



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Π.Μ.Σ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
MULTI-PHASE ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΣΤΩΝ ΜΕ MRI

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΜ: 20023

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΔΡ. ΓΕΩΡΓΙΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES – RADIOLOGY AND RADIOTHERAPY
MSc CURRENT APPLICATIONS IN MEDICAL IMAGING

DIPLOMA THESIS
MULTI-PHASE BREAST IMAGING WITH MRI

POSTGRADUATE STUDENT: GEORGIOS GEORGOPOULOS

REGISTRATION NUMBER: 20023

SUPERVISOR: DR. GEORGIA OIKONOMOU

ATHENS 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΡΟΝΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ – ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΠΕΙΑΣ**

Π.Μ.Σ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

MULTI-PHASE ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΣΤΩΝ ΜΕ MRI

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

| A/α | ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ | ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ | ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Οικονόμου Γεωργία | Αναπληρώτρια καθηγήτρια | |
| | Λαβδάς Ελευθέριος | Αναπληρωτής καθηγητής | |
| | Κεχαγιάς Δημήτριος | Καθηγητής | |

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Γεώργιος Γεωργόπουλος του βασιλείου, με αριθμό μητρώου 20023 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική απεικόνιση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Multi-Phase Απεικόνιση μαστών με MRI» και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

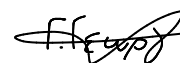
Ο/Η Δηλών/ούσα

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Γεώργιος Γεωργόπουλος

(Υπογραφή)



Περιεχόμενα

| | |
|---|----|
| Λίστα Εικόνων και Πινάκων..... | 3 |
| Ευχαριστίες..... | 4 |
| Περίληψη..... | 5 |
| Abstract | 7 |
| Εισαγωγή | 8 |
| Κεφάλαιο 1 Μαστός: Ανατομία-Φυσιολογία-Παθολογία | 10 |
| 1.1 Μαστός: Ανατομία | 10 |
| 1.1.1 Βασικά ανατομικά στοιχεία..... | 10 |
| 1.1.2 Αγγείωση, λεμφικό δίκτυο και νεύρωση | 11 |
| 1.2 Μαστός: Ανάπτυξη – Φυσιολογία | 16 |
| 1.2.1 Εμβρυογένεση | 16 |
| 1.2.2 Ανάπτυξη μαστού από τον τοκετό έως την εμμηνόπαυση | 17 |
| 1.3 Παθολογία του μαστού..... | 21 |
| 1.3.1 Συμπτώματα και ενδείξεις παθήσεων του μαστού..... | 21 |
| 1.3.2 Καλοήθεις όγκοι και παθήσεις του μαστού | 23 |
| Κεφάλαιο 2 Καρκίνος του μαστού και προσυμπτωματικός έλεγχος | 26 |
| 2.1 Καρκίνος μαστού..... | 26 |
| 2.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία | 26 |
| 2.1.2 Κίνδυνος εμφάνισης-Παράγοντες κινδύνου | 28 |
| 2.1.3 Τύποι καρκίνου μαστού..... | 33 |
| 2.2 Προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening)-Διαγνωστικός έλεγχος..... | 37 |
| 2.2.1 Προσυμπτωματικός έλεγχος..... | 37 |
| 2.2.2 Διαγνωστικός έλεγχος..... | 39 |
| 2.2.3 Μέθοδοι απεικόνισης των μαστών | 39 |
| 2.2.4 Σύστημα διάγνωσης (Reporting System)..... | 46 |
| Κεφάλαιο 3 Απεικόνιση μαστού με μαγνητικό συντονισμό: Χρησιμότητα στη πρόγνωση και τη διάγνωση – Πρωτόκολλα απεικόνισης..... | 48 |
| 3.1 Μαγνητική μαστών (Breast MRI)..... | 48 |
| 3.1.1 Ρόλος μίας MRI μαστών στον προληπτικό και διαγνωστικό έλεγχο..... | 48 |
| 3.1.2 Προϋποθέσεις MRI μαστών | 50 |
| 3.1.3 MRI μαστών σε μαγνητικά πεδία μεγαλύτερα του 1.5T (3T, 7T)..... | 53 |
| 3.1.4 Παράλληλη απεικόνιση | 54 |
| 3.2 Πρωτόκολλο απεικόνισης MRI μαστών..... | 55 |
| 3.2.1 Βασικό πρωτόκολλο - Ακολουθίες..... | 55 |
| 3.2.2 Απεικόνιση ενθεμάτων μαστών με MRI..... | 58 |

| | |
|--|----|
| 3.2.3 Ακολουθία Δυναμικής Σκιαγραφικής Ενίσχυσης (DCE) | 60 |
| 3.2.4 Ακολουθίες διάχυσης (DWI) | 65 |
| 3.2.5 Πολυπαραμετρική μαγνητική μαστών (MpMRI) | 69 |
| 3.2.6 Μαγνητική φασματοσκοπία (MR spectroscopy) | 72 |
| 3.3 Τεχνικές MRI μαστών πέραν της DCE | 74 |
| 3.3.1 Συντομευμένα πρωτόκολλα MRI μαστών (Abbreviated breast MRI) | 74 |
| 3.3.2 Ultrafast MRI μαστών | 76 |
| 3.3.3 MRI μαστών χωρίς σκιαγραφικό (Non-Contrast Breast MRI) | 79 |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 82 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 84 |

Λίστα Εικόνων και Πινάκων

| | |
|-------------------|----|
| Εικόνα 1.1 | 11 |
| Πίνακας 1.1 | 12 |
| Εικόνα 1.2 | 14 |
| Εικόνα 1.3 | 16 |
| Εικόνα 1.4 | 19 |
| Εικόνα 2.1 | 27 |
| Εικόνα 2.2 | 27 |
| Εικόνα 2.3 | 30 |
| Εικόνα 2.4 | 30 |
| Εικόνα 2.5 | 31 |
| Πίνακας 2.1 | 32 |
| Πίνακας 2.2 | 34 |
| Εικόνα 2.6 | 38 |
| Εικόνα 2.7 | 39 |
| Εικόνα 2.8 | 40 |
| Εικόνα 2.9 | 42 |
| Εικόνα 2.10 | 43 |
| Εικόνα 2.11 | 47 |
| Πίνακας 3.1 | 49 |
| Εικόνα 3.1 | 50 |
| Εικόνα 3.2 | 51 |
| Πίνακας 3.2 | 52 |
| Εικόνα 3.3 | 54 |
| Εικόνα 3.4 | 56 |
| Πίνακας 3.3 | 57 |
| Εικόνα 3.5 | 60 |
| Εικόνα 3.6 | 62 |
| Εικόνα 3.7 | 63 |
| Εικόνα 3.8 | 64 |
| Εικόνα 3.9 | 66 |
| Εικόνα 3.10 | 69 |
| Εικόνα 3.11 | 70 |
| Εικόνα 3.12 | 73 |
| Εικόνα 3.14 | 78 |
| Εικόνα 3.15 | 81 |

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να αφιερώσω τη συγκεκριμένη εργασία στην οικογένεια μου και στους αγαπητούς συναδέλφους και φίλους μου που χάρις την αγάπη και την στήριξή τους κατόρθωσα να ανταπεξέλθω στις υποχρεώσεις αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών. Με την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας κλείνει ένας κύκλος πίεσης και αγωνίας που οδήγησε όμως σε πολύ μεγαλύτερο όφελος και δικαίωση των κόπων. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, την κυρία Οικονόμου Γεωργία, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου αλλά και για την καθοδήγηση της.

Περίληψη

Multi-Phase Απεικόνιση Μαστών με MRI

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πρώτος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος στις γυναίκες και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο με τον καρκίνο του πνεύμονα στη πρώτη θέση. Συνεπώς η απεικόνιση του μαστού και η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι ιδιαίτερα σημαντική. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες απεικονιστικές μέθοδοι, με τις πιο σημαντικές να είναι η μαστογραφία, η υπερηχογραφία (US) και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Στόχος αυτής της εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της MRI μαστών με σκοπό την ανάδειξη, της σημαντικότητας της στον προληπτικό και τον διαγνωστικό έλεγχο, των τεχνικών που είναι σήμερα διαθέσιμες στην απεικόνιση του μαστού.

Για τους σκοπούς της εργασίας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφικών πηγών με τη χρήση των μηχανών αναζήτησης google scholar HEAL link και pubmed.

Η MRI μαστών αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον προληπτικό έλεγχο γυναικών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού και για τις γυναίκες που φέρουν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Παρόλο που οι ακολουθίες δυναμικής σκιαγραφικής ενίσχυσης (ΔΣΕ) διαθέτουν υψηλή ευαισθησία (90%) η ειδικότητα τους στον χαρακτηρισμό βλαβών έχει μεγάλη διακύμανση. Με την εισαγωγή της πολύπαραμετρικής απεικόνισης η ειδικότητα της MRI μαστών κατάφερε να ξεπεράσει το 90% όταν χρησιμοποιήθηκαν 3 παράμετροι. Παράλληλα η απεικόνιση σε μαγνητικούς τομογράφους 3T έγινε εφικτή χάρις στις τεχνολογικές εξελίξεις που έδωσαν λύση σε κάποιου σημαντικούς περιορισμούς που υπάρχουν στην απεικόνιση σε υψηλά μαγνητικά πεδία. Η ανάπτυξη υπερταχείων (Ultrafast) ακολουθιών έδωσε τη δυνατότητα φαρμακοκινητικής μελέτης της πρώιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης των μορφωμάτων με αποτέλεσμα τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό τους. Στην προσπάθεια βελτίωσης του προληπτικού ελέγχου γυναικών υψηλού κινδύνου αναπτύχθηκαν συντομευμένα πρωτόκολλα MRI μαστών μειώνοντας τον χρόνο της απεικόνισης κατά μέσο όρο στα 9-15 λεπτά. Βασικό πρόβλημα μέχρι και σήμερα για την μαγνητική μαστών είναι χαμηλή διαγνωστική της αξία χωρίς τη χρήση γαδολινίου. Σε αυτό το φάσμα γίνονται μελέτες

για την προσπάθεια ανάπτυξης πρωτοκόλλων χωρίς της χρήση σκιαγραφικού μέσου με βασιζόμενα στις DWI, ενώ θετικά δείγματα έχουν δείξει και οι ακολουθίες VS-ASL.

Λέξεις κλειδιά: Μαστός, Μαγνητική, ΔΣΕ, Πολυπαραμετρική, Υπερταχεία

Abstract

Multi-Phase Breast Imaging with MRI

Breast cancer is the first most common cancer in women worldwide and the second cause of death from cancer with lung cancer being the first. Therefore the imaging and the early detection of breast cancer is of great importance. There is a great variety of imaging procedures with the most relevant being mammography, ultrasound (US) and MRI. The goal of this study is the literature review of breast MRI aiming to highlight its importance in screening and diagnostic investigation as well as to explore the current techniques used in breast imaging.

For the purposes of this study, a search for bibliographic references was carried out using google scholar, HEAL link and pubmed search engines.

Breast MRI is considered as a gold standard for the screening of women with high risk of developing breast cancer, as well as for carriers of the genes BRCA1 and BRCA2. Although DCE has exceptionally high sensitivity (90%) its specificity has wide variance in lesion characterization. With the introduction of the multiparametric MRI the specificity of breast MRI reached far greater results (>90%) with the use of 3 parameters. Also the imaging in higher field strengths (>3T) was made possible with the technologic advancements that provided solution for some great restrictions in high field MR imaging. The development of Ultrafast sequences made it possible for pharmacokinetic measurements in the initial enhancement phase of lesions allowing greater characterization. In order to optimize screening of women with high risk for breast cancer, abbreviated breast MRI protocols were developed reducing the imaging time to 9-15 minutes. The greatest drawback of breast MRI is the low diagnostic value if gadolinium is not used. For this reason research is being made to create non contrast breast MRI protocols using as base the DWI sequences, while positive results have been given from the use of VS-ASL sequences in some studies.

Key words: Breast, MRI, DCE, Multiparametric, Ultrafast

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πρώτη σε συχνότητα μορφή καρκίνου στις γυναίκες και τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Μελέτες επί σειρά ετών έχουν αποδείξει πόσο σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωση του καθώς το στάδιο διάγνωσης παίζει καθοριστικό ρόλο στο θεραπευτικό πλάνο. Σήμερα υπάρχουν στη διάθεση μας πολλά διαγνωστικά εργαλεία για την παρακολούθηση και την όσο πιο άμεση ανίχνευση του καρκίνου του μαστού, εκ των οποίων ξεχωρίζουν η μαστογραφία, η υπερηχογραφία (US) και η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI). Σ' αυτή τη μελέτη θα πραγματοποιηθεί βιβλιογραφική ανασκόπηση όσων γνωρίζουμε έως και σήμερα για τον καρκίνο του μαστού και πως η MRI μαστών αποτελεί ένα από τα ισχυρότερα όπλα για την έγκαιρη διάγνωση του. Αδιαμφισβήτητα πρόκειται για μια μέθοδο υψηλής ευαισθησίας, που δύναται να καλύψει τις αδυναμίες της μαστογραφίας, εκ των οποίων οι πιο σημαντικές είναι η μειωμένη διαγνωστική αξία για πυκνούς ή έντονα ετερογενείς μαστούς. Η δισδιάστατη προβολική απεικόνιση προκαλεί έντονο δομικό θόρυβο με αποτέλεσμα έντονες ασάφειες στα όρια. Αυτό βέβαια λύνεται σε ένα βαθμό με τις νεότερες τεχνικές τομοσύνθεσης μαστού, αλλά με κόστος επιπρόσθετη ακτινική επιβάρυνση. Αντιθέτως η MRI είναι μία μέθοδος που δεν επιφέρει ακτινική επιβάρυνση στον/στην εξεταζόμενο/η. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας είναι η λειτουργική απεικόνιση που παρέχει. Με την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (Γαδολίνιο) δίνεται η δυνατότητα ελέγχου της αιμοδυναμικής και ο χαρακτηρισμός των μορφωμάτων. Ένα βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι πως το μεγαλύτερο ποσοστό της γνωμάτευσης βασίζεται στη δυναμική απεικόνιση με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, συνεπώς είναι μια μέθοδος που δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο εγκύων. Επιπλέον είναι μια εξέταση με μεγαλύτερο

κόστος και πιο δύσκολη πρόσβαση συγκριτικά με τη μαστογραφία ή την US, ενώ λόγω των ισχυρών μαγνητικών πεδίων ασθενείς υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που δεν μπορούν να εξετασθούν με ασφάλεια. Υπέρβαροι εξεταζόμενοι δεν έχουν δυνατότητα πρόσβασης σε μαγνητικό τομογράφο και άτομα κλειστοφοβικά μπορεί να μην καταφέρουν να πραγματοποιήσουν την εξέταση. Ωστόσο η εισαγωγή της πολυπαραμετρικής απεικόνισης και άλλων τεχνοτροπιών στην μαγνητική απεικόνιση αντιμετωπίζουν αυτά τα προβλήματα σε ένα βαθμό. Το βασικό αντικείμενο αυτής της μελέτης θα είναι η ανάδειξη των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης στην MRI μαστών και πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος που κατέχει στην διάγνωση.

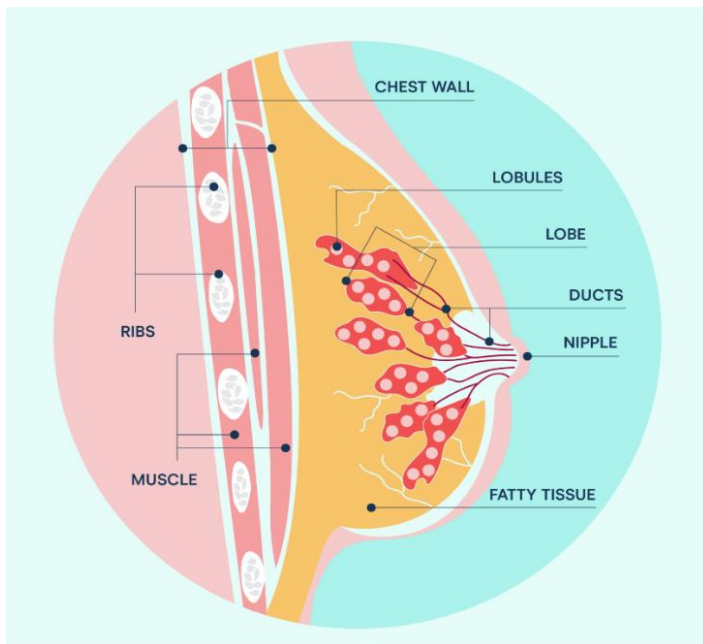
Κεφάλαιο 1 Μαστός: Ανατομία-Φυσιολογία-Παθολογία

1.1 Μαστός: Ανατομία

1.1.1 Βασικά ανατομικά στοιχεία

Οι μαστοί ανατομικά εντοπίζονται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και εκτείνονται κατά μήκος του μείζονος θωρακικού μυός, οριοθετούνται από το δεύτερο έως και το έκτο μεσοπλεύριο διάστημα κατά τον οριζόντιο άξονα, από το στέρνο κεντρικά και από τη μέση μασχαλιαία γραμμή πλαγίως. Έχουν κωνικό σχήμα και διάμετρο 10-12 εκ. (Alipour and Omranipour¹, Darlington²). Η βασική δομή των μαστών αποτελείται από λιπώδη και αδενικό ιστό, ενώ νεύρα, αρτηρίες, φλέβες και συνδετικός ιστός συνεισφέρουν υποστηρικτικά στους μαστούς (Darlington²). Ο μαστός είναι ένας διαφοροποιημένος αποκρινής ιδρωτοποιός αδένας, ο οποίος αναπτύσσεται κατά την εφηβική ηλικία λόγω ορμονών που εκκρίνονται. Ακόμη και μετά το πέρας της εφηβείας όμως ο μαστός δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένος. Η ολοκληρωμένη ωρίμανση των μαστών πραγματοποιείται μόνο κατά την περίοδο της κύησης και της γαλουχίας. Ένας μαστός που δεν έχει ωριμάσει πλήρως αποτελείται κυρίως από λιπώδη ιστό, καθώς και από ινοαδενικό και συνδετικό στρώμα ιστού (Alipour and Omranipour¹, Darlington²). Το μαστικό παρέγχυμα φέρει 15-20 λοβούς οι οποίοι συντίθενται από 20-40 μικρότερους λοβούς (εικ. 1.1), που με τη σειρά τους περιέχουν ελαχίστων χιλιοστών κυψελίδες (10-100). Αυτές οι κυψελίδες δημιουργούνται από ένα κυβοειδές επιθήλιο το οποίο ευθύνεται για την ανάπτυξη των λιπιδίων και των πρωτεϊνικών συστατικών του μητρικού γάλακτος, καθώς και μυοεπιθηλιακά κύτταρα που δύνανται να συστέλλουν τα κύτταρα του επιθήλιου. Οι λοβοί του μαστού μέσω γαλακτοφόρων πόρων παροχετεύονται σε έναν κόλπο τον οποίο σχηματίζουν πριν τη σύγκληση με τη θηλή. Οι κύριοι πόροι αποτελούνται από δύο στρώματα αυτών των κυβοειδών κυττάρων ενώ οι δευτερεύοντες

κλάδοι από μόνο ένα. Ο γαλακτοφόρος κόλπος περιβάλλεται από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα. Στη συνέχεια ο κόλπος καταλήγει στο σύμπλεγμα που περιβάλλει τη θηλή. Κάτωθεν της θηλής και παράλληλα στους γαλακτοφόρους πόρους βρίσκονται λείες μυϊκές ίνες οι οποίες συντελούν στην ανόρθωση των θηλών ως αντίδραση σε κάποια ερεθίσματα. (Alipour and Omranipour¹). Στον πίνακα 1.1 παρατίθενται οι ανατομικές δομές που απαρτίζουν τους μαστούς.



Εικόνα 1.1 Βασικές ανατομικές δομές του μαστικού παρεγχύματος (How Does Breast Cancer Start & Spread? | NBCF, 2022)

1.1.2 Αγγείωση, λεμφικό δίκτυο και νεύρωση

Οι μαστοί αιματώνονται από τις μασχαλιαίες αρτηρίες, τις έσω θωρακικές και τις μεσοπλεύριες αρτηρίες. Η έσω θωρακική ή μαστική αρτηρία ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό της αιματικής παροχής του μαστού (60%) και δίνει διατρητικούς κλάδους οι οποίοι διαπερνούν το θωρακικό τοίχωμα και αιματώνουν τα έσω τεταρτημόρια αυτού (Alipour and Omranipour¹, Darlington², Bistoni and Farhadi³). Επιπλέον μεσοπλεύριοι κλάδοι παροχετεύουν την εν τω βάθει επιφάνεια του μαστού. Από τη μασχαλιαία αρτηρία δίδονται

κλάδοι και αρτηρίες, από τις οποίες οι πιο αξιοσημείωτες είναι η πλάγια θωρακική αρτηρία από όπου εξέρχεται η έξω μαστική αρτηρία, η οποία αιματώνει το άνω έξω τεταρτημόριο του μαστού. Η υποπλάτια, υπερακρωμιακή, θωρακοραχιαία και μεσοπλεύριες αρτηρίες συμμετέχουν κι αυτές, αλλά σε μικρότερο βαθμό, στην αιμάτωση τμημάτων του μαστού (Bistoni and Farhadi³). Το φλεβικό δίκτυο των μαστών σχηματίζει ένα αναστομωτικό πλέγμα περίξ των θηλών και του υποδόριου ιστού, από το οποίο δίδονται φλέβες προς την περιφέρεια των μαστών (Bistoni and Farhadi³). Στη συνέχεια η φλεβική απαγωγή του αίματος γίνεται κυρίως από τις μασχαλιαίες φλέβες, και σε μικρότερο ποσοστό από τις έξω μαστικές και τις θωρακικές φλέβες. Οι επιφανειακές φλέβες εκβάλουν στις έξω θωρακικές φλέβες, ενώ οι εν τω βάθει καταλήγουν σε κλάδους των έξω θωρακικών, πλαγίων θωρακικών, μασχαλιαίων και των άνω μεσοπλεύριων φλεβών (Darlington²).

Πίνακας 1.1 Ανατομικές δομές που απαρτίζουν τον μαστό

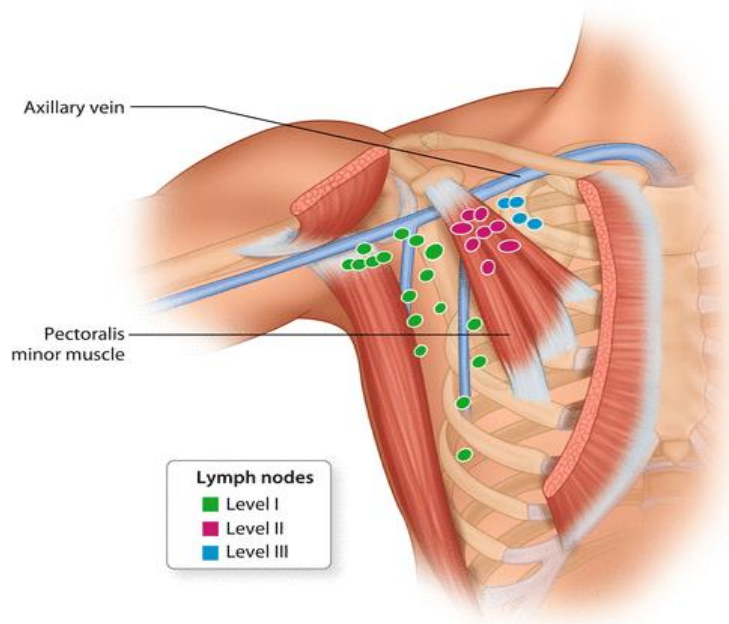
| | | |
|---|---|--|
| Επιφανειακές ανατομικές δομές μαστού | <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. 4. 5. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Θηλή 2. Θηλαία άλως 3. Δέρμα 4. Υπομαστική πτυχή 5. Αδένες του Montgomery |
| Εν τω βάθει ανατομικές δομές μαστού | <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Αδενικός ιστός 2. Γαλακτοφόροι πόροι 3. Γαλακτοφόροι κόλποι 4. Λοβίδια (Terminal Ductal Lobular Units-TDLU) 5. Λιπώδης ιστός 6. Επιφανειακή περιτονία 7. Εν τω βάθει περιτονία 8. Οπισθομαστικός χώρος 9. Σύνδεσμοι του Cooper 10. Αιμοφόρα αγγεία |

Η νεύρωση των μαστών γίνεται από τα υπερκλείδια νεύρα που εξέρχονται από τις ρίζες του A3-A4 σπονδυλικού τμήματος, καθώς επίσης και από τα πρόσθια και τα πλάγια θωρακικά μεσοπλεύρια νεύρα που εξέρχονται από τα διαστήματα Θ2-Θ6 (Darlington², Bistoni and Farhadi³). Η νεύρωση του κεντρικού τμήματος των μαστών γίνεται από τους προσθίους κλάδους των μεσοπλευρίων νεύρων, τα οποία διαπερνούν τον μείζονα θωρακικό μυ και καταλήγουν στη δερματική επιφάνεια των μαστών. Η νεύρωση του άνω έξω τεταρτημόριου γίνεται από το μεσοπλευροβραχιόνιο νεύρο το οποίο διέρχεται από τη μασχαλιαία χώρα. Το σύμπλεγμα θηλαίας άλω και θηλής νευρώνεται από πρόσθιους και πλάγιους κλάδους των μεσοπλευρίων νεύρων και κατά κύριο λόγο από το 4^ο μεσοπλεύριο νεύρο. Δερματικοί κλάδοι του 3^{ου} και 4^{ου} μεσοπλεύριου νεύρου οδεύουν προς την επιφάνεια του δέρματος και νευρώνουν το κεντρικό τμήμα της θηλής (Bistoni and Farhadi³).

Η λεμφική παροχέτευση των μαστών ξεκινάει από ένα περιλοβιακό πλέγμα (πλέγμα του Sappey) εντός του συνδετικού ιστού. Από το πλέγμα αυτό η λέμφος παροχετεύεται προς λεμφικές ομάδες. Αξίζει να σημειωθεί πως στη πορεία του ενδομαστικού λεμφικού δικτύου είναι πιθανό κάποιες φορές να υπάρχουν και λεμφαδένες (ενδομαστικοί λεμφαδένες). Η λέμφος μέσω του πλέγματος παροχετεύεται προς δύο κύριες διευθύνσεις, πλάγια (προς τη μασχαλιαία χώρα) και κεντρικά (παραστερνικά). Οι λεμφαδένες που απαντώνται ανάλογα με την κατεύθυνση είναι οι παρακάτω:

- 1) Πλάγια: μασχαλιαίοι, υποπλάτιοι, κεντρικοί, θωρακικοί, κορυφαίοι και κλειδικοί λεμφαδένες.
- 2) Κεντρικά: έσω παραστερνικοί λεμφαδένες (έσω μαστικοί).

Πολλές φορές μπορεί να υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του λεμφικού δικτύου των μαστών, καθώς επίσης και με το κοιλιακό λεμφικό δίκτυο μέσω του έσω κάτω τμήματος των μαστών.

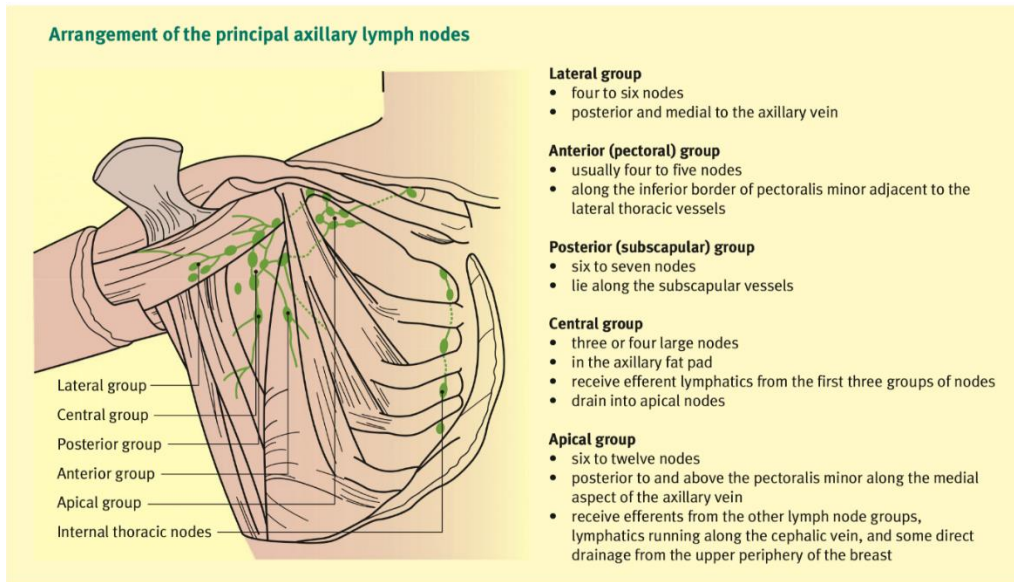


Εικόνα 1.2 Επίπεδα διαίρεσης μασχαλιαίων λεμφαδένων (Level I-III) (Axillary Node Clearance | Oncoheema Key, 2022)

Αυτές οι πιθανές παράπλευρες διαδρομές της λέμφου από τους μαστούς έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού, καθώς υποδεικνύουν πιθανούς σταθμούς δευτεροπαθών εντοπίσεων. Ανατομικά οι λεμφαδένες διαιρούνται σε 5 ομάδες (Εικόνα 1.3). Τη μεγαλύτερη συμμετοχή στη λεμφική παροχέτευση έχουν οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες (>75%). Αποτελούνται από 20-30 λεμφαδένες και για κλινικούς αλλά και παθολογικούς σκοπούς χωρίζονται σε 3 επίπεδα λεμφαδένων (Εικόνα 1.2) (Darlington², Bistoni and Farhadi³). Στο πρώτο επίπεδο ανήκουν οι λεμφαδένες που εντοπίζονται στο πλευρικό τμήμα του μείζονος θωρακικού μυός και κάτωθεν ή πλαγίως του ελάσσονος θωρακικού. Περιλαμβάνει την περιοχή των έξω μαστικών λεμφαδένων, την μασχαλιαία φλέβα και τους ωμοπλάτιους λεμφαδένες. Στο δεύτερο επίπεδο εντοπίζονται οι λεμφαδένες κάτωθεν του ελάσσονος θωρακικού μυός, όπου - ανήκουν οι κεντρικοί λεμφαδένες καθώς και μέρος των υποκλείδιων. Οι λεμφαδένες τρίτου επιπέδου εντοπίζονται άνωθεν και κεντρικά του ελάσσονος θωρακικού και περιλαμβάνουν τους υπόλοιπους

υποκλείδιους λεμφαδένες και τους λεμφαδένες της κορυφής (Darlington², Bistoni and Farhadi³). Είναι εξαιρετικά σημαντική η μασχαλιαία περιοχή των λεμφαδένων, καθώς αποτελεί την κύρια οδό λεμφαδενικής διασποράς του καρκίνου του μαστού. Σε κακοήθεια, ο πρώτος λεμφαδένας που ελέγχεται σ' είναι ο λεμφαδένας φρουρός, λόγω του ότι είναι ο πρώτος σταθμός λεμφογενούς διασποράς και η διήθηση του ή μη αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου (Darlington²).

