діагностичних методів ЦРМГ, ЦТГЗ і УЗД при зверненні у клініку;
- Відсутність у анамнезі раніше верифікованого РГЗ

Критерії не включення у дослідження:

- Відмова від участі в дослідженні;
- Неможливість проведення дослідження через вагітність чи мастектомію;
- Відсутність підозрілих Мк на мамографічних дослідженнях;
- Чоловіча стать;
- Трансперсони після трансгендерного переходу;

- Неповнолітні;
- Відсутні дані гістологічного діагнозу після забору матеріалу із ділянки підозрілих Мк

Критерії виключення із дослідження:

- Відсутність гістологічної верифікації підозрілих Мк;
- Відмова від участі в дослідженні

## 2.2 Загальна оцінка групи досліджених пацієнток

Групи пацієнтів було сформовано з урахуванням гістологічних результатів при верифікації Мк:

1. Мк, що візуалізуються при доброякісній знахідках;
2. Мк, що визначаються при злоякісних патологіях

Окрім цього окремо Мк були розділені на групи в залежності від їх морфологічних характеристик (табл. 2.1):

1. Точкові – 23 (17,83%) випадки;
2. Плеоморфні – 90 (69,77%);
3. Аморфні – 15 (11,62%);
4. Лінійні – 1 (0,78%).

*У дослідження не потрапили ГГМк через їх незначну кількість у вибірці.*

Таблиця 2.1. Розподіл пацієнток відповідно морфологічному типу кальцинатів.

| Морфологічний тип Мк | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Точкові              | 23 (17,83%)                      | 12 (21,43%)                   | 16 (17,2%)                                     | 7 (19,44%)                     |
| Плеоморфні           | 90 (69,77%)                      | 38 (67,85%)                   | 65 (69,9%)                                     | 25 (69,44%)                    |
| Аморфні              | 15 (11,62%)                      | 5 (8,93%)                     | 12 (12,9%)                                     | 3 (8,34%)                      |
| Лінійні              | 1 (0,78%)                        | 1 (1,79%)                     | 0 (0%)   | 1 (2,78 %)                     |
| Грубі гетерогенні    | 0 (0%)                           | 0 (0%)                        | 0 (0%)   | 0 (0%)                         |

Як видно із таблиці 2.1 переважна більшість підозрілих мікрокальцинатів відповідала плеоморфному типу. Цей морфологічний тип кальцинатів також найчастіше траплявся із СЗ і при верифікації РГЗ.

В залежності від їх типу групування та розташування у грудній залозі (табл 2.2):

1. Згруповані – 88 (68,22%) випадки;
2. Сегментарні - 26 (20,15%).
3. Регіональні - 13 (10,08%);
4. Лінійні – 2 (1,54%);

*Дифузний тип групування не потрапив у дослідження, адже не був представлений серед верифікованих підозрілих Мк.*

Таблиця 2.2. Розподіл пацієток відповідно типу групування кальцинатів.

| Тип групування Мк | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Згруповані        | 88 (68,22%)                      | 39 (69,64%)                   | 62 (66,67%)                                    | 26 (72,22%)                    |
| Сегментарні       | 26 (20,15%)                      | 13 (23,22%)                   | 20 (21,5%)                                     | 6 (16,67%)                     |
| Регіональні       | 13 (10,08%)                      | 4 (7,14%)                     | 9 (9,68%)                                      | 4 (11,11%)                     |
| Лінійні           | 2 (1,54%)                        | 0 (0%)                        | 2 (2,15%)                                      | 0 (0%)                         |
| Дифузні           | 0 (0%)                           | 0 (0%)                        | 0 (0%)   | 0 (0%)                         |

У таблиці 2.2 визначається значна перевага у кількості згрупованих Мк і в меншій кількості сегментарного розташування Мк. Згруповане розташування МК найчастіше асоціювалося із СЗ і траплялися у випадках верифікованих РГЗ.

В залежності від наявності супутніх знахідок:

1. Мк із супутніми знахідками - 56 (43,40%) знахідок;
2. Мк без супутніх знахідок – 73 (56, 60%) випадки.

ДА були найчастішою знахідкою асоційованою із Мк, що визначалася у 24 (18,6%) випадків. Об'ємні утворення були близькі за своїми показниками – 22

(17,05%). Третій тип СЗ, асиметрії, виявлений лише у 10 випадках (7,75%). Розподіл пацієнток за знахідками асоційованими із Мк представлений у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3. Розподіл пацієнток за супутніми знахідками із мікрокальцинатами.

| Супутня знахідка         | Загальна кількість<br>129 (100%) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|--------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| Деформація архітектоніки | 24 (18,6%)                       | 12 (12,9%)                                     | 12 (33,33%)                    |
| Об'ємні утворення        | 22 (17,05%)                      | 12 (12,9%)                                     | 10 (27,78%)                    |
| Асиметрія                | 10 (7,75%)                       | 7 (7,53%)                                      | 3 (8,34%)                      |
| Мк без СЗ                | 73 (56,6%)                       | 62 (66,67%)                                    | 11 (30,55%)                    |

Згідно таблиці 2.3 деформації архітектоніки й об'ємні утворення є супутніми знахідками, що найчастіше асоційовані із Мк. У загальному при наявності СЗ зростала кількість верифікованих злоякісних патологій на патогістологічному матеріалі.

З урахуванням розміру ділянки на якій розташовуються Мк, були виділені дві основні групи - розміри >15 мм у 52,71 % (68) випадків і <15 мм у 47,29 % (61) пацієнток (табл. 2.4).

Таблиця 2.4. Розподіл пацієнток за розміром ділянки із підозрілими мікрокальцинатами.

| Розмір ділянки Мк | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| >15 мм            | 68 (52,71%)                      | 38 (67,86%)                   | 46 (49,46%)                                    | 22 (61,11%)                    |
| <15 мм            | 61 (47,29%)                      | 18 (32,14%)                   | 47 (50,54%)                                    | 14 (38,89%)                    |

Відповідно даних таблиці 2.4 кількість кальцинатів розміром більше й менше 15 мм були майже рівними. Попри це при розмірі ділянки Мк >15 мм зростала кількість знахідок асоційованих із Мк і кількість діагностованих РГЗ. Для верифікованих доброякісних знахідок не було виявлено різниці у розмірі групи Мк.

127 пацієнткам, що потрапили у дослідження була проведена товстоголкова біопсія, ще двом пацієнткам - хірургічна ексцизійна біопсія (табл 2.5). Подальший розподіл біопсій в залежності від методу візуалізації виглядає наступним чином: 85 випадків ТГБ за допомогою стереотаксичної біопсії під рентген-контролем і 42 ТГБ під ультразвуковим контролем. Після верифікації на патогістологічному дослідженні виявили ряд знахідок: РГЗ, радіальний рубець, псевдоангіоматозна гіперплазія строми, фіброаденома та ряд інших доброякісних знахідок.

Таблиця 2.5. Розподіл пацієнок в залежності від методу верифікації підозрілих мікрокальцинатів.

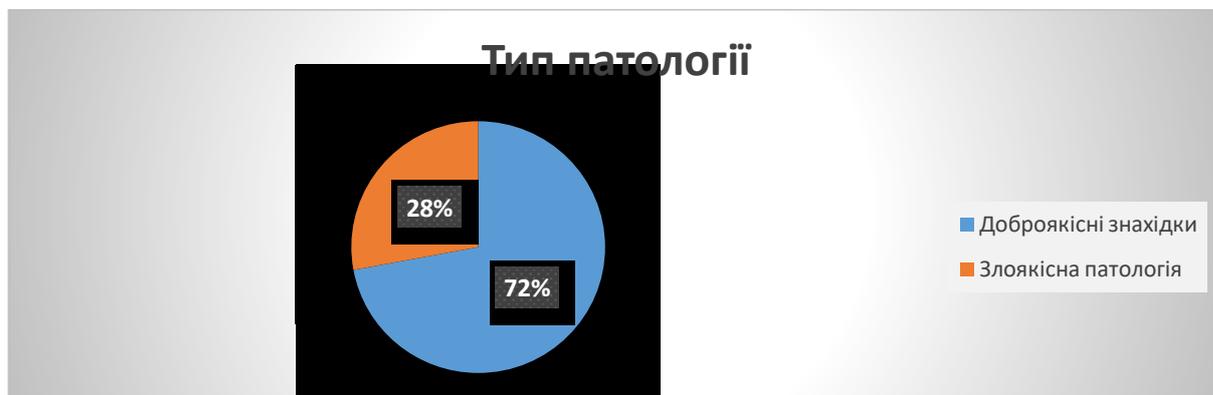
| Метод верифікації підозрілих Мк | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| СТГБ                            | 85 (65,89%)                      | 27 (48,21%)                   | 70 (75,27%)                                    | 15 (41,67%)                    |
| ТГБ під УЗ-контролем            | 42 (32,56%)                      | 29 (51,79%)                   | 21 (22,58%)                                    | 21 (58,33%)                    |
| Хірургічна ексцизійна біопсія   | 2 (1,55%)                        | 0 (0%)                        | 2 (2,15%)                                      | 0 (0%)                         |

Згідно даних наведених у таблиці 2.5 підозрілі Мк найчастіше верифікувалися під рентгенівським контролем через неможливість встановити сонографічну кореляцію із підозрілими рентгенівським знахідками. При ТГБ під УЗ-контролем виявлена більша кількість верифікованих РГЗ на відміну від СТГБ. Кількість СЗ із Мк відсотково переважала для групи пацієнок із ТГБ під УЗ-контролем, що з більшою ймовірністю пов'язано з наявністю інвазивного компонента в пухлині.

Серед верифікованих підозрілих Мк у 72,09 % (93) випадках були виявлені доброякісні знахідки і РГЗ у 27,91 % (36) випадках, що мав наступний розподіл в залежності від наявності інвазії – без ознак інвазії 9,3 % (12) випадків та з інвазією 18,6 % (24).

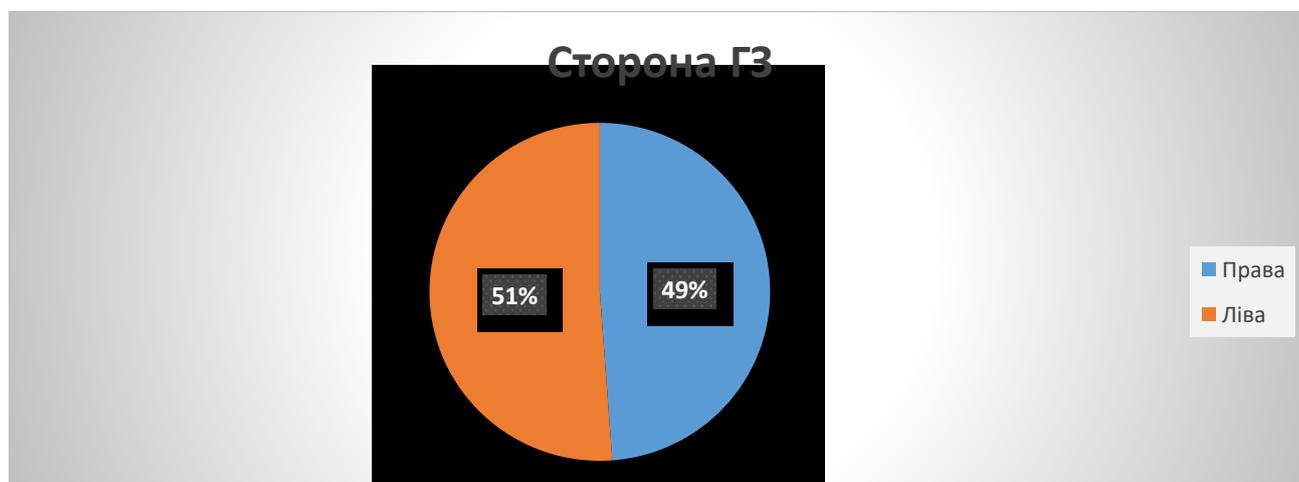
Всі утворення, що гістологічно були верифіковані, як злоякісні підлягали подальшому лікуванню із кінцевим оперативним втручанням. У чотирьох випадках

післяопераційна гістологія вказала на апгрейд від атипової протокової гіперплазії, що вважалася за доброякісну знахідку, до DCIS (діаграма 2.1).



Діаграма 2.1. Розподіл пацієнток в залежності від наявності злоякісної і доброякісної патології.

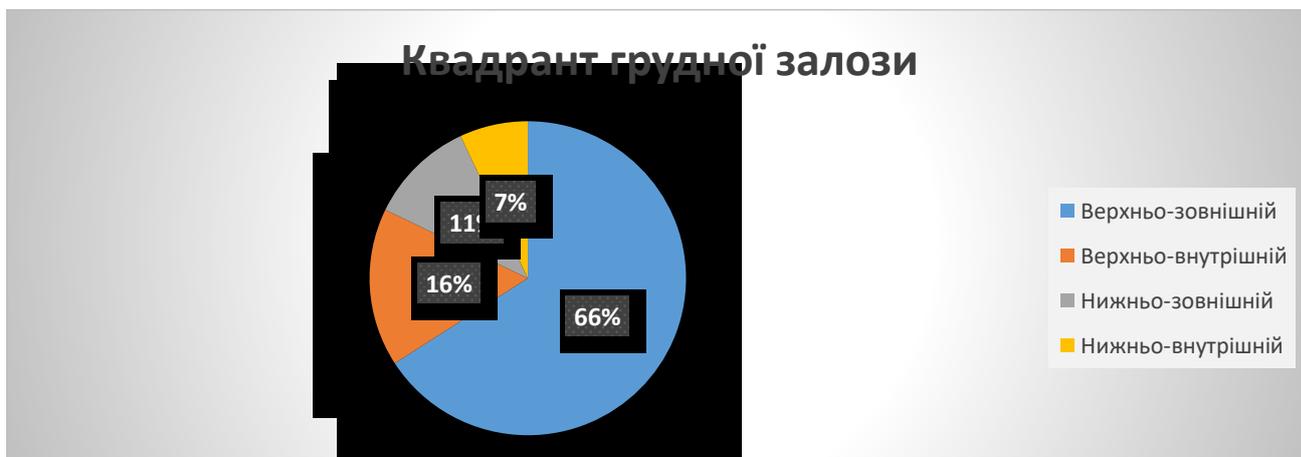
Визначаються дві групи згідно зі стороною локалізації – права й ліва ГЗ. Загалом Мк рідше візуалізувалися у правій ГЗ 48,83% (63) випадків, а у лівій 51,17% (66) (діаграма 2.2).



Діаграма 2.2. Розподіл пацієнток відповідно до сторони грудних залоз.

Окрім сторони ГЗ до уваги брали і квадранти ГЗ: верхньо-зовнішній, верхньо-внутрішній, нижньо-внутрішній і нижньо-зовнішній. Підозрілі Мк найчастіше візуалізувалися у верхньо-зовнішньому квадранті - 85 (65,89 %) випадків, верхньо-внутрішньому – 21 (16,28%) випадок, нижньо-зовнішній -14 (10,85%), нижньо-внутрішній – 9 (6,98%) (діаграма 2.3). Для підозрілих Мк асоційованих зі знахідками визначена значна перевага у локалізації підозрілих Мк у верхньо-зовнішньому

квадрантів 46 (35,66 %) випадків, тоді як для решти квадрантів частка не перевищувала 3,88% (табл. 2.7).



Діаграма 2.3. Розподіл жінок відповідно до локалізації підозрілих мікрокальцинатів у грудній залозі.

Таблиця 2.7. Розподіл жінок відповідно до розташування підозрілих мікрокальцинатів у грудній залозі.

| Квадранти ГЗ       | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із<br>СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані<br>доброякісні<br>знахідки<br>93 (100%) | Верифікований<br>РГЗ<br>36 (100%) |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Верхньо-зовнішній  | 85 (65,89%)                      | 46 (82,14%)                      | 59 (63,44%)  | 26 (72,22%)                       |
| Верхньо-внутрішній | 21 (16,28%)                      | 5 (8,93%)                        | 19 (20,43%)  | 2 (5,56%)                         |
| Нижньо-зовнішній   | 14 (10,85%)                      | 3 (5,36%)                        | 7 (7,53%)  | 7 (19,44%)                        |
| Нижньо-внутрішній  | 9 (6,98%)                        | 2 (3,57%)                        | 8 (8,6%)   | 1 (2,78%)                         |

Згідно таблиці 2.7. визначається перевага верхньо-зовнішнього квадранту грудної залози, як місця локалізації підозрілих Мк, СЗ із Мк і злоякісної патології. Крім того у нашій вибірці присутня перевага нижньо-зовнішнього квадранта над внутрішніми квадрантами у локалізації РГЗ.

Також у дослідженні враховувалася рентгенологічна щільність паренхіми ГЗ, з урахуванням її важливості в оцінці рентгенологічних знахідок на ЦРМГ і ЦТГЗ. Замість звичного розподілу згідно класифікації BI-RADS на категорії a, b, c і d, ми

спростили підрахунок об'єднавши категорії a-b, де переважає жирова тканина у паренхімі, у групу «Нещільна паренхіма», що складала лише близько чверті (28,68 % (37)) всієї вибірки, і категорії c-d, що відповідають підвищеній рентгенологічній щільності, у групу «Щільна паренхіма» – 92 (71,32%) (табл. 2.8).

Таблиця 2.8. Розподіл пацієток відповідно щільності паренхіми грудних залоз.

| Щільність паренхіми ГЗ | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Щільна                 | 92 (71,32%)                      | 35 (62,5%)                    | 70 (75,27%)                                    | 22 (61,11%)                    |
| Нещільна               | 37 (28,68%)                      | 21 (37,5%)                    | 23 (24,73%)                                    | 14 (38,89%)                    |

Згідно таблиці 2.8. жінки зі щільною паренхімою ГЗ склали переважну більшість нашої вибірки. У щільній паренхімі частіше визначалися СЗ і злоякісна патологія.

Середній вік у вибірці із підозрілими Мк на мамографії складав 49,0 років.

Середній вік пацієток із мікрокальцинатами, що наявні при РГЗ становив 51,6 років.

Середній вік пацієток із підозрілими Мк із СЗ складав 50,6 років.

Середній вік пацієток із підозрілими Мк без супутніми знахідками становив 47,7 років.

Середній вік пацієток із доброякісними знахідками становив 47 років.

Для оцінки впливу менопаузального статусу пацієток із підозрілими Мк проведено розподіл на дві основні групи – до і після 50 років, що відповідає пре- і постменопаузальному віку. Ці дві вікові категорії виділені з урахуванням даних, що 51 рік – це середній вік у популяції, коли у жінок починається менопауза [122]. У вибірці присутні 85 (65,89%) жінок віком молодше 50 років і 44 (34,11%) жінки віком старше 50 років (табл. 2.9).

Таблиця 2.9. Розподіл пацієток відповідно їх менопаузальному статусу.

| Менопаузальний статус               | Загальна кількість<br>129<br>(100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Пременопаузальний вік (<50 років)   | 85<br>(65,89%)                      | 35 (62,5%)                    | 65 (69,89%)                                    | 20 (55,56%)                    |
| Постменопаузальний вік (> 50 років) | 44<br>(34,11%)                      | 21 (37,5%)                    | 28 (30,1%)                                     | 16 (44,44%)                    |

Відповідно таблиці 2.9 підозрілі Мк частіше візуалізувалися у жінок пременопаузального віку, як і доброякісні знахідки пов'язані з підозрілими Мк і СЗ із Мк. Злоякісна патологія з незначною перевагою частіше визначалися у жінок постменопаузального віку.

Окрім того для розподілу вікових груп пацієнтів ми використовували чотири вікові групи, що їх визначила Всесвітня організація охорони здоров'я у 2025-му році:

- Молодий вік – 25 – 44 роки
- Середній вік – 45 – 59 років
- Похилий вік – 60 – 74 роки
- Старечий вік – 75 – 90 років

У нашому дослідженні жінки середнього віку представлені 63 (48,83%) пацієнтками, а ще 49 (37,99%) жінок відносилися до групи молодого віку. Ці дві вікові категорії разом склали переважну більшість (86,82%) жінок у нашій вибірці. Пацієток вікових категорій похилого і старечого віку було об'єднано в одну групу, з урахування незначної кількості представників обох вікових груп – разом 17 (13,18 %) пацієток (табл. 2.10). Наймолодшій пацієнтці із підозрілими Мк, якій проведена ТГБ у нашому дослідженні, була 31 рік.

Таблиця 2.10. Розподіл пацієток згідно вікових груп Всесвітньої організації охорони здоров'я (2025 р.).

| Вікові групи згідно класифікації ВООЗ (2025 р.) | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|---|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Молодий вік (25-44 роки)                        | 49 (37,98%)                      | 23 (41,07%)                   | 38 (40,86%)                                    | 11 (30,55%)                    |
| Середній вік (45-59 років)                      | 63 (48,84%)                      | 21 (37,5%)                    | 48 (51,61%)                                    | 15 (41,67%)                    |
| Похилий і старечий вік (60+ років)              | 17 (13,18%)                      | 12 (21,43%)                   | 7 (7,53%)                                      | 10 (27,78%)                    |

Відповідно таблиці 2.10 жінки середнього й молодого віку склали основну частину в нашому дослідженні. Серед пацієток молодого й середнього віку найбільша кількість знахідок асоційованих із Мк і верифікованих доброякісних нозологій. Для середньої вікової групи жінок спостерігалось незначне зростання кількості випадків РГЗ, в той час, як для молодих жінок і віком 60+ присутня рівність.

Враховувався спадковий анамнез, чинник можливого збільшення ризику РГЗ, але у вибірці лише у 9,3 % (12) пацієток у матері, сестер і бабусі по материнській лінії був рак ГЗ чи яєчників. Серед них у 3,1 % (4) випадках виявлений РГЗ (табл. 2.11).

Таблиця 2.11. Розподіл пацієток згідно обтяженого спадкового анамнезу.

| Спадковий анамнез | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Обтяжений         | 12 (9,3%)                        | 8 (14,29%)                    | 8 (8,6%)                                       | 4 (11,11%)                     |
| Не обтяжений      | 117 (90,7%)                      | 48 (85,71%)                   | 85 (91,4%)                                     | 32 (88,89%)                    |

Згідно таблиці 2.11 переважна більшість жінок із підозрілими Мк не мали обтяженого спадкового анамнезу. Не встановлено для жінок із підозрілими Мк

залежності між спадковим анамнезом і появою Мк, ризиком появи СЗ асоційованих із Мк і типом верифікованих знахідок.

34,11% (44) пацієнток звернулися для консультації із наявністю скарг і 65,89 % (85) без скарг. Із групи жінок, що звернулися зі скаргами у 13,95 % (18) пацієнток у подальшому діагностований РГЗ, 16 (12,4%) випадків були у пацієнток із знахідками, що асоційовані із Мк (табл. 2.12).

Таблиця 2.12. Розподіл пацієнток згідно наявності скарг.

| Наявність скарг на ГЗ у пацієнток | Загальна кількість<br>129 (100%) | Пов'язані із СЗ<br>56 (100 %) | Верифіковані доброякісні знахідки<br>93 (100%) | Верифікований РГЗ<br>36 (100%) |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| Скарги наявні                     | 44 (34,11%)                      | 27 (48,21%)                   | 26 (27,96%)                                    | 18 (50,0%)                     |
| Скарги відсутні                   | 85 (65,89%)                      | 29 (51,79%)                   | 67 (72,04%)                                    | 18 (50,0%)                     |

Згідно таблиці 2.12. і даних нашої вибірки встановлена залежність між наявністю скарг і зростанням ризику виявлення СЗ асоційованих із Мк і виявленням РГЗ. Кількісно верифіковані РГЗ рівномірно розподілені між пацієнтками із наявними й відсутніми скаргами, як і між СЗ із Мк.

### 2.3 Променеві методи дослідження для візуалізації мікрокальцинатів

Першим діагностичним етапом ми проводили ЦРМГ із ЦТГЗ, а після виявлення підозрілих Мк додатково проводили пУЗД у ділянці рентгенологічної знахідки задля встановлення УЗ-кореляції. Завдяки діагностичним категоріям атласу ACR BI-RADS проводили оцінювання щільності паренхіми ГЗ і підозрілих знахідок у межах діагностичних категорій 3-5 для ЦРМГ. У подальшому всі 129 (100%) підозрілі ділянки інтересу у даному дослідженні були верифіковані під рентгенологічним чи сонографічним контролем, або ж завдяки хірургічній ексцизійній біопсії.

#### 2.3.1 Цифрова рентгенівська мамографія

Для проведення РМГ використовувався мамографічний апарат Selenia Dimensions Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ Hologic, США, 2016 (рис. 2.1).

Мамографічна система складається із чотирьох основних складових: платформа з детектором, змінна компресійна пластина, С-арка із рентгенівською трубкою і стійка, що тримає всі вище перелічені структури на собі.



Рис. 2.1. Цифрова мамографічна система Selenia Dimensions Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ Hologic, США.

Рентгенологічні зображення ми переглядали на робочій станції лікаря, що складається із двом моніторів фірми BARCO (рис 2.2).

Всім пацієнткам була проведена двобічна ЦРМГ+ЦТГЗ у двох стандартних проекціях СС і MLO або одnobічна ЦРМГ+ЦТГЗ у двох стандартних проекціях СС і MLO у випадку, якщо пацієнтка зверталася у наш центр з метою проведення стереотаксичної біопсії, але попередні мамограми були аналогові, низької якості чи просто не надані, або за потреби другої думки щодо ЦРМГ.



Рис. 2.2. Монітори фірми BARCO на яких проводилася оцінка ЦПМГ у двох стандартних проекція СС і МЛО.

Еквівалентна доза випромінювання оцінювалася у близько 0,4 мЗв для мамограм без ЦТГЗ у двох стандартних проекцій для обох ГЗ. З урахуванням ЦТГЗ променеве навантаження збільшувалася до 0,8-1 мЗв, що залежало від розміру ГЗ і структури паренхіми ГЗ.

Алгоритм проведення рентгенівського мамографічного дослідження починали із почергового розміщення ГЗ на платформі з детектором. Спершу викладали праву ГЗ для знімка у прямій проекції, далі ліву у прямій проекції. Наступним кроком переводили платформу із датчиком у бокове положення під кутом 45-60° для двох знімків у косій проекції для правої і лівої ГЗ. Зверху ГЗ поступово стискали зміною компресійною пластиною. У силі стиснення ГЗ орієнтувалися на рекомендації Норвезької Скринінгової Програми Раку Грудної Залози (Norwegian Breast Cancer Screening Program (NBCSP), яка рекомендує використовувати компресію в межах 108-177 Ньютонів в залежності від розміру ГЗ, структури паренхіми ГЗ і больових відчуж пацієнтки [123]. Рентгенлаборант робив знімок стиснутої ГЗ. При потребі додатково використовували прицільні знімки на ділянки інтересу у ГЗ, для яких використовувалися спеціальні прицільні пластини.

Критерії, що вказують на правильно проведenu укладку ГЗ під час РМГ (рис. 2.3):

- позаду паренхіми повинен візуалізуватися приблизно 1 см жирової прошарку паренхіми у проекціях СС і MLO,
- нижня межа великого грудного м'яза принаймні на рівні соска у MLO проекції,
- субмамарна складка візуалізується у косій проекції і не перекривається тканинами передньої черевної стінки,
- відсутні шкірні складки у обох проекціях,
- у прямій проекції сосок визначається по центру ГЗ або ж сосок візуалізується принаймні в одній з проекцій для кожної ГЗ,
- у косій проекції ГЗ не обвисла,
- у проекцію мамограми не потрапляють будь-які інші анатомічні ділянки й сторонні предмети.

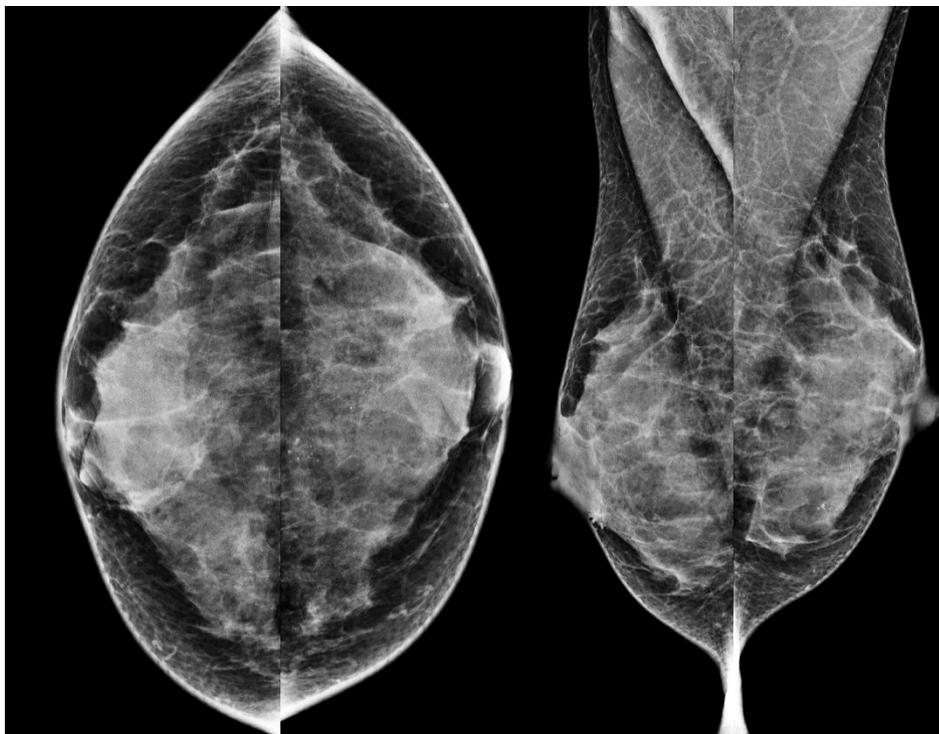


Рис. 2.3. Приклад правильної укладки ГЗ під час проведення РМГ. У MLO проекціях з обох сторін нижня межа великого грудного м'яза визначається нижче рівня сосків, субмамарна складка визначається повністю і не перекривається

тканинами передньої черевної стінки, відсутні шкірні складки в обох проекціях, соски візуалізуються в обох MLO проекціях, ГЗ не обвисла і паренхіма ретельно розправлена у MLO проекції, відсутні сторонні об'єкти й анатомічні частини тіла в обох проекціях.

