



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Νεότερες εξελίξεις στις μεθόδους απεικόνισης του μαστού - καρκίνος του μαστού - πρόληψη και αντιμετώπιση»

«Recent developments in breast imaging methods - breast cancer - prevention and treatment»

υπό

ΓΟΥΛΟΠΟΥΛΟ ΧΡΗΣΤΟ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής επιτροπή:

- 1) Βάσιου Αικατερίνη, Καθηγήτρια ΤΙ ΠΘ*
- 2) Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΤΙ ΠΘ*
- 3) Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια ΤΙ ΠΘ*

Λάρισα, 2023

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract	5
Εισαγωγή.....	6
Κεφάλαιο 1.....	7
1.1 Στοιχεία ανατομίας του μαστού.....	7
1.2 Καρκίνος του μαστού	9
1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	11
1.4 Πρόληψη	12
1.5 Διάγνωση.....	14
1.6 Στρατηγικές αντιμετώπισης	16
Κεφάλαιο 2.....	18
2.1 Χρήση υπερηχογραφήματος στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού	18
2.2 Χρήση μαστογραφίας για διάγνωση του καρκίνου του μαστού.....	21
2.3 Χρήση μαγνητικής τομογραφίας για διάγνωση του καρκίνου του μαστού.....	24
Κεφάλαιο 3.....	27
3.1 Νεότερες εξελίξεις στη χρήση υπερηχογραφήματος για διάγνωση του καρκίνου του μαστού.....	27
3.1.1 Αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού (ABUS).....	27
3.1.2 Ελαστογραφία (Sonoelastography).....	28
3.1.3 Υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης	30
3.1.4 Τομογραφία υπερήχων (USTransmissionTomography).....	32
3.2 Νεότερες εξελίξεις στη χρήση μαστογραφίας για διάγνωση του καρκίνου του μαστού	34
3.2.1 Ψηφιακή μαστογραφία.....	34
3.2.2 Ψηφιακή μαστογραφία ενισχυμένης αντίθεσης (CEDM)	34
3.2.3 Τομοσύνθεση ή 3D μαστογραφία	37
3.3.3 Η τεχνητή νοημοσύνη στη μαστογραφία.....	38
3.3 Νεότερες εξελίξεις στη χρήση μαγνητικής τομογραφίας για διάγνωση καρκίνου του μαστού.....	40
3.3.1 Ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού	40
3.3.2 Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού	41
Κεφάλαιο 4.....	42
4.1 Συζήτηση- Συμπεράσματα.....	42
Βιβλιογραφία	44

Ευχαριστίες...

Η ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών- ένας ακόμη στόχος που επιτεύχθηκε- συνοδεύεται από ένα τεράστιο εύρος συναισθημάτων, όπου κυριαρχούν η χαρά και η δημιουργικότητα. Είχα την ευκαιρία να συναντήσω και να αλληλεπιδράσω με πολλούς ανθρώπους, τους οποίους ευχαριστώ για τις εμπειρίες και τις γνώσεις που είχαμε την ευκαιρία να ανταλλάξουμε.

*Κυρίως όμως, θα ήθελα να αποδώσω τις θερμές μου ευχαριστίες, στην επιβλέπουσα της παρούσας διατριβής, κυρία **Βάσσιου Αικατερίνη**. Την ευχαριστώ, λοιπόν, καθώς αναλύσαμε ένα θέμα που καλύπτει πλήρως το επιστημονικό μου ενδιαφέρον και από το οποίο αποκόμισα στοιχεία ώστε να γίνω καλύτερος ιατρός για τους ασθενείς μου. Τέλος, την ευχαριστώ για την άψογη συνεργασία μας και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλο το διάστημα της αναζήτησης και της συγγραφής...*

Περίληψη

Ο καρκίνος του μαστού είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Η μαστογραφία θεωρείται μέθοδος εκλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Εξίσου σημαντικό ρόλο στην απεικόνιση των παθήσεων του μαστού έχουν η μαγνητική τομογραφία, με μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση καρκίνου αλλά με μέτρια ειδικότητα, και η υπερηχογραφική απεικόνιση, η ακρίβεια της οποίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό τη σωστή επιλογή των τεχνικών παραμέτρων. Και οι τρεις θεωρούνται κλασσικές απεικονιστικές μέθοδοι για τον προσυμπτωματικό έλεγχο και τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Σκοπός, της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να περιγράψει τις νεότερες τεχνολογικές εξελίξεις των παραπάνω μεθόδων απεικόνισης.

Η ψηφιακή μαστογραφία αποτελεί την τεχνολογική εξέλιξη της κλασσικής μαστογραφίας στην ανάπτυξη της οποίας βασίστηκαν οι περαιτέρω τεχνολογικές εξελίξεις της ιατρικής απεικόνισης, όπως η μαστογραφία ενισχυμένης αντίθεσης με χρήση σκιαγραφικού και η τομοσύνθεση που παρέχει δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης του μαστού. Και οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία σε πυκνούς μαστούς, σε αντίθεση με την ψηφιακή μαστογραφία, της οποίας η διαγνωστική ευαισθησία μειώνεται σε πυκνούς μαστούς.