Ο **Λεμφαδένας φρουρός** είναι ο πρώτος λεμφαδένας που προσβάλλεται από καρκινικά κύτταρα και τόσο στον καρκίνο του μαστού όσο και στο μελάνωμα ενέχει πολύ σημαντικό ρόλο στην σταδιοποίηση, στη πρόγνωση και στη θεραπεία. Ο λεμφαδένας φρουρός που μας ενδιαφέρει για τον καρκίνο του μαστού βρίσκεται στη μασχαλιαία χώρα και η ακριβής θέση του εντοπίζεται μέσω σπινθηρογραφήματος. Τα τελευταία χρόνια σημαντικό ρόλο στη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο μαστού έχει η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLNB). Για την χαρτογράφηση και την βιοψία του SLN απαιτείται χρήση ενός ιχνηθέτη για την προεγχειρτική σπινθηρογραφική απεικόνιση και τον ενδοχειρουργικό εντοπισμό. Για το σπινθηρογράφημα απεικόνισης του SLN χρησιμοποιείται ένα κολλοειδές ραδιοφάρμακο και εν συνεχεία απεικόνιση με κλασικό σπινθηρογράφημα, SPECT ή SPECT/CT. Για τον εντοπισμό κατά την βιοψία γίνεται χρήση είτε κολλοειδούς ραδιοφαρμάκου όπως και στο σπινθηρογράφημα ή μπλε χρωστική ουσίας ή συνδυασμός και των δύο. Για τον εντοπισμό των λεμφαδένων που έχουν προσλάβει τη ραδιενεργό ουσία χρησιμοποιούνται γ-ανιχνευτές. Η σύγχρονοι χειρουργικοί χειρισμοί αποσκοπούν στη διάσωση του λεμφικού δικτύου για αποφυγή γνωστών μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως λεμφοίδημα ή δυσκινησία και παραισθησία του άνω άκρου (Lo et al.⁶⁰, Giammarile et al.⁶¹).



Εικόνα 1.3 Ομάδες μασχαλιαίων λεμφαδένων (Ellis and Mahadevan, 2013)

1.2 Μαστός: Ανάπτυξη – Φυσιολογία

1.2.1 Εμβρυογένεση

Ο μαστός προέρχεται από έναν εξωδερμικό κάλυκα που δημιουργείται κατά την 5η-6η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Καθώς αναπτύσσεται σχηματίζει ζώνες εξωδερμικού ιστού που επεκτείνονται προς τη μασχαλιαία χώρα και προς τη λεκάνη, όπου καταλήγουν στην ηβική σύμφυση. Αυτές οι ζώνες ονομάζονται γραμμές γάλακτος, και φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό μέχρι την 9η εβδομάδα κύησης θα αναπτυχθεί ένα ζεύγος αδένων, ενώ σε άλλα θηλαστικά αναπτύσσονται περισσότερα. Κατά μήκος των γραμμών αυτών μπορεί να αναπτυχθεί έκτοπος μαστικός ιστός (Darlington², Bistoni and Farhadi³). Η ανάπτυξη των αδένων πραγματοποιείται στην επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος κατά το ίδιο διάστημα σχηματίζεται και ο κάλυκας από τον οποίο δημιουργείται η θηλή. Στη 12^η εβδομάδα επιθηλιακά κύτταρα από τον θηλαίο κάλυκα αναπτύσσονται για να σχηματίσουν τους μαστικούς πόρους, ενώ μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σχηματίζοντας τους θηλαίους μυς και την θηλαία άλω. Μέχρι την 20^η-24^η εβδομάδα από το επιθήλιο

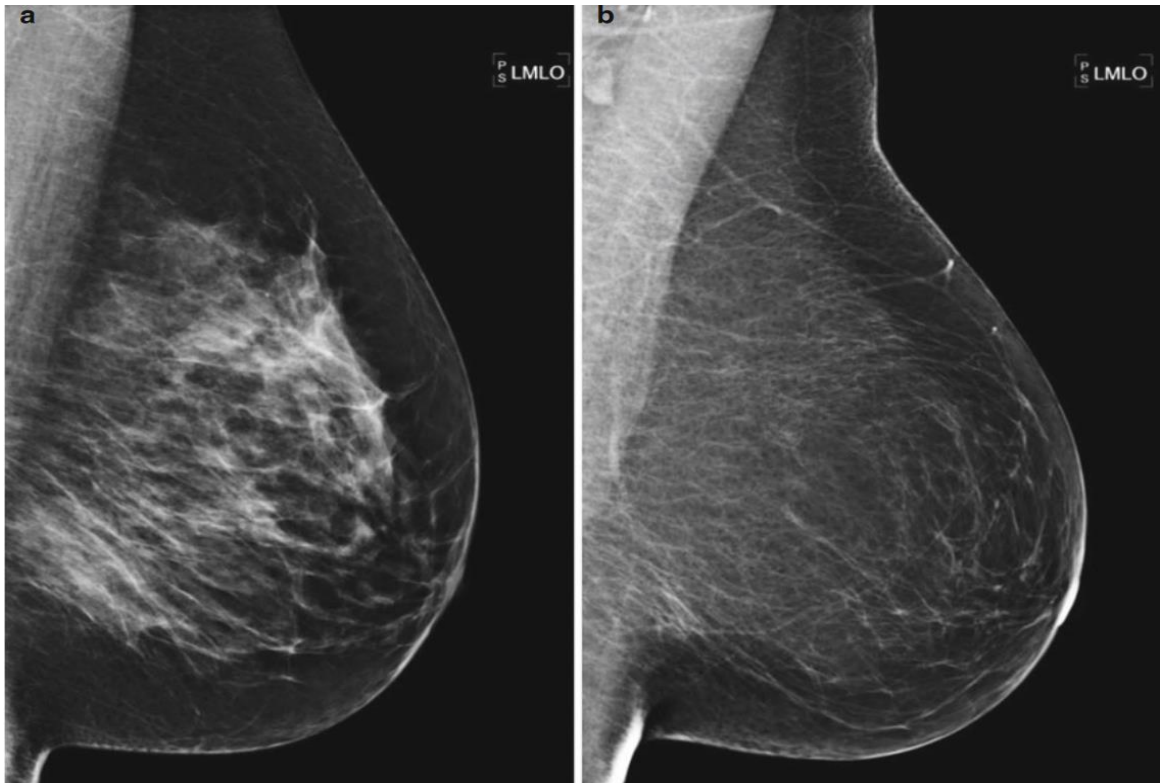
σχηματίζονται ομάδες κυττάρων (15-20) που στην πορεία διευρύνονται και δημιουργούν εσωτερικό αυλό και αναπτύσσονται στους γαλακτοφόρους πόρους (Darlington², Bistoni and Farhadi³). Η διέγερση των επιθηλιακών κυττάρων προκαλείται από τις ορμόνες που διοχετεύονται σ' αυτά μέσω του πλακούντα. Κατά το τέλος της κύησης σχηματίζεται το σύμπλεγμα θηλής και θηλαίας άλω, όπου αυξάνεται η μάζα του μαστού και δημιουργείται η μελάγχρωση πέριξ της θηλής (Bistoni and Farhadi³). Από το μεσόδερμα και την επιφανειακή περιτονία σχηματίζονται οι σύνδεσμοι του Cooper. Από το μεσόδερμα αναπτύσσεται και ο συνδετικός ιστός των μαστών (Darlington²).

1.2.2 Ανάπτυξη μαστού από τον τοκετό έως την εμμηνόπαυση

Από τον τοκετό μέχρι και την εφηβεία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες οι μαστοί δεν παρουσιάζουν διακριτές δομικές ή λειτουργικές διαφορές (Ellis and Mahadevan⁴). Από την έναρξη της εφηβείας και ύστερα λόγω της επίδρασης ορμονών προκαλείται αύξηση στον αδενικό ιστό και εναπόθεση λίπους στους μαστούς (Darlington²). Μέχρι και την προεφηβεία οι μαστοί αποτελούνται από γαλακτοφόρους πόρους χωρίς κυψελίδες. Ένα από τα πρώτα σημάδια της έναρξης της εφηβείας στα κορίτσια είναι η αύξηση του μεγέθους των μαστών, η οποία συνήθως ξεκινάει από τα 8-13 έτη. Η διαδικασία της ανάπτυξης των μαστών ολοκληρώνεται σε 3-5 χρόνια (Darlington², Bistoni and Farhadi³). Με την έναρξη της εμμηνουρρικής τα ωοθηλάκια ξεκινούν την παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης, οι οποίες προκαλούν αύξηση του συνδετικού ιστού και των γαλακτοφόρων πόρων, οι οποίοι αναπτύσσονται σχηματίζοντας λοβούς και κυψελίδες. Στους τελικούς πόρους δημιουργούνται κάλυκες οι οποίοι καταλήγουν σε μικρότερα λόβια. Αυξάνει η αγγείωση και ο λιπώδης ιστός αντικαθίσταται από συνδετικό ιστό, που συντελεί στην υποστήριξη του μαστού (Alipour and Omranipour¹, Darlington², Bistoni and Farhadi³).

Στη περίοδο της εγκυμοσύνης ο μαστός φτάνει στην πλήρη ανάπτυξη και ωρίμανση του. Κατ' αυτό το διάστημα σχηματίζονται εκκρινουσες κυψελίδες και με την επίδραση των ωχρινικών στεροειδών και των στεροειδών φύλου (από τον πλακούντα), αναπτύσσονται οι αδενικές δομές προετοιμάζοντας τους μαστούς για την γαλουχία. Τις πρώτες εβδομάδες της κύησης δημιουργούνται πόροι και λόβια, ως αποτέλεσμα της έκκρισης οιστρογόνων. Κατά το δεύτερο μήνα οι μαστοί αυξάνουν σε μέγεθος σημαντικά και παρατηρείται αύξηση της μελάγχρωσης της θηλής και της θηλαίας άλω. Το δεύτερο τρίμηνο της κυοφορίας αυξάνονται τα επίπεδα προλακτίνης και γεμίζουν οι κυψελίδες των μαστών με πρωτόγαλα. Στο τελευταίο τρίμηνο συρρικνώνονται οι ιστοί πέριξ των λοβών και αρχίζει να εκκρίνεται πρωτόγαλα και στη συνέχεια εκκρίνεται το πραγματικό γάλα. Μετά το πέρας της γαλουχίας οι μαστοί σταδιακά επιστρέφουν στην αρχική τους κατάσταση (φάση ηρεμίας) (Bistoni and Farhadi³).

Κατά τη περίοδο της εμμηνόπαυσης ο μαστός μπαίνει σε μία κατάσταση μείωσης του αδενικού τμήματος του, ως αποτέλεσμα της παύσης έκκρισης ορμονών. Ο αδενικός ιστός ατροφεί και οι συνδετικοί ιστοί χαλαρώνουν (Bistoni and Farhadi³). Προς το τέλος της τέταρτης δεκαετίας αρχίζει να μειώνεται η λειτουργικότητα των ωοθηκών κάτι που επιφέρει και την σταδιακή μείωση έκκρισης προγεστερόνης και οιστρογόνων και τελικά την πλήρη διακοπή παραγωγής τους (Darlington²). Αυτές οι αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα την χαλάρωση των υποστηρικτικών δομών του μαστού, άρα και την πτώση αυτού. Ο αδενικός ιστός αντικαθίσταται από λιπώδη και ο μαστός συνήθως αυξάνει σε μέγεθος (εικόνα 1.4). Ωστόσο οι αλλαγές στους μαστούς κατά την εμμηνόπαυση μπορεί να διαφέρουν από γυναίκα σε γυναίκα (Bistoni and Farhadi³). Όλες αυτές οι αλλαγές που συμβαίνουν στους μαστούς κατά τη περίοδο της εμμηνόπαυσης χαρακτηρίζονται ως υποστροφή (Darlington²).



Εικόνα 1.4 Αριστερά απεικονίζεται ο μαστός γυναίκας σε έμμηνο κύκλο, ενώ στα δεξιά πρόκειται για γυναίκα που βρίσκεται σε εμμηνόπαυση.

1.2.3 Φυσιολογία μαστού κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία

Η βασική λειτουργία του μαστού είναι η γαλουχία. Κατά τη περίοδο της γαλουχίας συμβαίνουν τρεις διαδικασίες, η παραγωγή, η έκκριση και η εξώθηση του γάλακτος. Ορμόνες που παράγονται κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης, καθώς και αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν και ελέγχουν τη παραγωγή του γάλακτος (Bistoni and Farhadi³, Ellis and Mahadevan⁴). Κατά την εγκυμοσύνη ο ινώδης ιστός μειώνεται και αντικαθιστάται από νεοσύστατους πόρους και λοβούς. Η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι οι κύριοι παράγοντες για την ωρίμανση του μαστού, ωστόσο συνεισφέρουν και αυξητικοί παράγοντες καθώς επίσης και αναστολείς (Ellis and Mahadevan⁴, Aydiner et al⁵). Από την έναρξη της εγκυμοσύνης ξεκινά η έκκριση του ανθρώπινου γαλακτογόνου του πλακούντα, από τον μητρικό πλακούντα (Human Placental Lactogen, hPL), και συνεχίζουν να αυξάνονται τα επίπεδά του σε όλη τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης. Σκοπός του είναι να προετοιμάσει τους μαστούς για τον θηλασμό. Η παραγωγή του σταματά απότομα με τον τοκετό (Bistoni and Farhadi³). Κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνει η έκκριση των οιστρογόνων, τα οποία προκαλούν σημαντική αύξηση στο μέγεθος του μαστού. Οι υποδόριες φλέβες διαστέλλονται και ο μαστός αποκτά μια οιδηματώδη μορφή, με τη θηλή και τη θηλαία άλω να αυξάνουν τη μελάγχρωση τους. Από το δεύτερο τρίμηνο ξεκινάει και η δράση της προγεστερόνης, καθώς με την αύξηση της έκκρισης αυτής προκαλείται και αύξηση των λοβιακών σχηματισμών. Κατά το ίδιο διάστημα οι λοβοί ξεκινούν την παραγωγή του πρωτογάλακτος. (Bistoni and Farhadi³, Aydiner et al⁵). Εντός του μαστικού ιστού υπάρχουν παρακρινικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν είτε διεγερτικά ή κατασταλτικά την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση. Σ' αυτή τη κατηγορία βρίσκονται αυξητικοί παράγοντες ινσουλίνης, επιδερμικοί αυξητικοί παράγοντες και μετασχηματιστικοί παράγοντες (Ellis and Mahadevan⁴). Κατά το τρίτο τρίμηνο, και ιδιαίτερα προς το τέλος της κύησης, οι μαστοί γεμίζουν με πρωτόγαλα, και πλέον η διαφοροποίηση του επιθηλίου έχει ολοκληρωθεί, με αποτέλεσμα την έκκριση των πρωτεϊνών του γάλακτος. Επίσης στο τελευταίο τρίμηνο αυξάνεται η παραγωγή ωκυτοκίνης η οποία προωθεί το πρωτόγαλα και μετέπειτα το μητρικό γάλα προς τις θηλές (Aydiner et al⁵).

Μετά τον τοκετό μειώνονται απότομα τα επίπεδα των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και του hPL, με αποτέλεσμα την μείωση και του ανασταλτικού παράγοντα προλακτίνης. Με τη διέγερση της θηλής διεγείρεται επίσης και η παραγωγή προλακτίνης, η οποία παράγει το μητρικό γάλα. Η ωκυτοκίνη συστέλλει τους γαλακτοφόρους πόρους ούτως ώστε να διευκολύνει τη παροχή γάλακτος στο σύμπλεγμα θηλής-θηλαίας άλω. Τις πρώτες ημέρες του θηλασμού το νεογνό δεν τρέφεται με το κανονικό μητρικό γάλα, αλλά με το πρωτόγαλα, το οποίο είναι πλούσιο σε αντισώματα. Στο διάστημα του απογαλακτισμού τα επίπεδα της προλακτίνης και της ωκυτοκίνης μειώνονται και ο μαστός επανέρχεται σχεδόν πλήρως στην

αρχική του κατάσταση. Τα υπολείμματα μητρικού γάλακτος απομακρύνονται από τον μαστό μέσω φαγοκυττάρωσης (Darlington², Bistoni and Farhadi³, Aydiner et al⁵).

1.3 Παθολογία του μαστού

1.3.1 Συμπτώματα και ενδείξεις παθήσεων του μαστού

Σημαντικό ρόλο στην κατηγοριοποίηση και στην εντόπιση παθολογιών στον μαστό αποτελεί η κλινική εξέταση. Υπάρχουν ενδείξεις που μπορεί να υποδείξουν ή να επιστήσουν την προσοχή για πιθανή βλάβη. Οι τρεις βασικές ενδείξεις για παρουσία παθολογίας είναι η μαστοδυνία (μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη), η έκκριση υγρού από της θηλές και η ύπαρξη ψηλαφητής μάζας (Alipour and Omranipour¹, Aydiner et al⁵).

Η μαστοδυνία ή μασταλγία αποτελεί την πιο συχνή αιτία επίσκεψης στον ιατρό όσον αφορά τον μαστό. Το άλγος μπορεί να εντοπίζεται στον ένα ή και στους δύο μαστούς και να είναι κυκλικό ή μη κυκλικό. Το κυκλικό άλγος σχετίζεται με τις αλλαγές που συμβαίνουν στον μαστό κατά τον εμμηνορροϊκό κύκλο, είναι διάχυτο και συνήθως αμφοτερόπλευρο. Παρατηρείται στην ωχρινική φάση του κύκλου όπου αυξάνονται τα επίπεδα της προγεστερόνης, με συνέπεια και την αύξηση της περιεκτικότητας των μαστών σε νερό. Το μη κυκλικό άλγος μπορεί να εντοπιστεί στον έναν ή και στους δυο μαστούς και πολλές φορές σχετίζεται με την θεραπεία με αντισυλληπτικά ή και με ψυχοτρόπα φάρμακα. Οι γυναίκες με μεγαλύτερους μαστούς μπορεί να αναπτύξουν συνδεσμικό άλγος (Aydiner et al.⁵, Stachs et al.⁶). Η μαστοδυνία κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία είναι κοινό σύμπτωμα. Οφείλεται συνήθως στις αλλαγές που υφίσταται ο μαστός και στην αυξημένη αγγείωση κατ' αυτές τις περιόδους. Πιο συχνό σύμπτωμα είναι ο αμφοτερόπλευρος διάχυτος πόνος, μικρός σε ένταση (Alipour and Omranipour¹). Μία πιθανή αιτία μασταλγίας είναι η μαστίτιδα. Η μαστίτιδα είναι πολύ συχνή στις θηλάζουσες γυναίκες και μπορούν να προσβληθούν και οι

έγκυες αρκετά συχνά, καθώς και οι μη έγκυες και μη θηλάζουσες, σε μικρότερη συχνότητα. Η πιο συχνή μορφή μαστίτιδας που δεν σχετίζεται με την γαλουχία είναι η βακτηριδιακή, ενώ μπορεί να προκληθεί και από μη βακτηριδιακούς παράγοντες. Μεγάλη συχνότητα κατά τη γαλουχία και τη λοχία έχουν και τα αποστήματα. Το στάσιμο γάλα εντός των μαστών δημιουργεί ιδανικές συνθήκες για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό βακτηρίων (Alipour and Omranipour¹, Aydiner et al.⁵, Stachs et al.⁶).

Η έκκριση από τη θηλή αποτελεί περί το 5-10% των κλινικών επισκέψεων και πρόκειται για έκκριση ενδοπορικού υγρού εκτός του επιλόχειου κύκλου της εγκυμοσύνης. Όταν πρόκειται για έκκριση γάλακτος μιλάμε για γαλακτόρροια ενώ οποιαδήποτε άλλη έκκριση θα μπορούσε να είναι είτε φυσιολογική ή παθολογική ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της (Novita et al.⁷). Αυτό που παίζει ρόλο ωστόσο είναι ο μηχανισμός της έκκρισης, δηλαδή εάν είναι αυθόρμητος ή μη αυθόρμητος. Οποιαδήποτε γυναίκα υπάρχει πιθανότητα με μαλάξεις στον μαστό της να προκαλέσει κάποια έκκριση υγρού. Αυτή είναι η μη αυθόρμητη έκκριση, θεωρείται ως φυσιολογική και όχι παθολογική και συνήθως πρόκειται για ενδοπορικό υγρό. Αυτό που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης είναι η περίπτωση που πρόκειται για αυθόρμητη έκκριση υγρού και μάλιστα αν συμβαίνει μόνο στον έναν από τους δύο μαστούς. Παθολογική έκκριση υγρού μπορεί να προκληθεί από ενδοπορική ή εξωπορική αιτιολογία, καθώς και από εξωμαστικούς παράγοντες που αφορούν την παραγωγή του γάλακτος (Aydiner et al.⁵, Novita et al.⁷). Σημαντικά κριτήρια για την αξιολόγηση της αυθόρμητης έκκρισης αποτελούν εάν προέρχεται από τον ένα ή και από τους δύο μαστούς, εάν εκκρίνεται από έναν πόρο ή από πολλαπλούς καθώς και αν η έκκριση είναι αιματηρή ή μη, διαυγής ή λευκή, ή αντί για λευκή αν είναι άλλου χρώματος (κίτρινη ή πράσινη) (Aydiner et al.⁵).

Τα ψηλαφητά μορφώματα είναι η συχνότερη αιτιολογία ιατρικής επίσκεψης. Μπορεί να είναι κυστικού ή συμπαγούς περιεχομένου. Από την εμμηναρχή ως και την εμμηνόπαυση συμβαίνουν πολλές και διάφορες μορφολογικές αλλαγές στον μαστό. Στην εμμηναρχή η υπεραντίδραση στις ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου μπορεί να δημιουργήσει ινοαδενώματα. Κατά την τρίτη και την τέταρτη δεκαετία αυξάνεται το ποσοστό ψηλαφητής μάζας λόγω της ενίσχυσης του λοβιακού ιστού. Από την ηλικία των 40 ετών έως και την αρχή της εμμηνόπαυσης μπορεί να παρατηρηθεί υπερτροφία και αύξηση του στρωματικού ιστού, με συνέπεια την αύξηση και της πιθανότητας εμφάνισης ινοκυστικών αλλαγών στους μαστούς, και ιδίως των γυναικών που λαμβάνουν κάποια ορμονοθεραπεία (Novita et al.⁷). Σε συμπαγείς μάζες ή σε κύστες μεικτές και περίπλοκες πρέπει πάντα να ακολουθεί βιοψία, με μικρές εξαιρέσεις να αποτελούν τα ινοαδενώματα, τα οποία μεταβάλλονται εντός του έμμηνου κύκλου, καθώς και μάζες που δεν μεταβάλλονται σε διαστάσεις (Aydiner et al.⁵). Κατά την περίοδο της κύησης ο μαστός υφίσταται μεγάλες ορμονικές αλλαγές οι οποίες προκαλούν ανατομικές αλλαγές σ' αυτόν, όπως αύξηση της αγγείωσης και του στρωματικού υποστηρικτικού ιστού. Αυτές οι μεταβολές δυσχεραίνουν την ευαισθησία της κλινικής εξέτασης καθώς και των απεικονιστικών εξετάσεων. Ογκίδια που μπορεί να προϋπήρχαν στον μαστό μπορεί να αυξηθούν σε μέγεθος λόγω της επιρροής ορμονών κατά τη κύηση (Alipour and Omranipour¹).

1.3.2 Καλοήθεις όγκοι και παθήσεις του μαστού

Η **ινοκυστική μαστοπάθεια ή ινοκυστική αλλαγή** είναι μια κατάσταση του μαστού κατά την οποία συμβαίνουν ποικίλες κλινικές και ιστοπαθολογικές αλλαγές. Ο όρος μαστοπάθεια δεν είναι ο πιο δόκιμος για να περιγράψει τις αλλαγές αυτές, καθώς ένα μεγάλο μέρος αυτών αποτελούν διαταραχές της φυσιολογικής ανάπτυξης και ωρίμανσης των μαστών. Η

ινοκυστική αλλαγή είναι η πιο συχνή καλοήθης πάθηση, τουλάχιστον το 50% των γυναικών αναπτύσσει ινοκυστικές αλλαγές από την ηλικία των 30 και ύστερα. Θα μπορούσαμε να πούμε πως η ινοκυστική μαστοπάθεια αποτελεί το πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη, καλοήθων συνήθως, όγκων και παθήσεων που συνδέονται με συμπτώματα μασταλγίας και παθολογικής έκκρισης από τις θηλές. Μελέτες έχουν δείξει πως δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση εμφάνισης αυτών των παθολογιών με την πιθανότητα εμφάνισης κακοήθων βλαβών, ωστόσο μπορούν να δημιουργήσουν το έδαφος όπου επί αυτού θα μπορούσαν να αναπτυχθούν (Stachs et al.⁶, Malherbe et.al.⁸).

Τα **ινοαδενώματα** είναι ο πιο συχνός καλοήθης όγκος του μαστού, η συνήθης ηλικία εμφάνισης είναι 15-35 ετών και σχετίζεται με έντονες ορμονικές αλλαγές κατά τον έμμηνο κύκλο, μπορεί να εμφανιστούν ή και να αυξηθούν σε μέγεθος κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, καθώς και με τη λήψη θεραπείας με οιστρογόνα. Ταχέως αναπτυσσόμενες κακοήθεις βλάβες μπορεί να μιμηθούν εικόνα ινοαδενώματος. Χαρακτηριστικό των ινοαδενωμάτων είναι ότι μπορεί να αυξομειώνονται σε μέγεθος ανάλογα με τη φάση του κύκλου και στην εμμηνόπαυση μπορεί να εξαλειφθούν ακόμη και πλήρως. Μορφολογικά παρουσιάζουν καλώς περιγεγραμμένο οβάλ σχήμα και υπερηχογραφικά εμφανίζονται ως υπόηχες εστιακές αλλοιώσεις. Στην μαστογραφία απεικονίζονται ως καλώς περιγεγραμμένες μάζες που μπορεί να φέρουν ή να μην φέρουν αποτιτανώσεις (Alipour and Omranipour¹, Stachs et al.⁶, Novita et al.⁷).

Οι κύστεις των μαστών κατανέμονται σε δύο κατηγορίες τις απλές και τις σύνθετες. Η ηλικία εμφάνισης τους είναι μεταξύ 30 και 55 ετών. Οι απλές κύστεις δημιουργούνται από την βαθμιαία υποστρόφη του μαστού και από την απόφραξη των πόρων. Το υγρό που ρέει εντός αυτών παγιδεύεται και το τμήμα αυτού του πόρου διατείνεται για να σχηματίσει ένα πολύ

λεπτό τοίχωμα. Αυτού του τύπου οι κύστει δεν συσχετίζονται με ούτε μπορεί να σημαίνουν τη συνύπαρξη κακοήθους βλάβης. Οι σύνθετες κύστει εμπεριέχουν τοιχωματικές μάζες εντός τους και έχουν πιο συμπαγή τοιχώματα. Η πιθανότητα κακοήθειας είναι μικρότερη του 2% αλλά αν συνυπάρχει συμπαγής μάζα εντός της κύστης τότε αντιμετωπίζεται ως ύποπτη για κακοήθεια (Taib and Rahmat⁹).

Τα **θηλώματα** είναι καλοήθεις όγκοι και στον μαστό αναπτύσσονται εντός των πόρων. Είναι μία από της πιο συχνές παθολογικές αιτίες έκκρισης υγρού από τη θηλή και 8/10 περιπτώσεις πρόκειται για αιματηρή έκκριση. Η ηλικία εμφάνισης τους είναι μεταξύ 30 και 50 έτη. Μπορεί να αποτελείται από μονήρη κεντρική μάζα ή και πολλές περιφερικές. Απεικονιστικά στη μαστογραφία μπορεί να απεικονιστούν ως σαφών ορίων βλάβες οι οποίες φέρουν αποτιτανώσεις στο εσωτερικό τους. Στον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο εμφανίζονται με καλώς περιγεγραμμένα όρια και υπόηχα (Stachs et al.⁶, Novita et al.⁷).