Огляд мамограм починали із оцінки правильності проведеної укладки ГЗ, визначали щільність ГЗ, далі оцінювали стандартні мамограми, переходили до томосинтезованих зрізів і при потребі застосовували збільшення зображення для більш пильної оцінки окремих ділянок інтересу. Оцінювали динаміку рентген-позитивних рентгенологічних знахідок, якщо були надані попередні дослідження для порівняння.

### **2.3.2. Цифровий томосинтез грудних залоз**

ЦТГЗ є частиною мамографічного апарату Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ Hologic, США, 2016, що ми використовували для проведення ЦРМГ.

Весь алгоритм проведення мамографічного дослідження залишався незмінним. Ми використовували режим «COMBO» для кожної із проекцій з метою отримання, як стандартних мамограм, так і пошарових знімків ГЗ у кожній із проекцій. В залежності від товщини стиснутої грудної залози і сили компресії, використання ЦТГЗ допомагало отримати нам додаткові 25-68 зрізів для кожної із чотирьох проекцій.

При застосуванні томосинтезу С-арка рухалася за дуговою траєкторією навколо платформи із детектором. Амплітуда руху С-арки у межах від  $-7,5^\circ$  до  $+7,5^\circ$ , товщина зрізу 1 мм після кожного кроку (рис. 2.4).

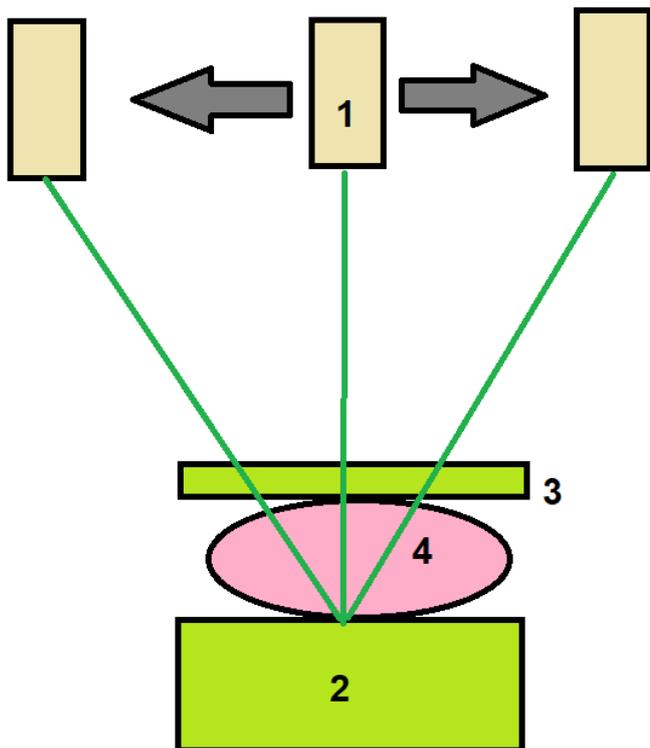


Рис. 2.4. Принцип роботи ЦТГЗ при скануванні ГЗ. 1 – рентгенівська трубка, що рухається; 2 – платформа з детектором; 3 – змінна компресійна пластина; грудна залоза.

### 2.3.3. Ультразвукове дослідження грудної залози

Наступним кроком у діагностиці підозрілих Мк, що візуалізовані на ЦРМГ і ЦТГЗ, був пошук УЗ-кореляції із ділянками інтересу (рис. 2.5). Для пошуку підозрілих Мк використовували апарати Toshiba Aplio XG (рис. 2.6), Toshiba Aplio 300 і Toshiba Aplio 400 із лінійним датчиком у 9 МГц. Додатково застосовувалися режими ЕДК, КДК і Місроріре.

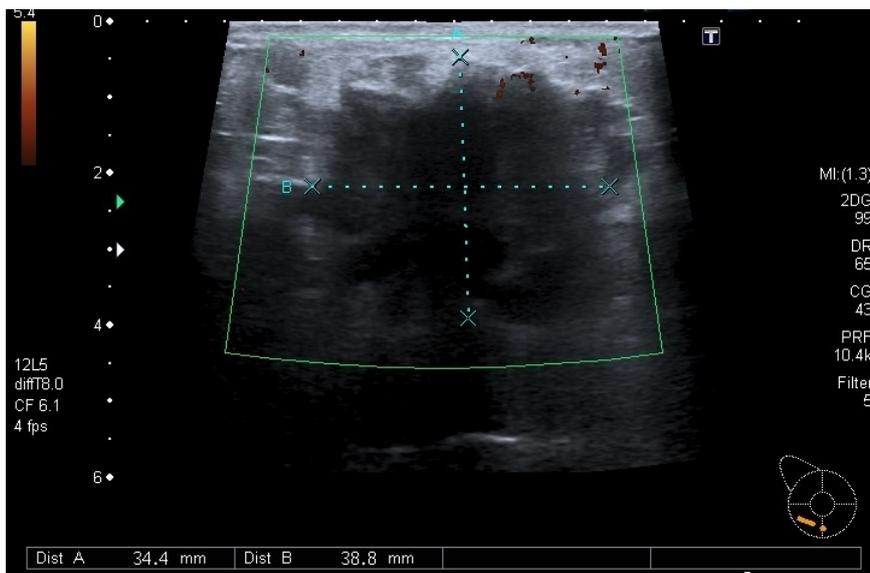


Рис. 2.5. Пацієнтка К.І. Під час УЗД візуалізується гіпоехогенне утворення неправильної форми, з нечіткими контурами, неоднорідної структури, вертикальної орієнтації, з дорсальним послабленням

ехо-сигналу, розмірами  $39 \times 34$  мм, при кольоровому доплерівському картуванні

(КДК) визначається виражений інтранодулярний кровоплин. На цифровій рентгенівській мамографії у цієї пацієнтки у структурі об'ємного утворення визначалися згруповані аморфні мікрокальцинати, які не візуалізуються на УЗД.

У 42 (32,56%) випадках після ЦРМГ, де візуалізувалися Мк, на УЗД визначали ділянки зниженої ехогенності чи підозрілі знахідки, що потребували верифікації. УЗД не так потрібне для виявлення Мк, як для визначення підозрілих ехографічних ділянок, що відповідали б раніше виявленим рентген-позитивними підозрілими Мк, із подальшою верифікацією при потребі. Підозрілі Мк, що виявлені при УЗД обов'язково підлягають біопсії, особливо при їх візуалізації із СЗ.



Рис. 2.6. Апарат ультразвукової діагностики Toshiba Aplio XG.

#### **2.4 Методи гістологічної верифікації підозрілих мікрокальцинатів**

Нині для встановлення остаточного діагнозу з приводу підозрілих Мк на теренах України використовують три основні методи, які були використанні і у

нашому дослідженні: ТГБ під сонографічним контролем, стереотаксична ТГБ під рентген-контролем і хірургічна ексцизійна біопсія.

У більшості пацієток (86) була проведена стереотаксична ТГБ через неможливість встановлення УЗ-кореляції зі рентген-позитивними мамографічними знахідками. Використовували стереотаксичний мамографічний стіл Hologic MultiCare Platinum (рис. 2.7). Перевагами цього типу біопсії є більш зручне лежаче положення пацієтки під час дослідження, зменшення психоемоційного навантаження пацієтки через неможливість бачити процес біопсії і більше певності у тому, що ми проводимо біопсію у потрібному місці.

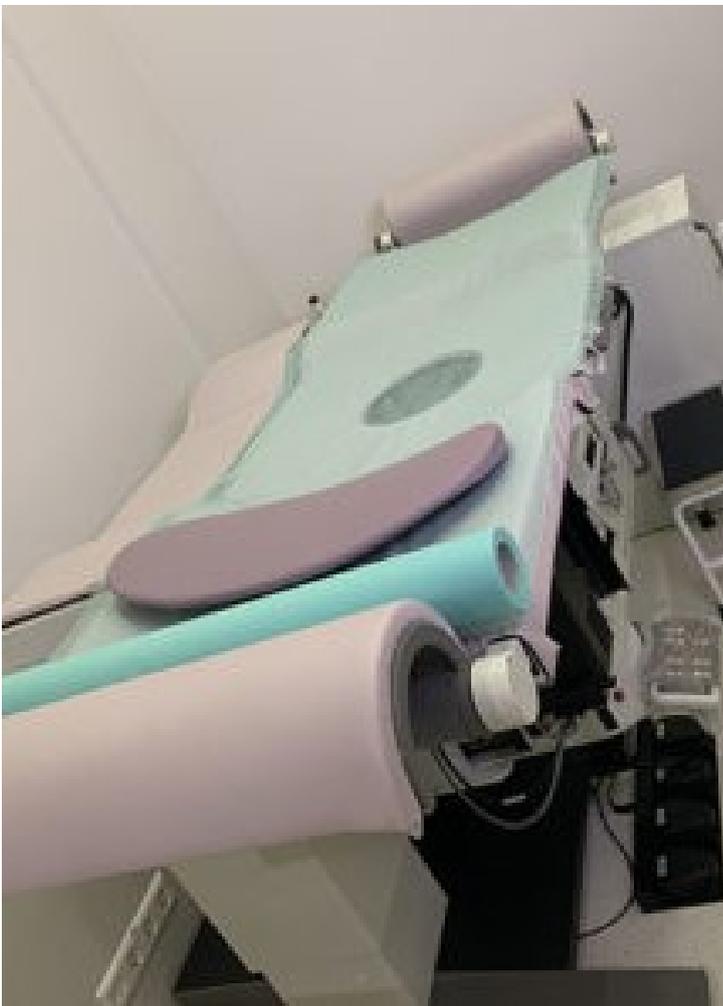


Рис. 2.7. Стереотаксична система Hologic MultiCare Platinum.

На столі пацієтка займала горизонтальне положення на животі. ГЗ із ділянкою інтересу, опускали у круглий отвір у столі і фіксували до датчика металевим

холдером із отвором через який ми проводили прицілювання. На стійку із тримачем ставили трепан-пістолет BARD Magnum із голкою 14G . Робили серію із трьох знімків у прямій і двох косих проекціях під кутом 45° із метою встановлення локалізації ділянки інтересу (рис 2.8). На робочій станції лікаря вводили координати, які обраховувала нам система на стереотаксичному столі. На отриманих зображеннях позначали 3-5 точки, де нам треба було провести забір тканин і за якими система автоматично нас «вела». Перед введенням голки виконували місцеве знеболення із використанням 2 мл «Лідокаїну 2%» (чи іншим знеболюючим засобом при обтяженому алергологічному анамнезі) із попереднім визначенням індивідуальної чутливості. Під час біопсії нам достатньо було отримати 4-6 стовбців тканини, що далі відправляли на патогістологічне дослідження. Біопсія закінчувалася накладанням охолоджуючого компресу на ділянку втручання. Після 15 хв охолодження, додатково накладався асептичний пластир, аби остаточно закінчити процес біопсії.



Рис. 2.8. Пульт керування лікаря за стереотаксичним столом. На зображенні візуалізується підставка для трепан-пістолета. На моніторі нижче відображаються координати у Декартовій системі координат.

При можливості встановити УЗ-кореляцію (рис. 2.9) зі знахідками на ЦРМГ чи ЦТГЗ, верифікація підозрілих Мк проводилася під ехографічним контролем.

Перевагою даного методу є відсутність променевого навантаження, нижча вартість і коротший час проведення дослідження.

Під сонографічним контролем проводили забір гістологічного матеріалу у 31,78 % (42) пацієток із застосуванням звичного трепан-пістолета BARD Magnum із голкою 14G, під місцевою анестезією із анестетиком «Лідокаїн 2%» (чи іншим знеболюючим засобом при обтяженому алергологічному анамнезі) із попереднім визначенням індивідуальної чутливості. Під УЗ-контролем знаходили ехографічну знахідку, що відповідає рентген-позитивній ділянці інтересу. Прицілювалися гіперехогенною голкою трепан-пістолета до гіпоехогенної ділянки інтересу із можливими гіперехогенними включеннями і здійснюємо «постріл». Для отримання результатів патогістологічного дослідження вистачало забору 4-6 зразків тканин (рис. 2.9). Після закінчення біопсії прикладали охолоджуючий компрес і через 15 хв заклеювали місце входу голки асептичною наліпкою.

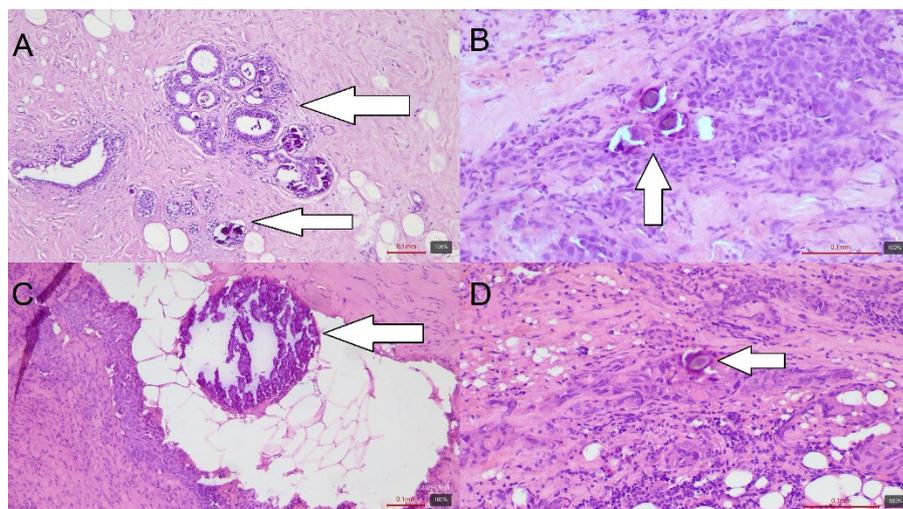


Рис. 2.9. Приклади зібраного гістологічного матеріалу із кальцинатами після товстоголкової біопсії з використання голки 14G. А-Д – у гістологічних зразках із верифікованою інвазивною карциномою грудної залози, візуалізуються згруповані (А-С) й одиничні (D) мікрокальцинати (білі стрілки).

У нашому дослідженні присутні 2 (1,55%) пацієтки із відкритою ексцизійною біопсією зі інтраопераційною експрес-гістологічною оцінкою, тому що неможливо було встановити сонографічну кореляцію із підозрілим рентгенівськими знахідками,

а проведення стереотаксичної ТГБ було ускладнене через незручне анатомічне розташування ділянок інтересу. Як вже вище було згадано, ТГБ під УЗ-контролем неможливо провести, коли ми не можемо встановити УЗ-кореляцію. Щодо стереотаксичної біопсії, то головними обмеженнями і протипоказами для проведення дослідження є: неможливість пацієнтки перебувати долілиць довше 15 хв, вага більше 130 кг, товщина грудної залози під час компресії менше 2 см, неможливість прицілитися через віддалену локалізацію (аксиллярна ділянка, підозрілі Мк на великому грудному м'язові або у ділянці субмамарної складки).

Для певності у локалізації ділянки підозрілих Мк пацієнтці перед операцією додатково встановлювали дротові провідники DuaLok Double Hook на стереотаксичному мамографічному столі Hologic MultiCare Platinum або мамографічного апарата Hologic Selenia® Dimensions® (рис. 2.10). У залежності від розміру ділянки підозрілих Мк, встановлювали один локалайзер безпосередньо у ділянку інтересу малого розміру або 2-3 провідники навколо ділянки великого розміру, аби окреслити її точні межі. Передопераційна розмітка дозволяє зменшити об'єм видаленої здорової тканини ГЗ. Під час оперативного втручання нам надходив зразок операційного матеріалу із мітками для рентген-контролю видаленої ділянки.

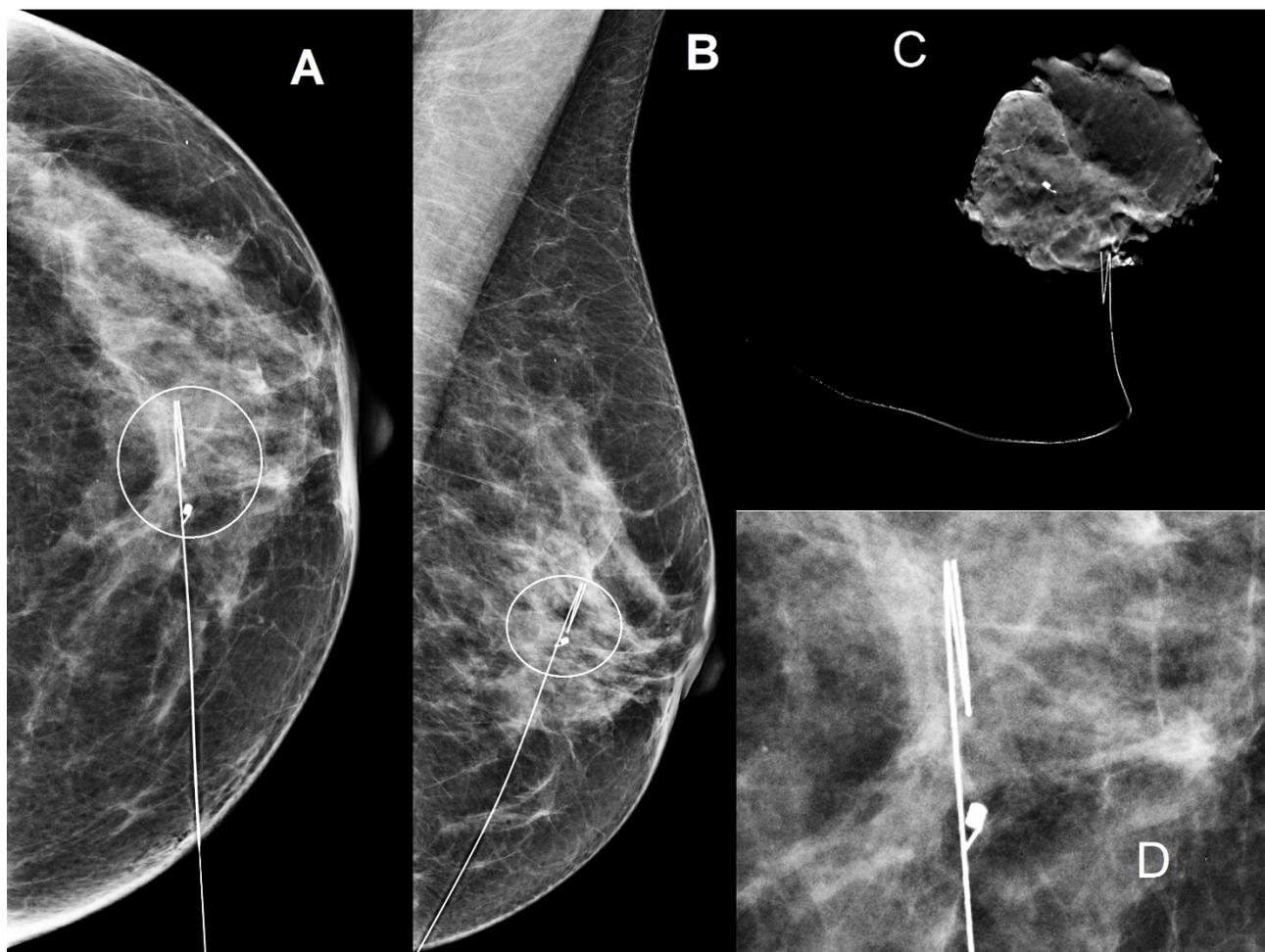


Рис. 2.10. Пацієнтка О.А. Передопераційна розмітка лівої грудної залози після проведеної неoad'ювантної хіміотерапії із рентген-контролем видаленого матеріалу. А і В – LCC і LMLO проекції після проведеної передопераційної розмітки, де N-подібний кінчик дротового провідника локалізований у ділянці хірургічної мітки (білі кола), що була встановлена у пухлину перед початком НАХТ. С – рентгенівський знімок видаленого післяопераційного матеріалу, що вміщує у собі дротовий провідник і мітку. D – збільшене зображення мітки поряд із дротовим провідником.

## 2.5 Статистичний аналіз

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою пакету програм MS Office та «Statistika 6.2». Побудова ROC-кривих проводилися з використанням MedCalc® Statistical Software version 20.0.3. Рівень статистичної значимості  $p \leq 0,05$

Для оцінки числового показника дискримінаційної здатності діагностичного тесту нами був використаний критерій Area Under Curve (критерій AUC), що відображає кількісну інтерпретацію ROC аналізу. Чим вище показник AUC, тим якісніше діє класифікатор. У нашому дослідженні пороговим показником було значення  $AUC = 0,8$  і вище для діагностичних методів.

- $AUC = 1.0$  - Ідеальний класифікатор.
- $AUC > 0.9$  - Відмінний.
- $0.8 < AUC \leq 0.9$  - Дуже добрий.
- $0.7 < AUC \leq 0.8$  - Добрий.
- $0.5 < AUC \leq 0.7$  - Задовільний.
- $AUC = 0.5$  - Неінформативний метод, еквівалентний випадковому вгадуванню.
- $AUC < 0.5$  - Метод працює гірше, ніж випадкове вгадування.

Проводився обрахунок U-критерію Манна-Уїтні, що є непарним статистичним критерієм, який використовується для оцінки різниці між вибірками за рівнем будь-якої ознаки, що має якісний вимір. Зі зменшенням значення критерію зростає імовірність, що відмінності між значеннями параметра у вибірках достовірні.

Результати обчислення p-value для окремих показників зводили в таблицю за зростанням і розраховували індивідуальний скоригований на множинні порівняння критерій (рівень значущості Benjamini-Yekutieli) з метою відхилення/прийняття нульової гіпотези. Для даного методу вихідні p-значення розташовувалися за зростанням  $p(1) \leq p(2) \leq \dots \leq p(m)$  і після обрахунків відхиляються всі гіпотези з індексом 1 та більше.

У нашій науковій роботі використовувався тест Хосмера-Лемешова. Цей тест є статистичним і застосовується для оцінки й калібрування якості підгону біноміальної статистичної моделі й логістичної регресії. Його мета порівняти

прогнозовані частоти із частотами, які спостерігаємо для підгруп, що підлягають спостереженню. Зазвичай тест застосовується у моделях прогнозованого ризику. Показник  $p \leq 0,05$  вказували, що дані є статистично значущими, відповідно наявна статистично значуща різниця між ймовірностями, що спостерігаються і прогножуються, і сама модель, швидше за все, не є рівнозначною. При  $p > 0,05$  нульова гіпотеза не відхиляється, що означає, що немає достатніх доказів для того, щоб визнати, що модель є поганою, тому модель варто вважати за адекватну.

## Підсумки до розділу 2

1. У розділі наведені та систематизовані дані про загальну кількість пацієнок, що були задіяні у вибірці дослідження. У когорті досліджуваних пацієнок потрапили 129 (100%) жінок із підозрілими Мк виявленими на ЦРМГ, віковому діапазоні 31-85 років, яким була проведена подальша верифікація підозрілих Мк. 85 (65,89%) пацієнок пременопаузального віку і 44 (34,11%) постменопаузального віку. 49 (37,98%) жінок молодого віку, 63 (48,84%) – середнього, і 17 (13,18%) старечого й похилого віку. Найчастіше у жінок траплялися точкові й плеоморфні Мк – 23 (17,83%) і 90 (69,77%) відповідно, відсутні приклади грубих гетерогенних Мк у нашій вибірці. Серед типів розташування Мк більшість жінок мали згрупований – 88 (68,22%) жінок, і сегментарний – 26 (20,15%); відсутній дифузний тип розташування у вибірці. Супутні знахідки із підозрілими Мк візуалізувалися у 56 (43,40%) жінок: ДА й об'ємні утворення найпоширеніша С3 – 24 (18,6%) і 22 (17,05%) відповідно, асиметрії трапилися у 10 (7,75%) жінок. У верхньо-зовнішньому квадранті ГЗ підозрілі Мк визначалися у 85 (65,89%) жінок. Щільну паренхіму ГЗ мали 92 (71,32%) жінок, а не щільну лише 37 (28,68%). 85 (65,89%) пацієнок із підозрілими Мк звернулися в клініку без наявності скарг і 44 (34,11%) зі скаргами. У 117 (90,7%) жінок спадковий анамнез не обтяжений.

2. Наведені приклади променевих методів дослідження ГЗ (ЦРМГ, ЦТГЗ, УЗД), які використовуються для візуалізації і приклади їх застосування у виявленні мікрокальцинатів грудної залози. Всім 129 (100%) жінкам були

проведені ЦРМГ+ЦТГЗ з використанням режиму COMBO й УЗД. Сонографічне дослідження проводилося із метою встановлення ехографічної кореляції для проведення ТГБ. На УЗД кореляцію із підозрілими Мк на ЦРМГ вдалося встановити у 42 жінок (32,56%).

3. Наведені приклади верифікації підозрілих мікрокальцинатів ГЗ і їх застосування. Всім 129 (100%) пацієнткам проведена верифікації підозрілих Мк – 127 (98,46%) жінкам провели ТГБ під рентген- чи УЗ-контролем і двічі (1,54%) хірургічну ексцизійну біопсію. Найбільша кількість верифікованих РГЗ у 36 жінок (100%) була представлена: плеоморфним морфологічним типом Мк – 25 (69,44%), при згрупованому розташуванні підозрілих Мк – 26 (72,22%) жінок, при наявності СЗ із Мк – 25 (69,44%) пацієнток, при розмірі ділянки Мк >15 мм - 22 (61,11%), локалізації у верхньо-зовнішньому квадранті ГЗ – 85 (65,89%), у щільній паренхімі ГЗ – 22 (61,11%). Ще у 93 (72,09%) жінок верифікували доброякісні знахідки, що представлені підозрілими Мк.

4. Описаний ряд статистичних методів і критеріїв, що використовувався для аналізу й обробки даних даного дисертаційного дослідження.

### РОЗДІЛ 3. МАМОГРАФІЧНІ ЗНАХІДКИ АСОЦІЙОВАНІ ІЗ МІКРОКАЛЬЦИНАТАМИ

Однією із найпоширеніших мамографічних знахідок є кальцинати, що візуалізуються на 80-85% всіх РМГ. Кальцинати – це відкладення солей кальцію у паренхімі грудної залози. За етіологією поділяють на доброякісні та підозрілі. У нашому дослідженні ми зосереджували увагу лише на підозрілих Мк, що мали ризик виявлення онкологічних захворювань.

Для дослідження відібрані 129 (100%) пацієток, яким проводилися ЦРМГ, ЦТГЗ і УЗД з подальшою верифікацією підозрілих Мк. Візуалізовані знахідки оцінені за системою BI-RADS категоріями від 3 до 5. Додатково акцентували свою увагу на візуалізації знахідок асоційованих із Мк, які були виявлені у 56 випадках (43,41%).

Серед супутніх знахідок у пацієток виявили три типи: ДА - 24 (18,60%), об'ємні утворення – 22 (17,05%), асиметрії – 10 (7,75%).

Об'ємне утворення – це тривимірна знахідка, яка займає певний простір у ГЗ та, у більшості випадків, відмежована від решти паренхіми ГЗ. При описі утворень важливо оцінити контури, форму та щільність знахідки (рис. 3.1).

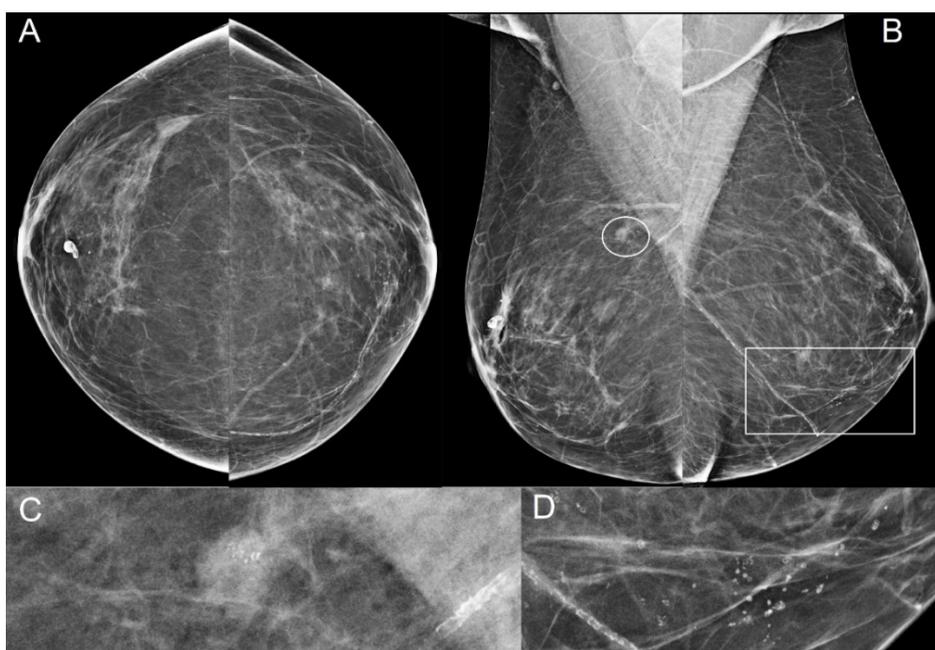


Рис. 3.1. Пацієнтка Л.К. Приклад супутньої знахідки (утворення) із підозрілими мікрокальцинатами. А – на рентгенівській мамографії у СС проєкціях обох грудних залоз візуалізуються доброякісні знахідки у вигляді звапненої кістки праворуч, розсіяних доброякісних шкірних кальцинатів і судинних кальцинатів ліворуч. В – у MLO проєкції правої грудної залози, у верхньо-внутрішньому квадранті, поряд із великим грудним м'язом, визначаються плеоморфні згруповані підозрілі мікрокальцинати, на тлі ізоденсного утворення округлої форми, з чіткими нерівними контурами (біле коло). На MLO лівої грудної залози визначаються лише доброякісні судинні і шкірні кальцинати (білий прямокутник). С – збільшення зображення утворення із плеоморфними кальцинатами у правій грудній залозі. D – збільшене зображення ділянки із доброякісними судинними і шкірними кальцинатами у лівій грудній залозі.