Κατά την απεικόνιση των μαστών με χρήση υπερήχων, το αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού (ABUS) συνιστά ένα νέο συμπληρωματικό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου, ενώ η ελαστογραφία βελτιώνει την ειδικότητα της μεθόδου. Τέλος, η ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού επί του παρόντος συνεχίζει να εξελίσσεται και η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού δεν έχει ενταχθεί ακόμη στο κλινικό περιβάλλον.

Η ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης βρίσκει πλέον εφαρμογή και στην βιοϊατρική απεικόνιση, με τη χρήση των υπολογιστικών συστημάτων στη διάγνωση να είναι ένας από τους πολλά υποσχόμενους τομείς στο μέλλον.

Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους έχει διαφορετικές προϋποθέσεις κλινικής εφαρμογής, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, με τη μία να συμπληρώνει την άλλη. Η μελλοντική έρευνα θα εστιάσει σε νέες εξελίξεις και πρακτικές, ιδανικά, σε συνδυασμό με τεχνητή νοημοσύνη και ενσωμάτωση νέων πρωτοκόλλων.

Abstract

Breast cancer is the leading cause of death due to cancer in women. Mammography is considered the method of choice for population screening. An equally important role in imaging of breast diseases is been showed by magnetic resonance imaging, with great sensitivity in detecting cancer but with moderate specificity, and ultrasound imaging, the accuracy of which depends on the correct choice of technical parameters. Nevertheless, three of them are considered classic imaging methods for breast cancer screening and diagnosis, so the purpose of this literature review is to describe the newest technological developments of the above imaging methods.

Digital mammography, the technological evolution of classic mammography, consists the base of the further technological developments in medical imaging, such as contrast-enhanced mammography and tomosynthesis that provides the possibility of three-dimensional imaging of the breast. Both methods show high sensitivity in dense breasts, in contrast to digital mammography, whose diagnostic sensitivity is reduced in dense breasts.

In breast imaging using ultrasound, automated breast ultrasound (ABUS) is a new complementary screening tool, while elastography shows increased accuracy. Finally, magnetic resonance elastography is currently still evolving and magnetic resonance spectroscopy has not yet entered the clinical setting.

The development of artificial intelligence is now also applied to biomedical imaging, with the use of computational systems in diagnosis being one of the most promising areas in the future.

Each of these methods has different clinical application, advantages and disadvantages, with one complementing the other. Future research will focus on new developments and practices, ideally in combination with artificial intelligence and incorporating new protocols.

Εισαγωγή

Κάθε χρόνο, πάνω από μισό εκατομμύριο γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως (Brayetal., 2018). Για τη μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, έχει εισαχθεί σε πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο ο προσυμπτωματικός έλεγχος με μαστογραφία. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος, σε συνδυασμό με τις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οδήγησε σε μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού κατά ~30% (Pacietal, 2014), παρόλο που εξακολουθεί να είναι η υπ' αριθμόν ένα αιτία θανάτου από καρκίνο των γυναικών (Brayetal., 2018).

Οι ορισμοί του screening ποικίλλουν μεταξύ διαφορετικών πολιτισμών και χρονικών περιόδων αλλά γενικεύοντας, όλοι περιλαμβάνουν την ταυτοποίηση της νόσου ή της πρόδρομης παθολογίας μεταξύ πιθανώς υγιών ατόμων, δηλαδή τη διαδικασία του προσυμπτωματικού ελέγχου (Raffle&Gray, 2007). Η προσέγγιση του, δηλαδή, άπτεται της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκινικού όγκου με στόχο την αντιμετώπισή του σε πρώιμο ιάσιμο στάδιο (Bretthauer&Kalager, 2013).

Υπάρχει συνεχής αναζήτηση για βελτιωμένες μεθόδους μη επεμβατικής απεικόνισης του μαστού και της παθολογίας του (Kilburn-Toppin&Barter, 2013), ώστε να μεγιστοποιηθούν η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεθόδων, να βελτιωθεί η σχέση του κόστους ως προς το όφελος για τους ασθενείς και να κατοχυρωθεί η ασφάλεια των ασθενών. Παραδείγματα τέτοιων μεθόδων αποτελούν η τομοσύνθεση (Långetal., 2016), η μαστογραφία διπλής ενέργειας (Jochelsonetal., 2013), το αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα του μαστού (Kaplan, 2014) και η ελαστογραφία (Athanasίου etal., 2017).

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν να αναφερθούν τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα των μεθόδων απεικόνισης που σχετίζονται με την πρόληψη και τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού.