Κεφάλαιο 2 Καρκίνος του μαστού και προσυμπτωματικός έλεγχος

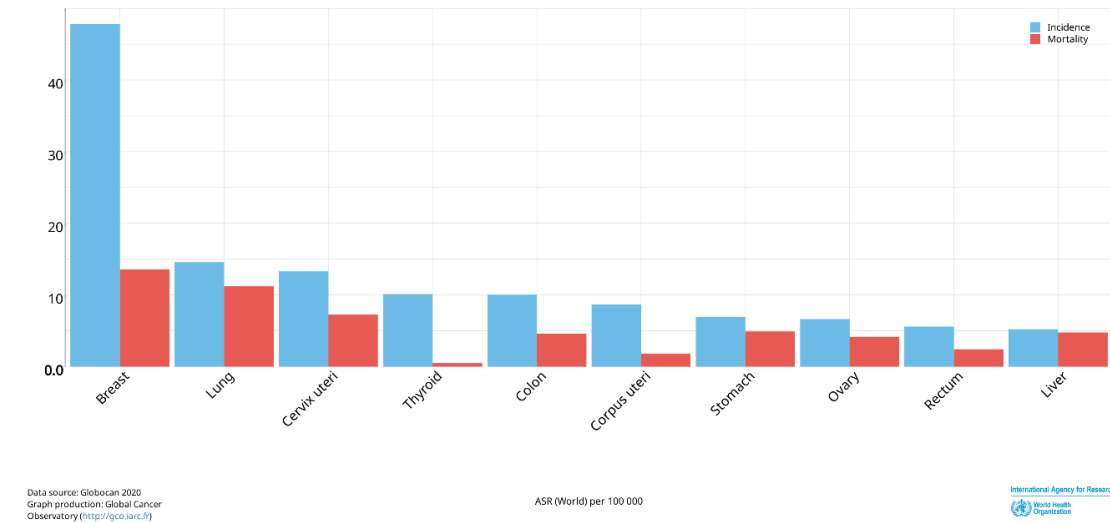
2.1 Καρκίνος μαστού

2.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πρώτο σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνο για το γυναικείο πληθυσμό, ενώ παράλληλα είναι και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες, με πρώτο στη λίστα τον καρκίνο του πνεύμονα. Συγκεκριμένα με στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (Π.Ο.Υ) το 2020 κατεγράφησαν 2,3 εκατομμύρια περιπτώσεις καρκίνου μαστών και 685.000 θάνατοι οφειλόμενοι σε καρκίνο μαστού. Μελέτες έχουν δείξει πως στις ανεπτυγμένες χώρες παρατηρούνται περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου μαστού συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες χώρες. Ενώ αντιθέτως στις αναπτυσσόμενες χώρες καταγράφονται χαμηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης συγκριτικά με τις ανεπτυγμένες (Akram et al.¹¹). Αυτό εξηγείται από το γεγονός πως στις ανεπτυγμένες χώρες υπάρχουν τα μέσα για καλύτερη ανιχνευσιμότητα και διάγνωση σε πρώιμο στάδιο της νόσου μέσω οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικών ελέγχων που πραγματοποιούνται. Ενώ αντιθέτως στις αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχει περιορισμένη ενημέρωση και πρόσβαση στον προσυμπτωματικό έλεγχο. Επιπλέον πολλές φορές οι προσυμπτωματικοί έλεγχοι βασίζονται στο κρατικό σύστημα υγείας και δημιουργείται μεγάλη αναμονή με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης. Επίσης μπορεί να μην υπάρχει η οικονομική δυνατότητα για την παροχή της κατάλληλης θεραπείας ανά περίπτωση (Hackney¹⁰, Novita et al.⁷, Iacoviello et al.¹²). Έχει παρατηρηθεί πως κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες όπως ποιότητα και επίπεδο ζωής ή ακόμη και ο τρόπος ζωής επηρεάζουν τα επιδημιολογικά στοιχεία. Οι ΗΠΑ καθώς και οι Ευρωπαϊκές χώρες συγκεντρώνουν τα

μεγαλύτερα ποσοστά θανάτων από καρκίνο μαστού ενώ τις χαμηλότερες θέσεις κατέχουν ασιατικές χώρες. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί πως ο

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide, females, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

ASR (World) per 100 000

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Εικόνα 2.1 Συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητα από καρκίνο στο γυναικείο πληθυσμό ανά 100.000 παγκοσμίως για όλες τις ηλικίες. (IARC, 2022)

Estimated number of incident cases and deaths breast, females, all ages

| Population | Incidence | Mortality |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Eastern Asia | 551 636 | 141 421 |
| Northern America | 281 591 | 48 407 |
| South-Central Asia | 254 881 | 124 975 |
| Western Europe | 169 016 | 43 706 |
| South-Eastern Asia | 158 939 | 58 670 |
| Central and Eastern Europe | 158 708 | 51 488 |
| South America | 156 472 | 41 681 |
| Southern Europe | 120 185 | 28 607 |
| Northern Europe | 83 177 | 17 964 |
| Western Asia | 60 715 | 20 943 |
| Northern Africa | 57 128 | 21 524 |
| Western Africa | 49 339 | 25 626 |
| Eastern Africa | 45 709 | 24 047 |
| Central America | 38 916 | 10 429 |
| Australia and New Zealand | 23 277 | 3 792 |
| Middle Africa | 17 896 | 9 500 |
| Southern Africa | 16 526 | 5 090 |
| Caribbean | 14 712 | 5 874 |
| Melanesia | 2 215 | 1 121 |
| Polynesia | 261 | 83 |
| Micronesia | 120 | 48 |

Εικόνα 2.2 Εκτίμηση αριθμού διαγνώσεων καρκίνου μαστού και θνησιμότητας από καρκίνο μαστού στις γυναίκες, παγκοσμίως, για όλες τις ηλικίες, για το 2020. (IARC, 2022)

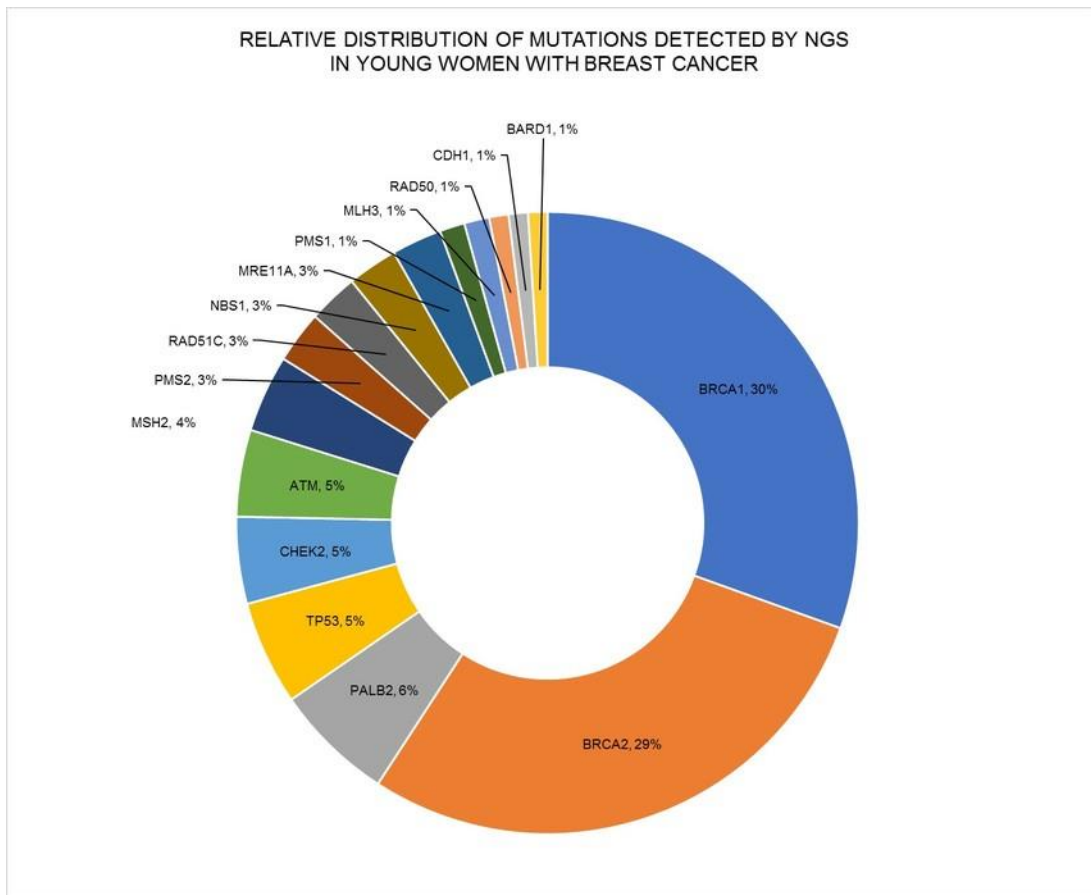
κίνδυνος εμφάνισης μεταβάλλεται όταν ένα μέρος πληθυσμού μεταναστεύει ή μετακινείται από χώρες υψηλού κινδύνου σε χαμηλού και αντίστροφα. Φαίνεται λοιπόν πως η υιοθέτηση του τρόπου ζωής μεταβάλλει και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μαστών (Aydiner et al.⁵, Iacoviello et al.¹²).

2.1.2 Κίνδυνος εμφάνισης-Παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος εμφάνισης αναφέρεται στην πιθανότητα που έχει μια γυναίκα να εμφανίσει καρκίνο μαστού στη πορεία της ζωής της, για κάθε γυναίκα μπορεί να διαφέρει ανάλογα με διάφορους παράγοντες, που έχουν να κάνουν είτε με τον τρόπο ζωής ή με γενετικά χαρακτηριστικά. Στο Ηνωμένο Βασίλειο (UK) 1 στις 8 γυναίκες θα εμφανίσει καρκίνο στο μαστό. Ωστόσο ο ατομικός κίνδυνος εμφάνισης για κάθε γυναίκα διαφέρει και αυτό επειδή υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα για καρκίνο μαστού. Αυτοί μπορεί να είναι παράγοντες σταθεροί που δεν αλλάζουν όπως το φύλο και η ηλικία, γενετικοί παράγοντες που συνήθως σχετίζονται με το οικογενειακό ιστορικό, καθώς και αναπαραγωγικοί παράγοντες που αφορούν την έμμηνο ρύση και την τεκνοποίηση. Επιπλέον ο τρόπος ζωής φαίνεται πως επίσης επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης. Σημαντικό είναι να αναφέρουμε πως μια γυναίκα με πολλούς παράγοντες κινδύνου δεν μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα πως θα εμφανίσει καρκίνο μαστού στη ζωή της. Θα μπορούσε κάλλιστα μια γυναίκα χωρίς παράγοντες κινδύνου να διαγνωσθεί με καρκίνο μαστού ενώ μια γυναίκα με πολλούς να μην εμφανίσει ποτέ (Hackney¹⁰).

Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού είναι υψηλότερη σε γυναίκες μετά την πέμπτη δεκαετία και όσο η ηλικία αυξάνει τόσο αυξάνει και ο κίνδυνος εμφάνισης. Το φύλο αποτελεί από μόνο του επίσης έναν μη μεταβλητό παράγοντα κινδύνου, στατιστικά θα είναι πολύ περισσότερες οι γυναίκες που θα διαγνωστούν με καρκίνο μαστού σε σχέση με τους άνδρες.

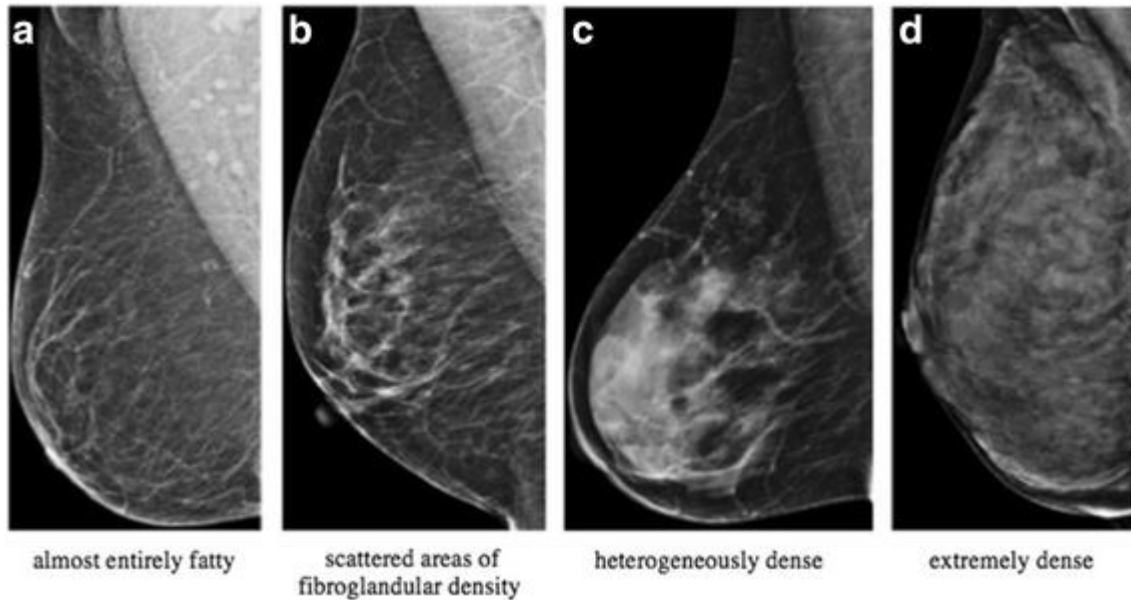
Ένας ακόμη παράγοντας που λαμβάνεται υπόψιν για τον υπολογισμό του ατομικού ρίσκου, είναι το οικογενειακό ιστορικό. Όσο περισσότερα μέλη πρώτου βαθμού συγγένειας έχουν νοσήσει τόσο αυξάνει και η πιθανότητα εμφάνισης, και πολύ σημαντικό κριτήριο είναι και η ηλικία εμφάνισης. Όσο πιο νεαρή η ηλικία τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος (Hackney¹⁰). Το μεγαλύτερο ρίσκο τόσο για ανάπτυξη καρκίνου μαστού αλλά και για καρκίνο ωοθηκών αφορά τις γυναίκες που έχουν μετάλλαξη στα γονίδια BRCA-1 (Breast Cancer Gene 1) και BRCA-2 (Breast Cancer Gene 2), όπου ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου αυξάνει μέχρι και 10 φορές περισσότερο. Το BRCA-1 θεωρείται υπεύθυνο για το 5-10% του κληρονομικού καρκίνου μαστού. Γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό και που είναι φορείς του BRCA-1 και BRCA-2 έχουν πολύ αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο μαστού κάποια στιγμή στη ζωή τους. Θετικό οικογενειακό ιστορικό σε άνδρα της οικογένειας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού για όλες τις γυναίκες του στενού οικογενειακού κύκλου (Akram et al.¹¹, Eberl et al.¹³). Αυξημένη είναι η επικινδυνότητα και για τις γυναίκες που έχουν προηγούμενο ιστορικό καρκίνου μαστών να εμφανίσουν και στον ετερόπλευρο μαστό επίσης. Σύμφωνα με μελέτες γυναίκες με μη ορμονοεξαρτόμενο τύπο καρκίνου φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον ετερόπλευρο μαστό, ιδίως αν η πρώτη διάγνωση έγινε πριν την ηλικία των 40 (Hackney¹⁰, Kurian et al.¹⁴). Η πυκνότητα των μαστών σε μαζικό αδένια είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που κατέχει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού. Όσο πιο πυκνός είναι ο μαστός τόσο μεγαλύτερη και η πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολέγιο Ακτινολογίας (ACR) οι μαστοί χωρίζονται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την πυκνότητα τους, οι οποίες αναλύονται στην παρακάτω εικόνα (Hackney¹⁰).



Εικόνα 2.3 Σχετική συχνότητα γονιδιακών μεταλλάξεων σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού, Relative frequency of gene mutations in Young Women with Breast Cancer (τ.π. 02/10/2022)

| MAMMOGRAPHY | |
|---------------------------|---|
| Breast composition | <ul style="list-style-type: none"> a. The breasts are almost entirely fatty b. There are scattered areas of fibroglandular density c. The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses d. The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography |

Εικόνα 2.4 Κατηγοριοποίηση σύστασης μαστών κατά ACR, Breast Imaging Reporting & Data System, (τ.π. 20/5/2022)



Εικόνα 3.5 Παράδειγμα των διαφορετικών κατηγοριών μαστού κατά BI-RADS

Όπως αναφέρθηκε και πριν, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση φαίνεται να επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού. Έρευνες έχουν δείξει ότι μπορεί να επηρεάσει και τον ατομικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού. Ο τρόπος ζωής σε μια ανεπτυγμένη χώρα/πόλη μπορεί να συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης. Κατανάλωση αλκοόλ, αύξηση προσδόκιμου ζωής και λήψη θεραπείας με ορμόνες είναι μερικοί από τους παράγοντες σε μια ανεπτυγμένη κοινωνία που θα μπορούσαν να αυξήσουν τις πιθανότητες εμφάνισης κάποιας στους μαστούς μελλοντικά. Παράγοντες όπως η ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, η ηλικία πρώτης κυφορίας και η μη τεκνοποίηση (Aydiner et al.⁵, Hackney¹⁰). Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται όλοι οι παράγοντες κινδύνου και η εκτίμηση αύξησης του ατομικού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου μαστού. Ο θηλασμός είναι ένας από τους θετικούς προγνωστικούς παράγοντες ενάντια στον καρκίνο του μαστού. Για κάθε έτος θηλασμού έχει υπολογιστεί πως μπορεί να μειωθεί το ρίσκο κατά 4.3%. Η αθλητική δραστηριότητα και η υγιεινή διατροφή έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα, καθώς αντικρούουν την παχυσαρκία που αποτελεί παράγοντα κινδύνου (Aydiner et al.⁵, Hackney¹⁰).

Πίνακας 2.1 Παράγοντες κινδύνου (Hackney¹⁰).

| Παράγοντας κινδύνου | Κατηγορία σε κίνδυνο | Κατηγορία σύγκρισης | Σχετικός κίνδυνος |
|--|---|--|--|
| Κατανάλωση αλκοόλ | Δύο ποτά την ημέρα | Μη κατανάλωση αλκοόλ | 1.2 |
| Δείκτης μάζας σώματος (BMI) | 80ο εκατοστημόριο, ηλικία 55 ετών και άνω | 20ο εκατοστημόριο | 1.2 |
| Ορμονοθεραπεία με υποκατάστατα προγεστερόνης και οιστρογόνων | Πρόσφατη χρήση τη τελευταία πενταετία | Δεν έχει κάνει χρήση ποτέ | 1.3 |
| Έκθεση σε ακτινοβολία | Επαναλαμβανόμενη ακτινοσκόπηση | Μη έκθεση | 1.6 |
| | Ακτινοθεραπεία για νόσο Non-Hodgkin | | 5.2 |
| Πρώωρη εμμηναρχή | Νωρίτερα από τα 12 έτη | Μετά τα 15 έτη | 1.3 |
| Καθυστέρηση εμμηνόπαυσης | Αργότερα από τα 55 έτη | Πριν τα 45 έτη | 1.2-1.5 |
| Ηλικία πρώτης κυοφορίας | Άτεκνη ή κυοφορία μετά τα 30 έτη | Πρώτο τέκνο μετά πριν τα 20 έτη | 1.7-1.9 |
| Ηλικία | Άνω των 65 ετών | Κάτω των 65 ετών | 5.8 |
| Προηγούμενο ιστορικό καρκίνου μαστών | Διηθητικό Ca μαστού | Χωρίς ιστορικό διηθητικού Ca μαστού | 6.8 |
| Οικογενειακό ιστορικό | Πρώτου βαθμού συγγενής με διάγνωση μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου μετά τα 50 έτη | Χωρίς πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγενή με καρκίνο μαστού | 1.8 |
| | Πρώτου βαθμού συγγενής με προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο μαστού | | 3.3 |
| | Δευτέρου βαθμού συγγενής | | 1.5 |
| | Δύο πρώτου βαθμού συγγενής με καρκίνο μαστού | | 3.6 |
| Βιοψία μαστού | Υπερπλασία χωρίς ατυπία | Χωρίς υπερπλασία | 1.9 |
| | Υπερπλασία με ατυπία | | 5.3 |
| | Υπερπλασία με ατυπία και θετικό οικογενειακό ιστορικό | | Χωρίς υπερπλασία, αρνητικό οικογενειακό ιστορικό |

| | | | |
|--|---|--------------------------------|------|
| Κυτταρολογία (αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA)) | Πολλαπλασιασμός χωρίς ατυπία | Χωρίς εντοπισμένη δυσμορφία | 2.5 |
| | Πολλαπλασιασμός με ατυπία | | 4.9 |
| | Πολλαπλασιασμός με ατυπία και θετικό οικογενειακό ιστορικό | | 18 |
| Λοιπά ιστολογικά ευρήματα | Λοβιακό in situ Ca μαστού | Χωρίς εντοπισμένη δυσμορφία | 16.4 |
| | In situ Ca μαστού στον πόρο | | 17.3 |
| Γονιδιακές μεταλλάξεις | Ετερόζυγο για BRCA-1, Ηλικία < 40 | Μη ετερόζυγο για BRCA-1 | 200 |
| | Ετερόζυγο για BRCA-1, Ηλικία 60-69 | | 15 |

2.1.3 Τύποι καρκίνου μαστού

Ιστοπαθολογικά ο καρκίνος του μαστού χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, τον διηθητικό και τον in situ. Το in situ με τη σειρά του χωρίζεται στο πορογενές και στο λοβιακό, ενώ ο διηθητικός στα ειδικά και στα μη ειδικά καρκινώματα. Αξίζει να σημειωθεί πως ένας μη διηθητικός καρκίνος (in situ) μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό (Aydiner et al.⁵, Akram et al.¹¹). Τα μη διηθητικά καρκινώματα έχουν ως χαρακτηριστικό πως δεν εκτείνονται μακριά από την κύρια εστία που εντοπίζονται. Τα πορογενή in situ δημιουργούνται από άτυπα κύτταρα εντός των γαλακτοφόρων πόρων, τα οποία πολλαπλασιάζονται τοπικά χωρίς προσβολή των γύρω ιστών. Αποτελεί περίπου το 30% των καρκινωμάτων που ανιχνεύονται μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου στη μαστογραφία και είναι ο συχνότερος τύπος μη διηθητικού καρκίνου στο μαστό. Υπολογίζεται πως περίπου στο 10-20% των περιπτώσεων ανιχνεύεται αμφοτερόπλευρα. Εκτός από το πορογενές υπάρχει και το λοβιακό καρκίνωμα, το οποίο σχηματίζεται εντός των λοβιδίων και συνήθως πρόκειται για μη διηθητικού τύπου. Σημαντικό

στα in situ καρκινώματα είναι η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, με κύριο σκοπό την προσπάθεια διάσωσης του μαστού (Aydiner et al.⁵, Akram et al.¹¹).

Ο διηθητικός καρκίνος σχηματίζεται από μη φυσιολογικά κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται και εκτείνονται στους πέριξ ιστούς. Καρκινικά κύτταρα μπορούν να φτάσουν μέσω της κυκλοφορίας και σε άλλα όργανα, δηλαδή να προκαλέσουν μεταστατικές αλλοιώσεις. Οι διηθητικοί όγκοι είναι οι πιο συχνοί στις γυναίκες και αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης τους όσο αυξάνει και η ηλικία. Τα πιο συχνά όργανα που θα δημιουργήσουν μεταστάσεις είναι ο εγκέφαλος, τα οστά, οι πνεύμονες και το ήπαρ. Αυξημένη συχνότητα των διηθητικών όγκων παρατηρείται στην Αυστραλία και την Ευρώπη καθώς και σε άλλες ανεπτυγμένες περιοχές. Εκτός απ' τους in situ όγκους που μπορούν να εξελιχθούν σε διηθητικού τύπου, υπάρχουν δύο γενικές κατηγορίες διηθητικών όγκων, οι μη ειδικού τύπου (No Special Type-NST) και ειδικοί υπότυποι. Οι NST μαζί με τους διηθητικούς λοβιακούς όγκους αποτελούν τις πιο συχνές μορφές καρκίνων μαστού, συγκεκριμένα οι NST σε πολλές μελέτες μπορεί να αποτελούν ακόμη και το 75% των περιπτώσεων. Οι διηθητικοί λοβιακοί όγκοι αποτελούνται είτε από μη-συνεκτικά κύτταρα είτε από διασκορπισμένα ή σε ένα γραμμικό σχηματισμό ινώδους στρώματος, και αφορούν περίπου το 10% των διαγνώσεων καρκίνου μαστού, ποσοστό που μπορεί να διαφέρει από έρευνα σε έρευνα (Aydiner et al.⁵, Akram et al.¹¹).

Πίνακας 2.2 Κατηγοριοποίηση καρκίνου μαστού κατά WHO (Aydiner et al.⁵, Sinn and Kreipe¹⁵)

Διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου

Πλειομορφικό καρκίνωμα

Καρκίνωμα με οστεοκλάστικά στρωματικά γιγαντοκύτταρα

Καρκίνωμα με χοριοκαρκινωματώδη χαρακτηριστικά

Καρκίνωμα με μελανοκυτταρικά χαρακτηριστικά

Ειδικοί τύποι καρκινωμάτων

Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα

Κλασικό λοβιακό καρκίνωμα

Συμπαγές λοβιακό καρκίνωμα

Κυψελιδικό λοβιακό καρκίνωμα

Πλειομορφικό λοβιακό καρκίνωμα

Σωληναριακό καρκίνωμα

Μικτό λοβιακό καρκίνωμα

Σωληναριακό καρκίνωμα**Κυβοειδές καρκίνωμα****Βλεννώδες καρκίνωμα****Καρκίνωμα με μυελικά χαρακτηριστικά**

Μυελικό καρκίνωμα

Άτυπο μυελικό καρκίνωμα

Διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου με μυελικά χαρακτηριστικά

Καρκίνωμα με αποκρινή διαφοροποίηση

Καρκίνωμα με διαφοροποίηση σημαίνων δακτυλικών κυττάρων

Διηθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα

Μεταπλαστικό καρκίνωμα χωρίς ειδικό τύπο

Χαμηλού βαθμού αδενοπλάκώδες καρκίνωμα

Μεταπλαστικό καρκίνωμα με στοιχεία ινομάτωσης

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα

Μεταπλαστικό καρκίνωμα με μεσεγχυματική διαφοροποίηση

Χονδροειδής διαφοροποίηση

Οστεώδης διαφοροποίηση

Άλλοι τύποι μεσεγχυματικής διαφοροποίησης

Μικτό μεταπλαστικό καρκίνωμα**Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα****Σπάνιοι τύποι:****Καρκίνωμα με νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά**

Νευροενδοκρινικός όγκος, καλά διαφοροποιημένος

Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, κακώς διαφοροποιημένο (μικροκυτταρικό καρκίνωμα)

Εκκριτικό καρκίνωμα**Διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα****Ακينوκυτταρικό καρκίνωμα****Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα****Πολύμορφο καρκίνωμα****Ογκοκυτταρικό καρκίνωμα****Καρκίνωμα πλούσιο σε λιπίδια****Πλούσιο σε γλυκογόνο καρκίνωμα διαυγών κυττάρων****Σμηγματογενές καρκίνωμα****Όγκοι αδένων/δέρματος τύπου πρόσφυσης**

Κυλίνδρωμα

Διαυγές κυτταρικό ιδραδένωμα

Επιθηλιακοί-μυοεπιθηλιακοί όγκοι**Πλειομορφικό αδένωμα****Αδενομυοεπιθελίωμα**

Αδενομυοεπιθελίωμα με καρκίνωμα

Αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα

Ένας ακόμη τύπος καρκίνου μαστού που αξίζει να συζητηθεί είναι ο τριπλά αρνητικός καρκίνος (Triple Negative Breast Cancer-TNBC). Πρόκειται για ένα είδος καρκινώματος που χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια των υποδοχέων προγεστερόνης και οιστρογόνων και από την έλλειψη υπερέκφρασης του HER2. Παρουσιάζει επιθετική κλινική συμπεριφορά, με συχνότερες τις σπλαχνικές και τις εγκεφαλικές μεταστάσεις, και αποτελεί περίπου το 15% των διαγνώσεων για καρκίνο μαστού. Στατιστικά έχει χαμηλότερη συνολική επιβίωση και μπορεί να εμφανίσει τοπικές ή απομακρυσμένες υποτροπές στη πρώτη τριετία από τη πρώτη διάγνωση (Akram et al.¹¹, Jerusalem et al.¹⁶, Lee et al.⁶⁸).

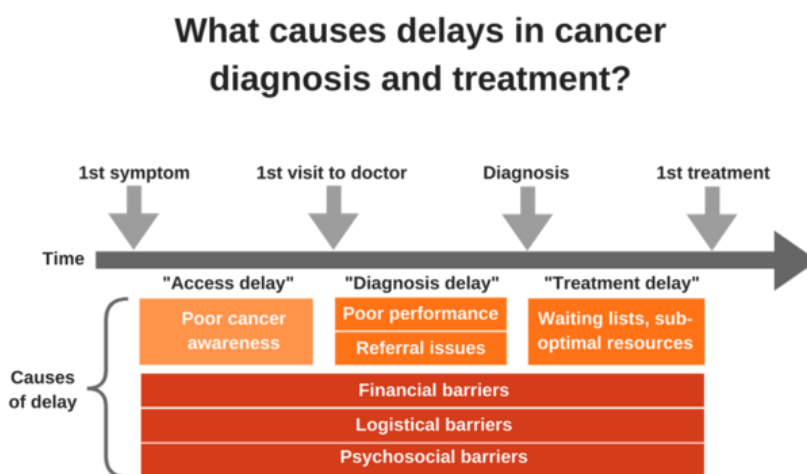
Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη συχνότερη μορφή καρκίνου που διαγιγνώσκεται σε εγκύους που αποτελεί ένα πολύ μικρό ποσοστό των συνολικών διαγνώσεων καρκίνου που αφορούν στο μαστό (περίπου 0,4%). Όποιος καρκίνος μαστού διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας, μέχρι και έναν χρόνο μετά, ορίζεται ως σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη όγκος. Συνήθως πρόκειται για διηθητικά πορογενή καρκινώματα με υψηλό βαθμό κακοήθειας και με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. Σε αρκετούς πληθυσμούς έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης, με μία πιθανή εξήγηση να είναι το γεγονός πως η μητρική ηλικία είναι μεγαλύτερη σε σχέση με παλαιότερα. Γενικά για τον καρκίνο μαστού στις εγκύους η πιθανότητα εμφάνισης είναι 17.5-39.9 στους 100.000 τοκετούς, ενώ αν γίνει αναφορά ξεχωριστά για καρκίνο μαστού κατά την εγκυμοσύνη και για τη γαλουχία, παρατηρείται διαφορά μεταξύ τους. Όπως φαίνεται από μελέτες η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού για το διάστημα μετά τον τοκετό είναι 13.8-32.2, ενώ για την περίοδο της εγκυμοσύνης είναι μόλις 3.0-7.7 (Alipour and Omranipour¹, Novita et al.⁷).

2.2 Προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening)-Διαγνωστικός έλεγχος

2.2.1 Προσυμπτωματικός έλεγχος

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening) έχει στόχο μέσω τακτικών επαναλαμβανόμενων ελέγχων να επιτύχει την έγκαιρη διάγνωση νόσου πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Μία προληπτική εξέταση θα οδηγήσει σε μια διαγνωστική εάν το αποτέλεσμα δεν είναι αρνητικό. Κατά τον Π.Ο.Υ. (WHO) ο προσυμπτωματικός έλεγχος ορίζεται ως εξής : «ο προσυμπτωματικός έλεγχος είναι η υποτιθέμενη αναγνώριση μιας μη αναγνωρισμένης ασθένειας ή ελαττωμάτων χρησιμοποιώντας τεστ, εξετάσεις ή άλλες διαδικασίες που μπορούν να εφαρμοστούν γρήγορα». Βασικό μέρος της αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού είναι η έγκαιρη διάγνωση και αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου (Screening). Για να διενεργηθεί σωστά απαιτείται η λήψη αναλυτικού ατομικού καθώς και οικογενειακού ιστορικού, για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης. Η κλινική εξέταση κρίνεται σημαντική και υπό συνθήκες η αυτοεξέταση του μαστού. Για την δεύτερη οι απόψεις δίστανται από μελέτη σε μελέτη καθώς πρώτον απαιτείται κατάλληλη καθοδήγηση και εκπαίδευση από τον θεράποντα ιατρό για να εκτελεστεί σωστά και δεύτερον δεν φαίνεται να συνεισφέρει σημαντικά στη μείωση των θανάτων από καρκίνο μαστού. Στο πλαίσιο του προσυμπτωματικού ελέγχου συνιστάται και μία σειρά από διαγνωστικούς-απεικονιστικούς ελέγχους (Akram et al.¹¹, Jafari et al.¹⁷, Lee et al.⁶²). Μελέτη του 2012 (Alipour et al., 2012) έδειξε πως η αποστολή ενημερωτικών SMS για τον καρκίνο του μαστού ήταν καλύτερα αποδεκτή, συγκριτικά με την αποστολή ενημερωτικών φυλλαδίων, καθώς το 60% των συμμετεχόντων δήλωσε ικανοποιημένο. Επίσης κι άλλες έρευνες σαν κι αυτήν έδειξαν πως η τακτική ενημέρωση και εκπαίδευση αύξησε την εγρήγορση σχετικά με τον καρκίνο του μαστού (Akram et al.¹¹, Alipour et al.¹⁸).