ДА мають на рентгенівських методах візуалізації характеристики знахідки із променистими контурами, що мають відцентровий хід (рис. 3.2). ДА зустрічається з частотою 6% серед мамографічних знахідок і є третьою найбільш поширеною знахідкою на РМГ як ознака РГЗ. Диференційну діагностику серед патологій варто проводити між радіальним рубцем (РР) і РГЗ, якщо при візуалізації ДА, відсутні дані щодо проведених раніше оперативних втручань, біопсій чи травма у ділянці інтересу.

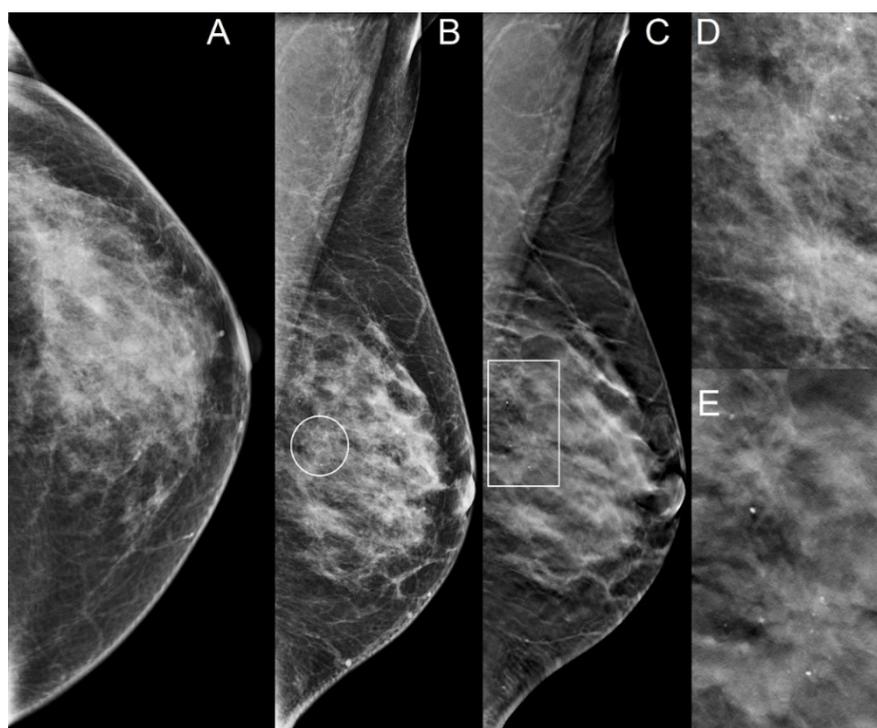


Рис 3.2. Пацієнтка А.Н. Приклад супутньої знахідки (деформація архітекtonіки) із підозрілими мікрокальцинатами. А – на рентенівській мамографії у СС проекції лівої грудної залози підозрілі знахідки не визначаються. В – у MLO проекції лівої грудної залози у нижньо-зовнішньому квадранті візуалізується група підозрілих плеоморфних мікрокальцинатів із регіональним типом поширення (біле коло). С – при застосування цифрового томосинтезу на тлі підозрілих мікрокальцинатів додатково візуалізуються дві супутні знахідки – деформації архітекtonіки із променистими контурами. Д – збільшене зображення підозрілих плеоморфних мікрокальцинатів на рентгенівській мамографії. Е – збільшене зображення томосинтезованих сканів, де на тлі підозрілих плеоморфних кальцинатів визначаються дві супутні знахідки, як деформації архітекtonіки.

Асиметрія – це ділянка відчутної різниці у візуалізації форми чи розміру тканин ГЗ у порівнянні з контралатеральною стороною і яка не має чітких ознак утворення. Згідно Атласу BI-RADS 5<sup>th</sup> Edition асиметрії диференціюють на локальні, глобальні, однопроекційні та прогресуючі.

Під час проведення дослідження ми ставили за мету перевірити гіпотезу про вплив наявності супутніх знахідок із Мк на ризик виявлення РГЗ. Також оцінювали, які фактори мають вплив на частоту появи знахідок асоційованих із Мк. Для дисертаційної роботи були відібрані наступні фактори – вік пацієнток, менопаузальний статус жінок, морфологія Мк, тип розташування Мк, розмір ділянки з Мк, локалізація у ГЗ і сторона ГЗ, щільність ГЗ, факт присутності скарг й обтяженого спадкового анамнезу, та наявність РГЗ.

### **3.1 Мультиmodalьна променева діагностика підозрілих мікрокальцинатів**

Серед верифікованих 129 пацієнток із підозрілими Мк, що пройшли весь спектр досліджень ГЗ, було виявлено 36 (27,91%) пацієнток із РГЗ. Серед цих 36 виявлених РГЗ (рис. 3.3), у 4 (3,1 %) випадках остаточний діагноз був встановлений лише на післяопераційному матеріалі із підвищенням до DCIS, хоча після ТГБ згідно даних ПГД були верифіковані доброякісні знахідки, а саме атипова протокова гіперплазія.

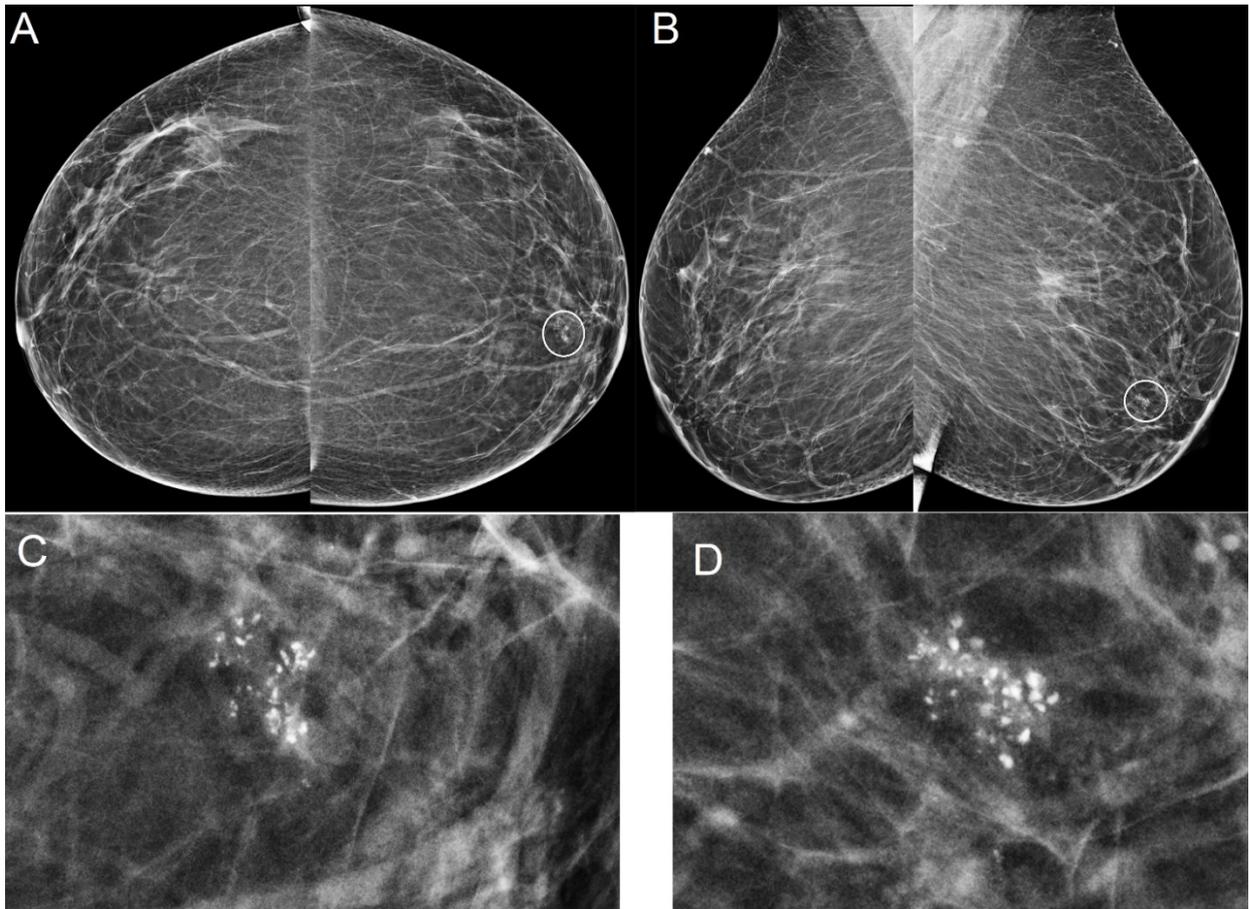


Рис. 3.3. Пацієнтка Н.А. Приклад підозрілих плеоморфних кальцинатів на рентгенівській мамографії. А – на рентгенівській мамографії у СС проекції лівої грудної залози ретроареолярно візуалізується ділянка підозрілих згрупованих плеоморфних мікрокальцинатів (біле коло). В – на рентгенівській мамографії у МЛО проекції лівої грудної залози, у нижніх квадрантах, візуалізується ділянка підозрілих згрупованих плеоморфних мікрокальцинатів (біле коло). С і D – збільшене зображення ділянки із підозрілими згрупованими плеоморфними мікрокальцинатами на LCC і LMLO проекціях відповідно.

Після виявлення підозрілих Мк на РМГ всім 129 пацієнткам додатково було проведено пУЗД задля встановлення кореляції із рентгенівськими знахідками. У 42 (32,65 %) випадках вдалося візуалізувати сонографічні знахідки, які відповідали ділянкам інтересу із підозрілими Мк. Після проведеної ТГБ під УЗ-контролем, згідно даних ПГД, у 21 (16,28 %) пацієнток була виявлена онкологічна патологія.

### 3.2 Мультиmodalна променева діагностика супутніх знахідок при наявності мікрокальцинатів

Серед 129 пацієток із підозрілими Мк були випадки, коли додатково у ділянці Мк візуалізувалися супутні знахідки, які викликали занепокоєння щодо оцінки й подальшої тактики. Так у 56 випадках (43,41%) окрім Мк на РМГ визначалися ДА, утворення та асиметрії. Найпоширенішою СЗ із Мк були, що визначалася у 24 (18,6%) випадків. Утворення були наступною найпоширенішою знахідкою, що кількісно були поряд із ДА – 22 (17,05%). Третій тип СЗ, які визначилися найменше - асиметрії, що були виявлені лише у 10 випадках (7,75%) (рис. 3.4).

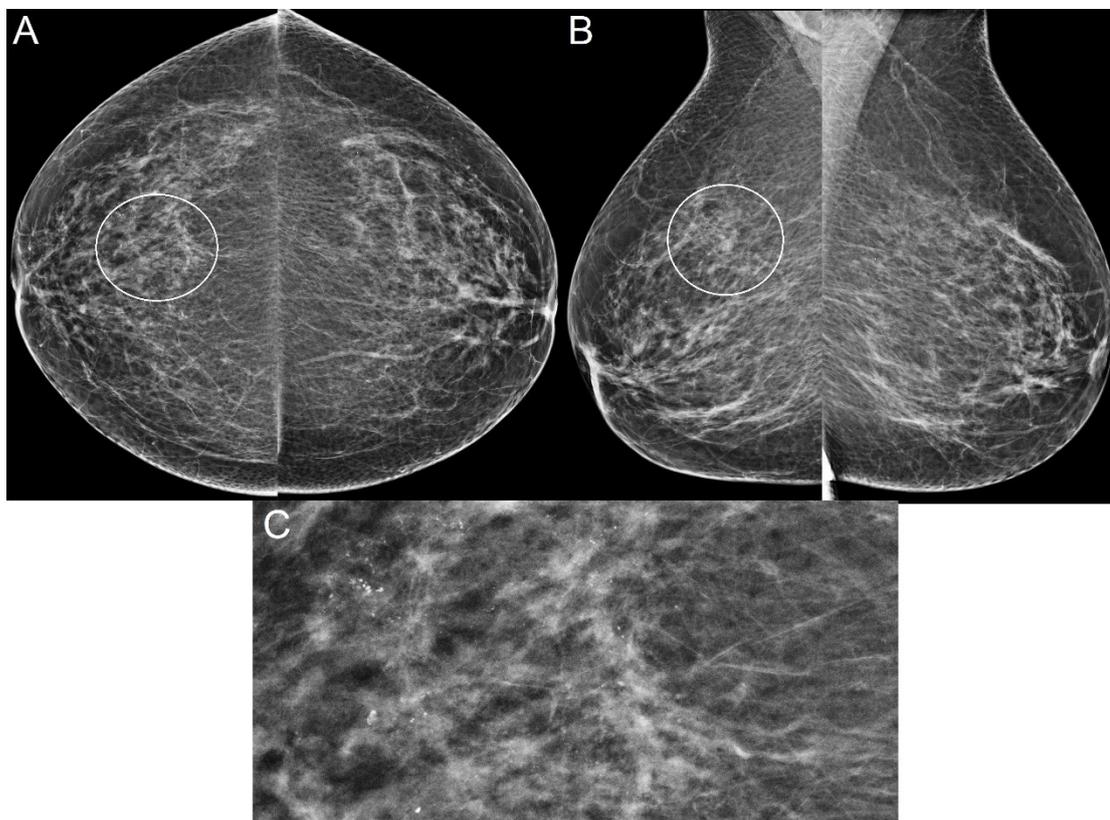


Рис. 3.4. Пацієтка Н.А. Приклад супутньої знахідки (локальної асиметрії) із підозрілими плеоморфних кальцинатів на рентгенівській мамографії. А і В – на рентгенівській мамографії у СС і МЛО проєкціях правої грудної залози, у верхньо-зовнішньому квадранті, візуалізується ділянка підозрілих згрупованих плеоморфних мікрокальцинатів на тлі локальної асиметрії (білі кола). С – збільшене зображення ділянки локальної асиметрії із підозрілими згрупованими плеоморфними мікрокальцинатами на RCC і RMLO проєкціях відповідно.

Після визначення наявності СЗ із Мк на ЦРМГ і ЦТГЗ пацієнткам додатково проводилося пУЗД. При можливості встановлення УЗ-кореляції проводилася ТГБ під ехографічним контролем. Із 56 пацієток із асоційованими знахідками із Мк, у 29 (22,48%) випадках була встановлена сонографічна кореляція із рентген-знахідками на ЦРМГ+ЦТГЗ, що становило майже половину випадків від всіх СЗ. У той же час із 73 пацієток, що мали Мк без СЗ на ЦРМГ і ЦТГЗ, УЗ-кореляцію вдалося встановити лише у 13 (10,07%) жінок. Із 29 пацієток, що мали знахідки асоційовані із Мк і мали сонографічні кореляцію, у 21 (16,28 %) був верифікований РГЗ. Для пацієток з УЗ-кореляції СЗ із Мк, кількість діагностованих РГЗ обмежилася 2 (1,55%) випадками.

Серед виявлених 56 СЗ із Мк найчастіше РГЗ траплявся серед ДА - 12 (9,3%) пацієток, і утворень – 10 (7,75%) пацієток. Найменша кількість верифікованих РГЗ була пов'язана із асиметрією – 3 (2,32%) пацієток (рис. 3.5.).

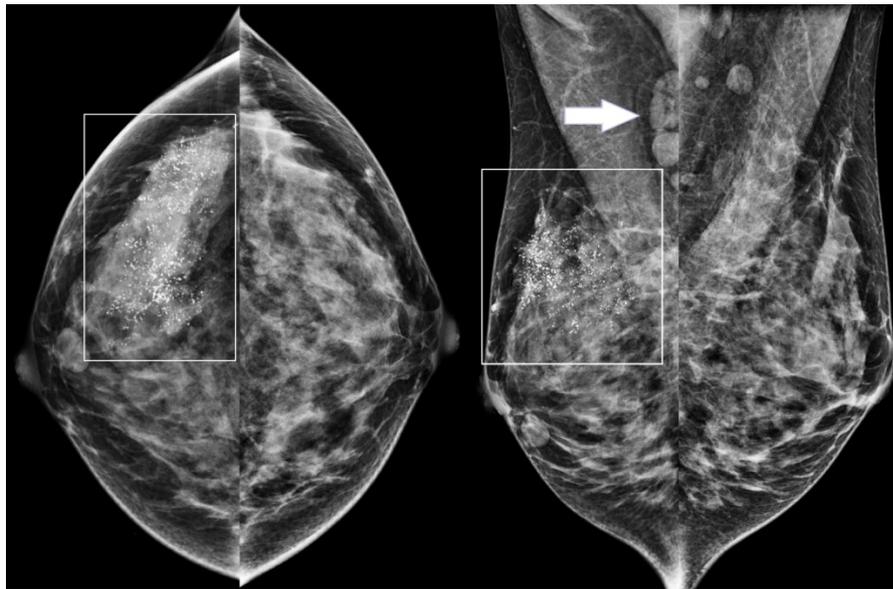
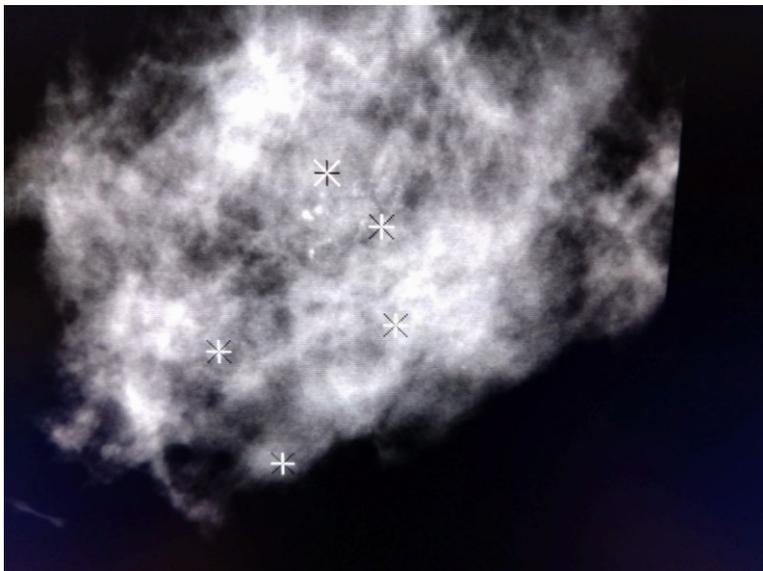


Рис. 3.5. Пацієтка Н.О. Приклад супутньої знахідки (локальної асиметрії) із підозрілими плеоморфних кальцинатів на рентгенівській мамографії. А і В – на рентгенівській мамографії у СС і MLO проекціях правої грудної залози, у верхньо-зовнішньому квадранті, візуалізується ділянка підозрілих плеоморфних мікрокальцинатів із сегментарним типом групування, на тлі локальної асиметрії (білі квадрати); додатково у RML0 проекції у правій аксиллярній ділянці

визначається група лімфатичних вузлів із потовщеним кортексом і збільшених у розмірі внаслідок вторинного ураження від раку грудної залози (біла стрілка).

Якщо брати до уваги лише 29 СЗ із Мк, що мали ехографічну кореляцію із рентгенологічними знахідками, то розподіл верифікованих РГЗ залишиться без суттєвих змін: ДА – 9 (6,97%) випадків, утворення – 8 (6,2%), асиметрії – 2 (1,55%), що вказує нам на те, що із 25 гістологічно верифікованих РГЗ у 19 (14, 72%) випадках знахідки асоційовані із Мк вже візуалізувалися під час УЗД. З великою ймовірністю це вказує вже на наявність інвазивного компонента, що й полегшує візуалізацію при УЗД і те що при визначенні СЗ, як ДА чи утворення підозрілу ділянку треба верифікувати якомога швидше.

У 27 (20,93%) пацієток із 56, що мали СЗ із Мк, не було можливості встановити ехографічну кореляцію зі знахідками на ЦРМГ і ЦТГЗ. У таких випадках була проведена стереотаксична товстоголкова біопсія, де орієнтиром були підозрілі Мк чи СЗ, в залежності, що краще візуалізувалося під час прицілювання і було



більш чітким орієнтиром (рис. 3.6).

Рис. 3.6. Пацієтка С.Л. Приклад зображення рентгенівської мамографії зі станції лікаря до мамографічної стереотаксичної системи. На зображенні визначається ділянка згрупованих підозрілих плеоморфних мікрокальцинатів, де у її межах встановлені мітки по яких рентгенолог і мамографічна система орієнтувалися під час забору гістологічного матеріалу.

У 6 (4,65%) випадках при відсутності УЗ-кореляції із СЗ зі Мк під час ТГБ із рентген-контролем гістологічні дані вказували на наявність РГЗ у ділянці інтересу.

### 3.3 Статистичний аналіз досліджень із мамографічними знахідками асоційованими із мікрокальцинатами

#### 3.3.1 Статистичний аналіз наявності супутніх знахідок і частоти виявленого раку грудної залози на тлі підозрілих мікрокальцинатів

При виявленні підозрілих знахідок на РМГ і ЦТГЗ пацієнткам додатково проводилося пУЗД з оцінкою можливості верифікації ділянки інтересу під ехографічним контролем чи із використанням СТГБ. Всі підозрілі знахідки, як Мк і СЗ (ДА, утворення, асиметрії) були описані та класифіковані згідно атласу ACR BI-RADS й оцінені категоріями від 3 до 5 (рис. 3.7).

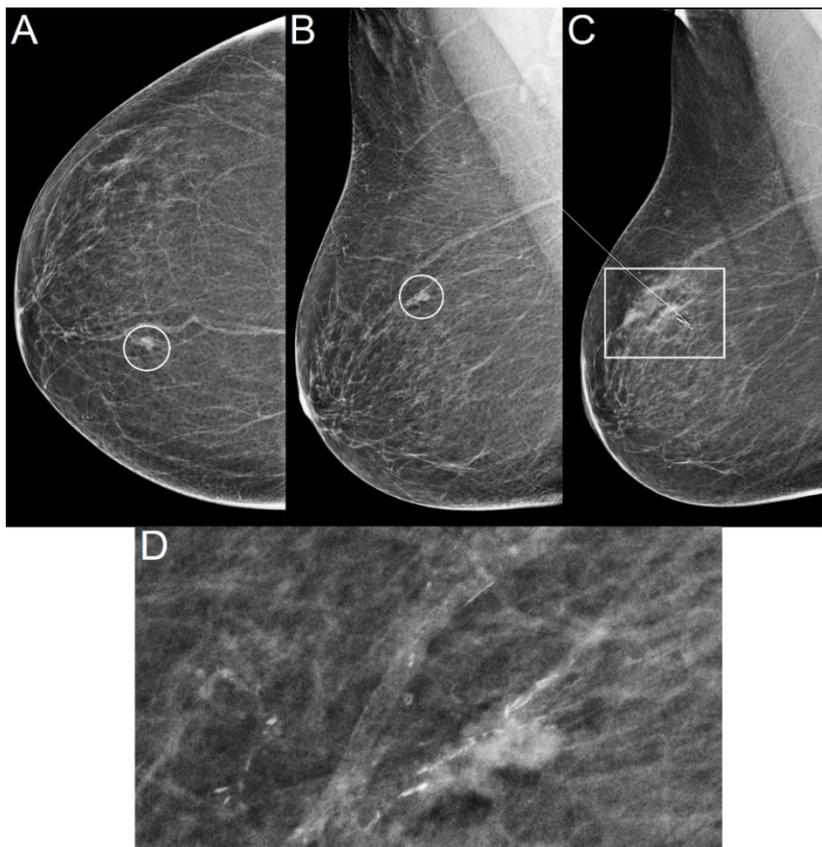


Рис. 3.7. Пацієнтка Н.І. Приклад супутньої знахідки (утворення) із підозрілими плеоморфними кальцинатами на рентгенівській мамографії. А і В – на рентгенівській мамографії у СС і MLO проекціях правої грудної залози, у верхньо-внутрішньому квадранті, візуалізується ділянка підозрілих лінійних

розгалужених мікрокальцинатів із регіональним типом групування, на тлі утворення овальної форми, з чіткими частково променистими контурами (білі кола). С – у RMLO зображена грудна залоза після проведеної розмітки із використанням дротового локалайзера; навколо кластеру підозрілих мікрокальцинатів і утворення

визначається ділянка ущільнення паренхіми, що відповідає гематомі після проведеної стереотаксичної товстоголкової біопсії (білий квадрат). D – збільшене зображення ділянки підозрілих лінійних розгалужених мікрокальцинатів на тлі утворення.

Наша гіпотеза полягала в оцінці частоти виявлення РГЗ в залежності від наявності СЗ на тлі підозрілих Мк у порівнянні із Мк без СЗ. Виявлено статистично значущу залежність між наявністю СЗ із Мк і виявленням РГЗ під час гістологічного дослідження ( $p < 0,05$ ) (таб. 3.1).

Таб. 3.1. Вплив супутніх знахідок із мікрокальцинатами на частоту виявлення раку грудної залози у пацієнток із підозрілими мікрокальцинатами.

| Злоякісна патологія<br>ГЗ* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies                      |                          |               |
|----------------------------|--|--------------------------|---------------|
|                            | Супутні знахідки**<br>так                                      | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| так                        | 25   | 11                       | 36            |
| Total %                    | 19,38%   | 8,53%                    | 27,91%        |
| ні                         | 31   | 62                       | 93            |
| Total %                    | 24,03%   | 48,06%                   | 72,09%        |
| Totals                     | 56   | 73                       | 129           |
| Total %                    | 43,41%   | 56,59%                   | 100,00%       |
| Злоякісна патологія<br>ГЗ* | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies                      |                          |               |
|                            | Супутні знахідки**<br>так                                      | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Так                        | 15,62791   | 20,37209                 | 36,0000       |
| Ні                         | 40,37209   | 52,62791                 | 93,0000       |
| Totals                     | 56,00000   | 73,00000                 | 129,0000      |
| Злоякісна патологія<br>ГЗ* | Statistics: Злоякісна патологія ГЗ*(2) x Супутні знахідки**(2) |                          |               |
|                            | Chi-square   | df                       | p             |
| Pearson Chi-square         | 13,77672   | df = 1                   | p = 0,00021   |
| M-L Chi-square             | 13,87762   | df = 1                   | p = 0,00020   |
| Yates Chi-square           | 12,34596   | df = 1                   | p = 0,00044   |
| Fisher exact, one-tailed   |  |                          | p = 0,00021   |
| two-tailed                 |  |                          | p = 0,00031   |

Згідно таб. 3.1 відзначається статистично значуще збільшення частоти появи супутніх знахідок на тлі підозрілих Мк у порівнянні із очікуваними показниками.

### 3.3.2 Статистичний аналіз залежності віку пацієнок і менопаузального статусу на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів

Таб 3.2. Розподіл пацієнок згідно віку із супутніми знахідками (0) і пацієнок без супутніх знахідок (1) на тлі підозрілих мікрокальцинатів.

|        |  |                |          |          |                |               |                |                   |
|--------|--|----------------|----------|----------|----------------|---------------|----------------|-------------------|
| змінна | Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction)<br>змінна Супутні знахідки**<br>Оцінені тести є значущими при $p < 0,05000$ |                |          |          |                |               |                |                   |
|        | Rank Sum<br>так  | Rank Sum<br>ні | U        | Z        | p-<br>значення | Z<br>adjusted | p-<br>значення | Valid<br>N<br>так |
| Вік    | 3722,000   | 4663,000       | 1962,000 | 0,387276 | 0,698552       | 0,387753      | 0,698199       | 56                |

|        |  |                     |
|--------|--|---------------------|
| змінна | Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction)<br>змінна Супутні знахідки**<br>Оцінені тести є значущими при $p < 0,05000$ |                     |
|        | Valid N<br>ні  | 2*1sided<br>exact p |
| Вік    | 73   | 0,699529            |

Згідно таб 3.2 не визначається статистично значущого впливу фактору віку в нашій вибірці.

У дослідженні ми визначали чи є вплив менопаузального статусу на наявність СЗ із Мк. Жінки були поділені на дві основні категорії в залежності від менопаузального статусу: молодше 50 років – пременопаузальний вік, більше 50 років – постменопаузальний вік. Не було виявлено статистично значущої різниці для жінок різного менопаузального статусу та частотою виявлення СЗ із Мк ( $p > 0,05$ ) (таб 3.3).

Таб. 3.3. Вплив менопаузального статусу на частоту появи супутніх знахідок у пацієнок із підозрілими мікрокальцинатами.

| Менопаузальний статус* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies |                          |            |
|------------------------|---|--------------------------|------------|
|                        | Супутні знахідки**<br>так                 | Супутні знахідки**<br>ні | Row Totals |
| <50 років              | 35  | 50                       | 85         |
| Total %                | 27,13%                                    | 38,76%                   | 27,91%     |
| <50 років              | 21  | 23                       | 44         |

|                                 |  |                              |                   |
|---------------------------------|--|------------------------------|-------------------|
| <b>Total %</b>                  | 16,28%   | 17,83%                       | 72,09%            |
| <b>Totals</b>                   | 56   | 73                           | 129               |
| <b>Total %</b>                  | 43,41%   | 56,59%                       | 100,00%           |
| <b>Менопаузальний статус*</b>   | <b>2-Way Summary Table: Expected Frequencies</b>                     |                              |                   |
|                                 | <b>Супутні знахідки** так</b>  | <b>Супутні знахідки** ні</b> | <b>Row Totals</b> |
| <b>&lt;50 років</b>             | 36,89922   | 48,10078                     | 85,0000           |
| <b>&gt;50 років</b>             | 19,10078   | 24,89922                     | 44,0000           |
| <b>Totals</b>                   | 56,00000   | 73,00000                     | 129,0000          |
| <b>Менопаузальний статус*</b>   | <b>Statistics: Менопаузальний статус*(2) x Супутні знахідки**(2)</b> |                              |                   |
|                                 | <b>Chi-square</b>  | <b>df</b>                    | <b>p</b>          |
| <b>Pearson Chi-square</b>       | 0,5064533  | df = 1                       | p = 0,47668       |
| <b>M-L Chi-square</b>           | 0,5050724  | df = 1                       | p = 0,47728       |
| <b>Yates Chi-square</b>         | 0,2748917  | df = 1                       | p = 0,60007       |
| <b>Fisher exact, one-tailed</b> |  |                              | p = 0,29950       |
| <b>two-tailed</b>               |  |                              | p = 0,57452       |
| <b>McNemar Chi-square (A/D)</b> | 2,086207   | df = 1                       | p = 0,14863       |
| <b>(B/C)</b>                    | 11,04225   | df = 1                       | p = 0,00089       |

Згідно таблиці 3.3 не спостерігається статистично значущого впливу менопаузального статусу жінок на появу СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається у нашій вибірці відповідає очікуваній.