Κεφάλαιο 1

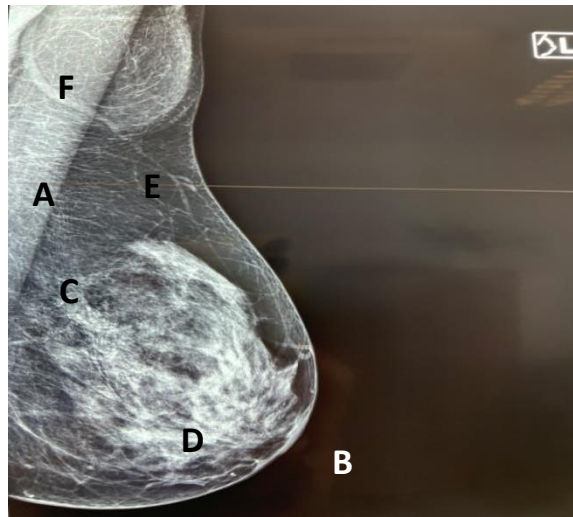
1.1 Στοιχεία ανατομίας του μαστού

Ο ανθρώπινος μαστός είναι ένας εξωκρινής αδένας που αποτελείται από δέρμα και υποδόριο ιστό, το αδενικό παρέγχυμα (πόρους και λοβούς) που αποτελεί το λειτουργικό του τμήμα και το υποστηρικτικό στρώμα που περιλαμβάνει το λιπώδη ιστό, ο οποίος παρεμβάλλεται σε ένα σύνθετο δίκτυο νεύρων, αρτηριών, φλεβών και λεμφαγγείων. Ο μαστός επικάθεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός και εκτείνεται κεφαλουραία από τη 2η έως την 6η πλευρά και 1,5 εκ από το έξω χείλος του στέρνου ως και την μέση μασχαλιαία γραμμή. Ο ανδρικός μαστός είναι μικρότερος από το γυναικείο και αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από λίπος (Jesinger, 2014).

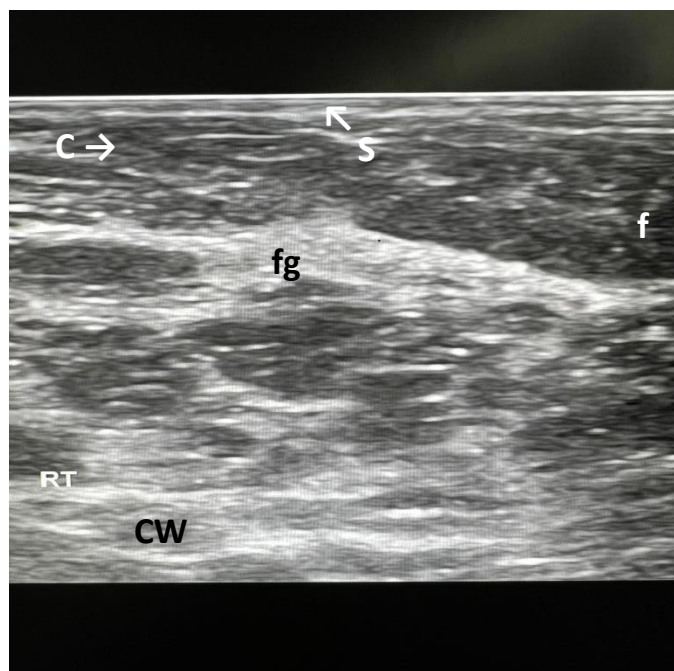
Η εγκυμοσύνη και η γαλουχία συνήθως διπλασιάζουν την ποσότητα του ενεργού αδενικού ιστού σε σχέση με τον λιπώδη ιστό του μαστού. Ο αδενικός ιστός υποχωρεί μετά τη διακοπή της γαλουχίας, με αποτέλεσμα μερικές φορές να υπάρχει διαφορά στο μέγεθος του μαστού λόγω της μονόπλευρης γαλουχίας από ένα βρέφος (Jesinger, 2014).

Κατά την απεικόνιση με μαστογραφία, τα ινώδη και αδενικά στοιχεία του μαστού παρουσιάζονται ως φωτεινές/λευκωπές – ακτισκιερές περιοχές, τα λιπώδη στοιχεία ως σκουρόχρωμες – ακτινοδιαγνωστικές περιοχές, ενώ το περιβάλλον δέρμα απεικονίζεται ως λευκωπό ομαλό λεπτό περίγραμμα. Ο μείζων θωρακικός μυς και οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες είναι ορατοί στις λοξές προβολές (DeBenedettoetal., 2016).

Στο υπερηχογράφημα μαστού, το λίπος είναι υποηχοϊκό και σκούρο γκρι, ενώ τα ινώδη και αδενικά στοιχεία είναι υπερηχοϊκά. Οι μαστοί που έχουν μεγαλύτερη ποσότητα ινοαδενικών στοιχείων είναι πιο ηχογενείς, ενώ οι μαστοί που είναι κυρίως λιπώδεις είναι διάχυτα υποηχοϊκοί (Jesinger, 2014;DeBenedettoetal., 2016).



Εικόνα 1. Μεσοπλάγια λοξή προβολή φυσιολογικού μαστού σε μαστογραφία . A: θωρακικοί μύες, B: θηλή, C: λιπώδης ιστός, D: αδενικά στοιχεία, E: αιμοφόρα αγγεία, F: λέμφος .



Εικόνα 2. Φυσιολογική υπερηχογραφική ανατομία μαστού. Ο μαστός είναι καλυμμένος από υπερηχοϊκό δέρμα και στο εσωτερικό βρίσκεται το λίπος και ποσότητα ινοαδενικών στοιχείων, όλα τοποθετημένα πάνω από το θωρακικό τοίχωμα, με ορατές νευρώσεις. Οι σύνδεσμοι Cooper είναι επίσης ορατοί καθώς συνδέονται με την περιτονία και το δέρμα .