Στις αναπτυσσόμενες χώρες παρατηρείται σημαντική μείωση στην συχνότητα του screening, καθώς επηρεάζεται από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Ακόμη και η μαστογραφία σε αυτές τις χώρες δεν είναι εύκολη στην πρόσβαση λόγω του κόστους που το σύστημα υγείας τους αδυνατεί να το καλύψει. Σε πολλές από τις αναπτυσσόμενες χώρες το εθνικό σύστημα υγείας δεν περιλαμβάνει δράσεις για ενημέρωση του πληθυσμού και ούτε διενεργούνται διαγνωστικοί έλεγχοι βασισμένη σε κάποια κατευθυντήρια οδηγία λόγω έλλειψης πόρων. Σ αυτή τη περίπτωση κύριο ρόλο έχει η κλινική εξέταση και η αυτοεξέταση του μαστού, ωστόσο η ενημέρωση των γυναικών σε θέματα πρόληψης για τις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ελλιπής. Ο περιορισμένος σε αριθμό εξοπλισμός όπου και εάν υπάρχει καθώς και οι οικονομικοί περιορισμοί αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο από τη διάγνωση προς τη θεραπεία. Η ανίχνευση in situ καρκινωμάτων είναι σε πολύ χαμηλά επίπεδα και ως εκ τούτου διάγνωση του καρκίνου θα γίνει σε πιο προχωρημένο στάδιο. Επιπλέον λόγω κακών οικονομικών συνθηκών η θεραπεία συνήθως καθυστερεί ή δεν είναι επαρκής (da Costa Vieira et al.¹⁹).



Εικόνα 2.6 Λίστα με τα εμπόδια και τους λόγους καθυστέρησης της διάγνωσης του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο, Cancer - Screening and early detection WHO, (τ.π. 2/10/2022)

2.2.2 Διαγνωστικός έλεγχος

Στον διαγνωστικό έλεγχο ο στόχος είναι η επιβεβαίωση της παρουσίας ή της απουσίας νόσου σε αναφερόμενα κλινικά συμπτώματα. Επιπλέον οι διαγνωστικές εξετάσεις είναι πολλές φορές πιο χρονοβόρες, επίπονες και περισσότερο περίπλοκες από τις προληπτικές. Ενώ στην προληπτική εξέταση πρόκειται για ασυμπτωματικούς εξεταζόμενους, η διαγνωστική εξέταση πολλές φορές πραγματοποιείται εξ αιτίας της παρουσίας συμπτωμάτων. Στην εικόνα 2.5 παρουσιάζονται οι βασικές διαφορές μεταξύ προσυμπτωματικού και διαγνωστικού ελέγχου. Πολλές φορές μπορεί να δημιουργηθεί σύγχυση ως προς αυτές τις δύο έννοιες καθώς μία διαγνωστική εξέταση μπορεί ν' αποτελέσει επακόλουθο μιας θετικής προληπτικής εξέτασης για μια πιο διευκρινιστική διάγνωση για την νόσο που εντοπίστηκε. (Lee et al.⁶²)

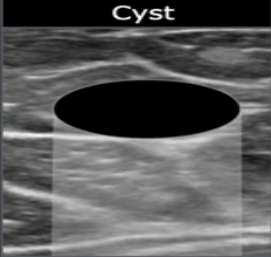

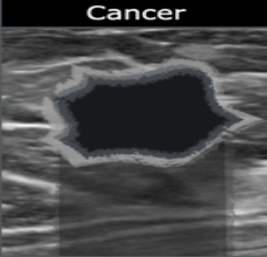

| | Screening tests | Diagnostic tests |
|----------------------------------|---|---|
| Purpose | To detect potential disease indicators | To establish presence/absence of disease |
| Target population | Large numbers of asymptomatic, but potentially at risk individuals | Symptomatic individuals to establish diagnosis, or asymptomatic individuals with a positive screening test |
| Test method | Simple, acceptable to patients and staff | maybe invasive, expensive but justifiable as necessary to establish diagnosis |
| Positive result threshold | Generally chosen towards high sensitivity not to miss potential disease | Chosen towards high specificity (true negatives). More weight given to accuracy and precision than to patient acceptability |
| Positive result | Essentially indicates suspicion of disease (often used in combination with other risk factors) that warrants confirmation | Result provides a definite diagnosis |
| Cost | Cheap, benefits should justify the costs since large numbers of people will need to be screened to identify a small number of potential cases | Higher costs associated with diagnostic test maybe justified to establish diagnosis. |

Εικόνα 2.7 Διαφορές μεταξύ προσυμπτωματικού και διαγνωστικού ελέγχου, Unit I: Screening, Diagnosis & Assessment, (τ.π. 2/10/2022)

2.2.3 Μέθοδοι απεικόνισης των μαστών

Το **υπερηχογράφημα (US) μαστών** αποτελεί σημαντικό όπλο για το screening και τη διάγνωση του μαστού. Είναι εξέταση εκλογής σε νέες γυναίκες, καθώς και για τις εγκύους και

τις θηλάζουσες όπου η μαστογραφία αδυνατεί να παρέχει ικανοποιητικές πληροφορίες. Είναι μέθοδος χαμηλού κόστους, μη επεμβατική και χωρίς ακτινική επιβάρυνση καθώς χρησιμοποιεί υψίσυχνα ηχητικά κύματα για την απεικόνιση. Επιπλέον είναι σημαντική συμπληρωματική εξέταση του μαστογραφικού ελέγχου, ιδίως στους πολύ πυκνούς μαστούς, όπου ευρήματα μπορεί να διαφύγουν της διάγνωσης αν δεν συμπληρωθεί με US. Απεικονιστικός έλεγχος με US μπορεί να αναδείξει το μέγεθος και τη θέση μίας μάζας είτε πρόκειται για συμπαγή ή κυστική, και να προκύψει σύσταση για την ανάγκη βιοψίας όταν πρέπει ν' αποκλειστεί η πιθανότητα καρκίνου (Alipour and Omranipour¹, Aydiner et al⁵, Akram et al.¹¹, Jafari et al.¹⁷). Το υπερηχογράφημα αποτελεί ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για την καθοδήγηση βιοψιών και παρακεντήσεων, ενώ τεχνικές όπως η ελαστογραφία και το υπερηχογράφημα με σκιαγραφική ουσία μπορούν να εφαρμοστούν για μικροεπεμβάσεις του μαστού (Jafari et al.¹⁷).

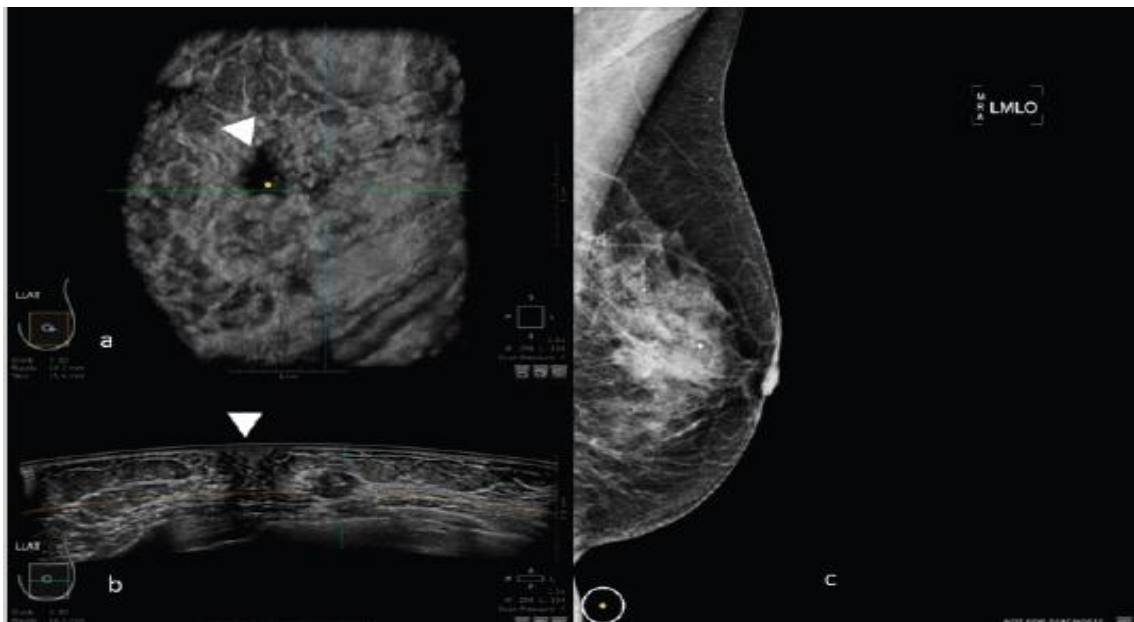
| Cyst | Fibroadenoma | Cancer | Glandular tissue |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Anechoic pattern | Hypoechoic | Hypoechoic | Hyperechoic |
| Oval or round shape | Most common: • oval or round Less frequent: • lobulated | Most common: • irregular shape Less frequent: • round or oval | Locally prominent glandular tissue |
| Circumscribed margin | Circumscribed margin | Margin is not circumscribed: • Indistinct • angular • microlobulated • spiculated | |
| Horizontal orientation | Horizontal orientation | Vertical orientation | |
| Posterior Enhancement | Sometimes minimal posterior enhancement | Frequently posterior shadowing | No feature |
| No calcifications | May have gross calcifications | May have small calcifications in or outside mass | No |

Εικόνα 2.8 Περιγραφή των πιο κοινών ευρημάτων στο υπερηχογράφημα μαστών The Radiology Assistant : Ultrasound of the Breast, (τ.π. 20/62022).

Μία νέα τρισδιάστατη υπερηχογραφική τεχνική έχει εμφανιστεί τα τελευταία χρόνια, ο αυτοματοποιημένος υπέρηχος μαστού (ABUS- Automated Breast Ultrasound). Πρόκειται για μία μέθοδο συμπληρωματικής απεικόνισης του μαστού, που εφαρμόζεται κυρίως για τον έλεγχο γυναικών με ετερογενείς και πολύ πυκνούς μαστούς. Μπορεί να διενεργηθεί και από τεχνολόγους, εφόσον έχουν εκπαιδευτεί στην τεχνική απεικόνισης και δεν απαιτείται η παρουσία ακτινολόγου κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Χρησιμοποιείται μία συσκευή συμπίεσης του μαστού με εξαρτήματα για διάφορα μεγέθη μαστού (A-D), και το κλασικό πρωτόκολλο εξέτασης περιλαμβάνει τρεις βασικές λήψεις, την προσθιοπίσθια, την μέση και την πλάγια. Μετά τη λήψη των εικόνων δίνεται η δυνατότητα ανασύνθεσης σε στεφανιαίο επίπεδο, το οποίο δίνει τη δυνατότητα να ελεγχθούν καλύτερα οι αιχμές των βλαβών. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία αξιολόγησης της μασχάλης. Τεχνικά σφάλματα που μπορεί να παρουσιαστούν βασίζονται κυρίως στους χειρισμούς κατά την απεικόνιση, κάτι που μπορεί να αποφευχθεί με σωστή εκπαίδευση του τεχνολόγου που τη διενεργεί. Συνδυαστική γνωμάτευση με ψηφιακή μαστογραφία ή με τη ψηφιακή τομοσύνθεση μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία ανίχνευσης καρκίνου του μαστού (Εικόνα 2.5). Δεν μπορεί να φτάσει τα ποσοστά ευαισθησίας της μαγνητικής μαστών ωστόσο θα μπορούσε ν' αποτελέσει μια αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο για τις γυναίκες που δεν μπορούν να υποβληθούν σε MRI. Συμπερασματικά λοιπόν η ABUS είναι μια μέθοδος σύντομη και με διαγνωστική αξιοπιστία και με προοπτικές να βελτιώσει και να διευκολύνει τον προσυμπτωματικό έλεγχο του μαστού (Boca (Bene) et al⁵⁵, Wilczek et al⁵⁶, Girometti et al⁵⁷).

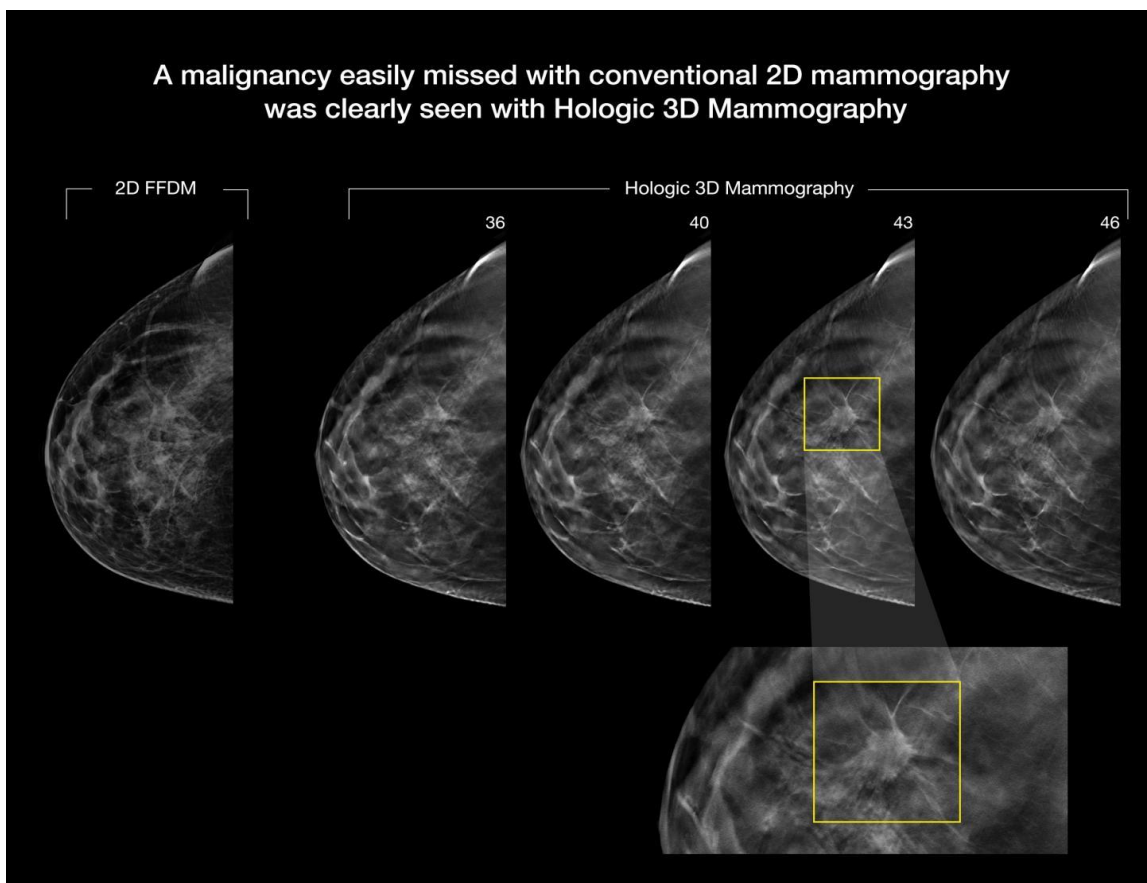
Η **μαστογραφία** αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο στις γυναίκες 40 ετών και άνω, ενώ από πολλούς θεωρείται εξέταση αναφοράς για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Μελέτες έχουν δείξει πως η προληπτική μαστογραφία έχει μειώσει

έως και κατά 40% τους θανάτους από καρκίνο μαστού. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολεγίου Ακτινολογίας (ACR) μετά την ηλικία των 40 θα πρέπει να πραγματοποιείται μαστογραφία ετησίως, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μαστού είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με τη πρόκληση καρκίνου λόγω ακτινικής επιβάρυνσης (Aydiner et al⁵, Akram et al.¹¹). Για την απεικόνιση του μαστού μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε film είτε ψηφιακές τεχνικές. Βασικό μειονέκτημα της μαστογραφίας είναι πως μπορεί να παρουσιάσει ψευδώς θετικό ή και ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα σε μαστούς αυξημένης πυκνότητας, γι' αυτό και πάντα συνιστάται ο συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος και με άλλες μεθόδους όπως το υπερηχογράφημα ή και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Επιπλέον είναι μία απεικονιστική μέθοδος που σε πολλές γυναίκες μπορεί να προκαλεί δυσφορία λόγω άλγους ή ενόχλησης από την συμπίεση που χρειάζεται να γίνει στους μαστούς (Aydiner et al⁵, Fiorica, 2016²⁰).



Εικόνα 2.9 ABUS: Στις εικόνες a και b (τεχνική ABUS) παρατηρείται αλλοίωση στη θηλή που στην μαστογραφία (εικόνα c) απεικονίζεται αμυδρά (Nicosia et al⁵⁸).

Η **3D τομοσύνθεση** είναι μια τεχνική μαστογραφικής απεικόνισης που συνιστάται ως συμπληρωματική εξέταση στον προληπτικό έλεγχο για τις γυναίκες με πυκνούς μαστούς. Η εξέταση πραγματοποιείται με την εξεταζόμενη να τοποθετείται όπως και στη μαστογραφία μόνο που εδώ η λυχνία λαμβάνει λήψεις από πολλές διαφορετικές γωνίες σε τοξοειδή κίνηση. Τα 3D δεδομένα που έχουν ληφθεί μπορούν να ανασυντεθούν και σε μία 2D εικόνα που θα μπορούσε με ασφάλεια να αντικαταστήσει και τη μαστογραφία. Αυτό που επιτυγχάνεται μέσω αυτής της μεθόδου είναι να εξαλείφεται σε μεγάλο βαθμό η επιπροβολή των ανατομικών δομών. Επιπλέον με την τομοσύνθεση οι ανατομικές δομές διαχωρίζονται καλύτερα από τις παθολογικές, ενώ στην 2D μαστογραφία κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό.



Εικόνα 2.10 Κακοήθεια που στην μαστογραφία δεν απεικονίστηκε λόγω της πυκνότητας του μαστού αναδεικνύεται με 3D τομοσύνθεση (Finding Value in Digital Breast Tomosynthesis, 2017).

Μελέτες έχουν δείξει πως ο συνδυασμός 2D μαστογραφίας και 3D τομοσύνθεσης όχι μόνο μπορεί να μειώσει τα ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα, αλλά συνεισφέρει αισθητά και στην αύξηση της ανίχνευσης διηθητικών καρκινωμάτων. Βασικό της μειονέκτημα είναι η αυξημένη δόση λόγω περισσότερων λήψεων που χρειάζονται, ωστόσο όσο προχωρά η τεχνολογική εξέλιξη και κατασκευάζονται συστήματα με πρωτόκολλα που μειώνουν τη δόση τόσο κερδίζει έδαφος και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον προληπτικό αλλά και στον διαγνωστικό έλεγχο (Novita et al.⁷, Fiorica, 2016²⁰). Όσον αφορά τις εγκύους η σύσταση είναι να προηγείται πρώτα US μαστών και αν υπάρχει ανάγκη επιβεβαίωσης ενός μορφώματος να πραγματοποιείται μαστογραφία. Στην εγκυμοσύνη η διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας μειώνεται επειδή αυξάνεται η πυκνότητα του μαστού. Αξίζει να σημειωθεί πως δεν υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης κάποιας βλάβης στο έμβρυο με τη μαστογραφία καθώς η μέση δόση που θα λάβει από την εξέταση θα είναι λιγότερη από 0.03 μGy. Μελέτες έχουν δείξει πως για δόσεις κάτω των 50 mGy ο κίνδυνος είναι αμελητέος. Κατά την απεικόνιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί μολύβδινη ποδιά κυρίως για καθησυχασμό της εξεταζομένης (Alipour and Omranipour¹, (Durrani, Akbar and Heena²²).

Η **απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI)** παρουσιάζει σαφές προβάδισμα σε σύγκριση με την μαστογραφία στη διερεύνηση της φύσεως των μαζών του μαστού (κυστικές, συμπαγείς, κλπ) και μπορεί να αναδείξει τέτοιες βλάβες και να τις διαχωρίσει. Αποτελεί ένδειξη και για τους κληρονομικούς τύπου καρκίνου μαστού από γονιδιακή μετάλλαξη (BRCA-1, BRCA-2). Με τη χρήση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας αυξάνεται η ευαισθησία της μεθόδου στην ανάδειξη καρκινικών όγκων. Η MRI μαστών δίνει λειτουργικές πληροφορίες για τα υπό διερεύνηση ευρήματα, διαχωρίζοντας τα καλοήθη από τα κακοήθη (Aydiner et al⁵, Akram et al.¹¹, Fiorica, 2016²⁰). Παρόλο που μπορεί να πραγματοποιηθεί μαγνητική μαστών σε εγκύους με υποψία καρκίνου μαστού, δεν συνιστάται διότι δεν

επιτρέπεται η χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και αυτό συντελεί ώστε η εξέταση να έχει μειωμένη ευαισθησία ανίχνευσης του καρκίνου, άρα και μικρότερη συνεισφορά στη διάγνωση. Επιπλέον η μαγνητική δεν συνιστάται να πραγματοποιηθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης καθώς υπάρχουν ανησυχίες για πιθανή πρόκληση βλάβης στο έμβρυο. Σε αντίθεση με τις εγκυμονούσες, οι θηλάζουσες δύνανται να πραγματοποιήσουν μαγνητική μαστών με χορήγηση γαδολινίου. Τα ποσοστά γαδολινίου που θα λάβει το έμβρυο μέσω του θηλασμού είναι μηδαμινό και ούτε έχουν αναφερθεί παρενέργειες. Ωστόσο συστήνεται πολλές φορές η διακοπή του θηλασμού για 12-24 ώρες, καθώς εντός 24 ωρών το γαδολίνιο έχει αποβληθεί πλήρως από τον οργανισμό της μητέρας. Η εισαγωγή νέων τεχνικών απεικόνισης χωρίς τη χρήση παραμαγνητικής ουσίας μπορεί να βοηθήσει στη λήψη παραπάνω πληροφοριών. (Alipour and Omranipour¹, Durrani, Akbar and Heena²²).

Η **βιοψία** είναι η μόνη διαγνωστική μέθοδος που μπορεί να διαγνώσει με απόλυτη ακρίβεια και πιστότητα την ύπαρξη καρκίνου στο μαστό. Μία από τις πιο κοινές μεθόδους βιοψίας είναι η καθοδηγούμενη από υπερηχογράφημα, η οποία επιτρέπει την λήψη υλικού από την αλλοίωση σε πραγματικό χρόνο. Βιοψία μπορεί να πραγματοποιηθεί και υπό την καθοδήγηση με MRI, ωστόσο η διαδικασία λήψης της συναντά μερικές δυσκολίες, καθώς η συμπίεση που πραγματοποιείται για την ακινητοποίηση των μαστών μπορεί να κάνει δύσκολη την εντόπιση της βλάβης. Εάν τα όρια της βλάβης δεν επιτρέπουν την βιοψία με την χρήση κάποιας μεθόδου ή αν το αποτέλεσμα της βιοψίας είναι αμφίβολο, τότε πραγματοποιείται χειρουργική βιοψία. (Aydiner et al⁵, Akram et al.¹¹).

Σημαντικό ρόλο για την σταδιοποίηση στον καρκίνο του μαστού είναι η **απεικόνιση και η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού**. Πρόκειται για μέθοδο με 95% ακρίβεια στη διάγνωση και με περίπου 5-15% ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Πραγματοποιείται χορήγηση είτε

κολλοειδούς ραδιοφαρμάκου όπως και στο σπινθηρογράφημα ή μπλε χρωστική ουσίας ή συνδυασμός και των δύο. Προεγχειρητικά γίνεται λήψη προβολικών, τομογραφικών ή και υβριδικών απεικονίσεων, με κλασική γ-κάμερα, SPECT ή SPECT/CT αντίστοιχα. Κατά την διαδικασία της βιοψίας μπορεί να γίνει χρήση γ-ανιχνευτών για τον εντοπισμό των ραδιενεργών λεμφαδενικών εστιών. Όταν συνδυάζονται ο ραδιενεργός με τον χρωματικό ιχνηθέτη η ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις μειώνονται αισθητά εν συγκρίσει με τη χρήση μόνο μίας μεθόδου (Novita et al.⁷, Lo et al.⁶⁰, Giammarile et al.⁶¹).

2.2.4 Σύστημα διάγνωσης (Reporting System)

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας (ACR) προκειμένου να τυποποιήσει τη μαστογραφική απεικόνιση ανέπτυξε ένα σύστημα διάγνωσης, το BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System). Το σύστημα αυτό αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 1993 και έκτοτε έχουν γίνει αρκετές αναθεωρήσεις έχοντας καταλήξει στην έκδοση του 2013 (5^η έκδοση), που χρησιμοποιείται σήμερα. Πρόκειται για ένα λεξικό που περιλαμβάνει ορισμούς για την περιγραφή των παθολογικών ευρημάτων στις απεικονιστικές εξετάσεις που αφορούν στον μαστό (US, Μαστογραφία, MRI) καθώς και απεικονιστικών χαρακτηριστικών που αφορά την κάθε μέθοδο, π.χ. τους 4 διαφορετικούς τύπους μαστού (σχεδόν εξ' ολοκλήρου λιπώδης, με διάσπαρτες περιοχές ινοαδενικού ιστού, ανομοιογενώς πυκνός, εξαιρετικά πυκνός) στη μαστογραφία ανάλογα με την σύστασή τους (εικόνες 2.4 και 2.5). Επιπροσθέτως το ACR δημιούργησε μια κλίμακα κατηγοριοποίησης των απεικονιστικών ευρημάτων στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η πιθανότητα για καρκίνο μαστού. Στην εικόνα 2.10 παρουσιάζονται οι κατηγορίες αξιολόγησης των απεικονιστικών ευρημάτων του μαστού σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS. Επιπλέον με αυτό το σύστημα αναφοράς ενθαρρύνεται η συνέπια μεταξύ των γνωματεύσεων και επιτρέπει μίας ακτινολόγους να επικοινωνήσουν τα αποτελέσματα

μίας θεράποντες ιατρούς, αποτελεί έναν κοινό κώδικα επικοινωνίας. Μ' αυτόν τον άτλαντα λοιπόν μπορεί κάποιος που δεν έχει γνώσεις στην ακτινολογία, να κατανοήσει μίας μαστογραφικές διαγνώσεις (Fiorica²⁰, Spak et al²¹).

| Final Assessment Categories | | | |
|-----------------------------|---|---|--|
| | Category | Management | Likelihood of cancer |
| 0 | Need additional imaging or prior examinations | Recall for additional imaging and/or await prior examinations | n/a |
| 1 | Negative | Routine screening | Essentially 0% |
| 2 | Benign | Routine screening | Essentially 0% |
| 3 | Probably Benign | Short interval-follow-up (6 month) or continued | >0 % but ≤ 2% |
| 4 | Suspicious | Tissue diagnosis | 4a. low suspicion for malignancy (>2% to ≤ 10%) 4b. moderate suspicion for malignancy (>10% to ≤ 50%) 4c. high suspicion for malignancy (>50% to <95%) |
| 5 | Highly suggestive of malignancy | Tissue diagnosis | ≥95% |
| 6 | Known biopsy-proven | Surgical excision when clinical appropriate | n/a |

Εικόνα 2.11 Κατηγοριοποίηση μαστογραφικών ευρημάτων κατά BI-RADS (Breast Imaging Reporting & Data System, 2022).

Κεφάλαιο 3 Απεικόνιση μαστού με μαγνητικό συντονισμό: Χρησιμότητα στη πρόγνωση και τη διάγνωση – Πρωτόκολλα απεικόνισης

3.1 Μαγνητική μαστών (Breast MRI)

3.1.1 Ρόλος της MRI μαστών στον προληπτικό και διαγνωστικό έλεγχο

Χάρης στις δυνατότητες λήψης εικόνων υψηλής χωρικής ευκρίνειας, την δυνατότητα πολυεπίπεδης απεικόνισης και τη μη έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, η μαγνητική μαστών αποτελεί μια ενδεδειγμένη μέθοδο για τη διερεύνηση παθολογίας στους μαστούς και ιδίως στην διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο η μαγνητική μαστών θεωρείται ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για την καλύτερη παρακολούθηση γυναικών με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA-1 και BRCA-2, μάλιστα το ACR συστήνει την ετήσια παρακολούθηση αυτών των γυναικών με MRI μαστών (Aydiner et al⁵, Novita et al.⁷, Fiorica 2016²⁰). Επιπλέον είναι χρήσιμη για την προεγχειρητική σταδιοποίηση, την ανάδειξη πολυεστικών καρκίνων, την παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην αξιολόγηση των προθεμάτων των μαστών. Αποτελεί μέθοδο εκλογής για την παρακολούθηση γυναικών σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για καρκίνο μαστού (Pinker et al.²⁶). Στον πίνακα 3.1 παρουσιάζονται οι ενδείξεις για προληπτικό έλεγχο με MRI αναλόγως του υπολογισμένου ρίσκου για εμφάνιση καρκίνου μαστού. Σε αντίθεση με τη μαστογραφία και τον US, η MRI είναι μέθοδος λειτουργικής απεικόνισης. Με τη χρήση παραμαγνητικής ουσίας (Γαδολίνιο) λαμβάνονται εικόνες δυναμικά, δίνοντας πληροφορίες για την αγγειοβρίθεια όγκων. Τα αγγεία που σχηματίζονται μέσω της νεοαγγειογένεσης τείνουν να επιτρέπουν την ταχύτερη έκπλυση των σκιαγραφικών μέσων και πάνω σε αυτή την αρχή βασίζεται και η δυναμική MRI μαστών με σκιαγραφική ενίσχυση. Ακόμα και σήμερα όποια τεχνική κι αν έχει εισαχθεί στην μαγνητική τομογραφία, η πληροφορία της δυναμικής

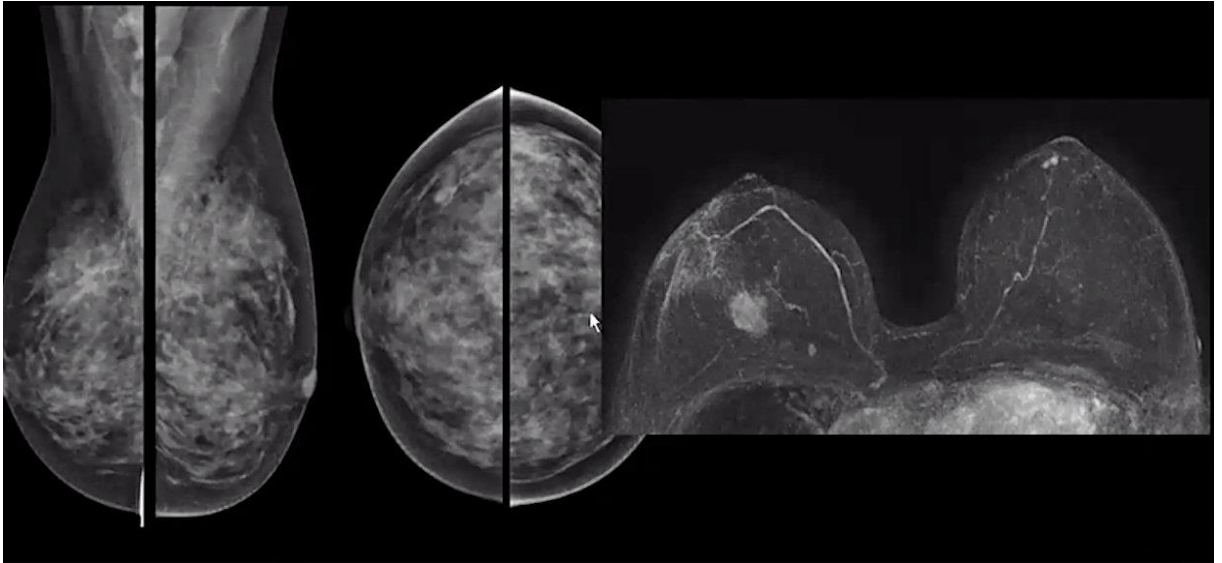
μελέτης δεν μπορεί να αντικατασταθεί. Η χρήση του γαδολινίου κρίνεται απαραίτητη για την ορθή αξιολόγηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του μαστού και τον διαχωρισμό τους από καλοήθεις παθήσεις (Fiorica 2016²⁰, Mann et al²³).