Провели аналіз впливу віку згідно до класифікації ВООЗ (2025р.) на наявність РГЗ у кожній з вікових груп. У вікових категоріях старечого й похилого віку була незначна кількість представниць, тому ми їх об'єднали у одну єдину групу, аби дані були якомога більш наближені до статистично значущих. Був виявлений статистично значущий вплив вікових груп на частоту появи СЗ із Мк ( $p < 0,05$ ).

Зафіксована статистично значуща відмінність частоти появи СЗ із Мк у віковій групі старечого й похилого віку, де частота 12 (9,3%) є статистично значущою у порівнянні зі іншими віковими категоріями ( $p=0,017$ ) (таб 3.4).

Таб. 3.4. Вплив віку згідно класифікації ВООЗ (2025 р.) на частоту появи супутніх знахідок у пацієнок із підозрілими мікрокальцинатами.

| <b>Вікова категорія*</b> | <b>2-Way Summary Table: Observed Frequencies</b> |
|--------------------------|--|
|--------------------------|--|

|                        | Супутні знахідки**<br>так                                       | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
|------------------------|---|--------------------------|---------------|
| Молодий вік            | 23  | 26                       | 49            |
| Total %                | 17,83%  | 20,16%                   | 37,98%        |
| Середній вік           | 21  | 42                       | 63            |
| Total %                | 16,28%  | 32,56%                   | 48,84%        |
| Похилий і старечий вік | 12  | 5                        | 17            |
| Total %                | 9,30%   | 3,88%                    | 13,18%        |
| Totals                 | 56  | 73                       | 129           |
| Total %                | 43,41%  | 56,59%                   | 100,00%       |
| Вікова категорія*      | <b>2-Way Summary Table: Expected Frequencies</b>                |                          |               |
|                        | Супутні знахідки**<br>так                                       | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Молодий вік            | 21,27132  | 27,72868                 | 49,0000       |
| Середній вік           | 27,34884  | 35,65116                 | 63,0000       |
| Похилий і старечий вік | 7,37984   | 9,62016                  | 17,0000       |
| Totals                 | 56,00000  | 73,00000                 | 129,0000      |
| Вікова категорія*      | <b>Statistics: Вікова категорія*(3) x Супутні знахідки**(2)</b> |                          |               |
|                        | Chi-square  | df                       | p             |
| Pearson Chi-square     | 7,964025  | df = 2                   | p = 0,01865   |
| M-L Chi-square         | 8,042597  | df = 2                   | p = 0,01793   |

Відповідно таб. 3.4 спостерігається статистично значущий вплив віку жінок на появу СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається у жінок похилого і старечого віку перевищує очікувану частоту.

Згідно отриманих результатів можна стверджувати, що менопаузальний вік не відіграє ролі у частоті появи СЗ на тлі Мк ( $p > 0,05$ ), але у вікових групах за класифікацією ВООЗ (2025 р.) був виявлений статистично значущий вплив на появу знахідок асоційованих із Мк у групі жінок похилого й старечого віку ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє стверджувати нам, що похилий і старечий вік підвищує ризик появи СЗ асоційованих із Мк.

### 3.3.3 Статистичний аналіз впливу морфологічного типу кальцінатів на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцінатів

Під час опису РМГ і ЦТГЗ важливими фактором в оцінці Мк є визначення морфологічної характеристики Мк. Згідно атласу ACR BI-RADS встановлено п'ять морфологічних типів кальцинатів, які можуть викликати підозру щодо можливого виявлення РГЗ – крапчасті, аморфні, плеоморфні, грубі гетерогенні та лінійні. Кожна з цих категорій має відмінні ризики виявлення РГЗ, де точкові кальцинати мають найменший PPV (менше 15%), а лінійні найбільший – 70%. У нашому дослідженні був представлений лише один випадок із лінійними кальцинами і жодного випадку із грубими гетерогенними, що могло бути зумовленою їх рідкісним поширенням у загальному.

Після проведених розрахунків наша гіпотеза про можливий вплив морфологічних характеристик Мк не підтвердилася, адже не було виявлено статистичної значущої різниці для жодного з морфологічних типів Мк у частоті появи СЗ ( $p > 0,05$ ) (таб. 3.5).

Таб. 3.5. Вплив морфологічного типу мікрокальцинатів на частоту появи супутніх знахідок у пацієток із підозрілими мікрокальцинатами

| Морфологія кальцинатів* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies |                       |            |
|-------------------------|---|-----------------------|------------|
|                         | Супутні знахідки** так                    | Супутні знахідки** ні | Row Totals |
| Плеоморфні              | 38  | 52                    | 90         |
| Total %                 | 29,46%                                    | 40,31%                | 69,77%     |
| Точкові                 | 12  | 11                    | 23         |
| Total %                 | 9,30%                                     | 8,53%                 | 17,83%     |
| Аморфні                 | 5   | 10                    | 15         |
| Total %                 | 3,88%                                     | 7,75%                 | 11,63%     |
| Лінійні                 | 1   | 0                     | 1          |
| Total %                 | 0,78%                                     | 0,00%                 | 0,78%      |
| Totals                  | 56  | 73                    | 129        |
| Total %                 | 43,41%                                    | 56,59%                | 100,00%    |
| Морфологія кальцинатів* | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies |                       |            |
|                         | Супутні знахідки** так                    | Супутні знахідки** ні | Row Totals |
| Плеоморфні              | 39,06977                                  | 50,93023              | 90,0000    |
| Точкові                 | 9,98450                                   | 13,01550              | 23,0000    |
| Аморфні                 | 6,51163                                   | 8,48837               | 15,0000    |

|                         |   |           |             |
|-------------------------|---|-----------|-------------|
| Лінійні                 | 0,43411   | 0,56589   | 1,0000      |
| Totals                  | 56,00000  | 73,00000  | 129,0000    |
| Морфологія кальцинатів* | <b>Statistics: Морфологія кальцинатів*(4) x Супутні знахідки**(2)</b> |           |             |
|                         | <b>Chi-square</b>   | <b>df</b> | <b>p</b>    |
| Pearson Chi-square      | 2,694406  | df = 3    | p = 0,44118 |
| M-L Chi-square          | 3,068583  | df = 3    | p = 0,38117 |

Відповідно таб. 3.5 не спостерігається статистично значущого впливу морфологічних типів Мк на появу СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається для всіх морфологічних типів Мк не перевищує очікувану частоту.

### **3.3.4 Статистичний аналіз впливу розміру ділянки кальцинатів на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів**

Важливою складовою оцінки підозрілих Мк є визначення розміру ділянки інтересу і кількості Мк на ній. Приміром, для визначення того чи можна вважати ділянки з кальцинатами підозрілими і чи взагалі можна її вважати групою кальцинатів, нам потрібно, щоб на ділянці розміром 1 см<sup>2</sup> було 5 і більше кальцинатів або ж 10 і більше кальцинатів на ділянці розміром до 2 см<sup>2</sup> [4]. Так правильне визначення розміру сприяє обранню хірургічної тактики і об'єму оперативного втручання (рис. 3.8). У нашому дослідженні ми обрали звичні дві характеристики розміру, що використовуються у більшості досліджень пов'язаних із розміром ділянок Мк – більше 15 мм і менше 15 мм.

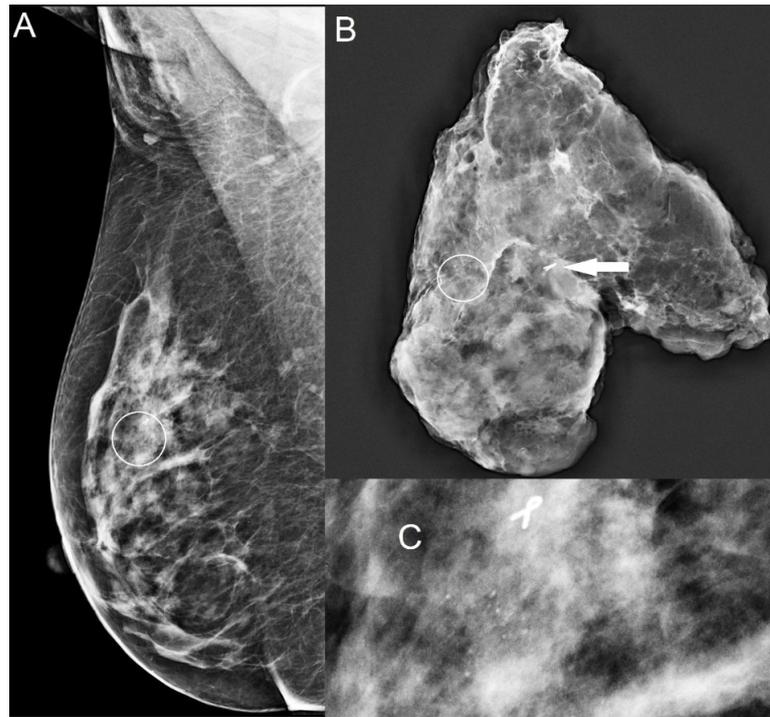


Рис. 3.8. Пацієнтка А.П. Післяопераційний рентген-контроль видаленої тканини правої грудної залози після проведеної неoad'ювантної хіміотерапії. А – на рентгенівських мамограмах у MLO проекції правої грудної залози визначається ділянка підозрілих згрупованих плеоморфних мікрокальцинатів; поряд із ділянкою мікрокальцинатів візуалізується рентген-контрастна мітка, що була встановлена у пухлину перед початком НАХТ (біле коло). В – рентгенівський знімок видаленого післяопераційного матеріалу, що вміщує у собі ділянку підозрілих плеоморфних мікрокальцинатів (біле коло) і рентген-контрасту мітку (біла стрілка). С – збільшене зображення мітки поряд із ділянкою згрупованих підозрілих плеоморфних мікрокальцинатів.

Згідно наших підрахунків був виявлений статистично значущий вплив розміру ділянки Мк на частоту появи супутніх знахідок ( $p < 0,5$ ). При розмірі ділянки Мк більше 15 мм зростає частота виявлення знахідок асоційованих із Мк, в той час, як при розмірі менше 15 мм ця частота значно менша (таб. 3.6).

Таб. 3.6. Вплив розміру ділянки з мікрокальцинатами на частоту появи супутніх знахідок у пацієток із підозрілими мікрокальцинатами

| Розмір ділянки з Мк* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies |                    |     |
|----------------------|---|--------------------|-----|
|                      | Супутні знахідки**                        | Супутні знахідки** | Row |
|                      |   |                    |     |

|                      | так  | ні                       | Totals        |
|----------------------|--|--------------------------|---------------|
| >15 мм               | 38   | 30                       | 68            |
| Total %              | 29,46%   | 23,26%                   | 52,71%        |
| <15 мм               | 18   | 43                       | 61            |
| Total %              | 13,95%   | 33,33%                   | 47,29%        |
| Totals               | 56   | 73                       | 129           |
| Total %              | 43,41%   | 56,59%                   | 100,00%       |
| Розмір ділянки з Мк* | <b>2-Way Summary Table: Expected Frequencies</b>                   |                          |               |
|                      | Супутні знахідки**<br>так  | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| >15 мм               | 29,51938   | 38,48062                 | 85,0000       |
| <15 мм               | 26,48062   | 34,51938                 | 44,0000       |
| Totals               | 56,00000   | 73,00000                 | 129,0000      |
| Розмір ділянки з Мк* | <b>Statistics: Розмір ділянки з Мк*(2) x Супутні знахідки**(2)</b> |                          |               |
|                      | Chi-square   | df                       | p             |
| Pearson Chi-square   | 9,104890   | df = 1                   | p = 0,00255   |
| M-L Chi-square       | 9,250458   | df = 1                   | p = 0,00235   |
| Yates Chi-square     | 8,062928   | df = 1                   | p = 0,00452   |

Відповідно таб. 3.6 спостерігається статистично значущий вплив розміру ділянки з підозрілими Мк на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається при розмірі ділянки >15 мм перевищує очікувану частоту.

### 3.3.5 Статистичний аналіз впливу типу групування кальцинатів на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів

При виявленні підозрілих Мк на РМГ і ЦТГЗ ми визначали тип їхнього поширення у паренхімі ГЗ. Атлас ACR BI-RADS виокремлює п'ять типів групування Мк – згруповані, сегментарні, регіональні, лінійні та дифузні, кожен з яких має різні ризики виявлення РГЗ, з урахуванням типу підозрілих Мк, що візуалізуються. У нашому дослідженні відсутній дифузний тип розташування Мк, бо для даного типу розташування не було виявлено жодного випадку у нашій клінічній базі, коли б мали виникнути питання щодо підозрілості Мк. У загальній популяції дифузний тип поширення майже завжди представлений доброякісними кальцинатами.

Встановлено, що тип поширення Мк не відіграє статистично значущої ролі на частоту появи СЗ у пацієток із підозрілими Мк ( $p > 0,05$ ), що вказує на рівноцінну ймовірність виникнення СЗ на тлі Мк, при згрупованому, сегментарному, регіональному типах розташування (таб. 3.7).

Таб. 3.7. Вплив типу розташування мікрокальцинатів на частоту появи супутніх знахідок у пацієток із підозрілими мікрокальцинатами

| Тип поширення кальцинатів* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies                         |                       |             |
|----------------------------|---|-----------------------|-------------|
|                            | Супутні знахідки** так  | Супутні знахідки** ні | Row Totals  |
| Згруповані                 | 39  | 49                    | 88          |
| Total %                    | 30,23%  | 37,98%                | 68,22%      |
| Сегментарний               | 13  | 13                    | 26          |
| Total %                    | 10,08%  | 10,08%                | 20,16%      |
| Регіональний               | 4   | 9                     | 13          |
| Total %                    | 3,10%   | 6,98%                 | 10,08%      |
| Лінійний                   | 0   | 2                     | 2           |
| Total %                    | 0,00%   | 1,55%                 | 1,55%       |
| Totals                     | 56  | 73                    | 129         |
| Total %                    | 43,41%  | 56,59%                | 100,00%     |
| Тип поширення кальцинатів* | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies                         |                       |             |
|                            | Супутні знахідки** так  | Супутні знахідки** ні | Row Totals  |
| Згруповані                 | 38,20155  | 49,79845              | 88,0000     |
| Сегментарний               | 11,28682  | 14,71318              | 26,0000     |
| Регіональний               | 5,64341   | 7,35659               | 13,0000     |
| Лінійний                   | 0,86822   | 1,13178               | 2,0000      |
| Totals                     | 56,00000  | 73,00000              | 129,0000    |
| Тип поширення кальцинатів* | Statistics: Тип поширення кальцинатів*(4) x Супутні знахідки**(2) |                       |             |
|                            | Chi-square  | df                    | p           |
| Pearson Chi-square         | 2,868955  | df = 3                | p = 0,41227 |
| M-L Chi-square             | 3,638111  | df = 3                | p = 0,30329 |

Відповідно таб. 3.7 не спостерігається статистично значущого впливу типу розташування підозрілих Мк у паренхімі ГЗ на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається для всіх типів розташування Мк не перевищує очікувану частоту.

### 3.3.6 Статистичний аналіз впливу локалізації у грудній залозі та сторони грудних залоз на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів

При описі РМГ, ЦТГЗ й УЗД завжди вказуємо локалізацію утворення у ГЗ. Окрім звичної схеми із умовним циферблатом для ГЗ і вимірювання відстані від соска до утворення, застосовується розподіл на чотири квадранти – верхньо-зовнішній, верхньо-внутрішній, нижньо-зовнішній і нижньо-внутрішній (рис. 3.9).

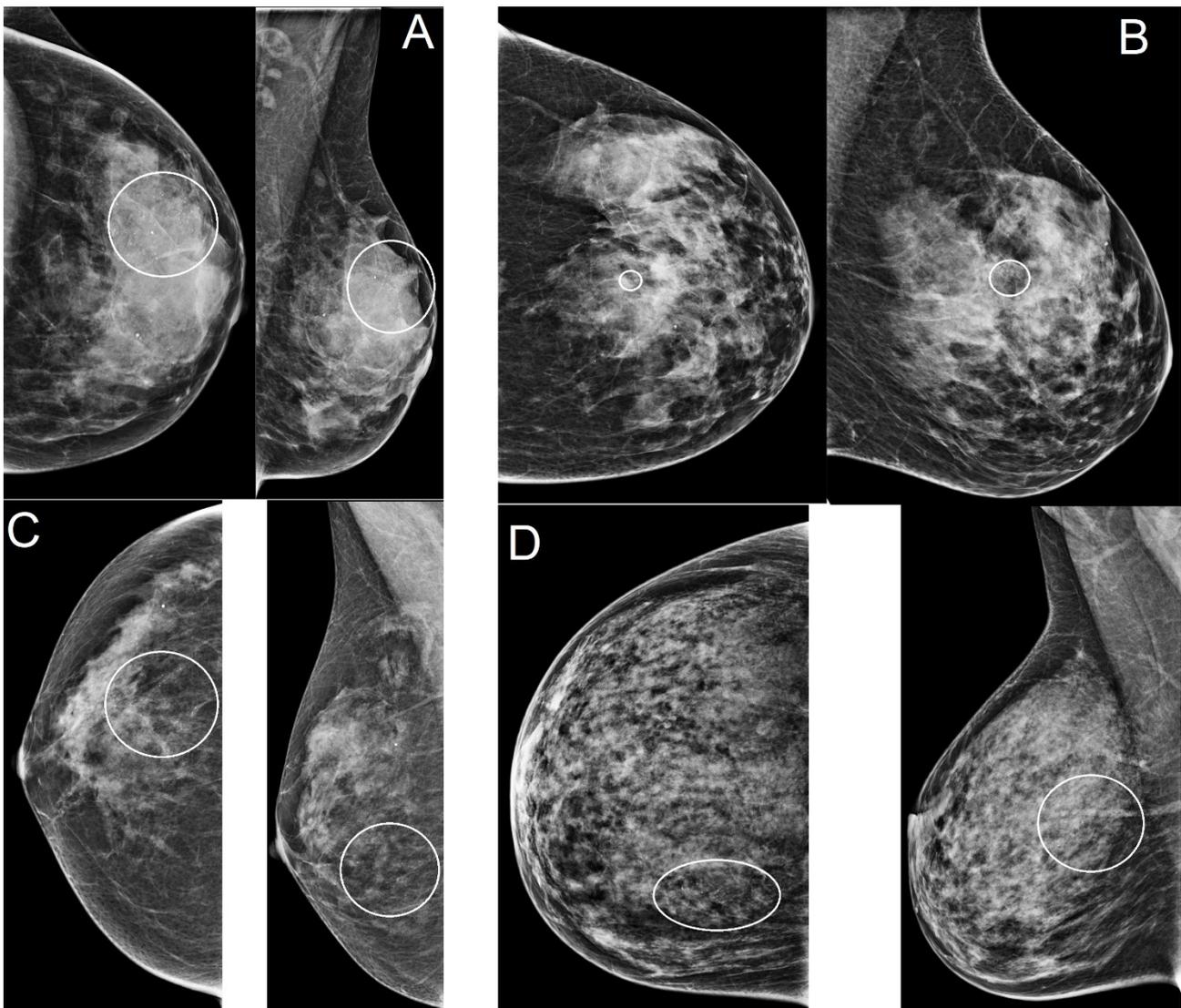


Рис. 3.9. Приклади локалізації підозрілих мікрокальцинатів у всіх чотирьох квадрантах грудної залози. А – на рентгенівських мамограмах лівої грудної залози у верхньо-зовнішньому квадранті визначається ділянка згрупованих плеоморфних кальцинатів (білі кола); В - на рентгенівських мамограмах лівої грудної залози у верхньо-внутрішньому квадранті визначається ділянка згрупованих плеоморфних

кальцинатів (білі кола); С - на рентгенівських мамограмах правої грудної залози у нижньо-зовнішньому квадранті візуалізується ділянка сегментарно розташованих плеоморфних кальцинатів (білі кола); D - на рентгенівських мамограмах правої грудної залози у нижньо-внутрішньому квадранті визначається ділянка лінійного згрупування плеоморфних кальцинатів (білі кола).

Була виявлена статистично значуща різниця для верхньо-зовнішнього квадранта, де зростає частота виявлених знахідок асоційованих із Мк ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із Мк без СЗ. Враховуючи попередні обрахунки в розділі 3.3.1, що наявність із Мк СЗ підвищує частоту виявлення РГЗ, можна з великою ймовірністю припустити, що ці дані корелюють із загальним твердженням, що онкологічна патологія частіше розвивається у верхньо-зовнішньому квадранті (таб 3.8).

Таб. 3.8. Вплив локалізації мікрокальцинатів на частоту появи супутніх знахідок у пацієнок із підозрілими мікрокальцинатами

| Локалізація<br>(квадрант) у грудній<br>залозі* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies  |                          |               |
|--|--|--------------------------|---------------|
|  | Супутні знахідки**<br>так  | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| верхньо-зовнішній                              | 46   | 39                       | 85            |
| Total %  | 35,66%   | 30,23%                   | 65,89%        |
| верхньо-внутрішній                             | 5  | 16                       | 21            |
| Total %  | 3,88%  | 12,40%                   | 16,28%        |
| нижньо-зовнішній                               | 3  | 11                       | 14            |
| Total %  | 2,33%  | 8,53%                    | 10,85%        |
| нижньо-внутрішній                              | 2  | 7                        | 9             |
| Total %  | 1,55%  | 5,43%                    | 6,98%         |
| Totals   | 56   | 73                       | 129           |
| Total %  | 43,41%   | 56,59%                   | 100,00%       |
| Локалізація<br>(квадрант) у грудній<br>залозі* | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies  |                          |               |
|  | Супутні знахідки**<br>так  | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| верхньо-зовнішній                              | 36,89922   | 48,10078                 | 85,0000       |
| верхньо-внутрішній                             | 9,11628  | 11,88372                 | 21,0000       |
| нижньо-зовнішній                               | 6,07752  | 7,92248                  | 14,0000       |
| нижньо-внутрішній                              | 3,90698  | 5,09302                  | 9,0000        |
| Totals   | 56,00000   | 73,00000                 | 129,0000      |
| Локалізація<br>(квадрант) у грудній<br>залозі* | Statistics: Локалізація (квадрант) у грудній залозі*(4) x Супутні<br>знахідки**(2) |                          |               |
|  | Chi-square   | df                       | p             |
| Pearson Chi-square                             | 11,64959   | df = 3                   | p = 0,00869   |
| M-L Chi-square                                 | 12,19156   | df = 3                   | p = 0,00675   |

Відповідно таб. 3.8 спостерігається статистично значущий вплив локалізації у ГЗ для підозрілих Мк на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається у верхньо-зовнішньому квадранті перевищує очікувану частоту.

У той же час, коли ми говоримо про вплив сторони ГЗ на частоту появи СЗ із Мк, то статистично значущої різниці не було виявлено ( $p > 0,05$ ), що вказує на те, що в обох ГЗ знахідки асоційовані із Мк виникають з однаковою частотою (таб. 3.9).

Таб. 3.9. Вплив сторони грудних залоз на частоту появи супутніх знахідок у пацієнток із підозрілими мікрокальцинатами

| Сторона грудної залози*  | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies                      |                       |             |
|--------------------------|--|-----------------------|-------------|
|                          | Супутні знахідки** так   | Супутні знахідки** ні | Row Totals  |
| Права                    | 30   | 33                    | 63          |
| Total %                  | 23,26%   | 25,58%                | 48,84%      |
| Ліва                     | 26   | 40                    | 66          |
| Total %                  | 20,15%   | 31,01%                | 51,16%      |
| Totals                   | 56   | 73                    | 129         |
| Total %                  | 43,41%   | 56,59%                | 100,00%     |
| Сторона грудної залози*  | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies                      |                       |             |
|                          | Супутні знахідки** так   | Супутні знахідки** ні | Row Totals  |
| Права                    | 27,34884   | 35,65116              | 63,0000     |
| Ліва                     | 28,65116   | 37,34884              | 66,0000     |
| Totals                   | 56,00000   | 73,00000              | 129,0000    |
| Сторона грудної залози*  | Statistics: Сторона грудної залози (2) x Супутні знахідки**(2) |                       |             |
|                          | Chi-square   | df                    | p           |
| Pearson Chi-square       | 0,8876598  | df = 1                | p = 0,34611 |
| M-L Chi-square           | 0,8884494  | df = 1                | p = 0,34590 |
| Yates Chi-square         | 0,5844136  | df = 1                | p = 0,44459 |
| Fisher exact, one-tailed |  |                       | p = 0,22235 |
| two-tailed               |  |                       | p = 0,37802 |

Відповідно таб. 3.9 не спостерігається статистично значущого впливу сторони ГЗ на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається для обох сторін ГЗ не перевищує очікувану частоту.

### 3.3.7 Статистичний аналіз впливу щільності паренхіми грудної залози на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів

Відповідно рекомендацій атласу BI-RADS у протоколі заключення РМГ і ЦТГЗ потрібно вказувати щільність паренхіми ГЗ, яка класифікується на чотири категорії в залежності від кількості й розподілу фіброгландулярного компоненту ГЗ: а – майже повністю жирова, де фіброгландулярний компонент складає менше 25% об'єму паренхіми ГЗ; b – розсіяні ділянки фіброгландулярної щільності, де фіброгландулярний компонент складає 25-50% об'єму паренхіми ГЗ; с – неоднорідно щільна, де фіброгландулярний компонент складає 50-75% об'єму паренхіми ГЗ; d – екстремально щільна, де фіброгландулярний компонент складає більше 75% об'єму паренхіми ГЗ. У нашій вибірці були представлені всі категорії щільності паренхіми ГЗ, але для спрощення статистичного обрахунки вони були розділені на дві більші групи: нещільна – включає у себе категорію а і b (майже повністю жирова і з розсіяними ділянками фіброгландулярної щільності), щільна – категорії с і d (неоднорідно щільна і екстремально щільна) (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Приклади чотирьох типів щільності паренхіми грудної залози. А – майже повністю жирова структура (а); на рентгенівській мамограмі у LMLO проекції у нижньо-внутрішньому квадранті визначається ділянка згрупованих плеоморфних мікрокальцинатів (біле коло); В – розсіяні ділянки фіброгландулярної

щільності (b); на рентгенівській мамограмі у LMLO проекції у верхньо-внутрішньому квадранті визначається ділянка з одиничними доброякісними точковими кальцинатами (біле коло); С – неоднорідно щільна паренхіма (с); на рентгенівській мамограмі у LMLO проекції у верхньо-зовнішньому квадранті визначається ділянка згрупованих плеоморфних кальцинатів (біле коло); D – екстремально щільна паренхіма (а); на рентгенівській мамограмі у LMLO проекції у нижньо-внутрішньому квадранті визначається ділянка згрупованих аморфних кальцинатів (біле коло).

Згідно нашого дослідження не виявлено статистично значущої даних між щільністю ГЗ і наявністю знахідок асоційованих із Мк ( $p > 0,05$ ), відповідно відсутня кореляція між щільністю ГЗ і СЗ із Мк (таб. 3.10).

Таб. 3.10. Вплив щільності паренхіми грудних залоз на частоту появи супутніх знахідок у пацієнок із підозрілими мікрокальцинатами

| Паренхіма ГЗ *           | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies            |                          |               |
|--------------------------|--|--------------------------|---------------|
|                          | Супутні знахідки**<br>так                            | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Щільна                   | 35   | 57                       | 92            |
| Total %                  | 27,13%   | 44,19%                   | 71,32%        |
| Нещільна                 | 21   | 16                       | 37            |
| Total %                  | 16,28%   | 12,40%                   | 28,68%        |
| Totals                   | 56   | 73                       | 129           |
| Total %                  | 43,41%   | 56,59%                   | 100,00%       |
| Паренхіма ГЗ *           | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies            |                          |               |
|                          | Супутні знахідки**<br>так                            | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Щільна                   | 39,93798   | 52,06202                 | 92,0000       |
| Нещільна                 | 16,06202   | 20,93798                 | 37,0000       |
| Totals                   | 56,00000   | 73,00000                 | 129,0000      |
| Паренхіма ГЗ *           | Statistics: Паренхіма ГЗ*(2) x Супутні знахідки**(2) |                          |               |
|                          | Chi-square   | df                       | p             |
| Pearson Chi-square       | 3,761561   | df = 1                   | p = 0,05244   |
| M-L Chi-square           | 3,743099   | df = 1                   | p = 0,05303   |
| Yates Chi-square         | 3,038367   | df = 1                   | p = 0,08132   |
| Fisher exact, one-tailed |  |                          | p = 0,04093   |

|                   |  |  |               |
|-------------------|--|--|---------------|
| <b>two-tailed</b> |  |  | $p = 0,07644$ |
|-------------------|--|--|---------------|

Відповідно таб. 3.10 не спостерігається статистично значущий вплив щільності паренхіми ГЗ на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається при щільній і нещільній паренхімі не перевищує очікувану частоту.

### 3.3.8 Статистичний аналіз впливу наявності скарг й обтяженого спадкового анамнезу скарг на наявність супутніх знахідок на тлі підозрілих мікрокальцинатів

В Україні лише у чверті пацієток виявляють РГЗ на РМГ і УЗД на профоглядах, решта пацієток звертається вже з наявністю скарг. Ми поставили за мету оцінити чи є залежність між наявністю скарг у пацієток і знахідками, що асоційовані із Мк. Згідно наших результатів у пацієток із наявними скаргами на ГЗ, частіше були виявлені СЗ на тлі Мк, що було статистично значущою різницею ( $p < 0,05$ ). З великою ймовірністю це можна пов'язати з вже присутньою інвазією пухлини в оточуючі тканини, адже 16 із 18 пацієток, що мали РГЗ згідно даних ПГД, звернулися зі скаргами (таб. 3.11).