1.2 Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος προκαλείται από αλλοιώσεις του DNA, συμπεριλαμβανομένων χρωμοσωμικών ανακατατάξεων, μεταλλάξεων και επιγενετικών αλλαγών, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων που προάγουν την ανάπτυξη (ογκογονίδια) ή την καταστολή γονιδίων που αναστέλλουν την ανάπτυξη (ογκοκατασταλτικά γονίδια).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού ποικίλλει μεταξύ των γυναικών. Η γενετική προδιάθεση, οι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα ορμονών (πρώιμη εμμηνарχή, μεταγενέστερη εμμηνόπαυση, ηλικία πρώτου τοκετού), η λήψη εξωγενών ορμονών (χρήση αντισυλληπτικών), ο τρόπος ζωής (αλκοόλ, κάπνισμα, σωματική αδράνεια), τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (μεγαλύτερο βάρος, αύξηση βάρους κατά την ενηλικίωση και υψηλότερη κατανομή λίπους στο κεντρικό σώμα), η υψηλή πυκνότητα μαστού και οι καλοήθειες αλλοιώσεις του μαστού, αποτελούν επιβαρυντικά στοιχεία ανάπτυξης κακοήθων όγκων.

Μεταλλάξεις σε γονίδια όπως το BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53 και πιθανώς το PALB2 συνεπάγονται υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, αλλά είναι σχετικά σπάνια. Η εμφάνιση μεταλλάξεων PALB2 έχει υπολογιστεί σε 0,1-1,5% στους δυτικούς πληθυσμούς. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έως και την ηλικία των 40 ετών με μετάλλαξη PALB2 είναι 8-9 φορές υψηλότερη από ό,τι στις γυναίκες χωρίς μετάλλαξη (Desreux, 2018). Η εκτίμηση κινδύνου για καρκίνο του μαστού είναι πολύπλοκη και δεν περιέχει κάποιο καθιερωμένο όριο. Οι γυναίκες αυξημένου κινδύνου είναι:

- Κίνδυνος εμφάνισης Ca $\geq$ 20–25% (BRCAPRO or other models)
- Φορέας γενετικής μετάλλαξης (BRCA) και μεταλλάξεων άλλων γονιδίων
- Οικογενειακό ιστορικό Ca μαστού
- Ακτινοβολία στο θώρακα σε ηλικία 10-30 ετών
- Φορείς συνδρόμων Li-Fraumeni syndrome, Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes και πρώτου βαθμού συγγενείς (Armstrong & Evans, 2014).

Κάθε στενός συγγενής με διάγνωση του καρκίνου του μαστού αυξάνει τον κίνδυνο μιας γυναίκας για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, ειδικά αν η διάγνωση ήταν σε ηλικία <50 ετών, με περίπου το 5% όλων των καρκίνων του μαστού να αποδίδονται σε κληρονομικές μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1, BRCA2, και TP53. Σε κάθε άτομο οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να τροποποιηθεί από άλλους παράγοντες κινδύνου. Σε γυναίκες εβραϊκής καταγωγής Ασκενάζι ένα οικογενειακό ιστορικό του καρκίνου του μαστού ενέχει υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες μη εβραϊκής καταγωγής λόγω του υψηλού επιπολασμού και διείσδυσης των μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2 (2,5%). Είναι επίσης σαφές ότι γυναίκες που έλαβαν ακτινοθεραπεία σε νεαρή ηλικία ως θεραπεία για το λέμφωμα Hodgkin έχουν υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, η οποία 20-40 χρόνια μετά τη θεραπεία είναι σχεδόν τόσο υψηλή όσο αυτή των φορέων BRCA1/2 (Armstrong&Evans, 2014).

Μεταλλάξεις σε αλληλόμορφα όπως το CHEK2 και το ATM θεωρούνται ενδιάμεσου κινδύνου. Στο γενικό πληθυσμό η μετάλλαξη 1100delC στο CHEK2 προσδίδει ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά σε περιπτώσεις οικογενούς εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ο κίνδυνος κυμαίνεται από 35 έως 55% για γυναίκες με συγγένεια πρώτου βαθμού (Desreux, 2018).

Στην κατηγορία του ενδιάμεσου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού περιλαμβάνονται γυναίκες με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού αλλά χωρίς μετάλλαξη BRCA, γυναίκες με μετάλλαξη στο γονίδιο CHEK2, γυναίκες με πυκνούς μαστούς και γυναίκες με ιστορικό λοβιακού καρκινώματος *in situ* ή άτυπης υπερπλασίας (Iqbal&Narod, 2012).

Τέλος, μεγάλης κλίμακας μελέτες σε όλο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει σχεδόν εκατό κοινούς μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) χαμηλού κινδύνου, που εξηγούν ένα άλλο σημαντικό μέρος του γενετικού κινδύνου (Desreux, 2018).

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια ετερογενή οντότητα με εξαιρετικά μεταβλητή κλινική συμπεριφορά, που αποτελείται από διακριτούς υπότυπους, με χαρακτηριστικό γονιδιακό προφίλ, κυτταρική μορφολογία και έκφραση δεικτών. Με βάση την κυτταρική προέλευση, διαχωρίζεται σε καρκινώματα, κακοήθεις όγκοι επιθηλιακής προέλευσης και σε σαρκώματα (<1% του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού) που αναφέρονται σε κακοήθεις όγκους μεσεγχυματικής προέλευσης. Το 70% έως 80% των κακοηθειών του μαστού αναφέρονται στο πορογενές διηθητικό καρκίνωμα, με έντονη ετερογένεια ως προς τη μορφολογία του όγκου, τη μοριακή βιολογία και την πρόγνωση (Provenzano *et al.*, 2018).