Πίνακας 3.1 Ενδείξεις για προληπτικό-προσυμπτωματικό έλεγχο με MRI μαστών (Novita et al.7, Fiorica 2016²⁰)

| Ενδείξεις για MRI μαστών σε ασθενείς υψηλού ρίσκου (Ετήσιος έλεγχος βασισμένος σε ενδείξεις και συστάσεις ειδικών) | Ενδείξεις για MRI μαστών σε ασθενείς ενδιάμεσου ρίσκου (Ανεπαρκείς ενδείξεις) | Ενδείξεις σε ασθενείς χαμηλού ρίσκου < 15% |
|--|--|--|
| Σε ασθενείς με μετάλλαξη γονιδίων BRCA-1 και BRCA-2 ή με οικογενειακό ιστορικό γονιδιακής μετάλλαξης για την οποία οι ίδιοι δεν έχουν ελεγχθεί | Σε in situ λοβιακό καρκίνο (LCIS), άτυπη λοβιακή υπερπλασία (ALH) και άτυπη υπερπλασία των πόρων (ADH) | Χωρίς ένδειξης για προληπτική-προσυμπτωματική MRI μαστών |
| Σε ασθενείς με ρίσκο 20%-25% ή και μεγαλύτερο που προκύπτουν με τη χρήση μοντέλων υπολογισμού ρίσκου BRCAPRO ή άλλα αντίστοιχα | Σε γυναίκες με εντόνως ετερογενείς ή πυκνούς μαστούς, καθώς και σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό in situ ενδοπορικού καρκίνου (DCIS) ή αλλης μορφής καρκίνου μαστού | - |
| Σε γυναίκες που έχουν λάβει ακτινοθεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας σε ηλικία 10-30 ετών ή που πάσχουν από σύνδρομα Cowden, Li Frautmeni και Bannayan-Riley-Rubalcaba, καθώς και σε όσους έχουν πρώτου βαθμού συγγενή μ' αυτά τα σύνδρομα | Σε ασθενείς με ρίσκο 15%-20% που προκύπτουν με τη χρήση μοντέλων υπολογισμού ρίσκου BRCAPRO ή άλλα αντίστοιχα | - |

Σε έρευνα του 2004 (Shelfout et al) διαπιστώθηκε πως η μαγνητική μαστών υπερείχε στην ανάδειξη πολυεστιακών και πολυκεντρικών όγκων του μαστού, σε σύγκριση με τη μαστογραφία και την υπερηχογραφία. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η εξαγωγή αυξημένων σε αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, σε αυτό έχει βοηθήσει η χρήση της πολυπαραμετρικής απεικόνισης, η οποία επιτυγχάνεται με τη λήψη ακολουθιών διάχυσης (DWI). Η χρήση των ακολουθιών DWI θα μπορούσε να μειώσει τις ψευδώς θετικές

διαγνώσεις και κατά συνέπεια και τον αριθμό μη αναγκαίων βιοψιών (Schelfout et al.²⁴, Barba et al.²⁵).



Εικόνα 3.1 Αριστερά απεικονίζεται μια μαστογραφία σε γυναίκα με πυκνούς μαστούς και δεξιά MRI μαστών στη ίδια γυναίκα. Στη μαγνητική απεικονίζεται ξεκάθαρα ο όγκος που στην μαστογραφία εντοπίζεται με πολύ μεγάλη δυσκολία (Use of Breast MRI Screening in Women With Dense Breasts, 2021).

3.1.2 Προϋποθέσεις MRI μαστών

Βασική προϋπόθεση για την ορθή εκτέλεση της MRI μαστών είναι να πραγματοποιηθεί σε μαγνήτη τουλάχιστον 1.5 T για να ληφθούν εικόνες με ικανοποιητική χωρική διακριτική ικανότητα. Απαιτείται ειδικό πηνίο για την απεικόνιση των μαστών και θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 καναλιών για να παραχθεί ικανοποιητική εικόνα, όσο περισσότερα κανάλια έχει ένα πηνίο τόσο μεγαλύτερος και ο λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR). Στην αγορά πλέον υπάρχουν και πηνία 16 ή και περισσότερων καναλιών ή ακόμη μπορεί να διαθέσιμα και ξεχωριστά τμήματα για απεικόνιση της μασχαλιαίας χώρας. Η εξεταζόμενη ξαπλώνει σε πρηνή θέση και οι μαστοί τοποθετούνται σε δύο εσοχές που έχει το πηνίο, με αυτό το τρόπο οι μαστοί απλώνουν και διευκολύνεται η εντόπιση ανωμαλιών στους ιστούς. Επιπλέον μ αυτό

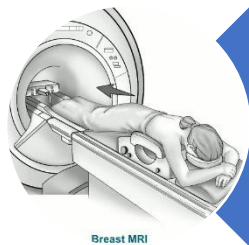
το τρόπο επιτυγχάνεται ικανοποιητικός περιορισμός της αναπνευστικής θωρακικής κίνησης με μείωση των σφαλμάτων αναπνοής (Breathing artifacts) στην μαγνητική.



Πηνίο 18 καναλιών για απεικόνιση μαστού



Πηνίο μαστού για βιοψία και απεικόνιση



Τοποθέτηση για MRI μαστού. Η εξεταζομένη ξαπλώνει σε πρηνή θέση με τα χέρια προτεταμένα πάνω απο το κεφάλι

Εικόνα 3.2 Πηνία για απεικόνιση μαστού (siemens-healthineers.com τ.π. 16/6/2022) και τοποθέτηση (What Is a Breast MRI? | Breast Cancer Screening, τ.π. 16/6/2022).

Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως η ενίσχυση του μαστικού παρεγχύματος επηρεάζεται από της ορμονικές αλλαγές, συνεπώς συνιστάται η διενέργεια της μαγνητικής μαστών περίπου 7-10 μέρες μετά την έναρξη του κύκλου για περιορισμό αυτού του φαινομένου. (Aydiner et al⁵, Mann et al²³). Βάσει των βιβλιογραφικών αναφορών η απεικόνιση του μαστού με MRI μεταξύ 5-15 ημέρας του κύκλου θεωρείται ένα ασφαλές διάστημα. Στον πίνακα 3.2 παρατίθενται οι απαραίτητες ενέργειες και τα προαπαιτούμενα δεδομένα για την έναρξη της εξέτασης (Novita et al.7). Όπως και πριν από κάθε μαγνητική, είναι απαραίτητη η λήψη αναλυτικού

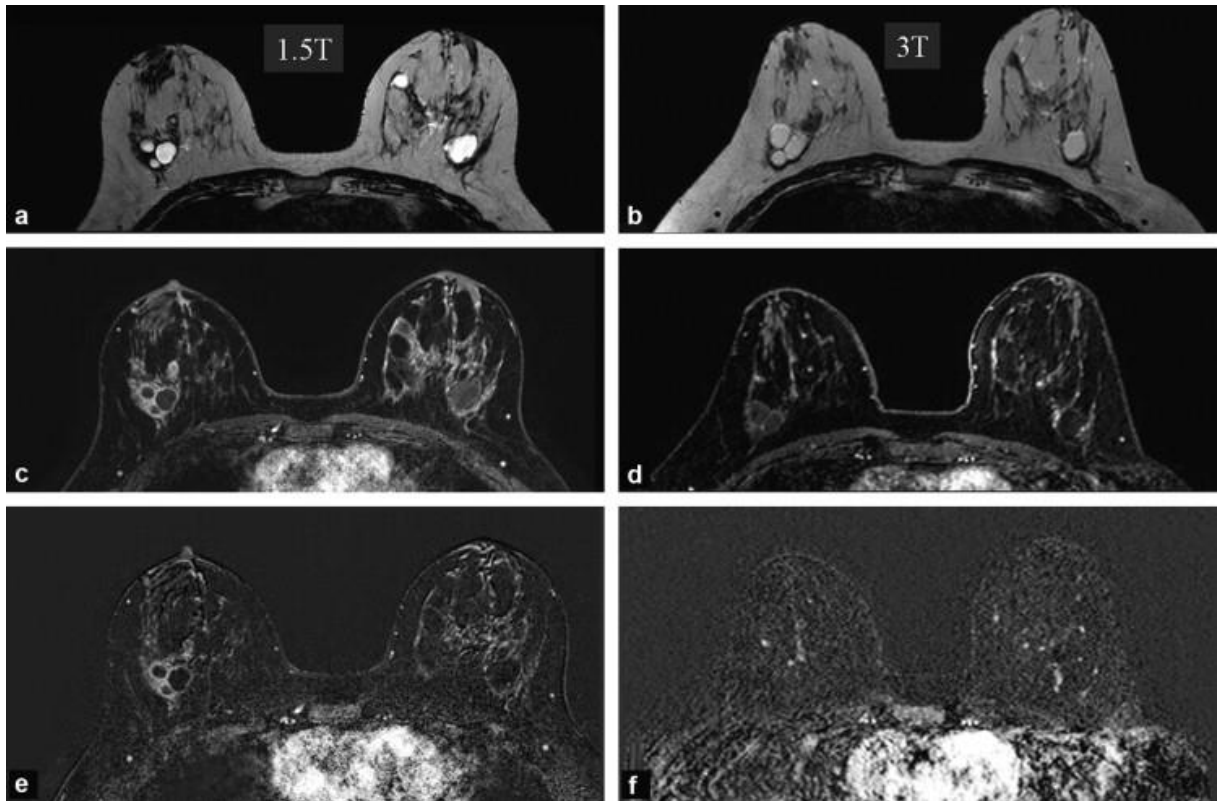
ιατρικού ιστορικού εστιασμένου στο μαστό, για επεμβάσεις, θεραπείες και μοσχεύματα που τυχόν του έχουν τοποθετηθεί και γενικού ιστορικού για να μπορεί να ελεγχθεί αν μπορεί να διενεργηθεί η εξέταση με ασφάλεια και να χορηγηθεί με ασφάλεια η παραμαγνητική ουσία (Mann et al²³, Mittendorff et al²⁷).

Πίνακας 3.2 Προαπαιτούμενα για διενέργεια MRI μαστών (Τροποποίηση από Novita et al.⁷)

| Προαπαιτούμενα εξέτασης | Περιγραφή | Αιτιολόγηση |
|--|--|--|
| Προηγούμενες εξετάσεις | Προηγούμενες US, μαστογραφία, MRI μαστων, PET/CT | Για συγκριτική γνωμάτευση |
| Αποφυγή καλλυντικών | Αποφυγή χρήσης αποσμητικού, κρέμας σώματος, πούδρας, σκόνης, στην περιοχή της μασχάλης | Πρόκληση τεχνικών σφαλμάτων (Artifacts) |
| Φυσική εξέταση | Τοποθέτηση σήμανσης σε ψηλαφητά μορφώματα, σημείο που αναφέρεται άλγος και σε ουλές (εκτός αν οφείλονται σε πλαστική μαστού) | Συσχέτιση αυτών με τα απεικονιστικά ευρήματα |
| Καθετηριασμός φλέβας | Πριν την έναρξη της εξέτασης | Για χορήγηση της σκιαγραφικής ουσίας |
| Ιστορικό αλλεργιών (εκτός γαδολινίου) | Μετρίου βαθμού ή σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις | Χορήγηση από τον ακτινολόγο αντιαλλεργικής προετοιμασίας |
| Εμμηνορροϊκός κύκλος | 5-15 ημέρα κύκλου | Για πιο αξιόπιστη αξιολόγηση ευρημάτων |
| Ο/Η ασθενής χαλαρός κατά τη διάρκεια της εξέτασης | Κατάλληλη τοποθέτηση σε βολική θέση για τον/την ασθενή πριν την έναρξη της εξέτασης | Κινητικά artifacts θα επηρεάσουν τη γνωμάτευση |

3.1.3 MRI μαστών σε μαγνητικά πεδία μεγαλύτερα του 1.5T (3T, 7T)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η μαγνητική μαστών απαιτεί μαγνητικό πεδίο τουλάχιστον 1.5T για να επιτευχθεί ικανοποιητική χωρική χρονική διακριτική ικανότητα καθώς και επαρκές SNR. Ωστόσο τεχνολογικές εξελίξεις όπως τα πολυκάναλα πηνία, η κατασκευή μαγνητικών τομογράφων με υψηλότερο μαγνητικό πεδίο και η εφαρμογή τεχνικών παράλληλης απεικόνισης, ευνοούν πλέον τη πραγματοποίηση μαγνητικής μαστών σε μαγνητικό πεδίο 3T. Το βασικό πλεονέκτημα είναι η λήψη εικόνων με ακόμη καλύτερο SNR, κάτι που δίνει το περιθώριο για βελτιώσεις στη χωρική (Spatial Resolution) και τη χρονική (Temporal Resolution) διακριτική ικανότητα της μαγνητικής μαστών. Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και για τη μαγνητική μαστών σε υπερύψηλα μαγνητικά πεδία. Σε έρευνα του Pinker et al έγινε σύγκριση ανάμεσα σε MRI μαστών από 3T καμίας. Προφανώς λόγω του υψηλότερου πεδίου υπήρχε και υψηλότερο SNR στα 7T, το πιο σημαντικό όμως ήταν πως παρατηρήθηκε υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια, με ποσοστά 100%, 90% και 96μίαςντίστοιχα (Pinker et al.²⁶, Marino et al.²⁹). Ωστόσο αυτό που πρέπει να τονισθεί είναι πως στους μαγνήτες 3T και άνω υπάρχουν περισσότερες ανομοιογένειες στο B_0 και B_1 πεδίο. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην σωστή τοποθέτηση των εξεταζόμενων και στην επιλογή κατάλληλων παραμέτρων σάρωσης καθώς όσο μεγαλύτερη είναι η ισχύς του μαγνητικού πεδίου τόσο ενισχύονται τα artifacts. Στην εικόνα 3.3 μπορούμε να δούμε την επίδραση των ανομοιογενειών στα 3T (Thomassin-Naggara et al.³⁰). Η ανομοιογένεια στο B_0 δημιουργεί προβλήματα στην καταστολή του λιπώδους ιστού, με συνέπεια σφάλματα ανεπαρκούς καταστολής λίπους να είναι πιο συχνά σε εντόνως ανομοιογενείς μαστούς. Αυτό πριν μερικά χρόνια αποτελούσε ένα σημαντικό μειονέκτημα της απεικόνισης σε πεδία μεγαλύτερα του 1.5T, αλλά μπορεί να επιλυθεί με τις τεχνικές παράλληλης απεικόνισης και με ισχυρότερα shimming coils (Rahbar et al.³¹).



Εικόνα 3.3 Η επίδραση της ανομοιογένειας σε μαγνητικό πεδίο 3T. Δεξιά στις εικόνες a,c, e απεικονίζονται ακολουθίες T2W, DCE και DCE αφαιρετική σε μαγνήτη 1.5T ενώ αριστερά στις εικόνες b, d και f οι ίδιες ακολουθίες σε 3T (Thomassin-Naggara et al.³⁰).

3.1.4 Παράλληλη απεικόνιση

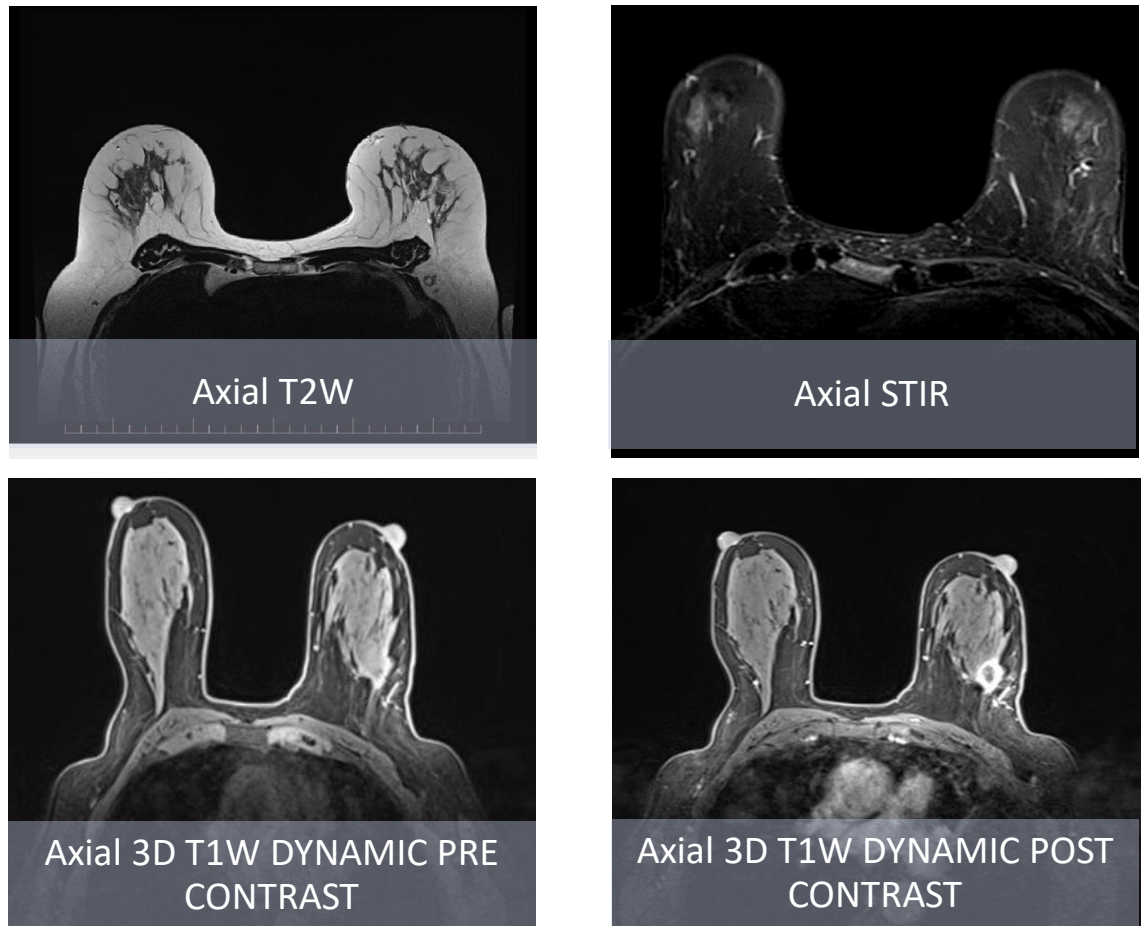
Η παράλληλη απεικόνιση είναι ένα πολύ σημαντικό επίτευγμα για την απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό. Επί της ουσίας πρόκειται για τεχνική δειγματοληψίας που ενισχύει το λαμβανόμενο σήμα μέσω αλγορίθμων και εξελιγμένου εξοπλισμού, των πολυκάναλων πηνίων. Αυτό που συμβαίνει είναι να λαμβάνεται σήμα από το καθένα κανάλι του πηνίου ξεχωριστά και μέσω αλγορίθμου ανασυντίθεται κάθε ξεχωριστό τμήμα μια τελική εικόνα. Οι τεχνικές παράλληλης απεικόνισης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα αν απομονώνουν κάθε ομάδα pixel της εικόνας ή εάν πραγματοποιούν τεχνικές ανασύνθεσης παραλείποντας γραμμές του K-χώρου. Για τη μαγνητική μαστών αποτελεί μια πολύ σημαντική τεχνοτροπία για ενίσχυση του SNR και κατά συνέπεια έδωσε τη δυνατότητα βελτίωσης της ανάλυσης της

εικόνας και τη δημιουργία πρωτοκόλλων με μικρότερη διάρκεια εξέτασης. Είναι απαραίτητη τεχνική για την απεικόνιση σε μαγνήτες 3T και άνω, καθώς δίνει τη δυνατότητα καλύτερης αξιολόγησης των υψηλότερων μαγνητικών πεδίων για την λήψη εικόνων είτε με καλύτερο SNR ή ν' αξιοποιηθεί το υψηλό SNR για τη βελτιστοποίηση της χωρικής και χρονικής ανάλυσης. Αυτή τη στιγμή στην αγορά κυκλοφορούν πηνία 16 καναλιών ή και περισσότερων, ωστόσο αυτό στο άμεσο μέλλον αναμένεται να αλλάξει με την κατασκευή πηνίων που να φέρουν ακόμη και 32 κανάλια δεκτών (Rahbar et al.³¹, Hamilton et al³²).

3.2 Πρωτόκολλο απεικόνισης MRI μαστών

3.2.1 Βασικό πρωτόκολλο - Ακολουθίες

Όταν γίνεται λόγος για το βασικό πρωτόκολλο απεικόνισης στην ΜΤ μαστών τότε πρόκειται για την τεχνική Δυναμικής Σκιαγραφικής Ενίσχυσης (DCE), η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μαγνήτες 1.5T ή 3T. Όπως προαναφέρθηκε η εξέταση πραγματοποιείται σε πρηνή θέση και είναι πολύ σημαντικό να γίνει σωστά για να αποφευχθούν artifacts παραμόρφωσης ή artifacts που σχετίζονται με την κωδικοποίηση φάσης. Σε λιγότερο ογκώδεις μαστούς συνιστάται η χρήση σφηνών για καλύτερη ακινητοποίηση και για μείωση των artifact θωρακικής αναπνοής. Επιπλέον δεν θα πρέπει να υπάρχουν αναδιπλώσεις δέρματος και οι θηλές θα πρέπει να βρίσκονται κάτωθεν του μαστού για διευκόλυνση της διάγνωσης βλαβών πλησίον τους και για καλύτερη σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους (US, μαστογραφία). Το βασικό πρωτόκολλο μίας μαγνητικής μαστών περιλαμβάνει ακολουθίες που κατά κύριο λόγο λαμβάνονται στο εγκάρσιο (Axial ή Transverse) επίπεδο για να την επαρκή κάλυψη των ορίων του μαστού αλλά και για την επίτευξη σχετικά σύντομων χρόνων σάρωσης. Απαραίτητα θα ληφθούν ακολουθίες T2W, T2 STIR, T1W προ σκιαγραφικού αλλά και DCE με ή χωρίς καταστολή του λίπους. Το πάχος τομής πρέπει να



Εικόνα 3.4 Βασικές ακολουθίες MRI μαστών Peters, Tsai and Peters³⁵, MRI breast scan protocols and planning | indications for MRI breast, (τ.π. 21/6/2022).

είναι το πολύ 3mm, με μέγεθος pixel 1mm σε κάθε διάσταση και κατά προτίμηση με ισοτροπικό voxel 1mm επίσης, για να υπάρχει επαρκής χωρική ευκρίνεια (Spatial Resolution). Ωστόσο απαραίτητη είναι και υψηλή χρονική ευκρίνεια (Temporal Resolution) για τις δυναμικές ακολουθίες. Ο χρόνος λήψης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 λεπτά για κάθε φάση της ακολουθίας σκιαγραφικής ενίσχυσης καθώς οι κακοήθεις όγκοι παρουσιάζουν πρόσληψη του σκιαγραφικού στο 1,5 με 2 λεπτά. Αξίζει να σημειωθεί πως η χωρική και η χρονική ευκρίνεια είναι δύο αντικρουόμενες παράμετροι, καθώς για να αυξηθεί η ανάλυση θα πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες τροποποιήσεις και παραχωρήσεις στο πρωτόκολλο ούτως ώστε να

βρεθούν οι κατάλληλες ισορροπίες ανάμεσα στις δύο. Οι ακολουθίες διάχυσης (DWI) έχουν γίνει ένα σημαντικό εργαλείο για την απεικόνιση του μαστού, καθώς συνεισφέρουν σημαντικά στην εντόπιση αλλοιώσεων του μαστού και στον διαχωρισμό καλοηθειών από κακοήθειες. Έχει παρατηρηθεί πως οι κακοήθειες βλάβες εμφανίζουν περιορισμό διάχυσης με χαμηλότερες τιμές στον ADC map σε σχέση με τους υγιείς ιστούς. Συνεπώς οι ακολουθίες DWI αποτελούν πλέον αναφαιρέτο κομμάτι της MRI μαστών (Barba et al.²⁵, Pinker et al.²⁶, Durhan et al.²⁸, Samreen et al.³³).

Πίνακας 3.3 Χρησιμότητα βασικών ακολουθιών MRI μαστών (Thomassin-Naggara et al.³⁰, Mango et al.³⁴)

| T1W | T2W | DWI |
|--|---|--|
| Πάντα μία ακολουθία Gradient Echo χωρίς FS | Ακολουθίες T2, T2FS, STIR | Αναπαραστά την διάχυση των μορίων του νερού |
| Περιλαμβάνονται και οι δύο μαστοί καθώς και μασχάλες και το θωρακικό τοίχωμα | Οι T2 FS λειτουργούν καλύτερα υψηλά μαγνητικά πεδία, όπου ο διαχωρισμός μεταξύ λίπους και υγρού είναι καλύτερος | Ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει μεγαλύτερο περιορισμό διάχυσης από τις καλοήθειες βλάβες |
| Διαχωρισμός λιπώδους ιστού από ιστό που περιέχει υγρό | Για τις T2FS απαιτείται καλή ομοιογένεια του B ₀ | Περιοχές περιορισμένης διάχυσης απεικονίζονται «φωτεινές», αλλά για να διαχωριστούν από το artifact T2 shine-through χρειάζεται ο χάρτης ADC |
| Αξιολόγηση ινοαδενικού ιστού, νεκρωτικού λιπώδους ιστού | Οι ακολουθίες STIR έχουν καλύτερη αντίθεση υγρών και των υπολοίπων ιστών, αλλά χαμηλότερο SNR | Για το σχηματισμό του ADC χρειάζονται πληροφορίες από περισσότερα από 1 b-values |
| Παραμορφώσεις που τυχών προκαλούνται από clip βιοψίας εντοπίζονται καλύτερα στις T1 χωρίς FS | Απαραίτητη η καταστολή του λίπους για διαχωρισμό κυστικών βλαβών από τις συμπαγείς | Χαμηλό σήμα στον ADC σημαίνει περιοχή με έντονη κυτταροβρίθεια |
| | Οι ακολουθίες T2 είναι απαραίτητες για την ανίχνευση κυστικών βλαβών | Σκοπός των DWI είναι η αύξηση της ειδικότητας για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού |

*FS = Fat Saturation (Καταστολή λίπους)

3.2.2 Απεικόνιση ενθεμάτων μαστών με MRI

Η αυξητική στήθους ή μαστοπλαστική είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη τα τελευταία χρόνια είτε για αισθητικούς λόγους ή για ανακατασκευή σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Η MRI μαστών αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον έλεγχο της ακεραιότητας των ενθεμάτων καθώς διαθέτει πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση ρήξης που αγγίζει πολλές φορές το 90%. Η υψηλή ευκρίνεια της MRI αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη στον προεγχειρητικό σχεδιασμό αφαίρεσης ενθεμάτων καθώς μπορεί να περιγράψει την παρουσία και το εύρος επιπλοκών που σχετίζονται με τα ενθέματα. Ο FDA (Food and Drug Administration) συνιστά τον έλεγχο των ενθεμάτων με MRI 3 χρόνια μετά την τοποθέτηση και μετά κάθε 2 χρόνια. Η 5η έκδοση του BI-RADS περιλαμβάνει περιγραφές για την αξιολόγηση των ενθεμάτων σε απεικόνιση με MRI, όπως το υλικό που χρησιμοποιήθηκε και τον τύπο αυλού (φυσιολογικός ορός ή σιλικόνη, μονού ή πολλαπλού αυλού) την θέση τοποθέτησης (οπισθοαδενικά ή οπισθοθωρακικά) και ενδοκαψικά ευρήματα σιλικόνης (ακτινικές πτυχές, υποκαψικές γραμμές, keyhole sign, linguini sign). (James et al.⁶³, de Faria Castro Fleury and Brawer⁶⁴, Wong et al.⁶⁵).

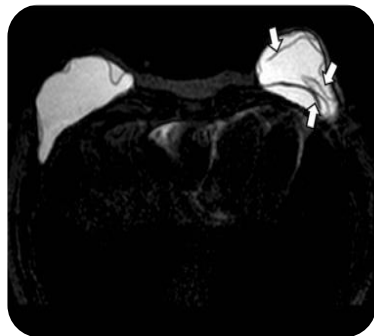
Χρήσιμες ακολουθίες για την διερεύνηση των ενθεμάτων οι T2W, οι ακολουθίες Silicone-only (απεικόνιση της σιλικόνης με υψηλό σήμα και καταστολή του νερού) και οι Silicone saturated (καταστολή σήματος σιλικόνης και απεικόνιση νερού με υψηλό σήμα). Όταν ο έλεγχος πραγματοποιείται μόνο για αξιολόγηση της ακεραιότητας των ενθεμάτων η χορήγηση γαδολίνιου δεν κρίνεται απαραίτητη. Γαδολίνιο χορηγείται όταν απαιτείται ενίσχυση των παρακείμενων ιστών για αξιολόγηση νεοπλασμάτων. Η ενδοκαψική ρήξη είναι ο πιο συχνός τύπος ρήξης ενθεμάτων (77-89%), χαρακτηριστικό της είναι η ρήξη της ακεραιότητας του εμφυτεύματος χωρίς όμως να έχει διασπαστεί η ινώδης κάψουλα, με αποτέλεσμα η σιλικόνη που έχει διαρρεύσει να περιορίζεται εντός αυτής. Με την MRI μπορούν να εντοπιστούν

διάφορα σημάδια που να υποδεικνύουν ρήξη με μερικά από τα πιο χαρακτηριστικά να είναι τα παρακάτω:

- **Linguine sign:** Απεικονίζεται με πολλαπλές καμπυλόγραμμες χαμηλής έντασης γραμμές εντός του υψηλού σήματος της σιλίκονης στις T2W ακολουθίες
- **Tear drop sign:** Απεικόνιση εστιακής προβολής της σιλίκονης μεταξύ του εσωτερικού κελύφους και της ινώδους κάψουλας, με τα περιθώρια του κελύφους που έχει καταρρεύσει να βρίσκονται σε επαφή μεταξύ τους
- **Key hole ή Noose sign:** Παρατηρείται εστιακή διήθηση της σιλίκονης, με τα περιθώρια του κελύφους που έχει καταρρεύσει να μην βρίσκονται σε επαφή μεταξύ τους
- **Subcapsular sign:** Απεικονίζεται ως ένα λεπτό στρώμα σιλίκονης μεταξύ του κελύφους και της ινώδους κάψουλας

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε γυναίκες που φέρουν διατατήρα ύστερα από μαστεκτομή προκειμένου να γίνει αποκατάσταση με μαστοπλαστική. Οι διατατήρες είναι συσκευές που τοποθετούνται με σκοπό τη διαστολή του υπερκείμενου δέρματος ως προετοιμασία την τοποθέτηση εμφυτεύματος μεταγενέστερα. Συνήθως γεμίζονται σταδιακά με έγχυση συγκεκριμένης ποσότητας φυσιολογικού ορού σε κάθε επίσκεψη. Υπάρχουν διάφοροι διατατήρες μαστού που φέρουν μαγνητικά ports προκειμένου να διευκολύνουν τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις που χρειάζονται. Αυτά τα υλικά θα μπορούσαν να τραυματίσουν την εξεταζόμενη εάν εκτεθούν στο μαγνητικό πεδίο του μαγνητικού τομογράφου. Υπάρχει κίνδυνος έλξης και μετατόπισης του διατατήρα, θέρμανσης ή ακόμη και απομαγνητισμού του marker. Επιπλέον η παρουσία ενός τέτοιου υλικού δημιουργεί ισχυρά artifacts κάτι που θα μπορούσε να αποκρύψει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες. Σε κάθε περίπτωση δεν θα εισέλθει εξεταζόμενη στον

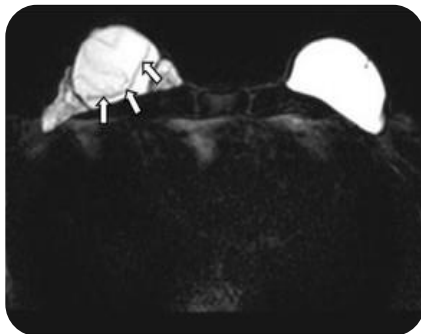
μαγνητικό τοπογράφο εάν δεν φέρει υλικό με ένδειξη **MR SAFE**, στον ιστότοπο <http://www.mrisafety.com> υπάρχει λίστα με τους ιατρικά εγκεκριμένους διατατήρες και πληροφορίες για τη συμβατότητά τους ή μη. (James et al.⁶³, Wong et al.⁶⁵, Hillard et al.⁶⁶).