Таб. 3.11. Вплив наявності скарг на грудну залозу на частоту появи супутніх знахідок у пацієток із підозрілими мікрокальцинатами

| Скарги* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies |                          |               |
|---------|---|--------------------------|---------------|
|         | Супутні знахідки**<br>так                 | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Так     | 27  | 17                       | 44            |
| Total % | 20,93%                                    | 13,18%                   | 34,11%        |
| Ні      | 29  | 56                       | 85            |
| Total % | 22,48%                                    | 43,41%                   | 65,89%        |
| Totals  | 56  | 73                       | 129           |
| Total % | 43,41%                                    | 56,59%                   | 100,00%       |
| Скарги* | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies |                          |               |
|         | Супутні знахідки**<br>так                 | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Так     | 19,10078                                  | 24,89922                 | 44,0000       |
| Ні      | 36,89922                                  | 48,10078                 | 85,0000       |
| Totals  | 56,00000                                  | 73,00000                 | 129,0000      |

| Скарги*                  | Statistics: Скарги*(2) x Супутні знахідки**(2) |        |             |
|--------------------------|--|--------|-------------|
|                          | Chi-square                                     | df     | p           |
| Pearson Chi-square       | 8,761039                                       | df = 1 | p = 0,00308 |
| M-L Chi-square           | 8,772723                                       | df = 1 | p = 0,00306 |
| Yates Chi-square         | 7,687039                                       | df = 1 | p = 0,00556 |
| Fisher exact, one-tailed |  |        | p = 0,00278 |
| two-tailed               |  |        | p = 0,00471 |

Відповідно таб. 3.11 спостерігається статистично значущий вплив наявності скарг у пацієток на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається у жінок зі скаргами перевищує очікувану частоту.

Дані щодо обтяженого спадкового анамнезу важливі в контексті прийняття рішень щодо виявлених підозрілих знахідок чи планування позитивного алгоритму скринінгу РГЗ у пацієток у групі ризику. У нашому дослідженні пацієтками із обтяженим спадковим анамнезом вважали тих хто мав онкологічне захворювання ГЗ чи яєчників у матері, сестер, бабусі й тіток по материнській лінії.

Згідно статистичного аналізу даних пацієток не було виявлено статистично значущого взаємозв'язку між спадковістю і частотою появи СЗ із Мк ( $p > 0,05$ ), тому можна стверджувати про відсутність кореляції між спадковістю і знахідками асоційованими із Мк (таб. 3.12.).

Таб. 3.12. Вплив обтяженого спадкового анамнезу на частоту появи супутніх знахідок у пацієток із підозрілими мікрокальцинатами

| Спадковість* | 2-Way Summary Table: Observed Frequencies |                          |               |
|--------------|---|--------------------------|---------------|
|              | Супутні знахідки**<br>так                 | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |
| Ні           | 48  | 69                       | 117           |
| Total %      | 37,21%                                    | 53,49%                   | 90,70%        |
| Так          | 8   | 4                        | 12            |
| Total %      | 6,20%                                     | 3,10%                    | 9,30%         |
| Totals       | 56  | 73                       | 129           |
| Total %      | 43,41%                                    | 56,59%                   | 100,00%       |
| Спадковість* | 2-Way Summary Table: Expected Frequencies |                          |               |
|              | Супутні знахідки**<br>так                 | Супутні знахідки**<br>ні | Row<br>Totals |

|                                 |  |           |             |
|---------------------------------|--|-----------|-------------|
| <b>Hi</b>                       | 50,79070   | 66,20930  | 117,0000    |
| <b>Так</b>                      | 5,20930  | 6,79070   | 12,0000     |
| <b>Totals</b>                   | 56,00000   | 73,00000  | 129,0000    |
| <b>Спадковість*</b>             | <b>Statistics: Спадковість*(2) x Супутні знахідки**(2)</b> |           |             |
|                                 | <b>Chi-square</b>  | <b>df</b> | <b>p</b>    |
| <b>Pearson Chi-square</b>       | 2,912841   | df = 1    | p = 0,08788 |
| <b>M-L Chi-square</b>           | 2,902086   | df = 1    | p = 0,08846 |
| <b>Yates Chi-square</b>         | 1,962577   | df = 1    | p = 0,16124 |
| <b>Fisher exact, one-tailed</b> |  |           | p = 0,08113 |
| <b>two-tailed</b>               |  |           | p = 0,12603 |

Відповідно таб. 3.12 не спостерігається статистично значущого впливу обтяженого спадкового анамнезу у жінок на частоту появи СЗ на тлі Мк. Частота появи СЗ із підозрілими Мк, що спостерігається у жінок із обтяженим і необтяженим спадковим анамнезом не перевищує очікувану частоту.

### Підсумки до розділу 3

1. Нами було спростовані гіпотези згідно яких є залежність між частотою появи СЗ із Мк і менопаузальним статусом жінок, спадковістю (онкологічні захворювання ГЗ або яєчників у матері, сестер, бабусі, тіток по материнській лінії), морфологічним типом Мк, типом групування Мк, стороною ГЗ і щільністю паренхіми ГЗ ( $p > 0,05$ ).
2. Встановлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк і вікових груп згідно класифікації ВООЗ (2025 р.). Вікова категорія похилого і старечого віку показали статистично значущу різницю 12 (9,3%) у порівнянні з іншими віковими групами, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).
3. Розраховано статистично значущу різницю частот СЗ із Мк для ділянок підозрілих Мк розміром менше 15 мм і більше 15 мм. Розмір ділянки більше 15 мм показав статистично значущу різницю 38 (29,46%) у порівнянні ділянками з меншим розмірів, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

4. Виявлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк і наявністю скарг пацієток на ГЗ. У жінок зі скаргами на ГЗ визначено статистично значущу різницю 27 (20,93%) у порівнянні із жінками без скарг, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

5. З'ясовано, що є статистично значуща різниця частот СЗ із Мк і локалізації ділянки інтересу у ГЗ. Верхньо-зовнішній квадрант показав статистично значущу різницю 46 (35,66%) у порівнянні з іншими трьома квадрантами ГЗ, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

6. Встановлено статистично значущий зв'язок із наявністю СЗ із Мк і частотою виявлених РГЗ. У жінок із знахідками, що асоційовані із підозрілими Мк визначено статистично значущу різницю 25 (19,38%) верифікованих РГЗ у порівнянні із жінками, що не мали СЗ із Мк ( $p < 0,05$ ).

**Матеріали розділу були висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Ковтун, А., Козаренко, Т., & Гурандо, А. (2025). Роль мамографічних знахідок, асоційованих із мікрокальцинатами грудної залози, в обранні діагностичної тактики. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (76), 46–50. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.46-50>

2. Kovtun A, Gurando A, Telniy V, Kozarenko T. Multimodal management of breast architectural distortion: an analytical literature review. *Wiad Lek.* 2024;77(9):1775-1781. doi: 10.36740/WLek/191324

## РОЗДІЛ 4. ЦИФРОВИЙ ТОМОСИНТЕЗ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ У ДІАГНОСТИЦІ КАЛЬЦИНАТІВ

### 4.1 Структура дослідження для оцінки впливу цифрового томосинтезу грудних залоз на візуалізацію кальцинатів грудної залози

Завданням нашого дослідження було оцінити вплив ЦТГЗ на покращення візуалізації кальцинатів ГЗ на цифрових рентгенівських мамограмах. Гіпотеза полягала в тому, що ЦТГЗ може покращувати виявлення кальцинатів у порівнянні із ЦРМГ. Додатково оцінювали порівнювали між собою ЦТГЗ, ЦРМГ, ЦТГЗ+ЦРМГ і УЗД.

Дослідження мало цілком ретроспективний характер, де відібрано 101 пацієнтку, що мали кальцинати, оцінені категоріями 2-5 згідно атласу ACR BI-RADS, і мамограми без кальцинатів. У вибірку були включені мамограми, як з доброякісними кальцинатами, так і підозрілими Мк. Всім пацієнткам виконано ЦТГЗ, ЦРМГ і УЗД. У вибірку не потрапили жінки, що мали Мк із СЗ, як ДА, утворення та асиметрії, адже їх виявлення не була метою даного дослідження. Окрім того наявність СЗ із Мк могла додатково полегшувати візуалізацію ділянки інтересу із кальцинатами.

Всім пацієнткам проведена двобічна ЦРМГ у режимі COMBO із використанням ЦТГЗ у двох стандартних проекціях (CC і MLO) на мамографічному апараті Selenia Dimensions (Hologic, USA). Цей режим дає змогу виконати одночасно звичну РМГ і томосинтезовані зрізи товщиною у 1 мм, при амплітуді руху трубки під кутами +7.5...-7.5 градусів. Для УЗД застосовували апарати Toshiba Aplio XG і Toshiba Aplio 400 (Toshiba, Japan) із лінійним датчиком з частотою 9 МГц.

Була проведена оцінка ЦРМГ і ЦТГЗ у стандартних проекціях (CC, MLO). Променеві дослідження були оцінені окремо з інтервалом у 3 місяці, аби мінімізувати ризик впізнання досліджень. Була забезпечена анонімність даних всіх пацієнток і випадковий порядок розташування всіх досліджень для кожного радіолога. Для аналізу візуалізації кальцинатів на УЗД використовувалися дані з протоколів УЗД і архівованих УЗ-зображень (рис 4.1).

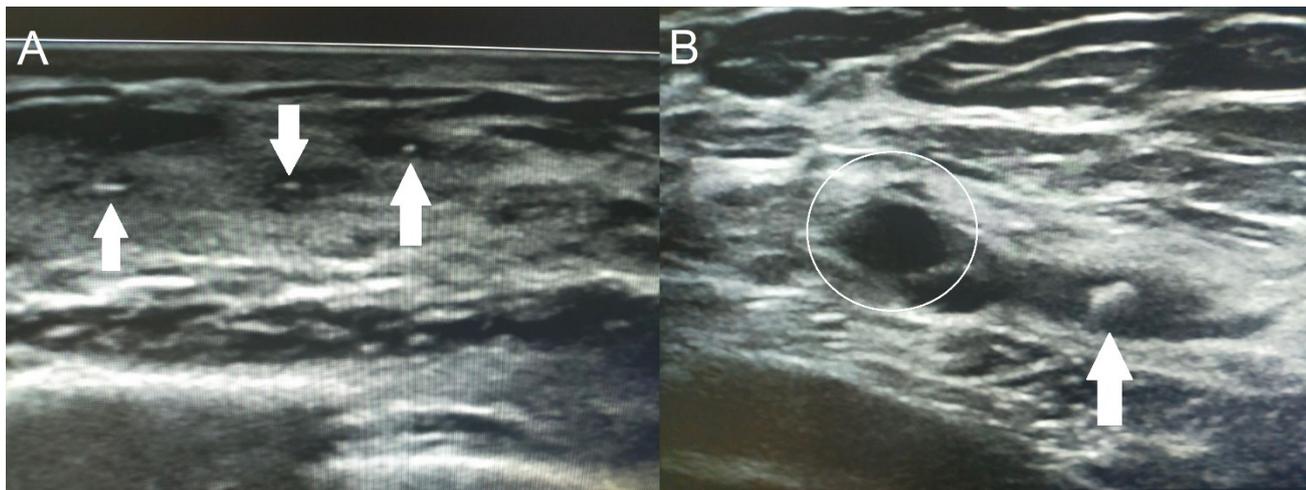


Рис 4.1. Приклад доброякісних кальцинатів на ультразвуковому дослідженні. А – пацієнтка Н., стан після припинення грудного вигодовування 3 місяці тому, у паренхімі грудної залози візуалізуються дрібні доброякісні точкові мікрокальцинати (білі стрілки). В – пацієнтка Ю., у просвіті розширеної молочної протоки візуалізується доброякісний макрокальцинати (біла стрілка), на ходом протоки візуалізується анехогенне утворення з чітким рівними контурами, однорідної структури, аваскулярне – кіста (біле коло).

А і В – на рентгенівській мамографії у СС і МЛО проекціях правої грудної залози, у верхньо-внутрішньому квадранті, візуалізується ділянка підозрілих лінійних розгалужених мікрокальцинатів із регіональним типом розташування, на тлі утворення овальної форми, з чіткими частково променистими контурами (білі кола). С – у RMLO зображена грудна залоза після проведеної розмітки із використанням дротового локалайзера; навколо кластеру підозрілих мікрокальцинатів і утворення визначається ділянка ущільнення паренхіми, що відповідає гематомі після проведеної стереотаксичної товстоголкової біопсії (білий квадрат). D – збільшене зображення ділянки підозрілих лінійних розгалужених мікрокальцинатів на тлі утворення.

Для оцінки чутливості у візуалізації кальцинатів ми розділили отримані результати для ЦРМГ, ЦТГЗ, ЦРМГ+ЦТГЗ і УЗД на чотири категорії – істинно-позитивні (кальцинати наявні у ГЗ і визначаються на дослідженні), істинно-негативні (кальцинати відсутні у ГЗ і не візуалізуються на дослідженні), хибно-позитивні (кальцинати відсутні у ГЗ, але визначаються на дослідженні), хибно-негативні

(кальцинати присутні в ГЗ, але непомічені дослідженням). ЦРМГ був основним методом згідно якого визначалася наявність кальцинатів на РМГ.

Обмеженнями нашого дослідження є те, що всі описи радіологічних досліджень проводилися в одному закладі за участі двох лікарів. Окрім того фахівці у своїй спеціальності орієнтовані виключно на променеві мамографічні дослідження і працюють у мамологічному відділенні, тому у порівнянні з радіологами інших спеціальностей, відділень і закладів без мамологічного спрямування, дані можуть різнитися. Також варто врахувати, що використовувався лише один апарат для всіх ЦРМГ і ЦТГЗ та два апарати для оцінки УЗ-зображень, тому не можна виключати, що між виробниками апаратів дані можуть різнитися.

З урахуванням того, що результати даних досліджень ЦРМГ і ЦРМГ+ ЦТГЗ були ідентичними, ми в подальшому для побудови ROC-кривих і порівняння методів використовували дані лише ЦРМГ, як більш поширеного методу в Україні. Попри це в контексті покращення візуалізації та оцінки інших підозрілих рентгенівських знахідок і усуненням сумачії тканин, рекомендовано використовувати ЦРМГ+ЦТГЗ.

Статистичні дані щодо точності всіх методів нашого дослідження підсумовані у таблиці 4.1.

| Група     | N+ | N- | AUC   | SE <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|-----------|----|----|-------|-----------------|---------------------|
| ЦРМГ      | 84 | 19 | 0,935 | 0,0423          | 0,869 to 0,974      |
| ЦТГЗ      | 81 | 18 | 0,904 | 0,0530          | 0,829 to 0,954      |
| ЦРМГ+ЦТГЗ | 84 | 19 | 0,935 | 0,0423          | 0,869 to 0,974      |
| УЗД       | 20 | 79 | 0,545 | 0,0695          | 0,442 to 0,645      |

Таб. 4.1 У таблиці відображені дані для ЦРМГ, ЦТГЗ, ЦРМГ+ЦТГЗ та УЗД, які вказують на статистичну точність кожного із методів і якість у візуалізації кальцинатів.

#### **4.2 Статистичний аналіз використання цифрової рентгенівської мамографії у пацієнток із кальцинатами грудної залози**

Після підрахунків було зареєстровано статистично значущі дані, що чутливість ЦРМГ у візуалізації кальцинатів становила 98,8% ( $p < 0,05$ ), специфічність 94,4% ( $p$

< 0,05), а точність 98,0% ( $p < 0,05$ ). Дані статистичного обрахунку ілюстровані на ROC-кривій (Рис. 4.2 у розділі 4.6). Із 101 (100%) пацієнтки при використанні ЦРМГ були виявлені по одному випадку хибно-позитивних (0,78%) і хибно-негативних (0,78%) результатів візуалізації кальцинатів. З урахуванням значення AUC 0,935 ЦРМГ можна вважати за дослідження із відмінною якістю для візуалізації кальцинатів грудної залози (таб. 4.2).

Таб. 4.2. Статистичний аналіз використання цифрової рентгенівської мамографії у пацієнток із кальцинатами грудної залози

| Група                    | N+         | N- | AUC   | SE <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|--------------------------|------------|----|-------|-----------------|---------------------|
| ЦРМГ                     | 84         | 19 | 0,935 | 0,0423          | 0,869 to 0,974      |
| Variable                 | ЦРМГ       |    |       |                 |                     |
| Classification variable  | кальцинати |    |       |                 |                     |
| Вибірка                  | 101        |    |       |                 |                     |
| Істинно-позитивні        | 82         |    |       |                 |                     |
| Хибно-негативні          | 1          |    |       |                 |                     |
| Хибно-позитивні          | 1          |    |       |                 |                     |
| Істинно-негативні        | 17         |    |       |                 |                     |
| Чутливість               | 0,988      |    |       |                 |                     |
| Специфічність            | 0,944      |    |       |                 |                     |
| Точність                 | 0,980      |    |       |                 |                     |
| balanced accuracy (BA)   | 0,966      |    |       |                 |                     |
| DOR                      | 1394       |    |       |                 |                     |
| ln(DOR)                  | 7,240      |    |       |                 |                     |
| 1,96 SE(lnDOR)           | 2,821      |    |       |                 |                     |
| ln(DOR) + 1,96 SE(lnDOR) | 10,061     |    |       |                 |                     |
| ln(DOR) - 1,96 SE(lnDOR) | 4,419      |    |       |                 |                     |

### 4.3 Статистичний аналіз використання цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнток із кальцинатами

Згідно даних проведених розрахунків результатів для ЦТГЗ було встановлено статистично значущі дані, що чутливість ЦТГЗ у візуалізації кальцинатів становила 95,2% ( $p < 0,05$ ), чутливість 83,3% ( $p < 0,05$ ), а точність 93,1% ( $p < 0,05$ ). Дані

статистичного обрахунку ілюстровані на ROC-кривій (Рис. 4.2 у розділі 4.6). Із 101 (100%) пацієнтки при використанні ЦТГЗ були виявлені 4 (3,96%) випадки хибно-негативних результатів і 3 (2,97%) випадки хибно-позитивного візуалізації кальцинатів на дослідженні. З урахуванням значення AUC 0,904 ЦТГЗ можна вважати за дослідження із відмінною якістю для візуалізації кальцинатів грудної залози (таб. 4.3).

Таб. 4.3. Статистичний аналіз використання цифрового томосинтезу грудних залоз у пацієнок із кальцинатами

| Група                    | N+         | N- | AUC   | SE <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|--------------------------|------------|----|-------|-----------------|---------------------|
| ЦТГЗ                     | 81         | 18 | 0,904 | 0,0530          | 0,829 to 0,954      |
| Variable                 | ЦТГЗ       |    |       |                 |                     |
| Classification variable  | кальцинати |    |       |                 |                     |
| Вибірка                  | 101        |    |       |                 |                     |
| Істинно-позитивні        | 79         |    |       |                 |                     |
| Хибно-негативні          | 4          |    |       |                 |                     |
| Хибно-позитивні          | 3          |    |       |                 |                     |
| Істинно-негативні        | 15         |    |       |                 |                     |
| Чутливість               | 0,952      |    |       |                 |                     |
| Специфічність            | 0,833      |    |       |                 |                     |
| Точність                 | 0,931      |    |       |                 |                     |
| balanced accuracy (BA)   | 0,893      |    |       |                 |                     |
| DOR                      | 99         |    |       |                 |                     |
| ln(DOR)                  | 4,593      |    |       |                 |                     |
| 1,96 SE(lnDOR)           | 1,596      |    |       |                 |                     |
| ln(DOR) + 1,96 SE(lnDOR) | 6,188      |    |       |                 |                     |
| ln(DOR) - 1,96 SE(lnDOR) | 2,997      |    |       |                 |                     |

#### 4.4 Статистичний аналіз використання цифрової рентгенівської мамографії у поєднанні із цифровим томосинтезом грудних залоз у пацієнок із кальцинатами грудної залози

У групі із одночасним використанням та оцінкою ЦРМГ+ЦТГЗ у режимі COMBO було виявлено, що наявні статистично значущі дані згідно яких чутливість

ЦРМГ+ЦТГЗ у візуалізації кальцинатів становила 98,8% ( $p < 0,05$ ), специфічність 94,4% ( $p < 0,05$ ), а точність 98,0% ( $p < 0,05$ ). Підрахунки ідентичні до даних ЦРМГ без використання ЦТГЗ. Дані статистичного обрахунку ілюстровані на ROC-кривій (Рис. 4.2 у розділі 4.6). Із 101 (100%) пацієнтки при використанні ЦРМГ були виявлені по одному випадку хибно-позитивних (0,78%) і хибно-негативних (0,78%) результатів візуалізації кальцинатів. З урахуванням значення AUC 0,935 ЦРМГ+ЦТГЗ можна вважати за дослідження із відмінною якістю для візуалізації кальцинатів грудної залози (таб. 4.3).

Таб. 4.4. Статистичний аналіз використання цифрової рентгенівської мамографії у поєднанні із цифровим томосинтезом грудних залоз у пацієток із кальцинатами грудної залози

| Група                    | N+         | N- | AUC   | SE <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|--------------------------|------------|----|-------|-----------------|---------------------|
| ЦРМГ+ЦТГЗ                | 84         | 19 | 0,935 | 0,0423          | 0,869 to 0,974      |
| Variable                 | ЦРМГ+ЦТГЗ  |    |       |                 |                     |
| Classification variable  | кальцинати |    |       |                 |                     |
| Вибірка                  | 101        |    |       |                 |                     |
| Істинно-позитивні        | 82         |    |       |                 |                     |
| Хибно-негативні          | 1          |    |       |                 |                     |
| Хибно-позитивні          | 1          |    |       |                 |                     |
| Істинно-негативні        | 17         |    |       |                 |                     |
| Чутливість               | 0,988      |    |       |                 |                     |
| Специфічність            | 0,944      |    |       |                 |                     |
| Точність                 | 0,980      |    |       |                 |                     |
| balanced accuracy (BA)   | 0,966      |    |       |                 |                     |
| DOR                      | 1394       |    |       |                 |                     |
| ln(DOR)                  | 7,240      |    |       |                 |                     |
| 1,96 SE(lnDOR)           | 2,821      |    |       |                 |                     |
| ln(DOR) + 1,96 SE(lnDOR) | 10,061     |    |       |                 |                     |
| ln(DOR) - 1,96 SE(lnDOR) | 4,419      |    |       |                 |                     |

#### 4.5 Статистичний аналіз використання ультразвукового дослідження у пацієнок із кальцинатами грудної залози

При оцінці результатів УЗД було встановлено, що чутливість методу дорівнювала 21,7%, специфічність 83,3% і точність 32,7%, але для цих даних не було зареєстровано статистично значущих результатів ( $p > 0,05$ ). Дані статистичного обрахунку ілюстровані на ROC-кривій (Рис. 4.2 у розділі 4.6). Зі 101 (100%) пацієнтки при використанні УЗД було виявлені 65 (64,35%) випадки хибно-негативних результатів і 3 (2,97%) випадки хибно-позитивного візуалізації кальцинатів на дослідженні. З урахуванням значення AUC 0,545 УЗД не можна вважати за дослідження доречне для оцінки кальцинатів грудної залози, а отримані результати візуалізації мають випадковий характер (таб. 4.5). Проте це дозволяло при наявності виявлених кальцинатів, діагностувати підозрілі ділянки й проводити біопсію під ехо-контролем.

Таб. 4.5. Статистичний аналіз використання ультразвукового дослідження у пацієнок із кальцинатами грудної залози

| Група                   | N+         | N- | AUC   | SE <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|-------------------------|------------|----|-------|-----------------|---------------------|
| УЗД                     | 20         | 79 | 0,545 | 0,0695          | 0,442 to 0,645      |
| Variable                | УЗД        |    |       |                 |                     |
| Classification variable | кальцинати |    |       |                 |                     |
| Вибірка                 | 101        |    |       |                 |                     |
| Істинно-позитивні       | 18         |    |       |                 |                     |
| Хибно-негативні         | 65         |    |       |                 |                     |
| Хибно-позитивні         | 3          |    |       |                 |                     |
| Істинно-негативні       | 15         |    |       |                 |                     |
| Чутливість              | 0,217      |    |       |                 |                     |
| Специфічність           | 0,833      |    |       |                 |                     |
| Точність                | 0,327      |    |       |                 |                     |
| balanced accuracy (BA)  | 0,525      |    |       |                 |                     |
| DOR                     | 1          |    |       |                 |                     |
| ln(DOR)                 | 0,325      |    |       |                 |                     |

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 1,96 SE(lnDOR)           | 1,345  |
| ln(DOR) + 1,96 SE(lnDOR) | 1,670  |
| ln(DOR) - 1,96 SE(lnDOR) | -1,020 |

#### 4.6 Статистичний аналіз порівняння цифрової рентгенівської мамографії, цифрового томосинтезу грудних залоз, рентгенівської мамографії у поєднанні із цифровим томосинтезом грудних залоз, ультразвуковим дослідженням у пацієнок із кальцинатами грудної залози

Підсумовуючи всі наші підрахунки із цього розділу, нагадаємо результати оцінки різних рентгенологічних методів у оцінці кальцинатів грудних залоз:

- Виявлено, що чутливість ЦТГЗ – 95,2%; чутливість РМГ – 98,8% . Дані, що були визначені статистично значущими ( $p < 0,05$ ).
- Встановлено, що специфічність ЦТГЗ була 83,3%; специфічність для РМГ - 94.4%. Дані, що були визначені статистично значущими ( $p < 0,05$ ).
- Досліджено, що точність ЦТГЗ – 93,1%, а точність РМГ – 98,0%. Дані, що були визначені статистично значущими ( $p < 0,05$ ).
- З'ясовано, що для УЗД чутливість склала 21,7%, специфічність 83,3 % і точність 32,7%. Отримані дані не були визначені статистично значущими, але це дозволяло при наявності виявлених кальцинатів, діагностувати підозрілі ділянки й проводити під пУЗД біопсію.

Хоч ЦТГЗ незначно поступає у чутливості, специфічності й точності у порівнянні із ЦРМГ, не було виявлено статистично значущої різниці між ЦТГЗ і РМГ у площі під ROC-кривою (area under ROC curve (AUC)). Різниця становила 0,0311 (-0,102; 0,164) (таб. 4.5). На основі цих даних обидва методи можна вважати тотожними й оптимальними варіантами рентгенівської візуалізації кальцинатів ГЗ.

| ЦРМГ v ЦТГЗ              |                 |
|--------------------------|-----------------|
| Difference between areas | 0,0311          |
| Standard Error           | 0,0678          |
| 95% Confidence Interval  | -0,102 to 0,164 |
| z statistic              | 0,459           |

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Significance level | P = 0,6460 |
|--------------------|------------|

Таблиця 4.5. демонструє відсутність статистично значущої різниці між ЦТГЗ і ЦРМГ у площі під ROC-кривою.

Попри це була встановлена статистично значуща різниця у порівнянні цих методів із УЗД. Так між ЦТГЗ і УЗД різниця становила 0,359 (0,188; 0,531),  $p < 0,01$  (Таб. 4.6); між РМГ і УЗД різниця становила 0,391 (0,231; 0,550),  $p < 0,01$  (Таб. 4.7).

| ЦТГЗ v УЗД               |                |
|--------------------------|----------------|
| Difference between areas | 0,359          |
| Standard Error           | 0,0874         |
| 95% Confidence Interval  | 0,188 to 0,531 |
| z statistic              | 4,112          |
| Significance level       | P < 0,01       |

Таблиця 4.6 демонструє статистично значущу різницю між ЦТГЗ і УЗД у площі під ROC-кривою.

| ЦРМГ v УЗД               |                |
|--------------------------|----------------|
| Difference between areas | 0,391          |
| Standard Error           | 0,0814         |
| 95% Confidence Interval  | 0,231 to 0,550 |
| z statistic              | 4,797          |
| Significance level       | P < 0,01       |

Таблиця 4.7 демонструє статистично значущу різницю між ЦРМГ й УЗД у площі під ROC-кривою.

Поєднання ЦТГЗ і ЦРМГ показало ідентичні результати, як і для ЦРМГ: чутливість 98.8%, специфічність 94.4%, точність 98.0%. Дані, що були визначені статистично значущими ( $p < 0,05$ ), відповідно поєднання цих методів також показує статистично значущу різницю у візуалізації кальцинатів грудної залози у порівнянні із УЗД (таб. 4.8).

| ЦРМГ+ЦТГЗ v УЗД          |                |
|--------------------------|----------------|
| Difference between areas | 0,391          |
| Standard Error           | 0,0814         |
| 95% Confidence Interval  | 0,231 to 0,550 |
| z statistic              | 4,797          |
| Significance level       | P < 0,01       |

Таблиця 4.8 демонструє статистично значущу різницю між ЦРМГ+ЦТГЗ і УЗД у площі під ROC-кривою.

Дані щодо чутливості й специфічності методів ілюстровані у вигляді графічної візуалізації представленої у ROC-кривій (рис. 4.2).

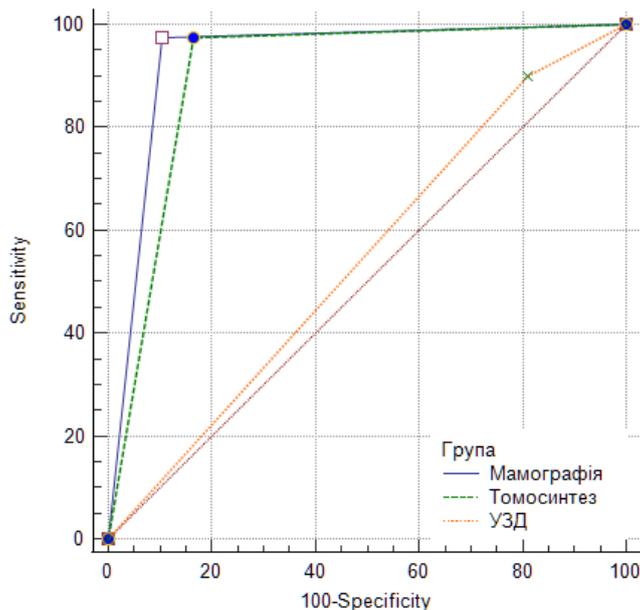


Рис. 4.2. Графічна візуалізація ROC-кривої для ЦТГЗ, ЦРМГ і УЗД, що відображає суттєву перевагу у візуалізації кальцинатів для ЦТГЗ і ЦРМГ у порівнянні з УЗД.