Τα βασικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τη βλάβη εξακολουθούν να είναι ο ιστολογικός υπότυπος, το μέγεθος και η σταδιοποίηση, που καθορίζουν το βαθμό διαφοροποίησης και το ρυθμό ανάπτυξης. Ωστόσο, με βάση το πρότυπο έκφρασης ορισμένων γονιδίων, οι όγκοι έχουν διακριτές συμπεριφορές και ανταπόκριση στη θεραπεία και διαφέρουν σημαντικά στην πρόγνωση. Με βάση αυτά τα στοιχεία, διακρίνονται πέντε μοριακοί υπότυποι, οι οποίοι περιλαμβάνουν τον Luminal (ER+, PR±, HER2±, Ki67 υψηλό ή χαμηλό), τον HER2 (ER-, PR-, HER2+), τον τριπλά αρνητικό (ER-, PR-, HER2-) και τον βασικό (ER+, PR±, HER2-, Ki67 χαμηλό). Απώτερος στόχος της σύγχρονης διαχείρισης των ογκολογικών ασθενών είναι η παροχή εξατομικευμένης ιατρικής φροντίδας, με ακριβέστερη πρόγνωση που συσχετίζεται με τη βιολογία του όγκου και την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας για το εκάστοτε υποκείμενο μοριακό προφίλ (Provenzanoetal., 2018; Fengetal., 2018).

1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως με 2,26 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το έτος 2020. Τα δεδομένα GLOBOCAN του 2018 δείχνουν ότι η ειδική ως προς την ηλικία επίπτωση (ASIR) του καρκίνου του μαστού συνδέεται ισχυρά και θετικά με τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI) (Sharma, 2021). Σύμφωνα με στοιχεία του 2020, ο δείκτης ASIR ήταν υψηλότερος στις χώρες πολύ υψηλού HDI (75,6 ανά 100.000) ενώ ήταν κατά 200% χαμηλότερος σε χώρες μεσαίου και χαμηλού HDI (27,8 ανά 100.000 και 36,1 ανά 100.000 αντίστοιχα) (Ferlayetal., 2020).

Εκτός από τον πιο συχνό καρκίνο στις γυναίκες, ο καρκίνος του μαστού είναι επίσης και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως και ευθύνεται για 684.996 θανάτους με προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία ποσοστό 13,6/100.000. Αν και τα ποσοστά επίπτωσης ήταν τα υψηλότερα στις ανεπτυγμένες περιοχές, οι χώρες της Ασίας και της Αφρικής μοιράστηκαν το 63% των συνολικών θανάτων το 2020 (Ferlayetal., 2020). Οι περισσότερες γυναίκες που αναπτύσσουν καρκίνο του μαστού σε μια χώρα υψηλού εισοδήματος θα επιβιώσουν και αντίθετα, σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα θα αποβιώσουν (Ginsburgetal., 2017).

Το 2020, η αναλογία θνησιμότητας προς επίπτωση (MIR) ως αντιπροσωπευτικός δείκτης των ποσοστών πενταετούς επιβίωσης ήταν 0,30 παγκοσμίως (Ferlayetal., 2020). Σε περιοχές με ανεπτυγμένη υγειονομική περίθαλψη (Χονγκ-Κονγκ, Σιγκαπούρη, Τουρκία) η 5ετής επιβίωση ήταν 89,6% για τον εντοπισμένο καρκίνο και 75,4% για τον μεταστατικό. Σε

λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες (Ινδία, Φιλιππίνες, Σαουδική Αραβία, Ταϊλάνδη) τα ποσοστά επιβίωσης ήταν 76,3% και 47,4% αντίστοιχα (Sankaranarayananetal., 2010).

Η συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού έχουν αυξηθεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Μεταξύ 1990 και 2016 η συχνότητα εμφάνισης υπερδιπλασιάστηκε σε 60/102 χώρες (π.χ. Αφγανιστάν, Φιλιππίνες, Βραζιλία, Αργεντινή), ενώ οι θάνατοι διπλασιάστηκαν σε 43/102 χώρες (π.χ. Παραγουάη, Λιβύη, Σαουδική Αραβία) (Sharma, 2019). Οι τρέχουσες προβλέψεις δείχνουν ότι μέχρι το 2030 ο παγκόσμιος αριθμός των νέων περιπτώσεων θα φθάνει τα 2,7 εκατομμύρια ετησίως, ενώ ο αριθμός των θανάτων σε 0,87 εκατομμύρια (Ferlayetal., 2020).

1.4 Πρόληψη

Ο καρκίνος του μαστού τείνει να εμφανίζει οικογενή κατανομή, με διπλάσια συχνότητα εμφάνισης στους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι μελέτες διδύμων και οικογενειών δείχνουν ότι ο παρατηρούμενος οικογενειακός κίνδυνος είναι σε μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα ενός ευαίσθητου γενετικού υπόβαθρου, και η επίπτωσή του θα μπορούσε να περιοριστεί μετά από μελέτη του οικογενειακού ιστορικού και των εξωτερικών παραγόντων κινδύνου λόγω τρόπου ζωής (Gagnon et al., 2016; Mucci et al., 2016).