Linguine sign



Key hole(left), Tear drop (right)



Subcapsular sign

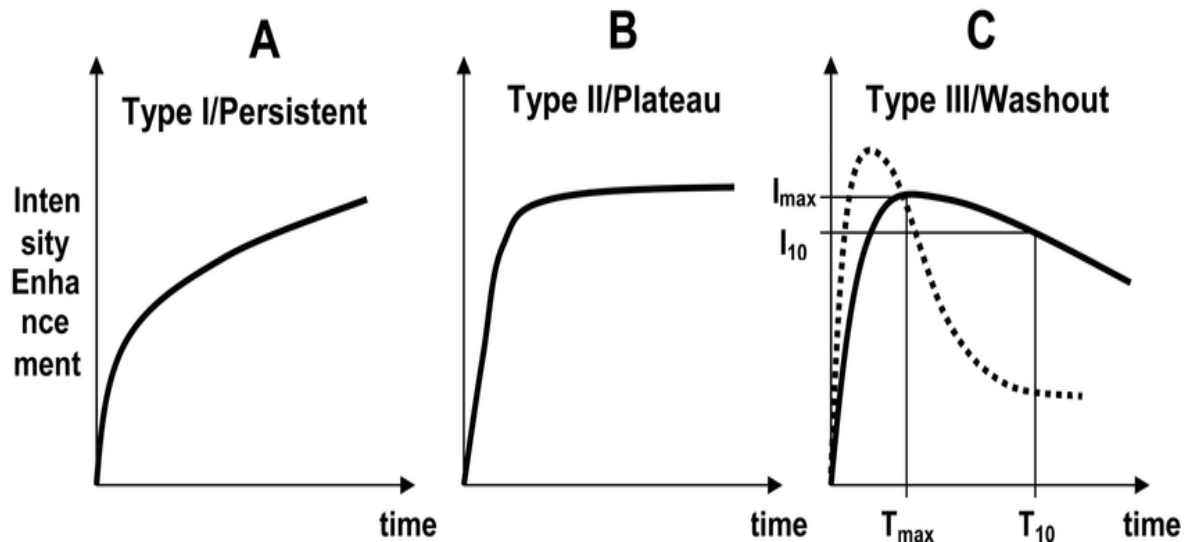
Εικόνα 3.5 τυπικά απεικονιστικά σημάδια ρήξης ενθέματων (Wong et al.⁶⁵)

3.2.3 Ακολουθία Δυναμικής Σκιαγραφικής Ενίσχυσης (DCE)

Η DCE είναι η ακολουθία πάνω στην οποία βασίζεται το μεγαλύτερο μέρος της γνωμάτευσης της MRI μαστών, χωρίς αυτήν μειώνεται δραστικά η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού. Ακόμη και σήμερα όποιες άλλες τεχνικές

ή ακολουθίες κι αν έχουν αναπτυχθεί δύνανται μόνο να συνεισφέρουν συμπληρωματικά στον έλεγχο για να αυξήσουν τη συνολική ανιχνευσιμότητα. Για την σωστή εκτέλεση της τεχνικής DCE απαραίτητη είναι η επίτευξη υψηλής χρονικής και χωρικής ευκρίνειας, δηλαδή χρόνο απεικόνισης λιγότερο από 2 λεπτά για κάθε φάση και ιστροπικά pixel 1mm. Λαμβάνονται 3-5 φάσεις σκιαγραφικής ενίσχυσης όπου η κάθε μια συνήθως έχει διάρκεια 1.5-2 λεπτά, κι αυτό διότι έχει παρατηρηθεί ότι οι κακοήθεις βλάβες θα προσλάβουν σκιαγραφικό εντός των πρώτων 2 λεπτών (60-120s). Για την επίτευξη αυτών των χρόνων σάρωσης αλλά και για καλύτερη παρατήρηση των μαστών επιλέγεται η λήψη axial τομών. Η ακολουθία που λαμβάνεται είναι 3D T1 gradient echo συνήθως με καταστολή λίπους, προτιμώνται οι 3D ακολουθίες επειδή δίνουν τη δυνατότητα λήψης λεπτότερων τομών και με υψηλότερο SNR από τις 2D. Με την DCE παρακολουθείται η κινητική του φαρμάκου, δηλαδή ο ρυθμός πρόσληψης-κάθαρσης. Από την πολυφασική απεικόνιση του μαστού μπορούν να εξαχθούν γραφήματα που να αναπαριστούν τη «συμπεριφορά» του γαδολινίου στη μονάδα του χρόνου για τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI), αυτή είναι η λεγόμενη καμπύλη πρόσληψης. Υπάρχουν 3 τύποι καμπύλης που συναντώνται:

- Τύπου I ή Persistent: Συνήθως αποτελούν χαρακτηριστικό καλοήθων βλαβών.
- Τύπου II ή Plateu: Σ' αυτό τον τύπο καμπύλης η πρόσληψη δεν μεταβάλλεται στη μονάδα του χρόνου για τις βλάβες, παραμένει σταθερή ύστερα από το πρώτο πέρασμα.
- Τύπου III ή Washout: Πρόκειται για το χαρακτηριστικό πρότυπο πρόσληψης των κακοήθων βλαβών, αυτό που παρατηρείται είναι γρήγορη πρόσληψη του σκιαγραφικού με ταχεία απόπλυση.

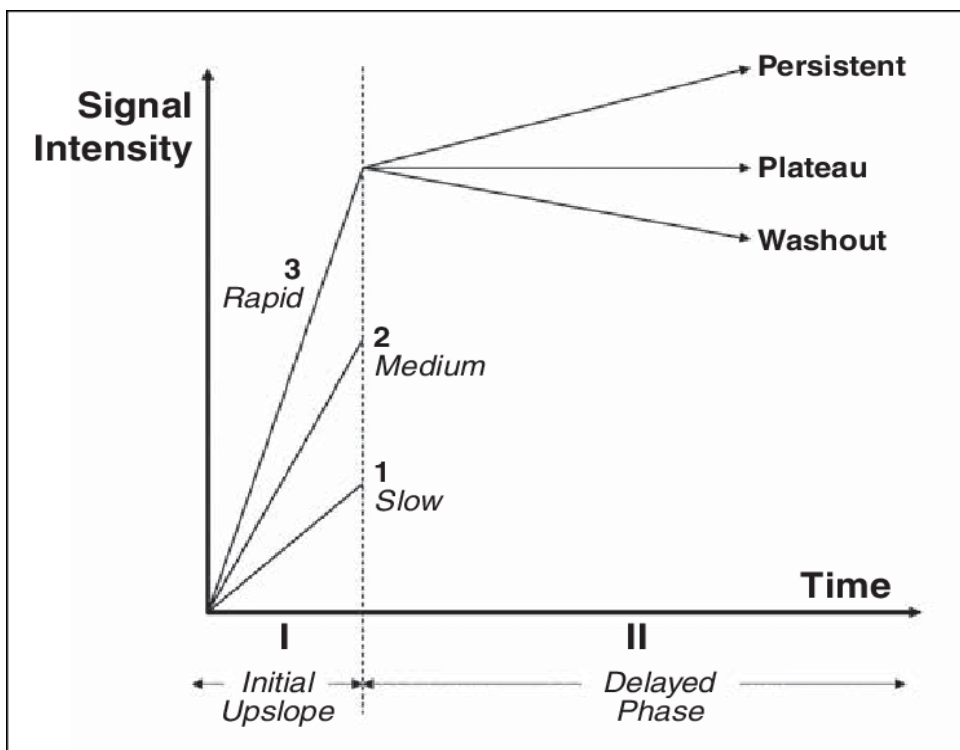


Εικόνα 3.6 Τύποι καμπυλών σκιαγραφικής ενίσχυσης σε DCE MRI μαστών (Craciunescu et al.³⁶).

Κατά την μετεπεξεργασία των εικόνων προκύπτουν και αφαιρετικές εικόνες, όπου αφαιρούνται οι εικόνες προ του σκιαγραφικού από αυτές που ελήφθησαν μετά τη χορήγησή του. Ο σκοπός της αφαιρετικής τεχνικής είναι η ανάδειξη αλλοιώσεων που μπορεί να αποκρύπτονται εξαιτίας του μαστικού παρεγχύματος και η αύξηση της ευαισθησίας στην εντόπιση καρκινικών βλαβών. Επιπλέον στο πλαίσιο της μετεπεξεργασίας των εικόνων γίνονται και MIP (Maximum Intensity Projection) (Aydiner et al⁵, Mann et al²³, Thomassin-Naggara et al.³⁰, Mango et al.³⁴).

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να αναλυθεί η πρόσληψη του σκιαγραφικού η μία εξ αυτών είναι απλά παρατηρώντας την καμπύλη πρόσληψης, όπου πρόκειται για περιγραφική ανάλυση. Ένας άλλος τρόπος, ημιοσοτικής ανάλυσης, απαιτεί την χρήση CAD (Computer Aided Diagnosis) για τον υπολογισμό παραμέτρων όπως του χρόνου που μέγιστης πρόσληψης (Time to Peak), της περιοχής κάτω από την καμπύλη (Area under the curve), καθώς και της κάθαρσης του σκιαγραφικού (Washout). Αυτές οι παράμετροι είναι απαραίτητες και για τον σχηματισμό των χρωματικών χαρτών, οι οποίοι χρησιμεύουν στη

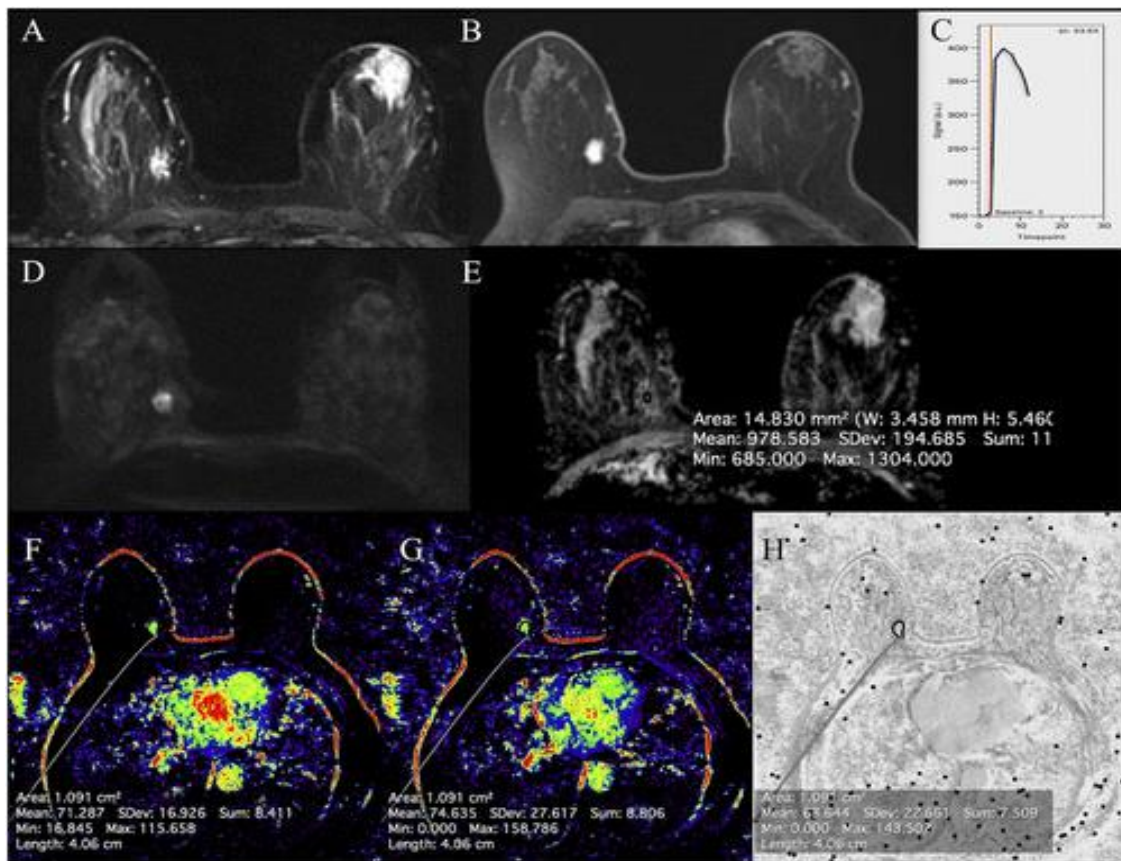
καλύτερη εντόπιση περιοχών αυξημένης πρόσληψης. Ένας ακόμη τρόπος ημιποσοτικής ανάλυσης είναι με την χρήση της TIC (Time Intensity Curve), όπου επί της ουσίας χωρίζεται η καμπύλη πρόσληψης σε δύο τμήματα. Στην φάση πρώιμης ενίσχυσης, όπου αφορά τα πρώτα 2 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης, και ανάλογα με την ενίσχυση κατά το πρώτο πέρασμα χαρακτηρίζεται ως αργή, μέση ή ταχεία. Η δεύτερη είναι η καθυστερημένη φάση όπου ξεκινά 2 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης, και διαιρείται στους γνωστούς 3 τύπους καμπύλης (Persistent, Plateau, Washout). Μια ακόμη μέθοδος ανάλυσης είναι η ποσοτική ανάλυση, όπου με τη χρήση διαφορικών εξισώσεων υπολογίζει τη σκιαγραφική συγκέντρωση σε κάθε διαμέρισμα των ιστών.



Εικόνα 3.7 Καμπύλη πρόσληψης TIC (Cheng and Li³⁷).

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο είναι το Tofts Two-Compartment, το οποίο υπολογίζει τις ανταλλαγές μεταξύ του πλάσματος του μαστικού παρεγχύματος και του πλάσματος των επιχώριων ιστών. Εξάγει μετρήσεις λαμβάνοντας υπόψιν και τον χρόνο από

την έναρξη της έγχυσης του σκιαγραφικού. Οι ποσοτικές μετρήσεις προκύπτουν από αυτή τη σχέση $K_{ep} = K_{trans}/V_e$, όπου K_{ep} αναφέρεται στη σταθερά ρυθμού μεταφοράς και υπολογίζει το ρυθμό παλινδρόμησης του σκιαγραφικού από τον εξωκυττάριο-εξααγγειακό χώρο στο πλάσμα. Η K_{trans} είναι η σταθερά μεταφοράς όγκου από το οποίο εξάγονται πληροφορίες για το ποσοστό μεταφοράς του σκιαγραφικού από το πλάσμα στους ιστούς. Και η σταθερά V_e αντιπροσωπεύει τη διαφυγή τμηματικού όγκου από τον εξωκυττάριο-εξααγγειακό χώρο προς το πλάσμα.



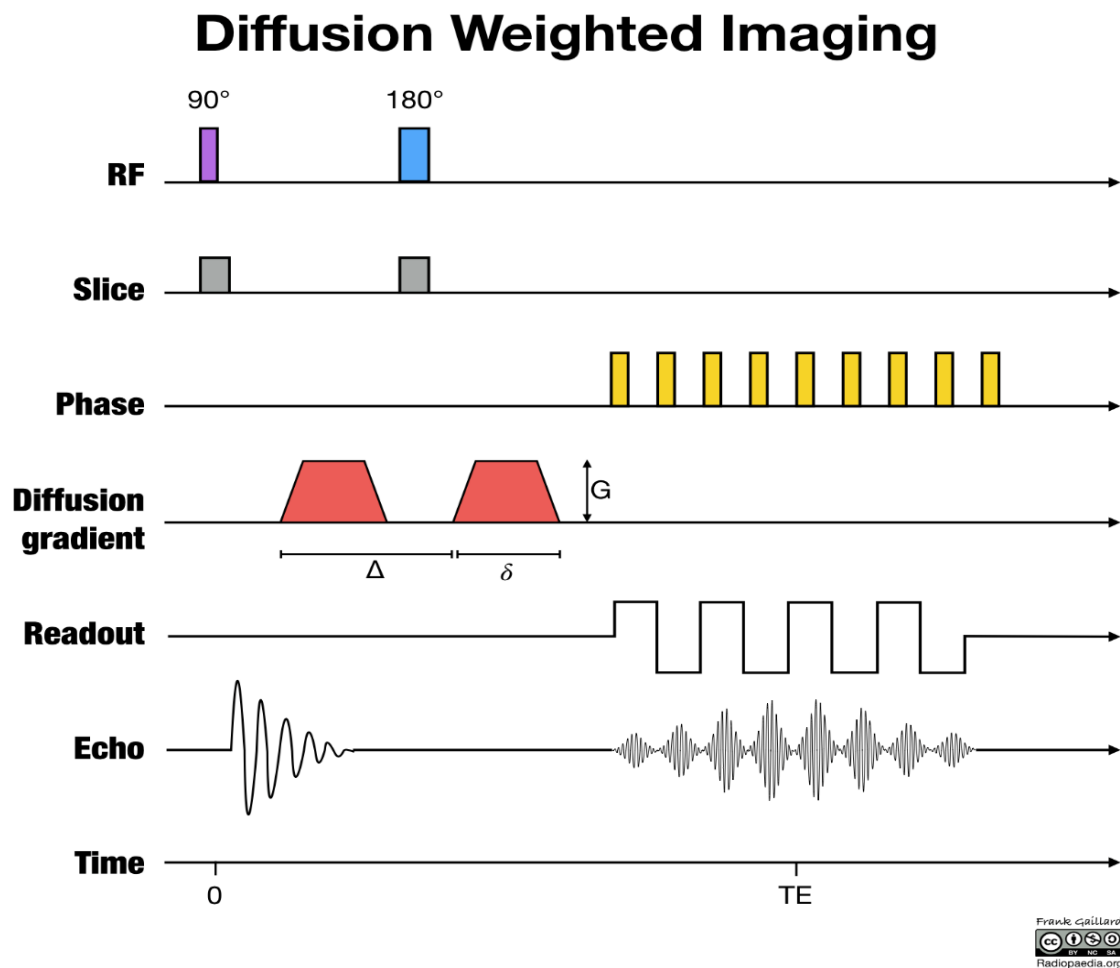
Εικόνα 3.8 MRI μαστών σε μαγνήτη 3T σε γυναίκα με διηθητικό καρκίνο πόρου δεξιού μαστού και στις εικόνες παρατηρούνται: Στην ακολουθία STIR απεικονίζεται αλλοίωση με υψηλής έντασης σήμα (A), Στην DCE ακολουθία ελέγχεται η ίδια αλλοίωση με ανώμαλα όρια και πρόσληψη της σκιαγραφικής ουσίας (B), στις ακολουθίες DWI παρατηρείται περιορισμός διάχυσης και χαμηλή τιμή στον ADC (D,E), με ενίσχυση τύπου III (Fast/ Washout) (C), επίσης παρουσιάζει μέση ροή πλάσματος 71.3 ml/100 ml min²¹ (F), μέση κατανομή όγκου 74.6 ml/ 100 ml (G) και μέσο χρόνο διέλευσης 63.6 s (H) (Pinker et al.²⁶).

Μελέτες γίνονται γύρω από την πιθανή χρήση των μετρήσεων της K_{trans} για το διαχωρισμό μεταξύ καλοηθειών και κακοηθειών. Μελέτη του Huang et al ερευνήσε τη πιθανή χρήση των ποσοτικών αυτών μετρήσεων για την αξιολόγηση των ύποπτων βλαβών και τη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων για την πιθανότητα κακοήθειας, με σκοπό την αποφυγή μη αναγκαίων βιοψιών. Σημαντική είναι και η ποσοτική μέτρηση για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης ασθενών με καρκίνο μαστού στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η μέτρηση της αιμάτωσης του όγκου με τη μεταβλητή K_{trans} προεγχειρητικά αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ανταπόκριση στη θεραπεία, με πολύ ισχυρότερο αντίκτυπο από άλλες συμβατικές μετρήσεις. Ωστόσο επειδή σε κάθε μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαφορετικό μοντέλο αλγορίθμων ή άλλες αλλαγές στη μεθοδολογία δεν επαρκούν τα δεδομένα για να αναδειχθούν όλες οι ενδεχόμενες δυνατότητες από τη χρήση ποσοτικών αναλυτικών μοντέλων.

3.2.4 Ακολουθίες διάχυσης (DWI)

Οι ακολουθίες διάχυσης (DWI) βασίζονται στην διέγερση των μορίων του νερού με βαθμίδες, κάνοντας τα να κινούνται. Η απεικόνιση στηρίζεται στην ελεύθερη διάχυση των μορίων του νερού (Brownian motion), ωστόσο εντός του σώματος υπάρχουν παράγοντες που την περιορίζουν όπως, η κυτταρική πυκνότητα, οι κυτταρικές μεμβράνες ή άλλα εμπόδια που μπορεί να παρεμποδίσουν την ελεύθερη διάχυση. Σε μια τυπική ακολουθία DWI εφαρμόζονται δύο βαθμίδες, μία πριν και μία μετά τον παλμό επανεστίασης (180°) και κατά διάρκεια της λήψης του σήματος (readout) χρειάζεται η δειγματοληψία από τρεις τουλάχιστον διευθύνσεις ορθογωνιακά. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την διάχυση των μορίων του νερού, αλλά η πιο σημαντική παράμετρος είναι η b-value, η οποία όσο αυξάνει τόσο διεγείρονται τα μόρια του νερού. Τα πρωτόνια του νερού που

αλλάζουν θέση κατά την εφαρμογή των βαθμίδων θα βρίσκονται εκτός φάσης και δεν θα αποδώσουν σήμα. Στο σώμα η διάχυση δεν είναι ελεύθερη λόγω διάφορων παραγόντων που αφορούν στη φυσιολογία και τη δομή των ιστών, αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σήμα να φθίνει. Όμως ο ρυθμός της απόσβεσης του σήματος δεν μεταβάλλεται με την αύξηση της b -value, το μόνο που αλλάζει είναι η διάχυση. Για να μετρηθεί αυτή η διαφορά στη διάχυση γίνεται υπολογισμός του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient-ADC).



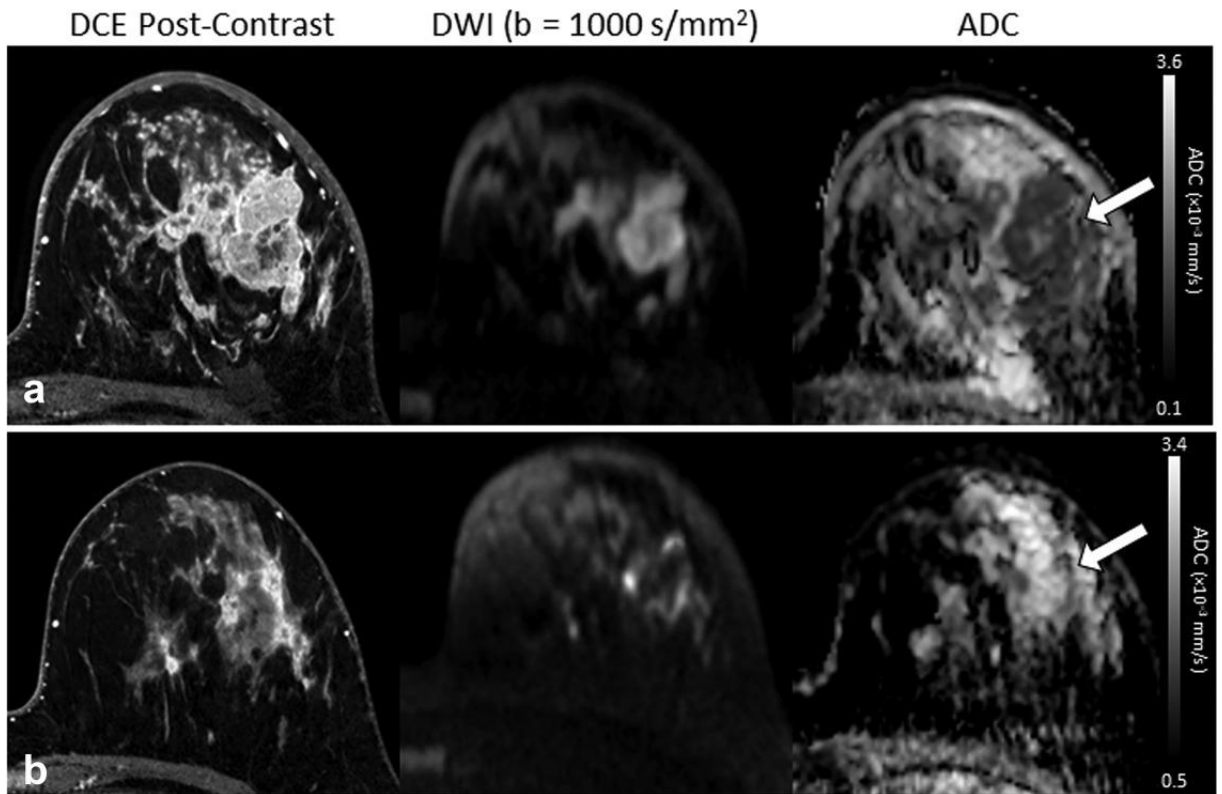
Εικόνα 3.9 Διάγραμμα μια ακολουθίας DWI (Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 21753).

Για τον υπολογισμό αυτό χρειάζεται η απεικόνιση με τουλάχιστον δύο b-values, π.χ μία b=0 και άλλη μια b=800. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία μίας εικόνας του χάρτη ADC, ο οποίος αναπαριστά τις διαφορές που υπέστη η διάχυση στα δύο διαφορετικά b-values και προκύπτει από τον παρακάτω τύπο : $ADC = \ln(S_1/S_2)/(b_2-b_1)$, όπου το b_1 είναι πάντα μικρότερο από το b_2 και αντιπροσωπεύει τα δύο διαφορετικά b-values, τα S_1 και S_2 αντιστοιχούν στην ένταση του σήματος των δύο εικόνων. Επιπλέον με τη χρήση του ADC διαχωρίζονται και οι πραγματικές βλάβες από το φαινόμενο T2-Shine through, το οποίο αποτελεί ένα artifact των ακολουθιών διάχυσης (Pinker et al.²⁶, Marino et al.²⁹, Thomassin-Naggara et al.³⁰, Samreen et al.³³, Mango et al.³⁴, Partridge et al.³⁸).

Είναι γνωστό από μεγάλο αριθμό ερευνών πως ο καρκίνος του μαστού χαρακτηρίζεται από περιορισμό διάχυσης, δηλαδή εμφανίζει υψηλής έντασης σήμα στις ακολουθίες διάχυσης και χαμηλό σήμα στον ADC. Επιπλέον έχει υπολογισθεί ότι οι τιμές ADC είναι μικρότερες για τους καρκινικούς όγκους του μαστού συγκριτικά με τις καλοήθειες αλλοιώσεις ή το φυσιολογικό μαστικό παρέγχυμα. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αυξημένη κυτταροβρίθεια που παρουσιάζουν η οποία περιορίζει την ελεύθερη κίνηση των μορίων του νερού. Έρευνες που διενεργούνται τα τελευταία χρόνια προσπαθούν να εκμεταλλευτούν τις ποσοτικές πληροφορίες που προσφέρουν οι ακολουθίες DWI για να διαχωρίσουν τα διάφορα καρκινώματα του μαστού μεταξύ τους και προσπαθούν να προβλέψουν τον τύπο καρκίνου και το στάδιο, βασισμένοι στις τιμές του ADC σε αντιπαραβολή με άλλες μετρήσεις (Pinker et al.²⁶, Marino et al.²⁹, Thomassin-Naggara et al.³⁰, Samreen et al.³³, Partridge et al.³⁸).

Αδιαμφησβήτητα οι ακολουθίες διάχυσης αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο για την ογκολογική απεικόνιση και συγκεκριμένα για τον καρκίνο του μαστού. Πλέον οι DW ακολουθίες συμπεριλαμβάνονται απαραίτητα σε όλα τα πρωτόκολλα απεικόνισης MRI

μαστών και κύριο σκοπό έχουν την ενίσχυση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μεθόδου. Γνωρίζοντας τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων και τον τύπο πρόσληψης και σε συνδυασμό με τις ακολουθίες διάχυσης η διαγνωστική ακρίβεια μπορεί να φτάσει ακόμη και 91%. Τα τελευταία χρόνια μεγάλο ενδιαφέρον συγκεντρώνουν οι έρευνες που μελετούν την πιθανή χρήση των DWI ως μέσο για την αξιολόγηση ύποπτων βλαβών για το διαχωρισμό τους σε καλοήθεις και κακοήθεις με απώτερο σκοπό την αποφυγή μη αναγκαίων βιοψιών. Ωστόσο με τα ισχύοντα δεδομένα μια τέτοια θέση δεν μπορεί να υποστηριχθεί. Θετικά δείγματα δείχνει να έχει η χρήση των τεχνικών διάχυσης για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία χρησιμοποιώντας ως δείκτη τον ADC. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η προσπάθεια ερευνητών να δημιουργήσουν προγνωστικά μοντέλα όπου μετρώντας την τιμή του ADC να μπορεί να προβλεφθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία προεγχειρητικά. Αλλά χρειάζεται μεγαλύτερος όγκος δεδομένων και από διάφορα ερευνητικά κέντρα καθώς το πρόβλημα που παρουσιάζεται με τις τεχνικές διάχυσης είναι πως το κάθε κέντρο μπορεί να χρησιμοποιεί διαφορετικές τιμές b-value στο πρωτόκολλο απεικόνισης, κάτι που αλλάζει και τις μετρήσεις του ADC. Μια ακόμη πιθανή χρήση των ακολουθιών διάχυσης είναι στον προληπτικό-προσυμπτωματικό έλεγχο και ιδίως στις γυναίκες που ανήκουν στην κατηγορία αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου μαστού. Τα τελευταία χρόνια δημιουργείται ανησυχία ως προς την συστηματική χορήγηση γαδολινίου, πόσο μάλλον για τις γυναίκες που κινδυνεύουν περισσότερο για εμφάνιση καρκίνου μαστού που συνιστάται να συμπεριλαμβάνουν την MRI μαστών στο τακτικό ετήσιο έλεγχό τους (Mann et al.²³, Pinker et al.²⁶, Marino et al.²⁹, Thomassin-Naggara et al.³⁰, Samreen et al.³³, Partridge et al.³⁸).