#### Підсумки до розділу 4

1. У нашому дослідженні ми спростували гіпотезу про перевагу ЦТГЗ над ЦРМГ у покращенні візуалізації кальцинатів ГЗ ( $p < 0,05$ ).
2. Попри зареєстровану вищу чутливість ЦРМГ у порівнянні із ЦТГЗ (98,8% проти 95,2%), специфічність (94,4% проти 83,3%) і точність (98,0% проти 93,1%) у візуалізації кальцинатів ГЗ, отримані дані не мали статистично значущої різниці для покращення визначення кальцинатів ГЗ при AUC 0,935 і 0,904 відповідно ( $p < 0,05$ ). Різниця AUC становила 0,0311 (-0,102; 0,164), що робить ЦРМГ і ЦТГЗ відмінними методами для візуалізації кальцинатів ГЗ.
3. Нами розраховано, що для поєднання ЦРМГ і ЦТГЗ показники чутливості (98,8%), специфічності (94,4%) і точності (98,0%) ідентичні до результатів ЦРМГ при AUC 0,935, що вказує на рівнозначність методів. З урахуванням відсутньої статистичної значущості різниці у візуалізації

кальцинатів ГЗ можна стверджувати, що ЦРМГ цілком самодостатній метод і не потребує без нагальної потреби додаткового використання ЦТГЗ для визначення підозрілих кальцинатів ГЗ. Різниця AUC становила 0,0311 (-0,102; 0,164), ( $p < 0,01$ ). Попри те що ЦТГЗ не додає чутливості при візуалізації кальцинатів, даний метод буде корисним при оцінці СЗ на тлі Мк.

4. Встановлена статистично значуща різниця між ЦТГЗ і ЦРМГ у порівнянні із УЗД у виявленні кальцинатів ГЗ. Так між ЦТГЗ і УЗД різниця AUC становила 0,359 (0,188; 0,531), ( $p < 0,01$ ); між ЦРМГ і УЗД різниця AUC була 0,391 (0,231; 0,550), ( $p < 0,01$ ). Згідно наших підрахунків на УЗД не можна покладатися, як на надійне дослідження у візуалізації кальцинатів ГЗ, через його більш рандомний характер виявлення кальцинатів у ГЗ. Проте візуальні матеріали, що були отримані дозволяли при наявності виявлених кальцинатів, діагностувати підозрілі ділянки й проводити біопсію під УЗ-контролем.

#### **Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:**

Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Можливості цифрового томосинтезу і цифрової рентгенівської мамографії у візуалізації кальцинатів грудної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 88–92.

<https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337956>

## РОЗДІЛ 5. ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ МІКРОКАЛЬЦИНАТІВ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Нині триває постійна розробка технологій для покращення діагностики підозрілих Мк, зменшення кількості непотрібних дообстеження та втручань для жінок. Однією з головних і найвагоміших розробок є ЦТГЗ, перевага якого у порівнянні із РМГ підтверджують множинними дослідженнями, які підтверджують вищу чутливість і специфічність ЦТГЗ до окремих патологій і мамографічних ознак [6, 8, 14, 15, 26, 34, 49, 59, 69, 105, 104]. Найновішими і найпоширенішими технологіями для покращення візуалізації Мк на УЗД є MicroPure, що може визначити до 92% випадків Мк, і АВ-US, що у перспективі може стати технологією, що конкуруватиме із ЦТГЗ [65, 58, 113].

Триває постійна й кропітка робота наукової спільноти у пошуку факторів, що підвищують ризик виявлення РГЗ. Деякі дослідження [14, 15, 69, 128] відзначають збільшення ризику розвитку РГЗ на 20% при високій щільності паренхіми ГЗ, а до найбільш значущих факторів, що впливають на щільність паренхіми ГЗ, відносять вік, масу тіла, прийом гормональних препаратів. Також в залежності від віку жінки можуть змінюватися фактори, що впливають на щільність паренхіми.

Kerlikowske K et al [52] встановили залежність між частотою появи РГЗ у рентген-щільній паренхімі ГЗ і підозрілими Мк, однак не визначили вагомої різниці для жінок і пост-і пременопаузального віку. Науковці [33] спостерігають зростання частоти викликів на дообстеження з приводу підозрілих Мк у жінок пременопаузального віку до 50 років, а найчастіше дообстеження потребували КрМк і сегментарний тип розташування. Kim S et al [56] обстоюють позицію про зростання у сім разів ризику виявлення РГЗ у жінок постменопаузального віку при виявленні підозрілих Мк.

Зі всіх типів кальцинатів встановлена чітка за віком залежність лише для судинних кальцинатів, ймовірність візуалізації яких зростає із віком і які можуть бути першими видимими ознаками атеросклеротичних змін судин [41, 50].

У своєму дослідженні Logullo AF із співавторами [74] пропонує додатково дослідити біохімічну природу підозрілих Мк задля покращення прогностичної цінності.

Проведений нами аналіз зібраних даних 129 жінок із підозрілими Мк допоміг нам визначити перспективні напрямки для наукових досліджень, пов'язаних із оцінкою підозрілих Мк, як одного із факторів для форм РГЗ, що не пальпуються [128].

### 5.1 Вплив віку пацієток і локалізації у грудній залозі на характеристики підозрілих мікрокальцинатів грудної залози

Для 129 жінок вікові категорії визначені згідно вікової класифікації ВООЗ 2025-го року, де 25-44 роки відповідають молодому віку, 45-59 років - середньому, 60-74 років – похилому і 75-89 років – старечому. Більшість пацієток із 129 жінок були молодого й середнього віку – 49 (37,98%) і 63 (48,84%) жінок відповідно. Пацієток старечого й похилого віку об'єднано в єдину групу, що сумарно дало нам 17 (13,18%) жінок. Це рішення зумовлено малою кількістю представниць окремо в кожній з цих вибірок.

Зі 129 жінок ПЛМк (90 (69,77%) випадків) траплялися найчастіше. Меншою кількістю представлені ТчМк – 23 (17,83%) випадків, АмМк – 15 (11,63%), і лише один (0,78%) випадок із голчастими розгалуженими Мк (рис. 5.1).

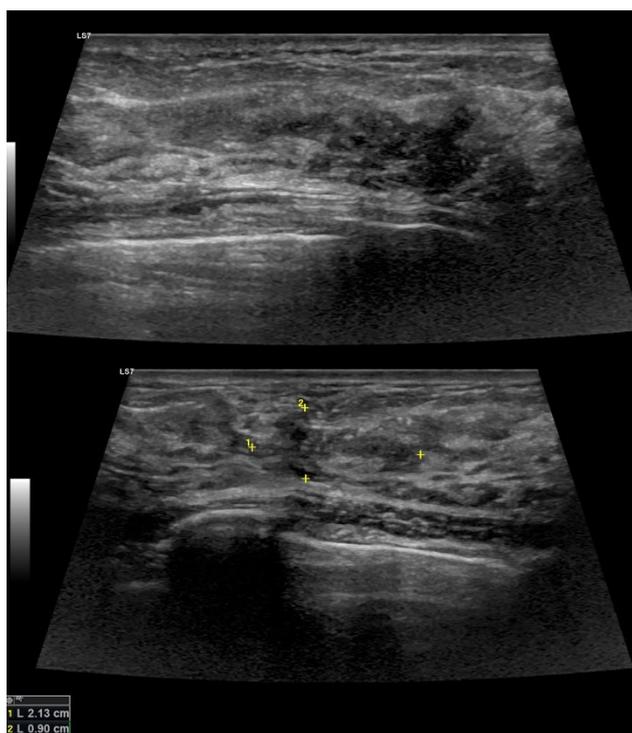


Рис. 5.1. Приклад ділянки підозрілих мікрокальцинатів на ультразвуковому дослідженні. Пацієнка К., у паренхімі грудної залози візуалізується підозріла гіпоехогенне ділянка, з нечіткими нерівними контурами, неоднорідної структури, з множинними інтранодулярними локусами кровопостачання, вміщує у структурі підозрілі згруповані

мікрокальцинати. Підозріла ділянка на УЗД корелює із ділянкою регіонально розташованих підозрілих мікрокальцинатів на рентгенівській мамографії.

Мк зі згрупованим розташуванням у 88 (68,22%) жінок були найпоширенішим типом розташування Мк у нашій вибірці, менше жінок мали сегментарний і регіональний тип поширення – 26 (20,16%) і 13 (10,08%) пацієнток відповідно. Лінійне розташування визначалося лише у 2 (1,55%) пацієнток. При відборі пацієнток у вибірку нашого дослідження, на тлі нашої клінічної бази не було виявлено випадків із дифузним поширенням Мк, які б відповідали підозрілим знахідкам і потребували подальшої верифікації, що зумовлено наявністю проявів характерних суто для доброякісних кальцинатів і нозологій.

При оцінці локалізації Мк у структурі ГЗ верхньо-зовнішній квадрант ГЗ із 85 (65,89%) випадками підозрілих Мк мав значну перевагу над іншими квадрантами ГЗ. Наступними за частотою поширення підозрілих Мк були: верхньо-внутрішній квадрант – 21 (16,28%) пацієнток, нижньо-зовнішній – 14 (10,85%), і нижньо-внутрішній квадрант – 9 (6,98%).

Пацієнтки за щільністю паренхіми ГЗ розділені на дві групи: не щільна паренхіма – щільність паренхіми відповідає категоріям а і b згідно Атласу BI-RADS 5<sup>th</sup> Edition, залозистий компонент становить до 50% об'єму паренхіми ГЗ, щільна паренхіма – категорії с і d, візуалізація залозистого компонента паренхіми об'ємом більше 50%. Відповідно 92 (71,32%) жінки представлені зі щільною паренхімою (с і d) і 37 (28,68%) мали нещільну (а і b) паренхіму ГЗ.

У нашому дослідженні значну перевагу жінок із високою щільністю паренхіми ГЗ можливо аргументувати фактом чималої кількості пацієнток молодого та середнього віку, а середній вік вибірки в межах 49,0 років. З урахуванням середнього віку вибірки в межах 49,0 років, можна припустити, що процес інволютивних змін залозистого компоненту ГЗ ще не відбувся належним чином через недостатній об'єм фонових гормональних змін у жіночому організмі.

Крім підозрілих Мк у 56 (43,41%) жінок додатково виявлені знахідки асоційовані із Мк, як асиметрії, ДА й об'ємні утворення (рис. 5.2). Всім 129 жінкам проведена верифікація підозрілих Мк із подальшим виявленням на патогістологічному матеріалі 36 (27,9%) випадків РГЗ і 93 (72,1%) доброякісних знахідок, що асоціювалися із підозрілими Мк.

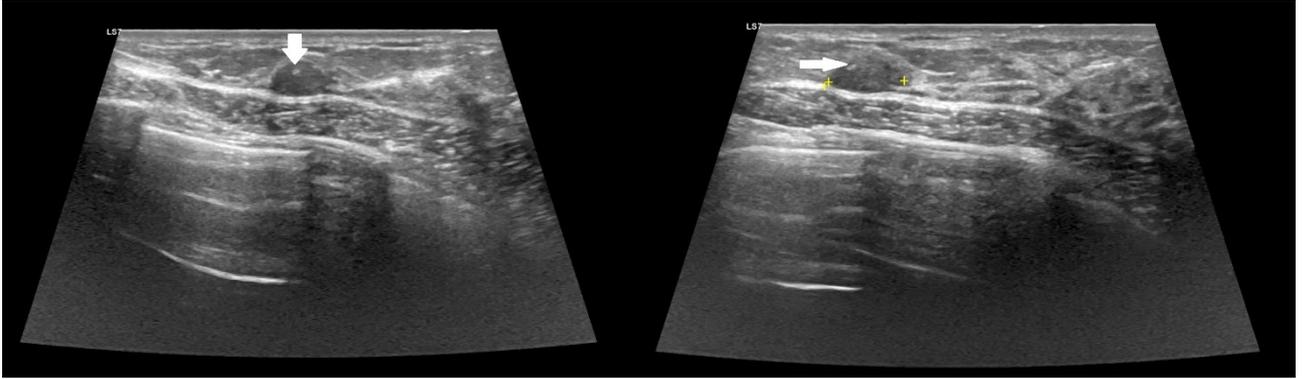
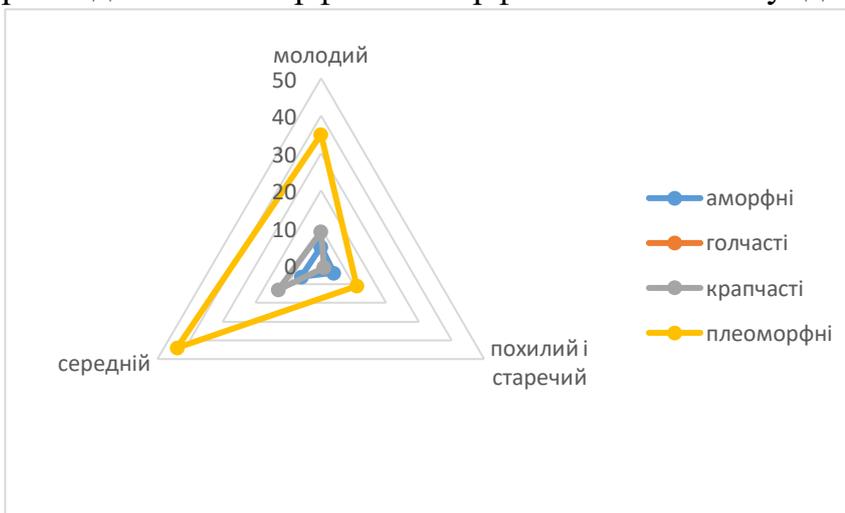


Рис. 5.2. Приклад доброякісного кальцината на ультразвуковому дослідженні. Пацієнтка Н., у паренхімі грудної залози візуалізується овальне гіпоехогенне утворення (фіброаденома), з чіткими рівними контурами, однорідної структури, горизонтальної орієнтації, вміщує гіперехогенний одиничний доброякісний кальцинат (біла стрілка).

ПлМк найбільш розповсюджений морфологічний тип Мк в усіх вікових групах: молодь – 35 (71,43%) жінок, середній вік – 44 (69,84%), старечий і похилий вік – 11 (64,71%). Варто зауважити, що для молодого і середнього віку більш характерні КрМк – у 13 (18,37%) і 9 (20,63%) (діаграма 5.1). Визначається однорідне розподілення аморфного морфологічного типу для всіх груп: молоді жінки – 5



(10,20%), середній вік – 6 (9,52%), похилий і старечий – 4 (23,53%) (таб. 5.1).

Діаграма 5.1. Пелюсткова діаграма візуалізується розподіл морфологічних типів

мікрокальцинатів у різних вікових групах жінок згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.), із вираженою перевагою плеоморфних кальцинатів у жінок молодого й середнього віку.

Таб. 5.1. Розподіл кальцинатів морфологічними характеристиками у грудній залозі у різних вікових групах жінок згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.).

| Морфологічний тип Мк      | Вік пацієнок |            |           |            |                    |            | Загальний підсумок |            |
|---------------------------|--------------|------------|-----------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|                           | Молодий      |            | Середній  |            | Похилий і старечий |            | Кількість          | %          |
|                           | N            | %          | N         | %          | N                  | %          |                    |            |
| Аморфні                   | 5            | 10,20      | 6         | 9,52       | 4                  | 23,53      | 15                 | 11,62      |
| Голчасті                  | 0            | 0,00       | 0         | 0,00       | 1                  | 5,88       | 1                  | 0,78       |
| Крапкові                  | 9            | 18,37      | 13        | 20,63      | 1                  | 5,88       | 23                 | 17,83      |
| Плеоморфні                | 35           | 71,43      | 44        | 69,83      | 11                 | 64,71      | 90                 | 69,77      |
| <b>Загальний підсумок</b> | <b>49</b>    | <b>100</b> | <b>63</b> | <b>100</b> | <b>17</b>          | <b>100</b> | <b>129</b>         | <b>100</b> |

У таблиці 5.1 у представлених даних відображена тенденція до переваги плеоморфних Мк у всіх вікових групах. Аморфні Мк рівномірно представлені у всіх вікових групах. Спостерігається перевага підозрілих крапкових Мк для жінок молодого й середнього віку – 9 (18,37%) і 13 (20,63%) відповідно.

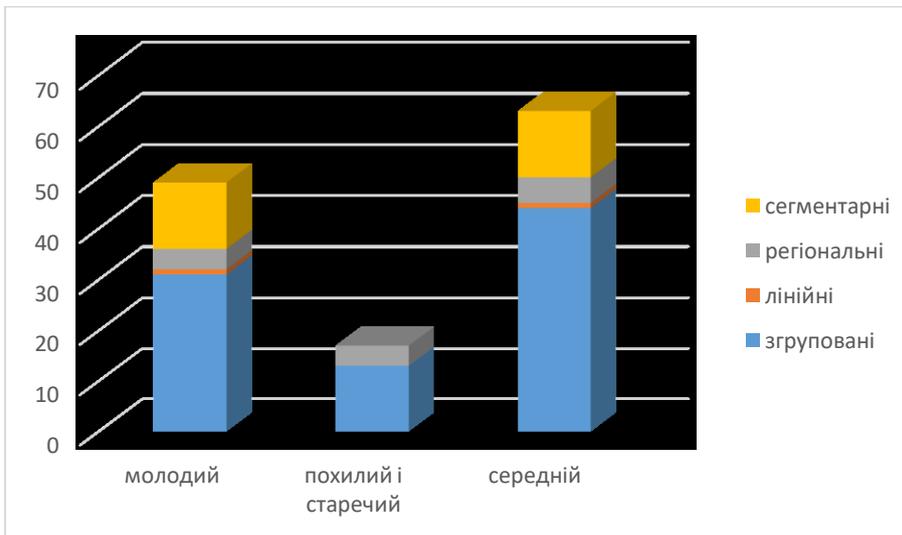
Для всіх вікових груп жінок згрупований тип розташування Мк був найбільш розповсюдженим типом поширення: молодий вік – у 31 (63,27%) жінки, середній – 44 (69,84%), похилий і старечий – 13 (76,47%). Сегментарний тип розташування (по 13 випадків) був представлений у жінок середнього (20,63%) й молодого (26,53%) віку. Регіональний тип розташування Мк кількісно рівнозначно розподілився у всіх вікових групах пацієнок: молодий вік – 4 (8,16%) жінок, середній – 5 (7,94%), похилий і старечий – 4 (23,53%) (таб. 5.2). Серед жінок похилого й старечого віку не виявлено лінійного та сегментарного типів розташування Мк у нашій вибірці (діаграма 5.2).

Таб. 5.2. Розподіл кальцинатів за типом групування у різних вікових групах жінок згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.).

| Тип групування Мк | Вік пацієнок |   |          |   |                    |   | Загальний підсумок |   |
|-------------------|--------------|---|----------|---|--------------------|---|--------------------|---|
|                   | Молодий      |   | Середній |   | Похилий і старечий |   | Кількість          | % |
|                   | N            | % | N        | % | N                  | % |                    |   |

|                           |           |            |           |            |           |            |            |              |
|---------------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|--------------|
| Згруповані                | 31        | 63,27      | 44        | 69,84      | 13        | 76,47      | <b>88</b>  | <b>68,22</b> |
| Лінійні                   | 1         | 2,04       | 1         | 1,59       | 0         | 0,00       | <b>2</b>   | <b>1,55</b>  |
| Регіональні               | 4         | 8,16       | 5         | 7,94       | 4         | 23,53      | <b>13</b>  | <b>10,08</b> |
| Сегментарні               | 13        | 26,53      | 13        | 20,63      | 0         | 0,00       | <b>26</b>  | <b>20,15</b> |
| <b>Загальний підсумок</b> | <b>49</b> | <b>100</b> | <b>63</b> | <b>100</b> | <b>17</b> | <b>100</b> | <b>129</b> | <b>100</b>   |

У таблиці 5.2 з представлених даних визначається тенденція до переваги згрупованого типу розташування Мк у всіх вікових групах. Регіональне групування Мк рівномірно представлене у всіх вікових групах жінок. Окрім згрупованих кластерів Мк у жінок молодого й середнього віку додатково спостерігається перевага сегментарного типу розташування Мк.



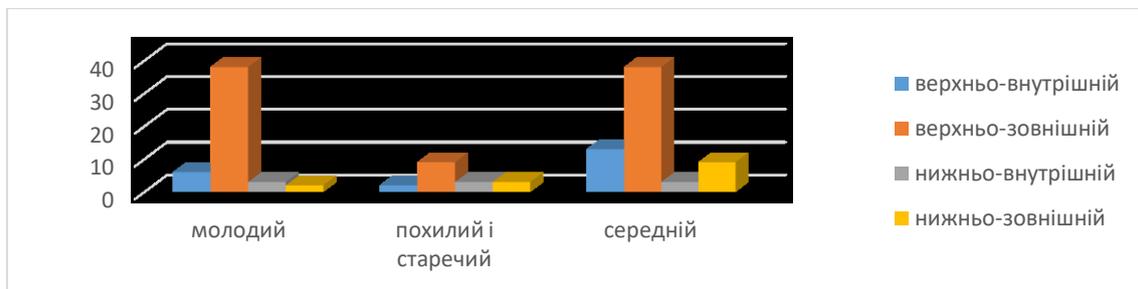
Діаграма 5.2. У об'ємній стовпчастій діаграмі з накопиченням надана візуалізація розподілу розташування підозрілих Мк у вікових групах жінок згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.).

Для всіх вікових категорій основною локалізацією підозрілих Мк був верхньо-латеральний квадрант ГЗ: молодь – 77,58% (38) жінок, середній – 60,32% (38), похилий і старечий – 52,94% (9). Помічене зміщення до збільшення кількості підозрілих Мк у верхньо-медіальному й нижньо-латеральному квадрантах для жінок середнього віку – 20,63% (13) і 14,29% (9). Серед решти квадрантів ГЗ спостерігається майже рівномірний розподіл у всіх вікових категоріях в межах 2-3 випадків (таб. 5.3), (діаграма 5.3).

Таб. 5.3. Розподіл кальцинатів за локалізацією у грудній залозі у різних вікових групах жінок згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.).

| Квадрант<br>ГЗ            | Вік пацієнток |            |           |            |                    |            | Загальний підсумок |            |
|---------------------------|---------------|------------|-----------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|                           | Молодий       |            | Середній  |            | Похилий і старечий |            | Кількість          | %          |
|                           | N             | %          | N         | %          | N                  | %          |                    |            |
| Верхньо-внутрішній        | 6             | 12,24      | 13        | 20,63      | 2                  | 11,76      | 21                 | 16,28      |
| Верхньо-зовнішній         | 38            | 77,55      | 38        | 60,32      | 9                  | 52,94      | 85                 | 65,89      |
| Нижньо-внутрішній         | 3             | 6,13       | 3         | 4,76       | 3                  | 17,65      | 9                  | 6,98       |
| Нижньо-зовнішній          | 2             | 4,08       | 9         | 14,29      | 3                  | 17,65      | 14                 | 10,85      |
| <b>Загальний підсумок</b> | <b>49</b>     | <b>100</b> | <b>63</b> | <b>100</b> | <b>17</b>          | <b>100</b> | <b>129</b>         | <b>100</b> |

Як видно у таблиці 5.3 визначається значна перевага локалізації підозрілих Мк у верхньо-зовнішньому квадранті ГЗ для всіх вікових груп. Для жінок середнього віку спостерігається збільшення кількості локалізації підозрілих Мк у верхньо-внутрішньому й нижньо-зовнішньому квадрантах. Для решти квадрантів відзначається рівномірний розподіл серед усіх вікових категорій.



Діаграма 5.3. У звичайній об'ємній гістограмі відображений розподіл локалізації підозрілих Мк у паренхімі ГЗ у різних вікових групах жінок згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.).

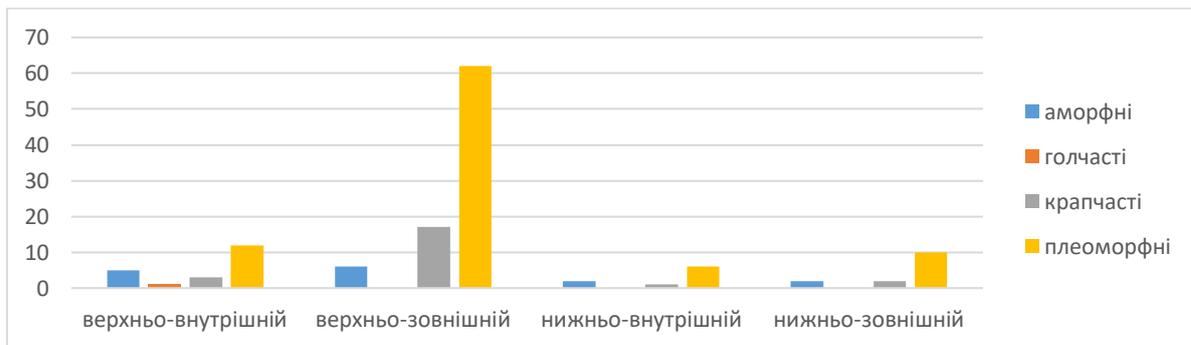
У всіх квадрантах ГЗ визначався найчастіше плеоморфний тип кальцинатів: верхньо-зовнішній – 72,94% (62) випадки, верхньо-медіальний – 57,14% (12), нижньо-латеральний – 71,42% (10) і нижньо-внутрішній 66,67% (6) випадків. Окремо увагу варто звернути на зростання кількості виявлених ТчМк, які із 20,00% (17) випадками візуалізуються у верхньо-зовнішньому квадранті, і обидва верхні квадранти для АмМк – разом 30,87% (11) випадків. Для решти квадрантів ГЗ

визначається рівномірний розподіл більшості морфологічних типів Мк (таб. 5.4) (діаграма 5.4).

Таб. 5.4. Розподіл кальцинатів різних морфологічних типів відповідно до квадрантів грудної залози.

| Морфологічний тип Мк      | Квадрант ГЗ        |            |                   |            |                   |            |                  |            | Загальний підсумок |              |
|---------------------------|--------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|------------------|------------|--------------------|--------------|
|                           | Верхньо-внутрішній |            | Верхньо-зовнішній |            | Нижньо-внутрішній |            | Нижньо-зовнішній |            |                    |              |
|                           | N                  | %          | N                 | %          | N                 | %          | N                | %          | Кількість          | %            |
| Аморфні                   | 5                  | 23,81      | 6                 | 7,06       | 2                 | 22,22      | 2                | 14,29      | <b>15</b>          | <b>11,62</b> |
| Голчасті                  | 1                  | 4,76       | 0                 | 0,00       | 0                 | 0,00       | 0                | 0,00       | <b>1</b>           | <b>0,78</b>  |
| Крапкові                  | 3                  | 14,29      | 17                | 20,00      | 1                 | 11,11      | 2                | 14,29      | <b>23</b>          | <b>17,83</b> |
| Плеоморфні                | 12                 | 57,14      | 62                | 72,94      | 6                 | 66,67      | 10               | 71,42      | <b>90</b>          | <b>69,77</b> |
| <b>Загальний підсумок</b> | <b>21</b>          | <b>100</b> | <b>85</b>         | <b>100</b> | <b>9</b>          | <b>100</b> | <b>14</b>        | <b>100</b> | <b>129</b>         | <b>100</b>   |

Відповідно даних у таблиці 5.4 визначається значна перевага візуалізації плеоморфних Мк у всіх квадрантах, а особливо у обох верхніх. Для крапкових Мк додатково спостерігається зростання у верхньо-латеральному квадранті кількості виявлених Мк. Аморфні Мк найчастіше візуалізуються у верхніх квадрантах. Для решти квадрантів відзначається рівномірний розподіл серед усіх морфологічних типів Мк.

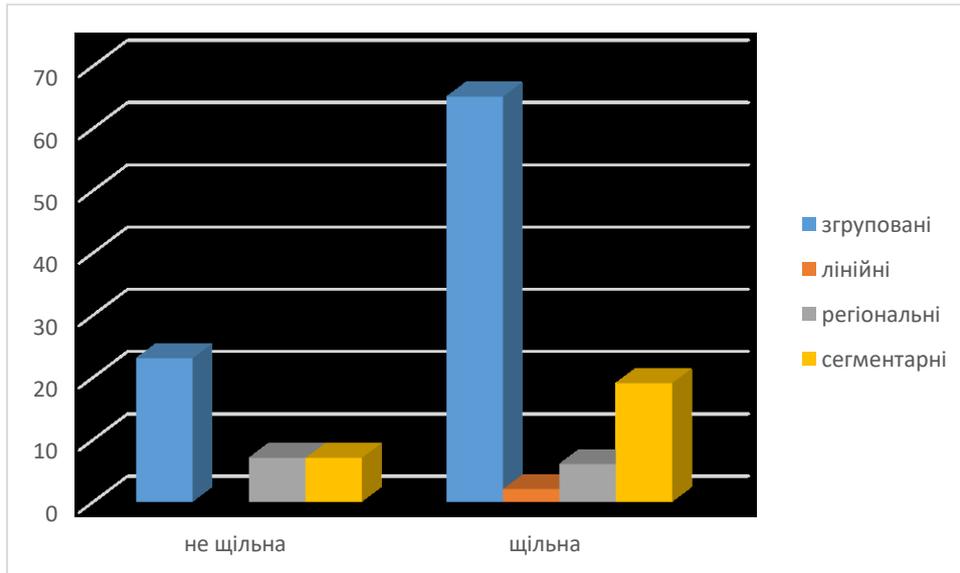


Діаграма 5.4. У звичайній стовпчатій діаграмі візуалізується розподіл кальцинатів різних морфологічних типів відповідно до квадрантів ГЗ.