Γίνεται λοιπόν κατανοητό, ότι απαιτείται συνδυασμός πρωτογενούς πρόληψης (εξάλειψη των αιτιών που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου, όπως δίαιτα, παχυσαρκία) και δευτερογενούς (έγκαιρη διάγνωση που μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη κακοήθους όγκου) με κύριο μέσο τις μεθόδους απεικόνισης – screening, και την αυτοεξέταση σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση του μαστού από εξειδικευμένο ιατρό (Kolaket al., 2017).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν κυρίως τη διαχείριση γυναικών υψηλού κινδύνου, όπως προσδιορίστηκαν παραπάνω. Το 2022 δημοσιεύτηκε η συστηματική ανασκόπηση των Renetal., η οποία χαρτογραφεί τις πιο πρόσφατες διεθνείς συστάσεις για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, το χρονικό διάστημα μεταξύ 2010-2021. Σύμφωνα λοιπόν με τα ευρήματα αυτά:

Για γυναίκες με ενδιάμεσο κίνδυνο

Η πλειονότητα των κατευθυντήριων οδηγιών προτείνει έλεγχο με μαστογραφία σε άτομα ηλικίας 40-74 ετών, με ισχυρές συστάσεις σε γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών. Ορισμένες οδηγίες δεν συνιστούν ανώτατο όριο ηλικίας για τον προσυμπτωματικό έλεγχο, άλλες προτείνουν η διακοπή να προσδιορίζεται με βάση την κατάσταση της υγείας των γυναικών όπως για παράδειγμα, διακοπή σε γυναίκες με προσδόκιμο ζωής μικρότερο από 5-7 χρόνια ενώ άλλες προτείνουν διακοπή σε ηλικία άνω των 75 ετών, εκτός εάν το προσδόκιμο ζωής είναι μεγαλύτερο από 7 χρόνια ή 10 χρόνια(Ren et al., 2022).

Η μαστογραφία προτείνεται ως η κύρια μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου σε όλες τις συμπεριλαμβανόμενες οδηγίες, με τις περισσότερες να προτείνουν ετήσιο ή διετές έλεγχο. Ωστόσο, δεν περιλαμβάνουν όλες οι οδηγίες την αυτοεξέταση μαστού αλλά ούτε τη μαγνητική τομογραφία(Renetal., 2022).

Για γυναίκες με υψηλό κίνδυνο

Οι περισσότερες κατευθυντήριες γραμμές συναινούν ότι πρέπει να γίνεται ετήσιος έλεγχος με μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία και η ηλικία έναρξης να είναι νωρίτερα από την ομάδα μέσου κινδύνου.

Σε περιπτώσεις ιστορικού in Situ πορογενούς καρκινώματος ή διηθητικού καρκίνου του μαστού προτείνεται ετήσια μαστογραφία ή και κλινική εξέταση κάθε 6-12 μήνες. Για γυναίκες με κληρονομική προδιάθεση καρκίνου του μαστού, προτείνεται η ετήσια μαστογραφία ή μαγνητική τομογραφία να αρχίζει 10 χρόνια πριν από την ηλικία διάγνωσης του νεότερου προσβεβλημένου συγγενή αλλά όχι πριν από την ηλικία των 30 ετών ή και τακτικές κλινικές επισκέψεις κάθε 6-12 μήνες. Σε ύπαρξη συγγενών πρώτου βαθμού με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA, προτείνεται η έναρξη ετήσιας μαστογραφίας ή μαγνητικής τομογραφίας σε ηλικία 25-30 ετών και σε ύπαρξη συγγενών πρώτου βαθμού με μετάλλαξη του TP53 προτείνεται η έναρξη ετήσιας μαστογραφίας ή μαγνητικής τομογραφίας σε ηλικία 20 ετών (Renetal., 2022). Για γυναίκες με μαστούς αυξημένης σύστασης ηλικίας 50-70 ετών, προτείνεται ετησίως μαστογραφία και συμπληρωματικός υπερηχοτομογραφικός έλεγχος και επί ενδείξεων μαγνητικής μαστογραφίας ανά 2-3 έτη (Mann RM, et al. European Radiology 2022).