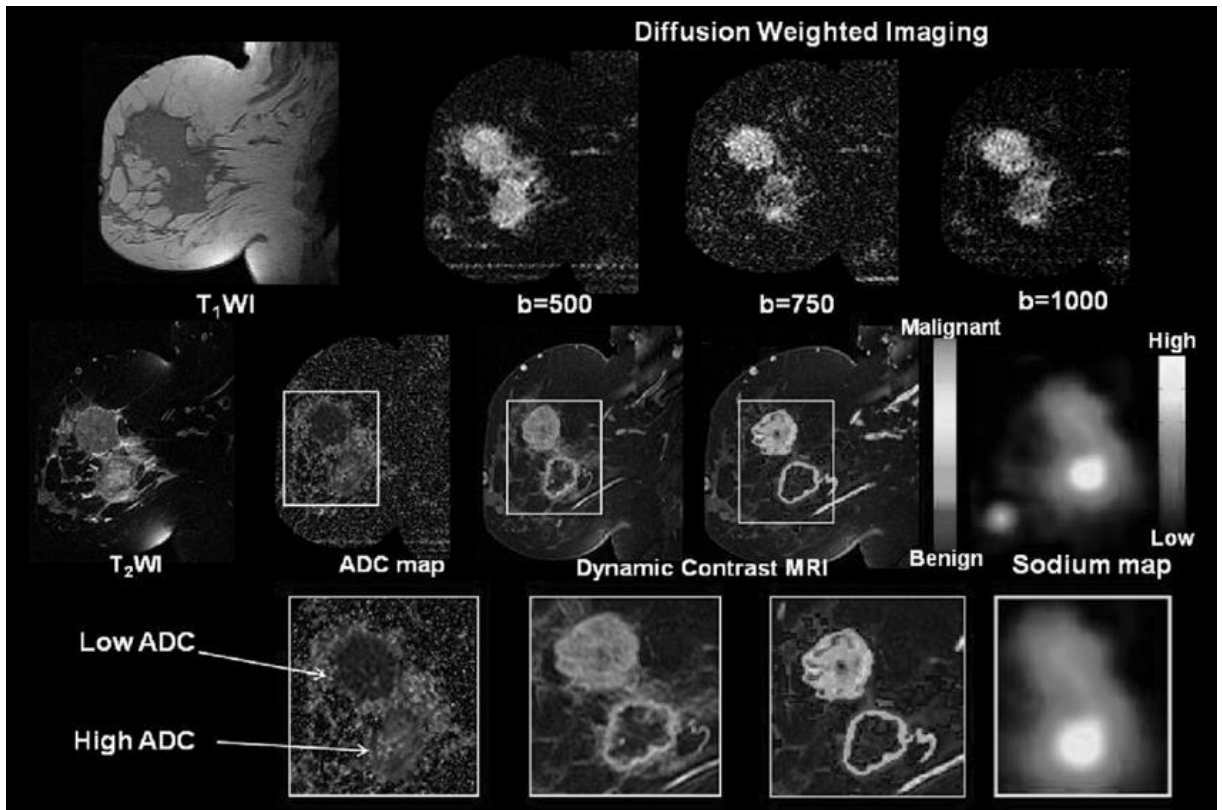


Εικόνα 3.10 Πρόκειται για γυναίκα 31 ετών με διαγνωσμένο καρκίνο μαστού. Προ θεραπείας: Στην εικόνα α παρατηρούμε την ενίσχυση στην DCE ακολουθία όπως και την εξάπλωση των ορίων του όγκου, στην DWI αναδεικνύεται η εν λόγω περιοχή με περιορισμό διάχυσης δηλαδή υψηλό σήμα με συνοδό χαμηλή ένταση σήματος στον ADC. Στα μέσα της θεραπείας: Παρατηρείται μείωση της πρόσληψης του σκιαγραφικού και συρρίκνωση των ορίων της περιοχής του όγκου σε σχέση με πριν τη θεραπεία, μείωση της έντασης σήματος στην DWI με συνοδό αύξηση αυτού στον ADC. Η γυναίκα παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (Partridge et al.³⁸).

3.2.5 Πολυπαραμετρική μαγνητική μαστών (MpMRI)

Η μαγνητική μαστών με τη χρήση της DCE δίνει υψηλά ποσοστά ευαισθησίας στην εντόπιση του καρκίνου του μαστού (>90%), αλλά η ειδικότητα της μεθόδου στο διαχωρισμό καλοήθειας από κακοήθεια είναι χαμηλότερη (30%-90%). Ψευδώς θετικές διαγνώσεις καταλήγουν στο χειρουργείο για βιοψία όπου τελικά διαπιστώνεται πως επρόκειτο για καλοήθη βλάβη. Έτσι δημιουργήθηκε η ανάγκη για αύξηση της ειδικότητας της μαγνητικής μαστών με απώτερο σκοπό τη μείωση των αστοχιών διάγνωσης και πιθανή μείωση των μη αναγκαίων βιοψιών. Η πολυπαραμετρική μαγνητική μαστών είναι μία μέθοδος που συνδυάζει πληροφορίες από διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης με MRI με σκοπό την αύξηση

των ποσοστών ανίχνευσης του καρκίνου μαστού. Η πολυπαραμετρική απεικόνιση μπορεί να περιλαμβάνει ποσοτικές μετρήσεις από την DCE, τις ακολουθίες DWI ή ακόμη και τη μαγνητική φασματοσκοπία (MR-Spectroscopy), οι οποίες αξιοποιούνται για να διαχωριστούν οι καλοήθειες αλλοιώσεις από τις κακοήθειες με υψηλότερη ακρίβεια. (Pinker et al²⁶, Marino et al²⁹, Jacobs et al³⁹).



Εικόνα 3.11 ΜρMRI μαστών σε γυναίκα ασθενή 43 ετών με τριπλά αρνητικό διηθητικό καρκίνο μαστού πόρου. Ξεκινώντας από αριστερά προς τα δεξιά στη πρώτη σειρά εικόνων απεικονίζονται οβελιαίες τομές (Sagittal) από ακολουθίες T1W χωρίς καταστολή λίπους, DWI σε τρία διαφορετικά b, 500, 750 και 1000 αντίστοιχα. Στη μεσαία σειρά ακολουθία T2W με καταστολή λίπους, χάρτης ADC, ακολουθίες DCE με μετρήσεις φαρμακοκινητικής και χάρτης απεικόνισης νατρίου στον οποίο ελέγχονται διάφορα χαρακτηριστικά της βλάβης. Και τέλος στη κάτω σειρά σε μεγέθυνση απεικονίζονται δύο περιοχές διευρυμένης βλάβης, οι οποίες αναδείχθηκαν χάρις στον λειτουργικό έλεγχο. Η μία εκ των δυο απεικονίζεται με νεκρωτικό πυρήνα και υψηλό ADC, υψηλές τιμές στον χάρτη νατρίου και στην DCE-PK με περιφερική πρόσληψη του σκιαγραφικού (αναφέρονται στην κάτω βλάβη). Η δεύτερη περιοχή συγκεντρώνει χαμηλές τιμές ADC και νατρίου, και εμφανίζει ισχυρή πρόσληψη του σκιαγραφικού στον πυρήνα της. (Jacobs et al³⁹).

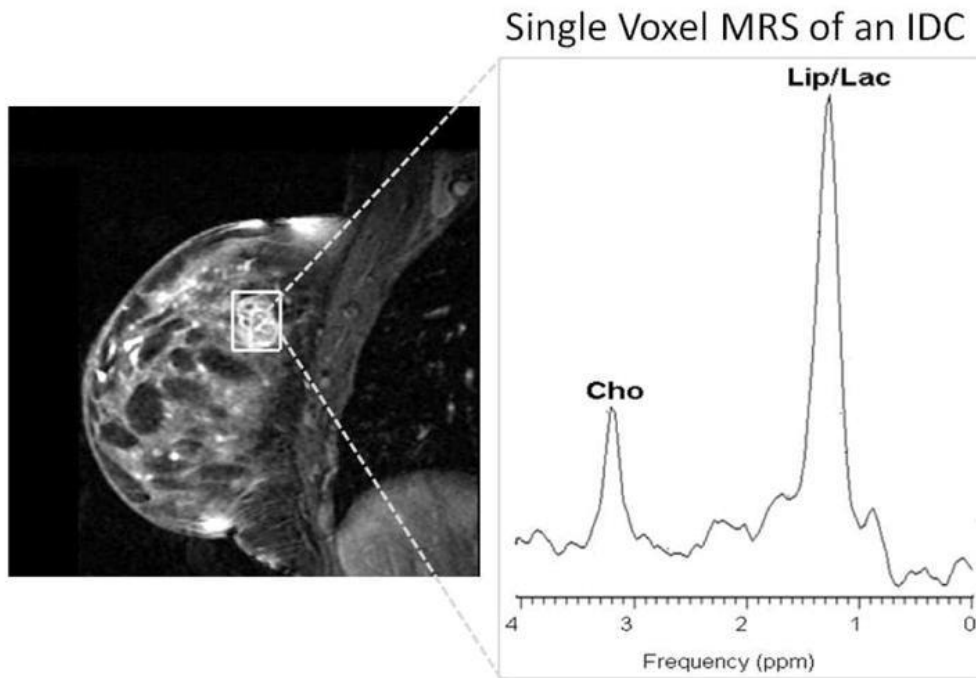
Τα τελευταία χρόνια έχει δημιουργηθεί έντονο ενδιαφέρον για την έρευνα στην πολυπαραμετρική απεικόνιση, όπου με διαφορετική προσέγγιση στην κάθε μια συνδυάζονται τεχνικές μαγνητικής απεικόνισης για τη διερεύνηση ύποπτων για κακοήθεια όγκων. Σε μελέτη των Pinker et al έγινε συνδυασμός ποσοτικών μετρήσεων σε DCE και DWI, προσαρμόζοντας κατά την αξιολόγηση της εξέτασης τις τιμές ADC βασιζόμενοι στην ταξινόμηση ευρημάτων κατά BI-RADS. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική αύξηση στην ειδικότητα (89,4%) με τη χρήση μεθόδου προσαρμοσμένης αξιολόγησης. Ως εκ τούτου συνιστά την υιοθέτηση της στην κλινική πράξη καθώς είναι μία εύκολη στην εφαρμογή μέθοδος που ενισχύει σημαντικά την ανιχνευσιμότητα του καρκίνου του μαστού. Σε άλλη μελέτη των Baltzer et al επιλέχθηκε διαφορετική προσέγγιση, όπου εφαρμόστηκε μια μέθοδος απλής αθροιστικής βαθμολογίας μεταξύ των τιμών ADC και της DCE τεχνικής. Τ' αποτελέσματα έδειξαν αύξηση στην ειδικότητα (92.4%) με την προσαρμογή των τιμών ADC στην αξιολόγηση εν αντιθέσει με την μη συμπερίληψη τους, όπου η ειδικότητα ανίχνευσης ήταν αισθητά μειωμένη με τη χρήση μόνο της DCE (81.8%). Σε μια ακόμη έρευνα των Pinker et al έγινε σύγκριση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της DCE-MRI μαστών όταν έγινε χρήση αυτής ως μοναδικής παραμέτρου, με δύο παραμέτρους (DCE και DWI) και με τρεις παραμέτρους (DCE, DWI και MR φασματοσκοπία). Από την ανάλυση των δεδομένων αναδείχθηκε η χρήση τριών παραμέτρων ως η μέθοδος με την υψηλότερη ακρίβεια. Σε όλες τις παραπάνω έρευνες η ειδικότητα αυξήθηκε σημαντικά για την ανίχνευση του καρκίνου του μαστού όταν υπήρξε συνδυασμός τουλάχιστον δύο παραμέτρων, πχ. DCE και DWI, ενώ θετικά δείγματα έδωσε και η απεικόνιση σε μαγνητικούς τομογράφους 7T. Συνιστάται λοιπόν η χρήση της πολυπαραμετρικής απεικόνισης να ενταχθεί στα πρωτόκολλα ρουτίνας της MRI μαστών με τουλάχιστον δύο παραμέτρους, την DCE και την DWI, και όπου υπάρχει η

δυνατότητα και με MR φασματοσκοπία (Mann et al.²³, Pinker et al.²⁶, Marino et al.²⁹, Baltzer et al.⁴⁰).

3.2.6 Μαγνητική φασματοσκοπία (MR spectroscopy)

Η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) είναι μία μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος λειτουργικής απεικόνισης χάρις στην οποία δίνεται η δυνατότητα λήψης χημικών πληροφοριών από μια επιλεγμένη περιοχή ιστού ενδιαφέροντος. Στην MRS λαμβάνεται ένα χημικό φάσμα σε μια περιοχή ιστού ενδιαφέροντος το οποίο εν συνεχεία μπορεί να μετατραπεί σε χημικές πληροφορίες. Κάθε φάσμα αντιπροσωπεύει συγκεκριμένους μεταβολίτες που περιλαμβάνονται στη περιοχή ενδιαφέροντος καθώς και τα χημικά προφίλ αυτών. Σημαντική είναι η συμβολή της στην αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας της μαγνητικής μαστών για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού. Το φασματικό προφίλ ενός φυσιολογικού μαστικού ιστού αποτελείται από 4.7 ppm (Parts per million) νερού, 3.2 ppm χολίνης (Cho), 3 ppm κρεατίνης (Cr) και 1.3 ppm λιπιδίων. Με την MRS ελέγχονται οι διαφορές στο μεταβολικό προφίλ των φυσιολογικών ιστών σε σχέση με τους παθολογικούς. Από τους παραπάνω μεταβολίτες η πιο σημαντική είναι η χολίνη (Cho), για την οποία έχει παρατηρηθεί πως αυξάνεται η συγκέντρωσή της σε καρκινικούς όγκους, και ως εκ τούτου αποτελεί μια παράμετρο που ελέγχεται στον καρκίνου του μαστού. Στους μαστικούς ιστούς εμπεριέχονται διάφορες ενώσεις που φέρουν Cho που συνεισφέρουν στο τελικό σήμα που λαμβάνεται κατά την MRS. Τέτοιες ενώσεις είναι η ελεύθερη χολίνη, η φωσφοχολίνη, η φωσφαιθοναλαμίνη και η γλυκεροφωσφοχολίνη, και όλες μαζί αποτελούν την ολική χολίνη (tCho). Υπάρχουν δύο τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην MRS, η single-voxel και η multi-voxel. Στην πρώτη πραγματοποιείται μια κυβική ή ορθογωνιακή δειγματοληψία της βλάβης με περιοχή ενδιαφέροντος είτε όλη τη βλάβη ή το κέντρο αυτής. Η δεύτερη τεχνική επιτρέπει

την λήψη πολλαπλών voxel σε μία ή και πολλαπλές τομές για την χαρτογράφηση των μεταβολίτων χωρικά, τόσο για τους παθολογικούς όσο και για τους φυσιολογικούς ιστούς του μαστού Pinker et al²⁶, Marino et al²⁹, Thomassin-Naggara et al³⁰, Fardanesh et al⁴¹).



Εικόνα 3.12 Παράδειγμα τεχνικής SVS (Single-voxel) σε ασθενή με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Όπως φαίνεται στην αριστερή εικόνα το ROI έχει τοποθετηθεί πάνω στην βλάβη που έχει ενισχυθεί μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού και δεξιά παρατηρείται το φάσμα της επιλεγμένης περιοχής, όπου η κορυφή της χολίνης βρίσκεται στα 3.2 ppm, προφίλ που είναι συμβατό με κακοήθη εξεργασία (Rahbar and Partridge⁴²).

Όπως η DCE και η DWI, έτσι και η MRS μπορεί να συνεισφέρει στην ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό καθώς και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στους θεραπευτικούς χειρισμούς στον καρκίνο του μαστού. Έρευνες που διεξήχθησαν ανέδειξαν αύξηση στην διαγνωστική ακρίβεια της μαγνητικής μαστών με τη χρήση φασματοσκοπίας και τα αποτελέσματα ήταν ακόμη καλύτερα σε συνδυασμό τριών παραμέτρων (DCE, DWI και MRS). Αύξηση της συγκέντρωσης της tCho έχει συνδεθεί με την ύπαρξη νεοπλασίας, ενώ μείωση αυτής μετά από την έναρξη νεοεπικουρικής θεραπείας (neoadjuvant chemotherapy, NACT)

μπορεί να συσχετιστεί με καλή ανταπόκριση στην θεραπεία. Έρευνες έχουν δείξει πιθανή υπεροχή των μαγνητικών τομογράφων 3T συγκριτικά με τους 1.5T λόγω σχεδόν διπλάσιου SNR και καλύτερου διαχωρισμού των συχνοτήτων των χημικών ενώσεων που ελέγχονται και ιδίως της χολίνης. Ωστόσο τα υπάρχοντα δεδομένα δεν επαρκούν για να υποστηριχθεί αυτή η θεωρία και μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια στατιστικής σημαντικότητας διαφορά μεταξύ των δύο (Pinker et al²⁶, Marino et al²⁹, Thomassin-Naggara et al³⁰, Jacobs et al³⁹, Fardanesh et al⁴¹).

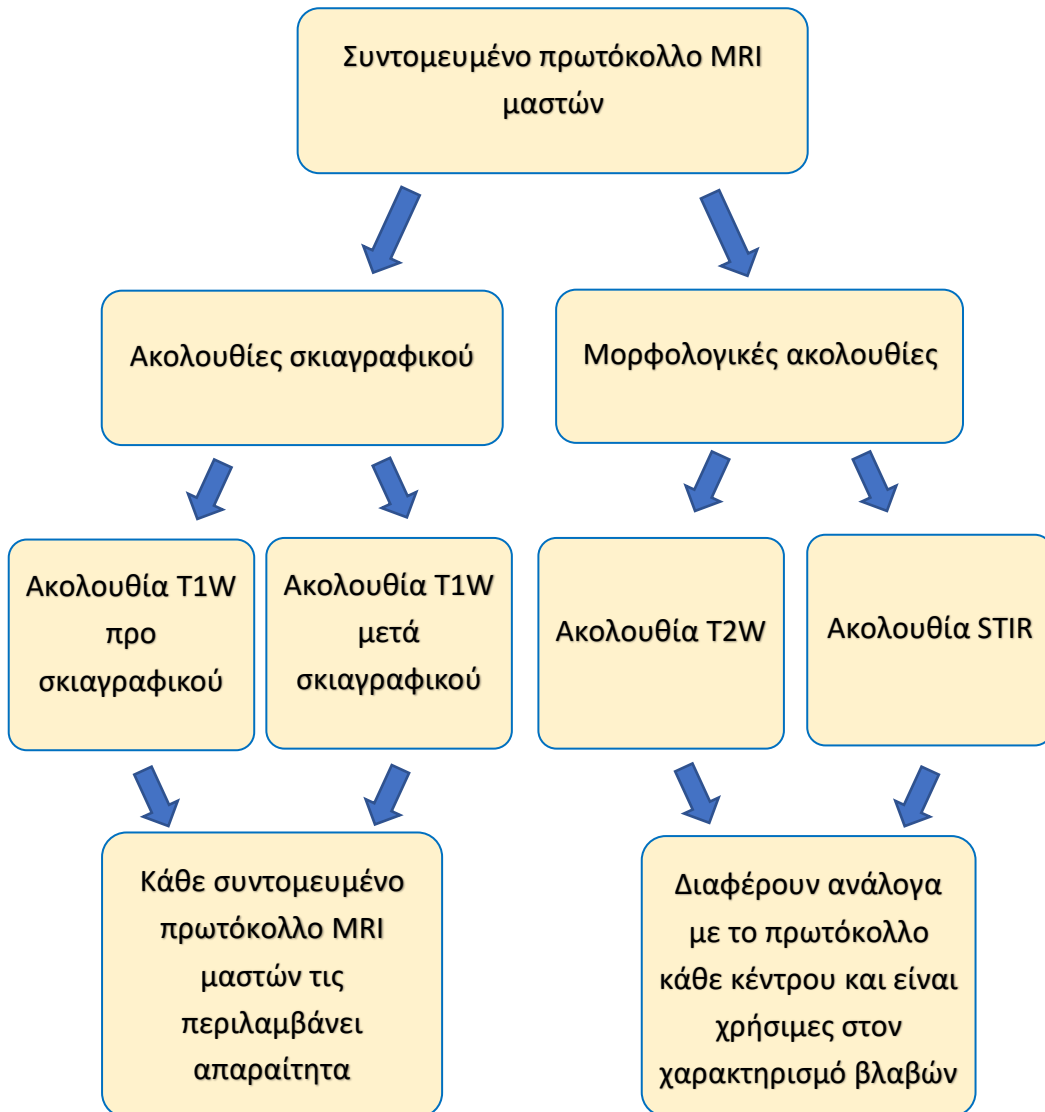
3.3 Τεχνικές MRI μαστών πέραν της DCE

3.3.1 Συντομευμένα πρωτόκολλα MRI μαστών (Abbreviated breast MRI)

Πρόκειται για ένα πρωτόκολλο απεικόνισης σκιαγραφικής ενίσχυσης που μειώνει τον χρόνο εξέτασης μειώνοντας τον αριθμό ακολουθιών που λαμβάνονται. Ένα συντομευμένο πρωτόκολλο πρέπει να αποτελείται τουλάχιστον από δύο ακολουθίες T1W μία προ και μια μετά σκιαγραφικού στην αρχική φάση σκιαγράφησης, ενώ οι επιπλέον ακολουθίες μπορεί να είναι T2W, STIR ή και καθυστερημένες φάσεις σκιαγραφικού. Από τις T1 προ και μετά σκιαγραφικού μπορούν να εξαχθούν MIP και αφαιρετικές εικόνες, ωστόσο επειδή δεν λαμβάνονται συνεχόμενες φάσεις όπως στη DCE δεν είναι εφικτή η φαρμακοκινητική ανάλυση. Ο μέσος χρόνος ενός συντομευμένου πρωτοκόλλου είναι τα 9 λεπτά και μπορεί κυμαίνεται από τα 3-15 λεπτά μειώνοντας το χρόνο σε σχέση με το κλασικό πρωτόκολλο με DCE, που διαρκεί 30-40 λεπτά και ίσως και περισσότερο ανάλογα με το κέντρο που διενεργείται, στα 15 λεπτά κατά μέσο όρο. Με αυτή τεχνική πέραν της μείωσης του χρόνου εξέτασης επιτυγχάνεται μείωση και του χρόνου που χρειάζεται για τη διάγνωση και κατά συνέπεια μειώνεται και το συνολικό κόστος της εξέτασης. Η συντομευμένη MRI μαστών εισήχθη για πρώτη φορά ως τεχνική από τους Khul et al το 2014, όπου έκαναν χρήση αυτού

ως συμπληρωματικό εργαλείο προληπτικού ελέγχου. Ελήφθησαν δύο T1 ακολουθίες μια πριν και μία στα 60 sec από τις οποίες εξήχθησαν και MIP. Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ανέδειξε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς και αρνητική προγνωστική αξία, 91%-100%, 94.3% και 99.8% αντίστοιχα. Έκτοτε ακολούθησαν διάφορες έρευνες όπου διαπίστωσαν εξίσου την υψηλή προγνωστική αξία της συντομευμένης MRI μαστών επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας, 86%-100% και 98%-100% αντίστοιχα, και με ικανοποιητική ειδικότητα που διακυμάνθηκε στο 75.4-97.2%. Μια έρευνα που τόνισε τον ρόλο της συντομευμένης MRI μαστών ως τεχνικής χρήσιμης για τον προληπτικό έλεγχο δημοσιεύτηκε στο Journal of the American Medical Association, κατά την οποία συγκρίθηκε με την ψηφιακή τομοσύνθεση μαστού. Η έρευνα αφορούσε δείγμα 1444 γυναικών, σε κατηγορία μετρίου κινδύνου, σε ηλικίες 40-75 έτη και με ετερογενώς πυκνούς ή πολύ πυκνούς μαστούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική υπεροχή της MRI στην ανίχνευση διηθητικού καρκίνου μαστών. Τα συντομευμένα πρωτόκολλα κατάφεραν να διαγνώσουν 17 από τους 17 καρκίνους ενώ η τομοσύνθεση μόνο 7 από τους 17. Εκτός από τα διηθητικά καρκινώματα διαγνώστηκαν και 6 in situ εκ των οποίων η MRI ανίχνευσε τα 5 και η τομοσύνθεση μόνο τα 2. Από την έρευνα αυτή αναδείχθηκαν οι προοπτικές της συντομευμένης MRI για την μείωση της υποδιάγνωσης στις γυναίκες μετρίου κινδύνου με πυκνούς μαστούς. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μειωμένη ειδικότητα της, κάτι που κάνει δύσκολο το χαρακτηρισμό των βλαβών κατηγορίας BI-RADS 3 σε καλοήθεις ή κακοήθεις. Συμπερασματικά λοιπόν η συντομευμένη MRI μαστών είναι μία απεικονιστική τεχνική που μειώνει σημαντικά τον χρόνο εξέτασης συγκριτικά με το βασικό DCE πρωτόκολλο διατηρώντας ωστόσο υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, κάτι που την κάνει ένα σημαντικό εργαλείο για τον προσυμπτωματικό έλεγχο γυναικών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού. Επίσης με την προσθήκη μορφολογικών ακολουθιών

στο πρωτόκολλο (T2, STIR) δίνεται και η δυνατότητα χαρακτηρισμού των βλαβών. Επιπλέον οι σύντομοι χρόνοι απεικόνισης δίνουν και τη δυνατότητα πρόσβασης μεγαλύτερου αριθμού γυναικών σε προληπτικό έλεγχο με MRI (Mann et al²³, Samreen et al.³³, Greenwood⁴³, Mango et al⁴⁴, Grimm et al⁴⁵, Moschetta et al⁴⁶, Mann et al⁵⁰, Heacock et al.⁶⁷).



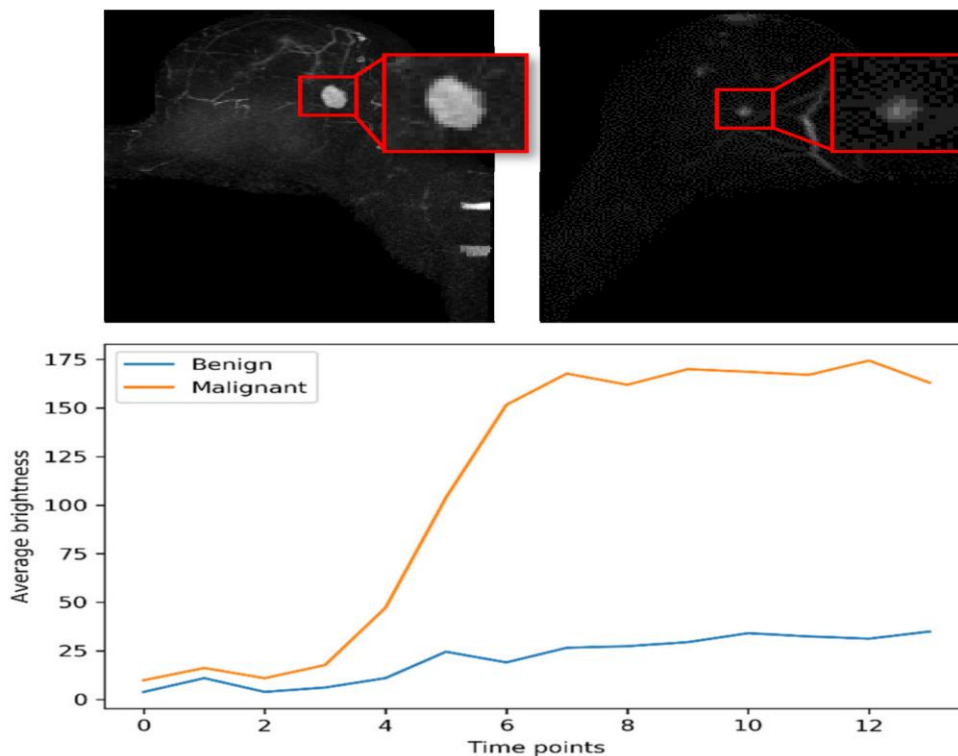
Εικόνα 3.13 Σχηματική αναπαράσταση ενός συντομευμένου πρωτοκόλλου MRI μαστών.

3.3.2 Ultrafast MRI μαστών

Τα συντομευμένα πρωτόκολλα MRI μαστών αποτελούν μία σημαντική τεχνοτροπία για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του μαστού, ωστόσο έχουν το μειονέκτημα πως δεν προσφέρεται η δυνατότητα φαρμακοκινητικής αξιολόγησης της πρόσληψης των βλαβών,

καθώς δεν λαμβάνονται διαδοχικές φάσεις παρά μόνο μία μετά την έγχυση. Το πρόβλημα αυτό έρχεται να λύσουν τα πρωτόκολλα υπερταχείας μαγνητικής μαστών (Ultrafast Breast MRI). Η τεχνική αυτή επιτρέπει την επιταχυμένη λήψη απεικονίσεων κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού, προσφέροντας έτσι τη δυνατότητα φαρμακοκινητικής και αγγειακής μελέτης. Απαιτείται υψηλή χρονική ευκρίνεια η οποία επιτυγχάνεται με μεθόδους υπερδειγματοληψίας κατά το πρώτο λεπτό της χορήγησης του σκιαγραφικού. Κατά την απεικόνιση λαμβάνεται μια T1 ακολουθία προ σκιαγραφικού και εν συνεχεία γίνεται λήψη 8-19 ακολουθιών σκιαγραφικής ενίσχυσης ανά 4.3-9.9 sec. Εν αντιθέσει με την DCE που βασίζεται στην μελέτη της έκπλυσης του σκιαγραφικού, η Ultrafast τεχνική μελετά την πρώιμη φάση εισροής του γαδολινίου μίας βλάβης κατά το πρώτο λεπτό της ενδοφλέβιας χορήγησης, δηλαδή το wash-in. Η παράμετρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη φαρμακοκινητική του γαδολινίου είναι η maximum slope (MS). Έχει παρατηρηθεί πως οι κακοήθεις όγκοι του μαστού λαμβάνουν σκιαγραφική ενίσχυση στα πρώτα 31 sec, οπότε η φαρμακοκινητική μελέτη της υπερταχείας τεχνικής που υπολογίζει την εισροή του γαδολινίου θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων βλαβών. Άλλες μελέτες έχουν δείξει πως συνήθως οι κακοήθεις όγκοι αρχίζουν να ενισχύονται μέσα στα πρώτα 10 sec μετά την άφιξη του σκιαγραφικού στα κύρια αγγεία, ενώ οι καλοήθεις ενισχύονται πιο αργά (>15 sec). Υβριδικά πρωτόκολλα υπερταχείας μαγνητικής μαστών συνδυάζουν τις επιταχυμένες ακολουθίες σκιαγραφικής ενίσχυσης με κάποιες ακολουθίες της κλασικής DCE τεχνικής (T2 ή/και DWI), παρόλα αυτά ο χρόνος εξέτασης εξακολουθεί να είναι συντομότερος από το κλασικό DCE πρωτόκολλο (Mann et al²³, Samreen et al³³, Mann et al⁴⁷, Yamaguchi et al⁵⁹).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως για την εκτέλεση υπερταχείας ακολουθίας απαιτείται υψηλή χρονική ευκρίνεια. Για να επιτευχθεί η απαιτούμενη χρονική ανάλυση χρησιμοποιούνται τεχνικές view-sharing ή παράλληλης απεικόνισης. Στην view-sharing



Εικόνα 3.14 Στο γράφημα της εικόνας παρατηρείται η σκιαγραφική ενίσχυση δύο αλλοιώσεων σε υπερταχεία MRI μαστών. Η κακοήθης βλάβη παρουσιάζει ραγδαία ενίσχυση από τις πρώτες λήψεις, ενώ η καλοήθης αργή και χαμηλότερης έντασης σε κάθε στιγμιότυπο που λαμβάνεται (Jing et al).