## 5.2 Вплив щільної паренхіми грудної залози на характеристики підозрілих мікрокальцинатів

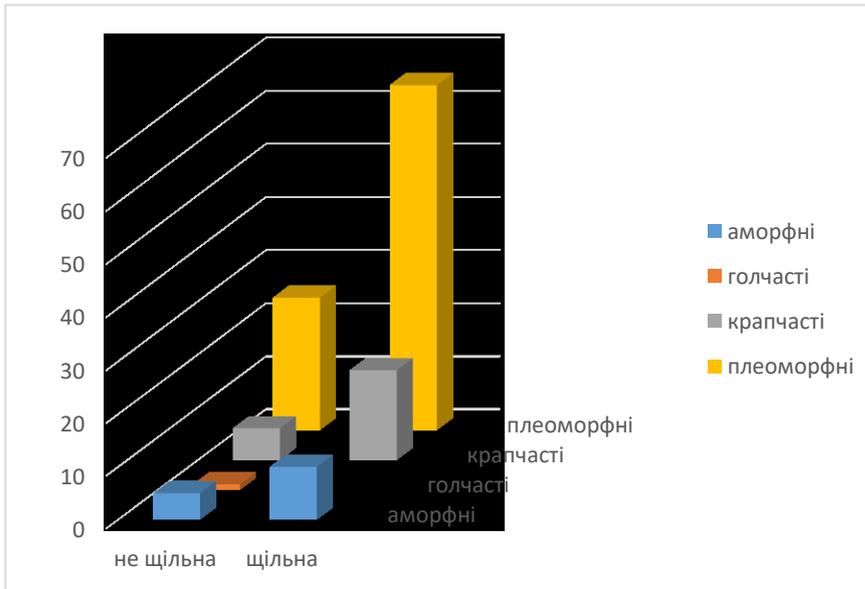
Серед типів розташування Мк у паренхімі згрупований і сегментарний тип підозрілих Мк найчастіше візуалізувалися у щільній паренхімі ГЗ – у 20,65% (65) і

70,65% (19) пацієток відповідно (діаграма 5.5). Окрім того згрупований тип присутній у 62,16% (23) пацієток із нещільною паренхімою ГЗ. Регіональний тип розташування у обох типах паренхіми ГЗ і сегментарний тип групування у нещільній паренхімі мають подібну кількісну презентацію у вигляді 6-7 (6,52-18,92%) випадків (таб. 5.5).



Діаграма 5.5. Об'ємна звичайна гістограма відображає розподіл мікрокальцинатів за типом розташування в залежності від щільності паренхіми ГЗ.

ПлМк найчастіше виявлені як у нещільній, так і щільній паренхімі ГЗ – у 25 (67,57%) і 65 (70,65%) жінок відповідно. Додатково спостерігалася більша кількість жінок зі щільною паренхімою з аморфними й крапковими Мк – 10 (10,87%) і 17 (18,48%) жінок відповідно (таб. 5.5), (діаграма 5.6).



Діаграма 5.6.  
Об'ємна гістограма візуалізує розподіл морфологічних типів мікрокальцинатів в залежності від типу щільності паренхіми ГЗ.

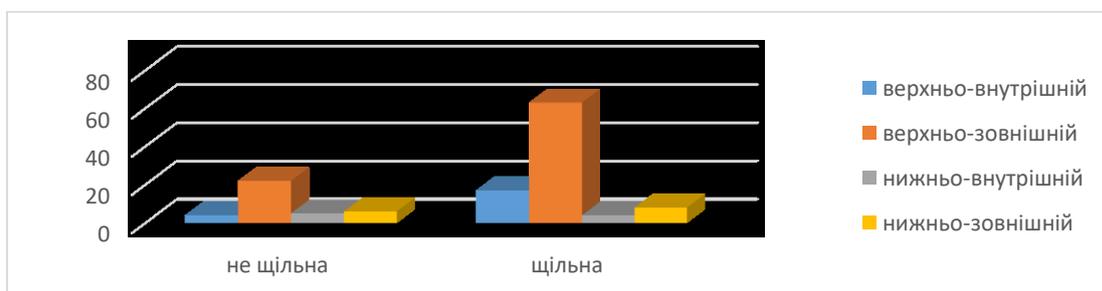
Підозрілі Мк зі значною перевагою частіше візуалізувалися у верхньо-латеральному і верхньо-медіальному квадрантах ГЗ, та у жінок зі щільною паренхімою у порівнянні із жінками з не щільною паренхімою - 63 (68,48%) проти 22 (59,46%) випадків і 17 (18,48%) проти 4 (10,81%) випадків відповідно (таб. 5.5). У нижніх квадрантах паренхіми ГЗ кількісний розподіл підозрілих Мк залишився без суттєвих змін коливаючись в межах 4-8 (4,35-16,22%) жінок для обох типів щільності паренхіми ГЗ (діаграма 5.7).

Таб. 5.5 Характеристика кальцинатів за типом поширення, морфологією і локалізацією у грудній залозі у жінок з різною щільністю паренхімою грудної залози.

| Тип групування Мк           | Щільність паренхіми ГЗ |            |           |            | Загальний підсумок        |              |
|-----------------------------|------------------------|------------|-----------|------------|---------------------------|--------------|
|                             | Не щільна              |            | Щільна    |            | Кількість                 | %            |
|                             | N                      | %          | N         | %          |                           |              |
| Згруповані                  | 23                     | 62,16      | 65        | 70,65      | <b>88</b>                 | <b>68,22</b> |
| Лінійні                     | 0                      | 0,00       | 2         | 2,18       | <b>2</b>                  | <b>1,54</b>  |
| Регіональні                 | 7                      | 18,92      | 6         | 6,52       | <b>13</b>                 | <b>10,08</b> |
| Сегментарні                 | 7                      | 18,92      | 19        | 20,65      | <b>26</b>                 | <b>20,16</b> |
| <b>Загальний підсумок</b>   | <b>37</b>              | <b>100</b> | <b>92</b> | <b>100</b> | <b>129</b>                | <b>100</b>   |
| <b>Морфологічний тип Мк</b> |                        |            |           |            | <b>Загальний підсумок</b> |              |
| Аморфні                     | 5                      | 13,51      | 10        | 10,87      | <b>15</b>                 | <b>11,62</b> |
| Голчасті                    | 1                      | 2,70       | 0         | 0,00       | <b>1</b>                  | <b>0,78</b>  |
| Крапкові                    | 6                      | 16,22      | 17        | 18,48      | <b>23</b>                 | <b>17,83</b> |
| Плеоморфні                  | 25                     | 67,57      | 65        | 70,65      | <b>90</b>                 | <b>69,77</b> |

|                           |           |            |           |            |                           |              |
|---------------------------|-----------|------------|-----------|------------|---------------------------|--------------|
| <b>Загальний підсумок</b> | <b>37</b> | <b>100</b> | <b>92</b> | <b>100</b> | <b>129</b>                | <b>100</b>   |
| <b>Квадрант ГЗ</b>        |           |            |           |            | <b>Загальний підсумок</b> |              |
| Верхньо-внутрішній        | 4         | 10,81      | 17        | 18,48      | <b>17</b>                 | <b>16,28</b> |
| Верхньо-зовнішній         | 22        | 59,46      | 63        | 68,48      | <b>85</b>                 | <b>65,89</b> |
| Нижньо-внутрішній         | 5         | 13,51      | 4         | 4,34       | <b>9</b>                  | <b>6,98</b>  |
| Нижньо-зовнішній          | 6         | 16,22      | 8         | 8,70       | <b>14</b>                 | <b>10,85</b> |
| <b>Загальний підсумок</b> | <b>37</b> | <b>100</b> | <b>92</b> | <b>100</b> | <b>129</b>                | <b>100</b>   |

У представлених даних у таблиці 5.5 виявлено збільшення кількості жінок зі щільною паренхімою ГЗ, що мають згрупований і сегментарний типи розташування Мк. Додатково зросла кількість жінок із кластерами Мк у жінок із нещільною паренхімою. Решта типів розташування майже рівномірно розподілені у обох типах паренхіми ГЗ. Плеоморфні, крапкові й аморфні Мк частіше візуалізуються у жінок зі щільної паренхімою ГЗ. Також плеоморфні Мк переважають у нещільній паренхімі ГЗ. Аморфні та крапкові Мк рівнозначно визначаються у нещільній паренхімі. Визначається значна перевага візуалізації підозрілих Мк у верхніх квадрантах, а особливо у верхньо-зовнішньому, для жінок зі щільною паренхімою ГЗ. У жінок із нещільною паренхімою також відзначається збільшення кількості підозрілих Мк у верхньо-зовнішньому квадранті. У решті квадранті ГЗ розподіл кількості Мк у обох типах паренхіми без суттєвих змін.



Діаграма 5.7. В об'ємній звичайній гістограмі відтворений розподіл кальцинатів по квадрантах ГЗ в залежності від щільності паренхіми ГЗ.

## Підсумки розділу 5

Результати, що ми отримали допомогли виявити ймовірні напрямки для майбутніх наукових досліджень, що потенційно сприятимуть покращенню діагностики підозрілих Мк. Для пацієток із формами РГЗ, що не пальпуються, у перспективі це може допомогти більш точно виявляти злоякісну патологію на ранніх етапах діагностики:

1. Встановлено, що у пацієток із щільною паренхімою ГЗ (92 (71,32%) жінки) набагато частіше візуалізувалися підозрілі Мк у порівнянні із 37 (28,68%) пацієтками із не щільною паренхімою. Це підтверджується потенційним зв'язком між щільністю паренхіми зі зростанням ризику розвитку злоякісної патології.
2. Виявлено вплив щільності ГЗ на морфологічні прояви підозрілих Мк і їх розташування у паренхімі ГЗ: сегментарний і згрупований тип підозрілих Мк найчастіше трапляється у щільній паренхімі – у 19 (20,65%) і 65 (70,65%) жінок відповідно; спостерігається переважання підозрілих ПлМк і КрМк для паренхіми високої рентгенологічної щільності – 65 (70,65%) і 17 (18,48%) випадків.
3. Встановлено як на морфологію підозрілих Мк і тип розташування у паренхімі впливає квадрант локалізації у ГЗ: у верхньо-латеральному квадранті ГЗ візуалізувалися 85 (65,89%) випадків підозрілих Мк; у всіх квадрантах визначається перевага плеоморфних Мк: верхньо-латеральний – 62 (72,94%) випадки, верхньо-медіальний – 12 (57,14%), нижньо-зовнішній – (71,43%) і нижньо-внутрішній 6 (66,67%) випадків; у верхньо-зовнішньому квадранті частіше визначаються підозрілі ТчМк (17 (20,00%) випадків); АмМк в 11 (30,87%) випадках в обох верхніх квадрантах разом.
4. Дані нашого дослідження в оцінці ролі віку жінок на тип розташування, квадрант локалізації підозрілих Мк і морфологічні характеристики, виявила низку закономірностей: верхньо-зовнішній квадрант був переважаючим місцем локалізації підозрілих Мк для всіх вікових груп, з

найвищим показником появи у молодих жінок (77,55%). Для жінок середньої вікової групи визначалося зростання частоти появи підозрілих Мк у верхньо-внутрішньому (20,63%) та нижньо-зовнішньому (14,29%) квадрантах. Згруповані Мк траплялися від 63,27% до 76,47% випадків в залежності від віку пацієток, що робить їх найбільш розповсюдженим типом розташування Мк у всіх вікових групах. У молодих жінок і жінок середнього віку також частіше визначалося сегментарне розташування. Панівним морфологічним типом Мк для всіх вікових категорій залишаються ПлМк, що вказує на їх визначальну роль у структурі рентген-семіотики підозрілих знахідок. Оскільки у жінок середнього та молодого віку також частіше траплялися підозрілі ТчМк, можна припустити їх вагоме діагностичне значення для цих вікових категорій при оцінці ранніх проявів РГЗ, що ще не мають клінічних проявів.

#### **Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:**

Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Сучасний погляд на потенційні напрями дослідження мікрокальцинатів грудної залози. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (79), 57–64.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.57-64>

## РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Попри досягнення у покращення візуалізації підозрілих Мк у ГЗ завдяки новим технологіям, пошуку нових діагностичних алгоритмів для різних морфологічних типів Мк, досі наявна низка актуальних питань, частину з яких ми намагалися дослідити у науковій роботі й знайти потенційні напрямки у подальших наукових дослідженнях підозрілих Мк.

Проведений аналіз наукової літератури за останні десятиліття засвідчив актуальність доцільності проведення подальших досліджень задля підвищення ефективності диференційної діагностики мамографічно виявлених підозрілих Мк ГЗ доброякісного та злоякісного характеру із подальшою стереотаксичною біопсією, що потенційно може вплинути на подальше покращення виявлення непальпованих РГЗ.

Проведено аналіз досліджень 129 пацієнток із підозрілими Мк, яким провели ЦРМГ, ЦТГЗ й УЗД. Усім 129 (100%) пацієнткам проведена подальша верифікація підозрілих Мк завдяки ТГБ під рентгенівським або ехографічним контролем – 85 (65,89%) і 42 (32,56%) жінок відповідно, додатково двом (1,55%) жінкам була проведена хірургічна ексцизійна біопсія. Дослідження проводилося на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Клініка Верум Експерт» у період з 2020 по 2024 роки. Середній вік у вибірці із підозрілими Мк на ЦРМГ складав 49,0 років.

Для рентгенівських мамограм й сонографічних досліджень оцінка мамографічних знахідок і щільності ГЗ (лише для мамографічних знімків) проводилась відповідно до Атласу BI-RADS 5<sup>th</sup> Edition, що був створений Американським Коледжем Радіології (American College Radiology). При описі досліджень ГЗ вказували сторону знахідки, локалізацію у квадранті ГЗ, морфологічні характеристики Мк, тип розташування Мк у структурі ГЗ, розмір ділянки із Мк, наявність СЗ і їх тип ((ДА), асиметрія, об'ємне утворення).

Згідно мети й завдань наукової роботи нами було першочергово підтверджена гіпотеза про вплив СЗ із Мк на частоту появи злоякісної патології. Для знахідок асоційованих із підозрілими Мк відзначалося статистично значуще збільшення частоти появи супутніх знахідок на тлі підозрілих Мк у порівнянні із очікуваними показниками ( $p < 0,05$ ).

Далі за мету ставили визначити, які фактори впливають на збільшення частоти появи СЗ на тлі підозрілих Мк. Фактори, які підлягали оцінці були: вік пацієнток, менопаузальний вік (пременопаузальний (вік до 50 років) і постменопаузальний (вік старше 50 років) статус), сторону ГЗ (права й ліва), локалізацію у ГЗ (квадранти верхньо-внутрішній, верхньо-зовнішній, нижньо-зовнішній і нижньо-внутрішній), щільність паренхіми ГЗ (щільна і нещільна паренхіма), наявність скарг, спадковий анамнез (наявність раку ГЗ чи яєчників у матері, сестер, бабусі й тіток по материнській лінії), морфологічні тип Мк (плеоморфні, точкові, лінійні розгалужені, аморфні), тип розташування Мк у паренхімі.

Серед частоти, що ми спостерігали й очікуваною частотою, не було виявлено статистично значущої різниці у частоті появи СЗ із Мк ГЗ у порівнянні із Мк без СЗ для факторів, як менопаузальний статус жінок ( $p > 0,05$ ), між сторонами ГЗ (ліва чи права ГЗ) ( $p > 0,05$ ), спадковістю ( $p > 0,05$ ), морфологічними характеристиками кальцинатів (точкові, аморфні, плеоморфні, лінійні розгалужені) ( $p > 0,05$ ), типом поширення Мк (згруповані, регіональні, сегментарні, лінійні) ( $p > 0,05$ ), щільністю паренхіми ГЗ ( $p > 0,05$ ).

Однак на основі нашої вибірки пацієнток виявлена статистично значуща різниця частоти для ряду факторів, які ми спостерігали частіше, ніж очікувалося. Встановлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк і вікових груп згідно класифікації ВООЗ (2025 р.). Жінки старечого й похилого віку показали статистично значущу частоту, що спостерігається у 12 (9,3%) випадках у порівнянні з іншими віковими групами, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ). Виявлено статистично значущу різницю частот СЗ із Мк для ділянок підозрілих Мк розміром  $< 15$  мм і  $> 15$  мм. Розмір ділянки  $> 15$  мм показав статистично значущу

частоту, що спостерігається у 38 (29,46%) жінок у порівнянні ділянками з менших розмірів, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

Спостерігалася статистично значуща різниця частот знахідок асоційованих із Мк і локалізацією ділянки інтересу в ГЗ. У верхньо-зовнішньому квадранті спостерігається статистично значуще збільшення частоти появи СЗ, що спостерігаються до 46 (35,66%) випадків у порівнянні з іншими трьома квадрантами ГЗ, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ). Виявлено статистично значущу різниця частот для СЗ із Мк і наявністю скарг пацієток на ГЗ. У жінок зі скаргами на ГЗ визначається статистично значуще збільшення частоти СЗ, що спостерігається до 27 (20,93%) пацієток у порівнянні із жінками без скарг, що мали і не мали знахідки асоційовані із Мк ( $p < 0,05$ ).

З метою пошуку найбільш оптимального дослідження для візуалізації кальцинатів і порівняння їх характеристик, ми відібрали 101 пацієтку, кожній з яких проведено ЦРМГ у поєднанні із ЦТГЗ і додатково УЗД ГЗ. На основі отриманих даних виявлено, що ЦРМГ продемонструвала чутливість 98,8%, специфічність 94,4%, точність 98,0% й  $AUC = 0,935$  у виявленні кальцинатів ГЗ ( $p < 0,05$ ). Ідентичні показники по специфічності (94,4%), точності (98,0%), чутливості 98,8%, а відповідно й  $AUC$  ( $AUC = 0,935$ ) були відзначені і для ЦРМГ у поєднанні із ЦТГЗ ( $p < 0,05$ ). При оцінці кальцинатів лише із використанням ЦТГЗ чутливість була 95,2%, специфічність 83,3%, а точність 93,1% і  $AUC = 0,904$ . Попри перевагу у специфічності, точності й чутливості ЦРМГ над ЦТГЗ, не було встановлено статистично значущої різниці між цими методами –  $AUC = 0,0311$  (-0,102; 0,164) ( $p < 0,05$ ). З урахуванням відсутньої статистичної значущої різниці у візуалізації кальцинатів ГЗ можна стверджувати, що ЦРМГ цілком самодостатній метод і за відсутності необхідності не потребує проведення комплексного дослідження із використанням ЦТГЗ для визначення підозрілих кальцинатів ГЗ. Попри це ЦТГЗ залишається корисним діагностичним методом при оцінці СЗ на тлі Мк.

У той же час при аналізі даних отриманих для візуалізації кальцинатів УЗД показало наступні результати, що не зареєстрували статистично значущості –

чутливість 21,7%, специфічність 83,3 % і точність 32,7%, AUC = 0,545 ( $p > 0,05$ ). Ці результати свідчать про більш випадковий характер виявлення Мк на УЗД і допомогли зареєструвати статистично значущу різниця між ЦРМГ / ЦРМГ+ЦТГЗ і УЗД - 0,391 (0,231; 0,550), ( $p < 0,01$ ), і ЦТГЗ та УЗД - 0,391 (0,231; 0,550), ( $p < 0,01$ ), що доводить статистично значущу перевагу у ЦРМГ і ЦТГЗ над ехографічною візуалізацією кальцинатів. Ці дані свідчать, що УЗД не є надійним дослідженням у візуалізації кальцинатів ГЗ через його більш випадковий характер виявлення кальцинатів у ГЗ, проте візуальні матеріали, що були отримані дозволяли при наявності виявлених кальцинатів, діагностувати підозрілі ділянки й проводити верифікацію під ехо-контролем.

Останнім етапом дослідження проведена аналітична оцінка вибірки пацієнток із метою виявлення потенційності наукових досліджень, що можуть бути спрямовані на поліпшення диференційної діагностики підозрілих Мк. У перспективі ці напрямки досліджень сприятимуть більш точному виявленню непальпованих форм РГЗ на ранніх етапах обстеження пацієнток. Виявлено, що пацієнтки зі щільною паренхімою ГЗ значно частіше мали підозрілі Мк - 92 (71,32%) жінок у порівнянні з 37 (28,68%) жінками із не щільною паренхімою. Це підтверджується наявністю потенційного зв'язку між щільністю паренхіми ГЗ зі зростанням ризику розвитку злоякісної патології.

Встановлено вплив щільності ГЗ на морфологічний тип підозрілих Мк та їх тип розташування у паренхімі ГЗ: сегментарний і згрупований тип підозрілих Мк найчастіше зустрічається у щільній паренхімі – у 19 (20,65%) і 65 (70,65%) жінок відповідно; спостерігається перевага підозрілих точкових і плеоморфних Мк для щільної паренхіми – 17 (18,48%) і 65 (70,65%) випадків відповідно. Також визначено вплив локалізації підозрілих Мк у структурі ГЗ на морфологічний тип підозрілих Мк та їх тип розташування у паренхімі: 85 (65,89%) випадків підозрілих Мк визначалися у верхньо-зовнішньому квадранті ГЗ; у всіх квадрантах визначається перевага ПлМк: верхньо-зовнішній – 62 (72,94%) випадки, верхньо-внутрішній – 12 (57,14%), нижньо-зовнішній – (71,43%) і нижньо-внутрішній 6 (66,67%) випадків;

точкові підозрілі Мк (17 (20,00%) випадків) частіше присутні у верхньо-зовнішньому квадранті, АмМк у верхніх квадрантах – разом 11 (30,87%) випадків.

При оцінці впливу віку жінок на морфологічні характеристики, тип розташування та локалізацію підозрілих Мк виявила низку закономірностей: верхньо-зовнішній квадрант був переважаючим місцем локалізації підозрілих Мк для всіх вікових груп, особливо у жінок молодого віку (77,55%). Для жінок середнього віку спостерігалось зростання частоти появи підозрілих Мк у верхньо-внутрішньому (20,63%) та нижньо-зовнішньому (14,29%) квадрантах. Згрупований тип розташування Мк був найпоширенішим (від 63,27% до 76,47%) для всіх вікових категорій. Також для пацієнок середнього й молодого віку зростала частота сегментарного типу розташування. Панівним морфологічним типом Мк для всіх вікових категорій залишаються ПлМк, що вказує на їх визначальну роль у структурі рентген-семіотики підозрілих знахідок. Оскільки у жінок середнього та молодого віку також частіше зустрічалися підозрілі ТчМк, можна припустити їх вагомє діагностичне значення для цих вікових категорій при оцінці ранніх проявів РГЗ, що ще не мають клінічних проявів.

## **Висновки**

Завдяки проведеному нами дослідженню у дисертаційні роботі, нам вдалося підвищити ефективність диференційної діагностики мамографічно виявлених мікрокальцинатів ГЗ доброякісного та злоякісного характеру, що візуалізуються на ЦРМГ, ЦТГЗ й УЗД, із подальшою їх верифікацією завдяки стереотаксичній товстоголкової біопсії і ТГБ під УЗ-контролем.

1. Виявлено, що чутливість ЦТГЗ була 95.2%, специфічність 83,3%, а точність 93,1%, АUC був 0,904, у візуалізації кальцинатів ГЗ. Для ЦРМГ і поєднання ЦРМГ із ЦТГЗ продемонстрована чутливість 98,8%, специфічність 94,4%, точність 98,0%, АUC був 0,935 у виявленні кальцинатів ГЗ. Всі показники були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), що робить ЦРМГ і ЦТГЗ відмінними дослідженнями для виявлення

кальцинатів ГЗ. УЗД у візуалізації кальцинатів ГЗ показало наступні показники – чутливість 21,7%, специфічність 83,3 % і точність 32,7%, AUC був 0,545, але ці показники не зареєстрували статистично значущості ( $p > 0,05$ ), що може вказувати на більш випадкову візуалізацію кальцинатів ГЗ під час УЗД.

2. Попри перевагу у чутливості, специфічності і точності ЦРМГ і ЦТГЗ, не було встановлено статистично значущої різниці між цими методами – AUC = 0,0311 (-0,102; 0,164). Зареєстрована статистично значуща різниця між ЦРМГ / ЦРМГ+ЦТГЗ і УЗД - 0,391 (0,231; 0,550), ( $p < 0,01$ ), і ЦТГЗ та УЗД - 0,391 (0,231; 0,550), ( $p < 0,01$ ), що доводить статистично значущу різницю і перевагу у ЦРМГ і ЦТГЗ над УЗД, але рівність ЦТГЗ і ЦРМГ у своїх результатах.

3. Застосувавши непараметричний метод Манна-Уїтні до вибірки пацієнтів у нашому дослідженні ми виявили залежність між частотою РГЗ і наявністю Сз із Мк ГЗ ( $p < 0,05$ ). Були встановлені статистично значущі зростання частоти появи знахідок асоційованих із Мк у ГЗ для жінок похилого і старечого віку (65+ років згідно вікової класифікації ВООЗ (2025 р.)) ( $p < 0,05$ ), при розмірі ділянки з Мк більше 15 мм ( $p < 0,05$ ), при наявності скарг на ГЗ у пацієток ( $p < 0,05$ ), і при локалізації підозрілих Мк у верхньо-зовнішньому квадранті ( $p < 0,05$ ).

4. Не було виявлено статистично значущої різниці у частоті появи СЗ із Мк ГЗ у порівнянні із Мк без СЗ для факторів, як менопаузальний статус жінок ( $p > 0,05$ ), між сторонами ГЗ (ліва чи права ГЗ) ( $p > 0,05$ ), спадковістю ( $p > 0,05$ ), морфологічними характеристиками кальцинатів (точкові, аморфні, плеоморфні, лінійні розгалужені) ( $p > 0,05$ ), типом розташування Мк (згруповані, регіональні, сегментарні, лінійні) ( $p > 0,05$ ), щільністю паренхіми ГЗ ( $p > 0,05$ ).

5. Оцінка даних 129 пацієток, що потрапили у нашу вибірку, допомогла виявити потенційні напрямки майбутніх наукових досліджень, що можуть бути спрямовані на поліпшення диференційної діагностики

підозрілих Мк. У перспективі можна сподіватися на сприяння більш точному виявленню непальпованих форм РГЗ на ранніх етапах обстеження пацієнток:

- Встановлено, що у пацієнток із щільною паренхімою ГЗ (92 (71,32%) жінки) набагато частіше візуалізувалися підозрілі Мк у порівнянні із 37 (28,68%) пацієнтками із не щільною паренхімою. Це підтверджується потенційним зв'язком між щільністю паренхіми зі зростанням ризику розвитку злоякісної патології.
- Виявлено вплив щільності ГЗ на морфологічний тип підозрілих Мк та їх тип розташування у паренхімі ГЗ: сегментарний і згрупований тип підозрілих Мк найчастіше трапляється у щільній паренхімі – у 19 (20,65%) і 65 (70,65%) жінок відповідно; спостерігається переважання підозрілих ПлМк і КрМк для паренхіми високої рентгенологічної щільності – 65 (70,65%) і 17 (18,48%) випадків.
- Встановлено як на морфологію підозрілих Мк і тип розташування у паренхімі впливає квадрант локалізації у ГЗ: у верхньо-зовнішньому квадранті ГЗ візуалізувалися 85 (65,89%) випадків підозрілих Мк; у всіх квадрантах визначається перевага плеоморфних Мк: верхньо-зовнішній – 62 (72,94%) випадки, верхньо-медіальний – 12 (57,14%), нижньо-зовнішній – (71,43%) і нижньо-внутрішній 6 (66,67%) випадків; у верхньо-зовнішньому квадранті частіше визначаються підозрілі ТчМк (17 (20,00%) випадків); АмМк в 11 (30,87%) випадках в обох верхніх квадрантах разом.
- Дані нашого дослідження в оцінці впливу віку жінок на морфологічні характеристики, тип розташування та локалізацію підозрілих Мк виявила низку закономірностей: верхньо-зовнішній квадрант був переважаючим місцем локалізації підозрілих Мк для

всіх вікових груп, з найвищим показником появи у молодих жінок (77,55%). Для жінок середньої вікової групи визначалося зростання частоти появи підозрілих Мк у верхньо-внутрішньому (20,63%) та нижньо-зовнішньому (14,29%) квадрантах. Згруповані Мк траплялися від 63,27% до 76,47% випадків в залежності від віку пацієнток, що робить їх найбільш розповсюдженим типом розташування Мк у всіх вікових групах. Сегментарне поширення частіше визначалося у жінок молодого й середнього віку. Панівним морфологічним типом Мк для всіх вікових категорій залишаються ПлМк, що вказує на їх визначальну роль у структурі рентген-семіотики підозрілих знахідок. Оскільки у жінок середнього та молодого віку також частіше зустрічалися підозрілі ТчМк, можна припустити їх вагоме діагностичне значення для цих вікових категорій при оцінці ранніх стадій непальпованих форм РГЗ.

### Список використаних джерел:

1. Aase H., Danielsen A., Hoff S., Holen Å., et al. Mammographic features and screening outcome in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography. *European Journal of Radiology* 141 (2021): 109753. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109753
2. Alabousi M, Wadera A, Kashif Al-Ghita M, Kashef Al-Ghetaa R, et al. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021 Jun 1;113(6):680-690. doi: 10.1093/jnci/djaa205.
3. ALBESHAN, Salman M., et al. Can breast self-examination and clinical breast examination along with increasing breast awareness facilitate earlier detection of breast cancer in populations with advanced stages at diagnosis?. *Clinical breast cancer*, 2020, 20.3: 194-200.
4. Amir T, Ambinder EB, Harvey SC, et al. Benefits of digital breast tomosynthesis: A lesion-level analysis. *Journal of Medical Screening*. 2021;28(3):311-317. doi:10.1177/0969141320978267
5. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Gralow JR, Cardoso F, Siesling S, Soerjomataram I. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022 Dec;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
6. 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. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14898.
7. Babkina TM, Gurando AV, Kozarenko TM, et al. 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.
8. 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.
  9. Bae JM, Kim EH. Breast Density and Risk of Breast Cancer in Asian Women: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Prev Med Public Health.* 2016 Nov;49(6):367-375. doi: 10.3961/jpmph.16.054.
  10. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, Yi A, Yun BL, Lee SH, Kim MY, Ryu EB, Seo M. Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. *Radiology.* 2014 Feb;270(2):369-77. doi: 10.1148/radiol.13130724.
  11. Baker JA, Grimm LJ, Johnson KS. A Proposal to Define Three New Breast Calcification Shapes: Square, Sandwich, and Teardrop, Pill & Capsule. *J Breast Imaging.* 2019 Sep 4;1(3):186-191. doi: 10.1093/jbi/wbz046.
  12. Bansal GJ, Emanuel L, Kanagasabai S. Malignancy risk of indeterminate mammographic calcification in symptomatic breast clinics. *Postgrad Med J.* 2023 May 19;99(1169):153-158. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140835.
  13. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008 May 14;299(18):2151-63. doi: 10.1001/jama.299.18.2151
  14. Berg WA, Leung JWT. *Diagnostic Imaging: Breast, 3rd Edition.* Philadelphia, PA, Elsevier; 2019, p. 246-390.
  15. Berg WA, Seitzman RL, Pushkin J. Implementing the National Dense Breast Reporting Standard, Expanding Supplemental Screening Using Current Guidelines,

- and the Proposed Find It Early Act. *J Breast Imaging*. 2023 Nov 30;5(6):712-723. doi: 10.1093/jbi/wbad034.
16. Bernstein MH, Baird GL, Lourenco AP. Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Recall and False-Positive Rates by Time of Day and Reader Experience. *Radiology*. 2022 Apr;303(1):63-68. doi: 10.1148/radiol.210318.
  17. Boca Bene I, Ciurea AI, Ciortea CA, Ducea SM. Pros and Cons for Automated Breast Ultrasound (ABUS): A Narrative Review. *J Pers Med*. 2021 Jul 23;11(8):703. doi: 10.3390/jpm11080703.
  18. BUI, Quan M.; DANIELS, Lori B. A review of the role of breast arterial calcification for cardiovascular risk stratification in women. *Circulation*, 2019, 139.8: 1094-1101.
  19. Candelaria RP, Hansakul P, Thompson AM, Le-Petross H, Valero V, Bassett R, Huang ML, Santiago L, Adrada BE. Analysis of stereotactic biopsies performed on suspicious calcifications identified within 24 months after completion of breast conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer: Can biopsy be obviated? *Am J Surg*. 2018 Apr;215(4):693-698. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.032.
  20. Chang Sen LQ, Huang ML, Leung JWT, Wei W, Adrada BE. Malignancy rates of stereotactic biopsies of two or more distinct sites of suspicious calcifications in women without known breast cancer. *Clin Imaging*. 2019 Nov-Dec;58:156-160. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.07.007.
  21. Chang Sen LQ, Ko A, Patel MM, Leung JWT. Time to development and imaging features of new calcifications in the treated breast after breast-conserving therapy. *Breast J*. 2021 Oct;27(10):761-767. doi: 10.1111/tbj.14277.
  22. Chen PH, Ghosh ET, Slanetz PJ, Eisenberg RL. Segmental breast calcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Nov;199(5):W532-42. doi: 10.2214/AJR.11.8198.
  23. Choe J, Chikarmane SA, Giess CS. Nonmass Findings at Breast US: Definition, Classifications, and Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2020 Mar-Apr;40(2):326-335. doi: 10.1148/rg.2020190125.