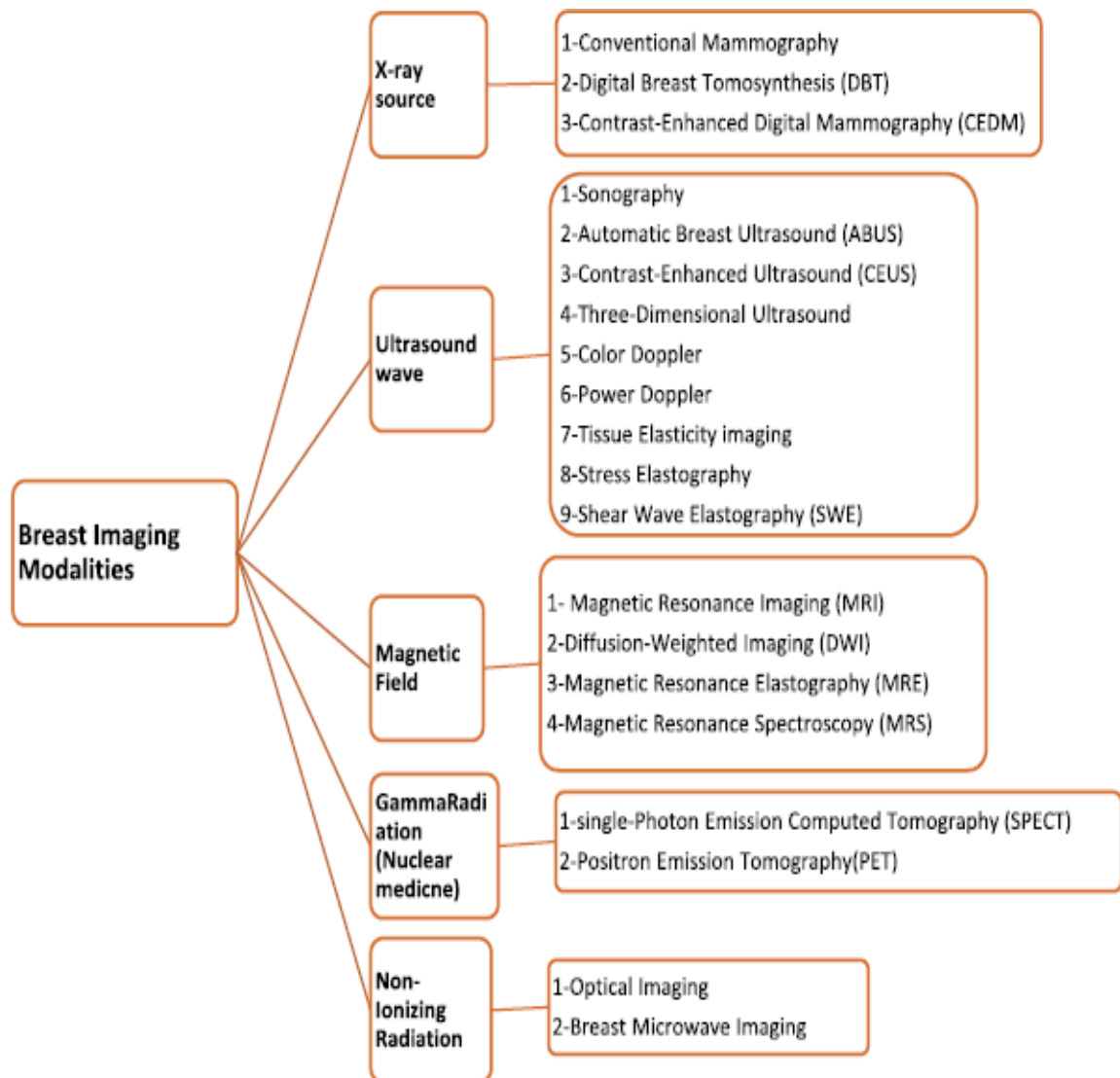
1.5 Διάγνωση

Η τρέχουσα μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου και διάγνωσης είναι η μαστογραφία, η οποία χρησιμοποιεί ακτίνες X χαμηλής ενέργειας 20–30 keV. Σύμφωνα με μελέτες, η ευαισθησία της μεθόδου ποικίλλει και κυμαίνεται από 60% έως 90%, καθώς εξαρτάται από την πυκνότητα του μαστικού αδένα. Σε ασθενείς με μαστικό αδένα αυξημένης σύστασης, η ευαισθησία μειώνεται στο 50% περίπου, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις οι αλλοιώσεις - κακοήθειες και καλοήθειες - είναι δυσδιάκριτες (Autier&Boniol,2018).

Η διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφικής απεικόνισης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ικανότητα του ιατρού και τη σωστή επιλογή των παραμέτρων. Η υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχοτομογραφίας - σε ποσοστό άνω του 95% - έγκειται στη διάκριση μιας κυστικής από μια συμπαγή βλάβη, μεγέθους μεγαλύτερου των 5χιλ. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη τους, οι Stavros et al., επιβεβαίωσαν ότι η υπερηχογραφία θα μπορούσε να βοηθήσει με ακρίβεια στη διάκριση των καλόηθων συμπαγών όζων του μαστού από τα απροσδιόριστα ή κακοήθη οζίδια και ότι αυτή η διάκριση ήταν αρκετά ακριβής ώστε να αποφευχθεί η ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση με βιοψία. Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν επτακόσιοι πενήντα συμπαγείς όζοι του μαστού με τη χρήση υπερήχου και ταξινομήθηκαν ως καλοήθειες, απροσδιόριστοι ή κακοήθειες και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της βιοψίας (Stavros et al., 1995). Η υπερηχοτομογραφία, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι επικουρική της μαστογραφίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις πυκνών μαστών, ή εύρεσης αδιευκρίνιστων αλλοιώσεων κατά τη μαστογραφία. Σύμφωνα με μια μελέτη, κατά τον έλεγχο με μαστογραφία και υπέρηχο ταυτόχρονα, η ευαισθησία για τη διάγνωση ανήλθε στο 97%, ενώ, για τη μαστογραφία μόνο η ευαισθησία ήταν 74% (Chae et al., 2013; Taori et al., 2013).