τεχνική κατά τη δειγματοληψία γεμίζει ο K-χώρος κυρίως από τις κεντρικές γραμμές σε κάθε λήψη, παρέχοντας πληροφορίες αντίθεσης σε κάθε χρονική στιγμή, επιτρέποντας τον υπολογισμό της αγγειακή κινητικής και της σκιαγραφικής ενίσχυσης. Τα περιφερικά δεδομένα του K-χώρου δεν μεταβάλλονται σημαντικά στο χρόνο, με τη view-sharing λοιπόν δίδεται η δυνατότητα διαμοιρασμού των περιφερικών ακατέργαστων δεδομένων (raw data) του K-χώρου, επιτυγχάνοντας μ' αυτό το τρόπο τη διατήρηση της χωρικής ανάλυσης. Μία από τις ακολουθίες που χρησιμοποιεί αυτή τη τεχνική είναι η TWIST (Time Resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectory). Η άλλη τεχνική, παράλληλης

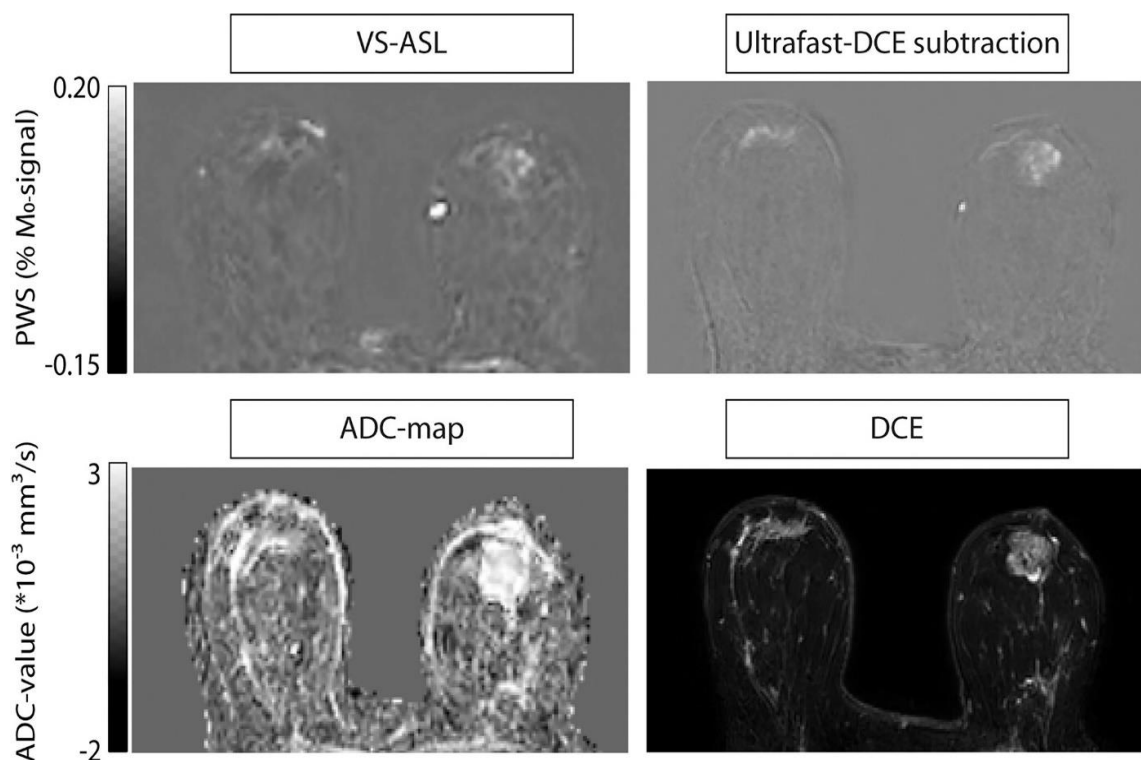
απεικόνισης, χρησιμοποιεί διαφορετικά τμήματα του πηνίου για να γεμίσει τμηματικά τον K-χώρο λαμβάνοντας σήμα από πολλαπλά πηνία δέκτες. Μία τέτοια τεχνική παράλληλης απεικόνισης είναι η ακολουθία GRASP (Golden-angle Radial Sparse Parallel). Βασικό μειονέκτημα των Ultrafast ακολουθιών είναι η μειωμένη χωρική ανάλυση τους, συγκριτικά με τις DCE, για την επίτευξη της υψηλής χρονικής ανάλυσης που απαιτείται. Συνεπώς η χρήση της στο βασικό πρωτόκολλο απεικόνισης ως αποκλειστική ακολουθία για την φαρμακοκινητική μελέτη αμφιλεγόμενη. (Mann et al²³, Samreen et al³³, Mann et al⁴⁷, Heacock et al⁴⁸, Jing et al⁴⁹, Mann et al⁵⁰, Gao and Heller⁶⁹).

3.3.3 MRI μαστών χωρίς σκιαγραφικό (Non-Contrast Breast MRI)

Για τα πρωτόκολλα μαγνητικής μαστών χωρίς σκιαγραφικό η ακολουθία αναφοράς είναι η DWI. Το ενδιαφέρον για την πραγματοποίηση μαγνητικής μαστών χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού ολοένα και αυξάνεται, καθώς μελέτες που δείχνουν εναπόθεση του γαδολίνιου στον οργανισμό μετά από συνεχείς χορηγήσεις προκαλούν ανησυχία. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε κατηγορία υψηλού κινδύνου συνιστάται να παρακολουθούνται με μαγνητική μαστών τακτικά, συνεπώς θα τους χορηγείται γαδολίνιο αρκετά συχνά. Δυστυχώς ακόμη και σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποια τεχνική που να μπορεί ν' αντικαταστήσει την μαγνητική μαστών με σκιαγραφική ουσία. Ωστόσο οι τεχνικές διάχυσης δίνουν θετικά δείγματα για την αξιολόγηση και διάκριση καλοήθων και κακοήθων βλαβών. Βασικό μειονέκτημα είναι η μη ύπαρξη κάποιας σταθερής τιμής b-value στις κατευθυντήριες οδηγίες, κι αυτό έχει ως αποτέλεσμα σε κάθε μελέτη να υπάρχουν διαφορετικές διακυμάνσεις στην επιλογή της τιμής που θα έχει το πρωτόκολλο. Για να λυθεί το πρόβλημα αυτό χρειάζονται περισσότερες μελέτες οι οποίες όμως να είναι πολυκεντρικές (Samreen et al³³, Mango et al³⁴, Partridge et al.³⁸, Baltzer et al⁴⁰)

Μια ακόμη κατηγορία ακολουθιών που ίσως θα μπορούσε να λύσει το πρόβλημα της μειωμένης διαγνωστικής ακρίβειας των πρωτοκόλλων χωρίς σκιαγραφικό είναι οι Arterial Spin Labeling (ASL). Έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και σε άλλα διαγνωστικά πρωτόκολλα και έχει συνεισφέρει σημαντικά στον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό παθολογιών, με κάποιες από τις εφαρμογές της να είναι στα πρωτόκολλα εγκεφάλου και παγκρέατος. Με την τεχνική επισήμανσης (Labeling) η ASL καταφέρνει να δώσει πληροφορίες αιμάτωσης των υπό διερεύνηση ιστών μεταβάλλοντας τη διαμήκη μαγνήτιση του αρτηριακού αίματος. Κατά την απεικόνιση λαμβάνονται δύο εικόνες, μία επισημασμένη (labeled) και μια εικόνα ελέγχου (control) και για τον σχηματισμό της ASL αφαιρείται η μία από την άλλη. Οι στατικοί ιστοί αφαιρούνται από την τελική εικόνα και απομένει μόνο το επισημασμένο σήμα του αίματος. Οι κλασικές ASL τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον εγκέφαλο ή το σώμα είναι χωρικά επιλεκτικές, δηλαδή η επισήμανση πραγματοποιείται στα αγγεία που τροφοδοτούν τον υπό διερεύνηση ιστό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση διάβασης μεταξύ της επισημασμένης περιοχής και της άφιξης του επισημασμένου αίματος εντός του ιστού, που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια σήματος. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος οι έρευνες προτείνουν την χρήση velocity-selective ASL, δηλαδή ακολουθίες που βασίζονται στην ταχύτητα ροής για την επισήμανση. Ορίζεται μία τιμή αποκοπής και όποιοι ιστοί έχουν ταχύτητα ροής μεγαλύτερη απ' αυτή επισημαίνονται. Σε έρευνα των Franklin et al χρησιμοποιήθηκε η τεχνική VS-ASL και διερευνήθηκε κατά πόσο θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη και πιθανώς να αντικαταστήσει σε ένα βαθμό τη DCE σε πρωτόκολλα MRI μαστών χωρίς σκιαγραφικό. Τ' αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, καθώς παρατηρήθηκε ομοιότητα μεταξύ της απεικόνισης με VS-ASL και της πρώιμης φάσης της υπερταχείας DCE. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της έρευνας είναι το περιστατικό που παρουσιάζεται στην εικόνα 3.13. Από τη στιγμή που οι τεχνικές ASL δεν χρειάζονται τη χρήση γαδολινίου

είναι εύκολα επαναλήψιμες και ως εκ τούτου δεν επιβαρύνονται οι ασθενείς με επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις παραμαγνητικής ουσίας. Ωστόσο υπάρχουν και κάποιοι περιορισμοί που παρουσιάζονται με τη χρήση των VS-ASL, ένας εκ των οποίων είναι η παρουσία artifact κατά την αφαιρετική επεξεργασία, κάτι που συνιστά την βελτίωση των τεχνικών καταστολής του υποβάθρου σε ασθενείς με πυκνούς μαστούς. Επιπλέον το μέγεθος των voxel είναι σημαντικά μεγαλύτερο συγκριτικά μ' αυτό των DCE και Ultrafast τεχνικών. Μελλοντικές έρευνες ίσως να αναδείξουν το κατά πόσο οι VS-ASL έχουν τη δυνατότητα να φτάσουν την απαιτούμενη χωρική ανάλυση. Τέλος οι ASL δεν δίνουν πληροφορίες φαρμακοκινητικής καθώς είναι τεχνικές που δεν χρησιμοποιούν σκιαγραφικό (Buchbender et al⁵¹, Sharma and Jagannathan⁵², Franklin et al⁵³, Kawashima et al⁵⁴).



Εικόνα 3.15 Στην παραπάνω εικόνα ελέγχονται δύο αλλοιώσεις, μία στον δεξιό (διηθητικός λοβιακός καρκίνος grade II και μία στον αριστερό μαστό (in situ πορογενής καρκίνος). Παρατηρείται αντιστοιχία των ευρημάτων της VS-ASL με την Ultrafast αφαιρετική DCE στα 10 sec (εικόνες πάνω σειράς). Ομοίως και στις εικόνες τις κάτω σειράς παρατηρείται αντιστοιχία τόσο της αιμάτωσης όσο και της διαπερατότητας των αγγειακών τοιχωμάτων με την εικόνα της ASL Franklin et al⁵³.

Σε κάθε περίπτωση ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα που θα αποδώσουν έρευνες τόσο για τις ASL όσο και για τις DWI ακολουθίες. Σίγουρα η προσθήκη μίας τεχνικής όπως η ASL στην πολυπαραμετρική απεικόνιση έχει να συνεισφέρει κατά πολύ στον προληπτικό έλεγχο γυναικών για καρκίνο μαστού. Η δυνατότητα λήψης πληροφοριών αιμάτωσης χωρίς γαδολίνιο θα μπορούσε να μειώσει την χρήση του στις απολύτως απαραίτητες περιπτώσεις, δηλαδή στη διερεύνηση ύποπτων βλαβών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μαγνητική τομογραφία αδιαμφισβήτητα αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο στην απεικόνιση του μαστού. Αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον προληπτικό έλεγχο γυναικών σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου και ιδίως σε όσες είναι φορείς των γονιδίων BRCA1, BRCA2. Η DCE από μόνη της ως απεικονιστική μέθοδος μπορεί να έχει υψηλή ευαισθησία στον εντοπισμό βλαβών ωστόσο η ικανότητα του χαρακτηρισμού τους έχει μεγάλη διακύμανση. Η εισαγωγή της πολυπαραμετρικής απεικόνισης καθώς και η δυνατότητα πραγματοποίησης ποσοτικών μετρήσεων (TIC-Curve, K_{trans} , ADC value, tCho score) βελτίωσε κατά πολύ την ειδικότητα της MRI μαστών και σε πολλές μελέτες ξεπέρασε και το 90%. Η πολυπαραμετρική απεικόνιση πέρα από τη διάγνωση φαίνεται να είναι ιδίως σημαντική και στην αξιολόγηση ανταπόκρισης στη θεραπεία και συγκεκριμένα στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία.

Χάρη την κατασκευή ισχυρότερων πολυκάναλων πηνίων και τις τεχνικές παράλληλης απεικόνισης, είναι εφικτή η απεικόνιση σε μαγνήτες 3T, ενώ θετικά δείγματα έχουν δώσει και μελέτες στην απεικόνιση στα 7T. Η βελτίωση της χρονικής διακριτικής ικανότητας έδωσε το έναυσμα για την ανάπτυξη υπερταχείων (Ultrafast) ακολουθιών απεικόνισης στον μαστό, ακολουθίες που στοχεύουν στον καλύτερο διαχωρισμό των βλαβών ελέγχοντας την φαρμοκινητική στην φάση πρώιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης (initial phase). Παράλληλα δημιουργούνται συντομευμένα πρωτόκολλα με σκοπό την ένταξη τους στον

προσυμπτωματικό έλεγχο γυναικών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού. βασικό τους πλεονέκτημα όμως είναι η μειωμένη ειδικότητα, καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα φαρμακοκινητικών μετρήσεων. Επιπλέον τα τελευταία χρόνια έχει δημιουργηθεί έντονη ανησυχία όσον αφορά τις επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις γαδολινίου και η MRI μαστών είναι εξέταση που απαιτεί την χορήγησή του για να έχει αξιόπιστο αποτέλεσμα. Πραγματοποιούνται μελέτες για την προσπάθεια δημιουργίας πρωτοκόλλων χωρίς τη χρήση του γαδολινίου, που κυρίως βασίζονται στις ακολουθίες διάχυσης (DWI). Θετικά δείγματα σε αυτό το πεδίο φαίνεται να έχουν και οι ακολουθίες VS-ASL, ωστόσο περιορίζονται από artifacts και από την αρκετά χαμηλότερη ευκρίνεια σε σχέση με τις DCE και τις Ultrafast DCE.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alipour, S. and Omranipour, R. (eds) (2020) *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*. Cham: Springer International Publishing (Advances in Experimental Medicine and Biology)
2. Darlington, A.J. (2015) 'Anatomy of the Breast', in P. Hogg, J. Kelly, and C. Mercer (eds) *Digital Mammography: A Holistic Approach*. Cham: Springer International Publishing, pp. 3–10
3. Bistoni, G. and Farhadi, J. (2015) 'Anatomy and Physiology of the Breast', in *Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques*, pp. 479–485
4. Ellis, H. and Mahadevan, V. (2013) 'Anatomy and physiology of the breast', *Surgery (Oxford)*, 31(1), pp. 11–14
5. Aydiner, A., Igci, A. and Soran, A. (eds) (2019) *Breast Disease: Diagnosis and Pathology, Volume 1*. Cham: Springer International Publishing
6. Stachs, A., Stubert, J., Reimer, T. and Hartmann, S. (2019) 'Benign Breast Disease in Women', *Deutsches Ärzteblatt International*, 116(33–34), pp. 565–574
7. Novita, G., Frasson, A.L., Millen, E.C., Zerwes, F. and Cavalcante, F.P. (2019) *Breast Diseases: An Evidence-Based Pocket Guide*. Springer Nature.
8. Malherbe, K., Khan, M. and Fatima, S. (2022) 'Fibrocystic Breast Disease', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/> (Accessed: 3 April 2022).
9. Taib, N.A. and Rahmat, K. (2020) 'Benign Disorders of the Breast in Pregnancy and Lactation', in S. Alipour and R. Omranipour (eds) *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*. Cham: Springer International Publishing, pp. 43–51
10. Hackney, L. (2015) 'Aetiology and Epidemiology of Breast Cancer', in P. Hogg, J. Kelly, and C. Mercer (eds) *Digital Mammography: A Holistic Approach*. Cham: Springer International Publishing, pp. 17–25
11. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M. and Khan, A.U. (2017) 'Awareness and current knowledge of breast cancer', *Biological Research*, 50, p. 33
12. Iacoviello, L., Bonaccio, M., de Gaetano, G. and Donati, M.B. (2021) 'Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the "common soil" hypothesis', *Seminars in Cancer Biology*, 72, pp. 4–10
13. Eberl, M.M., Sunga, A.Y., Farrell, C.D. and Mahoney, M.C. (2005) 'Patients with a family history of cancer: identification and management', *The Journal of the American Board of Family Practice*, 18(3), pp. 211–217
14. Kurian, A.W., McClure, L.A., John, E.M., Horn-Ross, P.L., Ford, J.M. and Clarke, C.A. (2009) 'Second Primary Breast Cancer Occurrence According to Hormone Receptor Status', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 101(15), pp. 1058–1065
15. Sinn, H.-P. and Kreipe, H. (2013) 'A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition', *Breast Care*, 8(2), pp. 149–154
16. Jerusalem, G., Collignon, J., Schroeder, H. and Lousberg, L. (2016) 'Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions', *Breast Cancer: Targets and Therapy*, p. 93

17. Jafari, S.H., Saadatpour, Z., Salmaninejad, A., Momeni, F., Mokhtari, M., Nahand, J.S., Rahmati, M., Mirzaei, H. and Kianmehr, M. (2018) 'Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers', *Journal of Cellular Physiology*, 233(7), pp. 5200–5213
18. Alipour, S., Moini, A., Jafari-Adli, S., Gharai, N. and Mansouri, K. (2012) 'Comparison of Teaching about Breast Cancer via Mobile or Traditional Learning Methods in Gynecology Residents', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(9), pp. 4593–4595
19. da Costa Vieira, R.A., Biller, G., Uemura, G., Ruiz, C.A. and Curado, M.P. (2017) 'Breast cancer screening in developing countries', *Clinics*, 72(4), pp. 244–253
20. Fiorica, J.V. (2016) 'Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities', *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(4), pp. 688–709
21. Spak, D.A., Plaxco, J.S., Santiago, L., Dryden, M.J. and Dogan, B.E. (2017) 'BI-RADS® fifth edition: A summary of changes', *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98(3), pp. 179–190
22. Durrani, S., Akbar, S. and Heena, H. (2018) 'Breast Cancer During Pregnancy', *Cureus*, 10(7)
23. Mann, R.M., Cho, N. and Moy, L. (2019) 'Breast MRI: State of the Art', *Radiology*, 292(3), pp. 520–536
24. Schelfout, K., Van Goethem, M., Kersschot, E., Colpaert, C., Schelfhout, A.M., Leyman, P., Verslegers, I., Biltjes, I., Van Den Haute, J., Gillardin, J.P., Tjalma, W., Van der Auwera, J.C., Buytaert, P. and De Schepper, A. (2004) 'Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 30(5), pp. 501–507
25. Barba, D., León-Sosa, A., Lugo, P., Suquillo, D., Torres, F., Surre, F., Trojman, L. and Caicedo, A. (2021) 'Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 157, p. 103174
26. Pinker, K., Helbich, T.H. and Morris, E.A. (2017) 'The potential of multiparametric MRI of the breast', *The British Journal of Radiology*, 90(1069), p. 20160715
27. Mittendorff, L., Young, A. and Sim, J. (2022) 'A narrative review of current and emerging MRI safety issues: What every MRI technologist (radiographer) needs to know', *Journal of Medical Radiation Sciences*, 69(2), pp. 250–260
28. Durhan, G., Poker, A., Settarzade, E., Karakaya, J., Kösemehmetoğlu, K., Akpınar, M.G. and Demirkazık, F.B. (2021) 'Magnetic resonance imaging findings of invasive breast cancer in different histological grades and different histopathological types', *Clinical Imaging*, 76, pp. 98–103
29. Marino, M.A., Helbich, T., Baltzer, P. and Pinker-Domenig, K. (2018) 'Multiparametric MRI of the breast: A review', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 47(2), pp. 301–315
30. Thomassin-Naggara, I., Trop, I., Lalonde, L., David, J., Péloquin, L. and Chopier, J. (2012) 'Tips and techniques in breast MRI', *Diagnostic and Interventional Imaging*, 93(11), pp. 828–839
31. Rahbar, H., Partridge, S.C., DeMartini, W.B., Thursten, B. and Lehman, C.D. (2013) 'Clinical and technical considerations for high quality breast MRI at 3 tesla', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(4), pp. 778–790
32. Hamilton, J., Franson, D. and Seiberlich, N. (2017) 'Recent advances in parallel imaging for MRI', *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 101, pp. 71–95. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2017.04.002>

33. Samreen, N., Mercado, C., Heacock, L., Chacko, C., Partridge, S.C. and Chhor, C. (2021) 'Screening Breast MRI Primer: Indications, Current Protocols, and Emerging Techniques', *Journal of Breast Imaging*, 3(3), pp. 387–398
34. Mango, V., Rahbar, H., Wynn, R., Friedlander, L. and Ha, R. (2017) 'Breast MRI Basics', in R. Ha, C.E. Comstock, and E.A. Morris (eds) *Breast MRI Teaching Atlas*. New York, NY: Springer, pp. 1–24
35. Peters, J., Tsai, W. and Peters, G. (2018) 'Large Non-enhancing Breast Cancer on Breast Magnetic Resonance Imaging: A Case Report', *Cureus*, 10
36. Craciunescu, O., Blackwell, K., Jones, E., Macfall, J., Yu, D., Vujaskovic, Z., Wong, Z., Liotcheva, V., Rosen, E., Prosnitz, L., Samulski, T. and Dewhirst, M. (2009) 'DCE-MRI Parameters Have Potential to Predict Response of Locally Advanced Breast Cancer Patients to Neoadjuvant Chemotherapy and Hyperthermia: A Pilot Study', *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 25, pp. 405–15
37. Cheng, L. and Li, X. (2013) 'Breast magnetic resonance imaging: kinetic curve assessment', *Gland Surgery*, 2(1), p. 4.
38. Partridge, S.C., Nissan, N., Rahbar, H., Kitsch, A.E. and Sigmund, E.E. (2017) 'Diffusion-weighted breast MRI: Clinical applications and emerging techniques', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 45(2), pp. 337–355
39. Jacobs, M., Wolff, A., Macura, K., Stearns, V., Ouwerkerk, R., El Khouli, R., Bluemke, D. and Wahl, R. (2015) 'Multiparametric and Multimodality Functional Radiological Imaging for Breast Cancer Diagnosis and Early Treatment Response Assessment', *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2015, pp. 40–46
40. Baltzer, A., Dietzel, M., Kaiser, C.G. and Baltzer, P.A. (2016) 'Combined reading of Contrast Enhanced and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging by using a simple sum score', *European Radiology*, 26(3), pp. 884–891
41. Fardanesh, R., Marino, M.A., Avendano, D., Leithner, D., Pinker, K. and Thakur, S.B. (2019) 'Proton MR spectroscopy in the breast: Technical innovations and clinical applications', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 50(4), pp. 1033–1046
42. Rahbar, H. and Partridge, S.C. (2016) 'Multiparametric MR Imaging of Breast Cancer', *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 24(1), pp. 223–238
43. Greenwood, H.I. (2019) 'Abbreviated protocol breast MRI: The past, present, and future', *Clinical Imaging*, 53, pp. 169–173
44. Mango, V.L., Morris, E.A., David Dershaw, D., Abramson, A., Fry, C., Moskowitz, C.S., Hughes, M., Kaplan, J. and Jochelson, M.S. (2015) 'Abbreviated protocol for breast MRI: Are multiple sequences needed for cancer detection?', *European Journal of Radiology*, 84(1), pp. 65–70
45. Grimm, L.J., Soo, M.S., Yoon, S., Kim, C., Ghate, S.V. and Johnson, K.S. (2015) 'Abbreviated Screening Protocol for Breast MRI: A Feasibility Study', *Academic Radiology*, 22(9), pp. 1157–1162
46. Moschetta, M., Telegrafo, M., Rella, L., Stabile Ianora, A.A. and Angelelli, G. (2016) 'Abbreviated Combined MR Protocol: A New Faster Strategy for Characterizing Breast Lesions', *Clinical Breast Cancer*, 16(3), pp. 207–211

47. Mann, R.M., Kuhl, C.K., Kinkel, K. and Boetes, C. (2008) 'Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging', *European Radiology*, 18(7), pp. 1307–1318
48. Heacock, L., Lewin, A.A., Toth, H.K., Moy, L. and Reig, B. (2021) 'Abbreviated MR Imaging for Breast Cancer', *Radiologic clinics of North America*, 59(1), pp. 99–111
49. Jing, X., Dorrius, M.D., Wielema, M., Sijens, P.E., Oudkerk, M. and van Ooijen, P. (2022) 'Breast Tumor Identification in Ultrafast MRI Using Temporal and Spatial Information', *Cancers*, 14(8), p. 2042
50. Mann, R.M., Mus, R.D., van Zelst, J., Geppert, C., Karssemeijer, N. and Platel, B. (2014) 'A Novel Approach to Contrast-Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging for Screening: High-Resolution Ultrafast Dynamic Imaging', *Investigative Radiology*, 49(9), pp. 579–585
51. Buchbender, S., Obenauer, S., Mohrmann, S., Martirosian, P., Buchbender, C., Miese, F.R., Wittsack, H.J., Miekley, M., Antoch, G. and Lanzman, R.S. (2013) 'Arterial spin labelling perfusion MRI of breast cancer using FAIR TrueFISP: Initial results', *Clinical Radiology*, 68(3), pp. e123–e127
52. Sharma, U. and Jagannathan, N.R. (2022) 'Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MR Spectroscopic Methods in Understanding Breast Cancer Biology and Metabolism', *Metabolites*, 12(4), p. 295
53. Franklin, S.L., Voormolen, N., Bones, I.K., Korteweg, T., Wasser, M.N.J.M., Dankers, H.G., Cohen, D., van Stralen, M., Bos, C. and van Osch, M.J.P. (2021) 'Feasibility of Velocity-Selective Arterial Spin Labeling in Breast Cancer Patients for Noncontrast-Enhanced Perfusion Imaging', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 54(4), pp. 1282–1291
54. Kawashima, M., Katada, Y., Shukuya, T., Kojima, M. and Nozaki, M. (2012) 'MR perfusion imaging using the arterial spin labeling technique for breast cancer', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35(2), pp. 436–440
55. Boca (Bene), I., Ciurea, A.I., Ciortea, C.A. and Dudea, S.M. (2021) 'Pros and Cons for Automated Breast Ultrasound (ABUS): A Narrative Review', *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), p. 703
56. Wilczek, B., Wilczek, H.E., Rasouliyan, L. and Leifland, K. (2016) 'Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program', *European Journal of Radiology*, 85(9), pp. 1554–1563
57. Girometti, R., Tomkova, L., Cereser, L. and Zuiani, C. (2018) 'Breast cancer staging: Combined digital breast tomosynthesis and automated breast ultrasound versus magnetic resonance imaging', *European Journal of Radiology*, 107, pp. 188–195
58. Nicosia, L., Ferrari, F., Bozzini, A.C., Latronico, A., Trentin, C., Meneghetti, L., Pesapane, F., Pizzamiglio, M., Balesettreri, N. and Cassano, E. (2020) *Automatic breast ultrasound: state of the art and future perspectives*
59. Yamaguchi, K., Nakazono, T., Egashira, R., Fukui, S., Baba, K., Hamamoto, T. and Irie, H. (2021) 'Maximum slope of ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: Comparisons with prognostic factors of breast cancer', *Japanese Journal of Radiology*, 39(3), pp. 246–253
60. Lo, C., Lee, P.-C., Yen, R.-F. and Huang, C.-S. (2014) 'Most frequent location of the sentinel lymph nodes', *Asian Journal of Surgery*, 37(3), pp. 125–129

61. Giammarile, F., Vidal-Sicart, S., Paez, D., Pellet, O., Enrique, E.-L., Mikhail-Lette, M., Morozova, O., Maria Camila, N.M., Diana Ivonne, R.S., Delgado Bolton, R.C., Valdés Olmos, R.A. and Mariani, G. (2022) 'Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer', *Seminars in Nuclear Medicine*, 52(5), pp. 551–560
62. Lee, H., Lee, S.-Y., Mtengezo, J.T., Makin, M., Park, J.-H. and Thompson, L. (2019) 'Cancer Screening and Diagnostic Tests in Global Contexts: Case Study and Concept Analysis', *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(1), pp. 86–93
63. James, F.W. (2015) *MR imaging of breast implants: Useful information for the interpreting radiologist*. Available at: <https://www.appliedradiology.com/articles/mr-imaging-of-breast-implants-useful-information-for-the-interpreting-radiologist> (Accessed: 1 October 2022).
64. de Faria Castro Fleury, E. and Brawer, A.E. (2022) 'Fundamentals of Breast Implant Illness and Device Imaging', *International Journal of Inflammation*. Edited by S.N. Rai, 2022, pp. 1–12
65. Wong, T., Lo, L.W., Fung, P.Y.E., Lai, H.Y.M., She, H.L.H., Ng, W.K.C., Kwok, K.M.K. and Lee, C.M. (2016) 'Magnetic resonance imaging of breast augmentation: a pictorial review', *Insights into Imaging*, 7(3), pp. 399–410
66. Hillard, C., Fowler, J.D., Barta, R. and Cunningham, B. (2017) 'Silicone breast implant rupture: a review', *Gland Surgery*, 6(2), pp. 163–168
67. Heacock, L., Melsaether, A.N., Heller, S.L., Gao, Y., Pysarenko, K.M., Babb, J.S., Kim, S.G. and Moy, L. (2016) 'Evaluation of a known breast cancer using an abbreviated breast MRI protocol: Correlation of imaging characteristics and pathology with lesion detection and conspicuity', *European Journal of Radiology*, 85(4), pp. 815–823
68. Lee, C.I., Chen, L.E. and Elmore, J.G. (2017) 'Risk-Based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density', *The Medical clinics of North America*, 101(4), pp. 725–741
69. Gao, Y. and Heller, S.L. (2020) 'Abbreviated and Ultrafast Breast MRI in Clinical Practice', *RadioGraphics*, 40(6), pp. 1507–1527