24. Choi JS, Han BK, Ko EY, Kim GR, et al. Comparison of synthetic and digital mammography with digital breast tomosynthesis or alone for the detection and classification of microcalcifications. *European Radiology*. 2019 Jan;29(1):319-329. doi: 10.1007/s00330-018-5585-x.
25. Choi WJ, Han K, Shin HJ, Lee J, Kim EK, Yoon JH. Calcifications with suspicious morphology at mammography: should they all be considered with the same clinical significance? *Eur Radiol*. 2021 Apr;31(4):2529-2538. doi: 10.1007/s00330-020-07215-8.
26. Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, Weaver DL, Beaber EF, Tosteson ANA, Haas JS, Lowry KP, Stout NK, Trentham-Dietz A, diFlorio-Alexander RM, Li CI, Schnall MD, Onega T, Sprague BL; Population-based Research Optimizing Screening Through Personalized Regimen (PROSPR) Consortium. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*. 2019 May 1;5(5):635-642. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.7078.
27. Conant EF, Zuckerman SP, McDonald ES, Weinstein SP, et al. Five Consecutive Years of Screening with Digital Breast Tomosynthesis: Outcomes by Screening Year and Round. *Radiology*. 2020 May;295(2):285-293. doi: 10.1148/radiol.2020191751.
28. Dhamija E, Gulati M, Deo SVS, Gogia A, et al. Digital Breast Tomosynthesis: an Overview. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2021 Jun;12(2):315-329. doi: 10.1007/s13193-021-01310-y.
29. Duffy S, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith R, Evans A, Blyuss O, Johns L, Ellis I, Sasieni P, Wale C, Myles J, Moss S. Annual mammographic screening to reduce breast cancer mortality in women from age 40 years: long-term follow-up of the UK Age RCT. *Health Technol Assess*. 2020 Oct;24(55):1-24. doi: 10.3310/hta24550. PMID: 33141657;
30. Duffy SW, Morrish OWE, Allgood PC, Black R, Gillan MGC, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, Michell MJ, Dobson HM, Maroni R, Lim YY, Purushothaman HN, Suaris T, Astley SM, Young KC, Tucker L, Gilbert FJ. Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family

- history of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:48-56. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.022.
- 31.** DUHN, Valerie, et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 6.2: 377-382.
- 32.** FONTAINE, Marion, et al. Local tumor staging of breast cancer: digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis. *Radiology*, 2019, 291.3: 594-603.
- 33.** Fushimi A, Fukushima N, Suzuki T, et al. Features of Microcalcifications on Screening Mammography in Young Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Dec 25;19(12):3591-3596. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3591.
- 34.** Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, Michell MJ, Dobson HM, Lim YY, Suaris T, Astley SM, Morrish O, Young KC, Duffy SW. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial). *Radiology*. 2015 Dec;277(3):697-706. doi: 10.1148/radiol.2015142566.
- 35.** Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 04;(6):CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- 36.** Greenwood HI, Kelil T, Lobach IV, Fong V, Price ER. Post-lumpectomy breast calcifications: Can original tumor features assist in determining need for biopsy? *Clin Imaging*. 2021 Jul;75:16-21. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.01.012.
- 37.** Grimm LJ, Johnson DY, Johnson KS, Baker JA, Soo MS, Hwang ES, Ghate SV. Suspicious breast calcifications undergoing stereotactic biopsy in women ages 70 and over: Breast cancer incidence by BI-RADS descriptors. *Eur Radiol*. 2017 Jun;27(6):2275-2281. doi: 10.1007/s00330-016-4617-7.
- 38.** Grimm LJ, Miller MM, Thomas SM, Liu Y, Lo JY, Hwang ES, Hyslop T, Ryser MD. Growth Dynamics of Mammographic Calcifications: Differentiating Ductal

- Carcinoma in Situ from Benign Breast Disease. *Radiology*. 2019 Jul;292(1):77-83. doi: 10.1148/radiol.2019182599.
- 39.** Heaney RM, Sweeney L, Flanagan F, O'Brien A, Smith C. Ipsilateral microcalcifications after breast-conserving surgery: is it possible to differentiate benign from malignant calcifications? *Clin Radiol*. 2022 Mar;77(3):216-223. doi: 10.1016/j.crad.2021.12.005.
- 40.** Heggland T, Vatten LJ, Opdahl S, Weedon-Fekjær H. Interpreting Breast Cancer Mortality Trends Related to Introduction of Mammography Screening: A Simulation Study. *MDM Policy Pract*. 2022 Oct 8;7(2):23814683221131321. doi: 10.1177/23814683221131321.
- 41.** Hendriks EJ, de Jong PA, van der Graaf Y, Mali WP, van der Schouw YT, Beulens JW. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015 Mar;239(1):11-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
- 42.** Henrot P, Leroux A, Barlier C, Génin P. Breast microcalcifications: the lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Feb;95(2):141-52. doi: 10.1016/j.diii.2013.12.011.
- 43.** Ho CP, Gillis JE, Atkins KA, Harvey JA, Nicholson BT. Interactive case review of radiologic and pathologic findings from breast biopsy: are they concordant? How do I manage the results? *Radiographics*. 2013 Jul-Aug;33(4):E149-52. doi: 10.1148/rg.334125123. PMID: 23842981;
- 44.** Hofvind S, Iversen BF, Eriksen L, Styr BM, Kjellevold K, Kurz KD. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol*. 2011 Jun 1;52(5):481-7. doi: 10.1258/ar.2011.100357.
- 45.** Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegård S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2013 Sep 1;119(17):3106-12. doi: 10.1002/cncr.28174.
- 46.** Holmberg L, Wong YN, Tabár L, Ringberg A, Karlsson P, Arnesson LG, Sandelin K, Anderson H, Garmo H, Emdin S. Mammography casting-type calcification and

- risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomised study. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5;108(4):812-9. doi: 10.1038/bjc.2013.26.
47. Horvat JV, Keating DM, Rodrigues-Duarte H, Morris EA, Mango VL. Calcifications at Digital Breast Tomosynthesis: Imaging Features and Biopsy Techniques. *Radiographics*. 2019 Mar-Apr;39(2):307-318. doi: 10.1148/rg.2019180124.
48. Huang ML, Adrada BE, Candelaria R, Thames D, Dawson D, Yang WT. Stereotactic breast biopsy: pitfalls and pearls. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Mar;17(1):32-9. doi: 10.1053/j.tvir.2013.12.006.
49. Hussein H, Abbas E, Keshavarzi S, Fazelzad R, Bukhanov K, Kulkarni S, Au F, Ghai S, Alabousi A, Freitas V. Supplemental Breast Cancer Screening in Women with Dense Breasts and Negative Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2023 Mar;306(3):e221785. doi: 10.1148/radiol.221785.
50. IRIBARREN, Carlos, et al. Breast arterial calcification: a novel cardiovascular risk enhancer among postmenopausal women. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2022, 15.3: e013526.
51. Iwase M, Tsunoda H, Nakayama K, Morishita E, Hayashi N, Suzuki K, Yamauchi H. Overcalling low-risk findings: grouped amorphous calcifications found at screening mammography associated with minimal cancer risk. *Breast Cancer*. 2017 Jul;24(4):579-584. doi: 10.1007/s12282-016-0742-z.
52. Kerlikowske K, Abraham L, Sprague BL, Sattayapiwat O, Nyante SJ, Tice JA, Miglioretti DL. Mammographic calcifications association with risk of advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2025 Aug;212(3):555-567. doi: 10.1007/s10549-025-07753-z
53. Kerlikowske K, Su YR, Sprague BL, Tosteson ANA, Buist DSM, Onega T, Henderson LM, Alsheik N, Bissell MCS, O'Meara ES, Lee CI, Miglioretti DL. Association of Screening With Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Risk of Interval Invasive and Advanced Breast Cancer. *JAMA*. 2022 Jun 14;327(22):2220-2230. doi: 10.1001/jama.2022.7672.

54. Kim D, Kim J, Jung HK, Kim S. Assessment of malignant risk stratification for microcalcifications interpreted as "amorphous" morphology on mammography: A study based on the 5th edition of breast Imaging Reporting and Data System. *Eur J Radiol.* 2023 May;162:110795. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110795.
55. Kim J, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. "Category 4A" microcalcifications: how should this subcategory be applied to microcalcifications seen on mammography? *Acta Radiol.* 2018 Feb;59(2):147-153. doi: 10.1177/0284185117709036.
56. Kim S., Tran T.X.M., Song H., et al. Microcalcifications, mammographic breast density, and risk of breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res* 24, 96 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01594-0>
57. Kim SY, Kim HY, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS. *Ann Surg Oncol.* 2015 Sep;22(9):2895-901. doi: 10.1245/s10434-014-4362-6.
58. Klein Wolterink F, Ab Mumin N, Appelman L, Derks-Rekers M, Imhof-Tas M, Lardenoije S, van der Leest M, Mann RM. Diagnostic performance of 3D automated breast ultrasound (3D-ABUS) in a clinical screening setting-a retrospective study. *Eur Radiol.* 2024 Aug;34(8):5451-5460. doi: 10.1007/s00330-023-10568-5.
59. Kovtun A, Gurando A, Telniy V, Kozarenko T. Multimodal management of breast architectural distortion: an analytical literature review. *Wiad Lek.* 2024;77(9):1775-1781. doi: 10.36740/WLek/191324.
60. Kovtun, A., Kozarenko, T., & Gurando, A. (2025). The role of mammographic findings associated with breast microcalcifications in the choice of imaging tactics. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (76), 46–50. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.46-50>
61. Kulkarni S, Freitas V, Muradali D. Digital Breast Tomosynthesis: Potential Benefits in Routine Clinical Practice. *Canadian Association of Radiologists Journal.* 2022 Feb;73(1):107-120. doi: 10.1177/08465371211025229.

62. Kuwabara N, Takuwa H, Takeuchi M, Kawashima H. Can digital breast tomosynthesis improve identification of malignant calcifications? *Radiol Phys Technol*. 2020 Sep;13(3):249-255. doi: 10.1007/s12194-020-00576-1.
63. Lai YC, Ray KM, Lee AY, Hayward JH, et al. Microcalcifications Detected at Screening Mammography: Synthetic Mammography and Digital Breast Tomosynthesis versus Digital Mammography. *Radiology*. 2018 Dec;289(3):630-638. doi: 10.1148/radiol.2018181180.
64. Lee C.I. et al. *Breast Imaging*, Oxford University Press, 2018, 311-341.
65. Lee H, Kim SH, Kang BJ, et al. Clinical Utility of MicroPure US Imaging for Breast Microcalcifications. *J Korean Soc Radiol*. 2022 Jul;83(4):876-886. doi: 10.3348/jksr.2021.0082.
66. Lee KA, Talati N, Oudsema R, Steinberger S, Margolies LR. BI-RADS 3: Current and Future Use of Probably Benign. *Curr Radiol Rep*. 2018;6(2):5. doi: 10.1007/s40134-018-0266-8.
67. Lee SC, Phillips M, Bellinge J, Stone J, Wylie E, Schultz C. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease?-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 28;15(7):e0236598. doi: 10.1371/journal.pone.0236598.
68. Li J; Zhang H; Jiang H; Guo X et al. Diagnostic Performance of Digital Breast Tomosynthesis for Breast Suspicious Calcifications From Various Populations: A Comparison With Full-field Digital Mammography. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2018 Dec 20;17:82-89. doi: 10.1016/j.csbj.2018.12.004.
69. Lian J, Li K. A Review of Breast Density Implications and Breast Cancer Screening. *Clin Breast Cancer*. 2020 Aug;20(4):283-290. doi: 10.1016/j.clbc.2020.03.004.
70. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 May;174(5):1191-9. doi: 10.2214/ajr.174.5.1741191.
71. Lilleborge M, Falk RS, Hovda T, Holmen MM, Ursin G, Hofvind S. Patterns of aggressiveness: risk of progression to invasive breast cancer by mammographic

- features of calcifications in screen-detected ductal carcinoma in situ. *Acta Radiol.* 2022 May;63(5):586-595. doi: 10.1177/02841851211006319.
72. Lim YX, Lim ZL, Ho PJ, Li J. Breast Cancer in Asia: Incidence, Mortality, Early Detection, Mammography Programs, and Risk-Based Screening Initiatives. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 30;14(17):4218. doi: 10.3390/cancers14174218.
73. Liu W., Long M., Peng L., Qu C., et al. Digital breast tomosynthesis improves diagnostic accuracy of breast microcalcifications. *International Journal of Imaging Systems and Technology*. 2021, 31 (2): 555-561. doi:10.1002/ima.22481
74. Logullo AF, Prigenzi KCK, Nimir CCBA, et al. Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol*. 2022 Apr;16(4):81. doi: 10.3892/mco.2022.2514.
75. Machado P, Eisenbrey JR, Cavanaugh B, Forsberg F. New image processing technique for evaluating breast microcalcifications: a comparative study. *J Ultrasound Med*. 2012 Jun;31(6):885-93. doi: 10.7863/jum.2012.31.6.885.
76. Machado P, Eisenbrey JR, Stanczak M, Cavanaugh BC, Zorn LM, Forsberg F. Ultrasound Detection of Microcalcifications in Surgical Breast Specimens. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jun;44(6):1286-1290. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.009.
77. Machado P, Eisenbrey JR, Stanczak M, Cavanaugh BC, Zorn LM, Forsberg F. Characterization of Breast Microcalcifications Using a New Ultrasound Image-Processing Technique. *J Ultrasound Med*. 2019 Jul;38(7):1733-1738. doi: 10.1002/jum.14861.
78. Månsson E, Bergkvist L, Christenson G., et al. Mammographic casting-type calcifications is not a prognostic factor in unifocal small invasive breast cancer: a population-based retrospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2009 Dec 15;100(8):670-4. doi: 10.1002/jso.21405.
79. Massat NJ, Dibden A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Mar;25(3):455-62. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0803.

- 80.** Mesurole B, Ceccarelli J, Karp I, Sun S, El-Khoury M. Effects of antiperspirant aluminum percent composition and mode of application on mock microcalcifications in mammography. *Eur J Radiol.* 2014 Feb;83(2):279-82. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.10.015.
- 81.** Moschetta M, Sardaro A, Nitti A, Telegrafo M, Maggialetti N, Scardapane A, Brunese MC, Lavelli V, Ferrari C. Ultrasound evaluation of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Ultrasound.* 2022 Mar;25(1):41-45. doi: 10.1007/s40477-020-00551-x.
- 82.** 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. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1123-1132. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00128-X.
- 83.** Myers, Evan R., et al. "Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review." *Jama* 314.15 (2015): 1615-1634.
- 84.** Narayan AK, Keating DM, Morris EA, Mango VL. Calling all calcifications: a retrospective case control study. *Clin Imaging.* 2019 Jan-Feb;53:151-154. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.09.016.
- 85.** Niu L, Bao L, Zhu L, Tan Y, Xu X, Shan Y, Liu J, Zhu Q, Jiang C, Shen Y. Diagnostic Performance of Automated Breast Ultrasound in Differentiating Benign and Malignant Breast Masses in Asymptomatic Women: A Comparison Study With Handheld Ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2019 Nov;38(11):2871-2880. doi: 10.1002/jum.14991.
- 86.** Nyante SJ, Lee SS, Benefield TS, Hoots TN., et al. The association between mammographic calcifications and breast cancer prognostic factors in a population-based registry cohort. *Cancer.* 2017 Jan 1;123(2):219-227. doi: 10.1002/ncr.30281.
- 87.** Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002 Mar 16;359(9310):909-19. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08020-0.

- 88.** O'Grady S, Morgan MP. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Apr;1869(2):310-320. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.04.006.
- 89.** Okazaki M, Bando H, Tohno E, Kujiraoka Y, Iguchi-Manaka A, Ichioka E, Tsushima Y, Watanabe H, Hara H. Investigation of the significance of population-based breast cancer screening among women aged under 40 years. *Breast Cancer*. 2021 Jan;28(1):75-81. doi: 10.1007/s12282-020-01131-x.
- 90.** Oligane HC, Berg WA, Bandos AI, Chen SS, Sohrabi S, Anello M, Zuley ML. Grouped Amorphous Calcifications at Mammography: Frequently Atypical but Rarely Associated with Aggressive Malignancy. *Radiology*. 2018 Sep;288(3):671-679. doi: 10.1148/radiol.2018172406.
- 91.** Park AY, Seo BK, Cho KR, Woo OH. The Utility of MicroPure™ Ultrasound Technique in Assessing Grouped Microcalcifications without a Mass on Mammography. *J Breast Cancer*. 2016 Mar;19(1):83-6. doi: 10.4048/jbc.2016.19.1.83.
- 92.** Park JS, Park YM, Kim EK, Lee JH, Kim OH, Ryu JH. Carcinoma mixed within milk of calcium in a breast: a case report. *Korean J Radiol*. 2008 Jul;9 Suppl(Suppl):S7-9. doi: 10.3348/kjr.2008.9.s.s7.
- 93.** Pulido-Carmona C, Romero-Martín S, Raya-Povedano JL, Cara-García M, et al. Interval cancer in the Córdoba Breast Tomosynthesis Screening Trial (CBTST): comparison of digital breast tomosynthesis plus digital mammography to digital mammography alone. *European Radiology*. 2024 Jan 4. doi: 10.1007/s00330-023-10546-x.
- 94.** Qi X, Chen A, Zhang P, Zhang W, Cao X, Xiao C. Mammographic calcification can predict outcome in women with breast cancer treated with breast-conserving surgery. *Oncol Lett*. 2017 Jul;14(1):79-88. doi: 10.3892/ol.2017.6112.
- 95.** Quante AS, Hüsing A, Chang-Claude J, Kiechle M, Kaaks R, Pfeiffer RM. Estimating the Breast Cancer Burden in Germany and Implications for Risk-based Screening. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021 Jun;14(6):627-634. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0437.

- 96.** Raj SD, Sedgwick EL, Severs FJ, Hilsenbeck SG, Wang T, Sepulveda KA. Stereotactic Biopsy of Segmental Breast Calcifications: Is Sampling of Anterior and Posterior Components Necessary? *Acad Radiol.* 2016 Jun;23(6):682-6. doi: 10.1016/j.acra.2015.12.025.
- 97.** Rauch GM, Hobbs BP, Kuerer HM, Scoggins ME, Benveniste AP, Park YM, Caudle AS, Fox PS, Smith BD, Adrada BE, Krishnamurthy S, Yang WT. Microcalcifications in 1657 Patients with Pure Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Correlation with Clinical, Histopathologic, Biologic Features, and Local Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):482-9. doi: 10.1245/s10434-015-4876-6.
- 98.** Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast.* 2022 Aug;64:85-99. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.003.
- 99.** Schmidt RA. Stereotactic breast biopsy. *CA Cancer J Clin.* 1994 May-Jun;44(3):172-91. doi: 10.3322/canjclin.44.3.172.
- 100.** Selvakumaran V, Hou R, Baker JA, Yoon SC, Ghate SV, Walsh R, Litton TP, Lu LX, Devalapalli A, Kim C, Soo MS, Hwang ES, Lo JY, Grimm LJ. Predicting Upstaging of DCIS to Invasive Disease: Radiologists's Predictive Performance. *Acad Radiol.* 2020 Nov;27(11):1580-1585. doi: 10.1016/j.acra.2019.12.009.
- 101.** Shen L, Ma X, Jiang T, Shen X, Yang W, You C, Peng W. Malignancy Risk Stratification Prediction of Amorphous Calcifications Based on Clinical and Mammographic Features. *Cancer Manag Res.* 2021 Jan 12;13:235-245. doi: 10.2147/CMAR.S286269.
- 102.** Shin HJ, Kim HH, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, Son BH, Ahn SH. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *Br J Radiol.* 2011 Jan;84(997):19-30. doi: 10.1259/bjr/92960562.
- 103.** Sickles, EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.

- 104.** Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jebsen IN, Jahr G, Krager M, Niklason LT, Hofvind S, Gur D. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):47-56. doi: 10.1148/radiol.12121373.
- 105.** SKAANE, Per, et al. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: the Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*, 2019, 291.1: 23-30.
- 106.** Sprague BL, Ichikawa L, Eavey J, Lowry KP, Rauscher GH, O'Meara ES, Miglioretti DL, Lee JM, Stout NK, Herschorn SD, Perry H, Weaver DL, Kerlikowske K. Performance of Supplemental US Screening in Women with Dense Breasts and Varying Breast Cancer Risk: Results from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Radiology*. 2024 Aug;312(2):e232380. doi: 10.1148/radiol.232380.
- 107.** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- 108.** Tagliafico A., Mariscotti G., Durando M.,; Stevanin Carmen., 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. *European Radiology*, 2021 25(1), 9–14. doi:10.1007/s00330-014-3402-8
- 109.** Tot T., Gere M., Hofmeyer S., et al. The clinical value of detecting microcalcifications on a mammogram. In: *Seminars in Cancer Biology*, vol. 72, pp. 165–174 (2021). 10.1016/j.semcancer.2019.10.024. Elsevier
- 110.** Tsunoda H, Moon WK. Beyond BI-RADS: Nonmass Abnormalities on Breast Ultrasound. *Korean J Radiol*. 2024 Feb;25(2):134-145. doi: 10.3348/kjr.2023.0769.
- 111.** Upneja A, Long JB, Aminawung JA, Kyanko KA, et al. Comparative Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis and Mammography in Older Women.

- Journal of general internal medicine.* 2022 Jun;37(8):1870-1876. doi: 10.1007/s11606-021-07132-6.
112. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Caughey AB, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Wong JB. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022 Nov 1;328(17):1740-1746. doi: 10.1001/jama.2022.18625.
  113. van Zelst JCM, Mann RM. Automated Three-dimensional Breast US for Screening: Technique, Artifacts, and Lesion Characterization. *Radiographics.* 2018 May-Jun;38(3):663-683. doi: 10.1148/rg.2018170162.
  114. Vandromme MJ, Umphrey H, Krontiras H. Image-guided methods for biopsy of suspicious breast lesions. *J Surg Oncol.* 2011 Mar 15;103(4):299-305. doi: 10.1002/jso.21795.
  115. Vourtsis A, Kachulis A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women. *Eur Radiol.* 2018 Feb;28(2):592-601. doi: 10.1007/s00330-017-5011-9
  116. Waade GG, Moshina N, Sebuødegård S, Hogg P, Hofvind S. Compression forces used in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Br J Radiol.* 2017 Mar;90(1071):20160770. doi: 10.1259/bjr.20160770.
  117. Wang K, Zou Z, Shen H, Huang G, Yang S. Calcification, Posterior Acoustic, and Blood Flow: Ultrasonic Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer. *J Healthc Eng.* 2022 Sep 26;2022:9336185. doi: 10.1155/2022/9336185.
  118. Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. US appearance of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2013 Jan-Feb;33(1):213-28. doi: 10.1148/rg.331125092.
  119. Weiss JE, Goodrich M, Harris KA, Chicoine RE, Synnestvedt MB, Pyle SJ, Chen JS, Herschorn SD, Beaber EF, Haas JS, Tosteson AN, Onega T; PROSPR (Population-based Research Optimizing Screening through Personalized Regimens)

- consortium. Challenges With Identifying Indication for Examination in Breast Imaging as a Key Clinical Attribute in Practice, Research, and Policy. *J Am Coll Radiol*. 2017 Feb;14(2):198-207.e2. doi: 10.1016/j.jacr.2016.08.017.
- 120.** Wilkinson L, Thomas V, Sharma N. Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy. *Br J Radiol*. 2017 Jan;90(1069):20160594. doi: 10.1259/bjr.20160594.
- 121.** Wübker A. Explaining variations in breast cancer screening across European countries. *Eur J Health Econ*. 2014 Jun;15(5):497-514. doi: 10.1007/s10198-013-0490-3.
- 122.** Yamaguchi R, Watanabe H, Mihara Y, Yamaguchi M, Tanaka M. Histopathology of non-mass-like breast lesions on ultrasound. *J Med Ultrason* (2001). 2023 Jul;50(3):375-380. doi: 10.1007/s10396-023-01286-y.
- 123.** Youk JH, Gweon HM, Son EJ, Eun NL, Choi EJ, Kim JA. Scoring System to Stratify Malignancy Risks for Mammographic Microcalcifications Based on Breast Imaging Reporting and Data System 5th Edition Descriptors. *Korean J Radiol*. 2019 Dec;20(12):1646-1652. doi: 10.3348/kjr.2019.0262.
- 124.** Yu, LF., Dai, CC., Zhu, LX. *et al.* Detection and diagnosis of automated breast ultrasound in patients with BI-RADS category 4 microcalcifications: a retrospective study. *BMC Med Imaging* 24, 126 (2024).  
<https://doi.org/10.1186/s12880-024-01287-4>
- 125.** Гурандо, А. В., Єфіменко, О. О., & Ретунська, І. М. (2019). Склероз маммарних артерій в жінок у перименопаузі як ранній маркер атеросклерозу. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (50), 66–69.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.50.66-69>
- 126.** Ковтун, А., Гурандо, А., Тельний, В., Лісюткін, Л., Аксьонова, О., & Помінчук, Д. (2021). Клінічний випадок: рак грудних залоз, асоційований із вагітністю. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (62), 86–91.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.86-91>
- 127.** Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Можливості цифрового томосинтезу і цифрової рентгенівської мамографії у

візуалізації кальцинатів грудної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 88–92. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337956>

- 128.** Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Сучасний погляд на потенційні напрями дослідження мікрокальцинатів грудної залози. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (79), 57–64.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.57-64>
- 129.** Наказ МОЗ України від 03.02.2025 № 195 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рак молочної залози»"
- 130.** Наказ МОЗ України від 26.03.2025 № 535 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Доброякісні захворювання молочних залоз. Тактика ведення аномальних результатів обстеження молочних залоз»"
- 131.** Федоренко З.П., Сумкіна О.В., Горох Є.Л., Сумкіна О.В., et al. Рак в Україні, 2023–2024. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України 26. Київ; Національний інститут раку; 2025. 28, 36, 60 с.  
[http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_26/PDF/Bull\\_26.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/PDF/Bull_26.pdf) [in Ukrainian].

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача:

1. Ковтун, А., Козаренко, Т., & Гурандо, А. (2025). Роль мамографічних знахідок, асоційованих із мікрокальцинатами грудної залози, в обранні діагностичної тактики. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (76), 46–50. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.46-50> (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури)
2. Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Можливості цифрового томосинтезу і цифрової рентгенівської мамографії у візуалізації кальцинатів грудної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 88–92. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337956> (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури)
3. Ковтун, А., Козаренко, Т., Гурандо, А., & Тельний, В. (2025). Сучасний погляд на потенційні напрями дослідження мікрокальцинатів грудної залози. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (79), 57–64. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.57-64> (Внесок здобувача: співавтор тексту, клінічний матеріал, результати власних досліджень, огляд літератури)

### Апробація матеріалів дослідження:

1. Прочитана доповідь на тему «Мультимодальна діагностика мікрокальцинатів із супутніми знахідками» на ІХ Національному Конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2023», 19-21 жовтня, 2023 р., м. Київ;
2. Прочитана доповідь на тему «Діагностика мікрокальцинатів із супутніми знахідками» на конференції «YOUNG SCIENCE 5.0», 24 травня 2024 р., м. Київ;

3. Прочитана доповідь на тему «Кальцинати грудних залоз і стереотаксична верифікація у практичній діяльності радіолога» на 33-й Міжнародній медичній виставці Public Health», 2-4 жовтня 2024 р., м. Київ;

4. Прочитана доповідь на тему «Роль цифрового томосинтезу грудних залоз у візуалізації кальцинатів» на конференції «YOUNG SCIENCE 6.0», 15 травня 2025 р., м. Київ;

5. Прочитана доповідь на тему «Цифровий томосинтез і його цінність у візуалізації кальцинатів грудної залози» на X Національному Конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2025», 10-12 вересня 2025 р., м. Київ.

**Тези:**

Ковтун А.Ю., Козаренко Т.М. Мультимодальна диференційна діагностика мікрокальцинатів із супутніми знахідками. Тези 9 Національного Конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2023», м. Київ, 19 – 21 жовтня 2023 р