Αν και η μαγνητική τομογραφία εμφανίζει την υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση διηθητικού καρκινώματος, της τάξης του 95% (Zeeshan et al., 2018), η ειδικότητα της είναι λίγο πιο χαμηλή, στο 85% (Shahid et al., 2016). Η εικόνα παράγεται χρησιμοποιώντας τις ιδιότητες των ατόμων υδρογόνου στους ιστούς, οι οποίοι προσανατολίζονται παράλληλα ως προς το μαγνητικό πεδίο και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor) (Mortezazadeh et al., 2020). Τα μειονεκτήματα της χρήσης της μαγνητικής τομογραφίας ως τυπικής μεθόδου απεικόνισης του μαστού είναι το υψηλό κόστος και ο χρόνος εξέτασης.

Τέλος, υπάρχουν κι άλλες νεώτερες εφαρμογές στην απεικόνιση του μαστού, όπως η τομοσύνθεση, η ελαστογραφία και η φωτοακουστική απεικόνιση (Iranmakanietal., 2020).



Εικόνα 3. Οι μέθοδοι απεικόνισης του μαστού, ταξινομημένες ως προς την πηγή της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας (Iranmakanietal, 2020).

1.6 Στρατηγικές αντιμετώπισης

- *Χειρουργική επέμβαση*

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων, η επέμβαση κατά την οποία διατηρείται το μεγαλύτερο μέρος του μαστού και η ολική μαστεκτομή. Στην πρώτη περίπτωση - που ονομάζεται επίσης μερική μαστεκτομή, ογκεκτομή, ή ευρεία τοπική εκτομή – αφαιρείται το καρκινικό τμήμα και διατηρείται άθικτος ο υπόλοιπος μαστός. Στην περίπτωση της μαστεκτομής, η αφαίρεση του μαστού είναι πλήρης και συχνά συνδέεται με την άμεση αποκατάσταση του μαστού. Η αφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων γίνεται μετά από ταχεία βιοψία του φρουρού λεμφαδένα και βιοψία των μασχαλαίων λεμφαδένων για έλεγχο διηθήσεων και μεταστάσεων (Morrowetal., 2001).

- *Χημειοθεραπεία*

Η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι είτε προεγχειρητική (neoadjuvant) είτε επικουρική, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του όγκου. Η πρώτη, χρησιμοποιείται για τοπικά προχωρημένους όγκους, φλεγμονώδεις όγκους, για την μείωση των μεγάλων όγκων ώστε να ακολουθήσει η χειρουργική επέμβαση, ή για μικρούς όγκους με χειρότερους προγνωστικούς μοριακούς υπότυπους. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει ταυτόχρονη εφαρμογή σχημάτων 2-3 φαρμάκων, με την επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου να είναι μείζονος σημασίας, καθώς οι διαφορετικοί μοριακοί υπότυποι ανταποκρίνονται διαφορετικά στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Παρόλο που η χημειοθεραπεία θεωρείται αποτελεσματική, η χρήση της πολύ συχνά οδηγεί σε πολλές παρενέργειες, όπως απώλεια μαλλιών, ναυτία/έμετο, διάρροια, κόπωση, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, καταστολή του μυελού των οστών. Σε νεότερες γυναίκες, μπορεί επίσης να εμφανιστούν διαταραχές του εμμηνορροϊκού κύκλου και προβλήματα γονιμότητας (Rouzieretal., 2005).

- *Ακτινοθεραπεία*

Είναι τοπική θεραπεία, που συνήθως παρέχεται μετά από χειρουργική επέμβαση ή/και χημειοθεραπεία. Εκτελείται για να διασφαλιστεί ότι τυχόν εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα θα καταστραφούν, ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα υποτροπής. Επιπλέον, διενεργείται σε περιπτώσεις μεταστατικού ή μη εξαιρεσίμου καρκίνου. Η επιλογή του τύπου της

ακτινοθεραπείας εξαρτάται από τον τύπο χειρουργικής επέμβασης και την κλινική κατάσταση. Όσον αφορά συγκεκριμένα την ακτινοθεραπεία μαστού, διακρίνονται διάφοροι τύποι, μεταξύ των οποίων

- Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT)
- Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D-CRT)
- Διαμορφούμενης έντασης (IMRT)
- Βραχυθεραπεία(εσωτερική ακτινοβολία)

Η ακτινοθεραπεία σχετίζεται σημαντικά με τη βελτίωση των συνολικών ποσοστών επιβίωσης των ασθενών και με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής (Yang&Ho, 2013).

- ***Ενδοκρινική θεραπεία***

Χρησιμοποιείται ως προεγχειρητική ή ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με μοριακό υπότυπο Luminal A ή B και είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις υποτροπής ή μετάστασης. Δεδομένου ότι η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων – ERs, είναι ένα πολύ συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η κατάληψή τους μέσω ορμονικής θεραπείας χρησιμοποιείται συνήθως ως μία από τις πιθανές μεθόδους θεραπείας. Στοχεύει στη μείωση των επιπέδων οιστρογόνων ή στην πρόληψη της διέγερσης των καρκινικών κυττάρων του μαστού από τα οιστρογόνα. Τα φάρμακα που μπλοκάρουν τουςER περιλαμβάνουν εκλεκτικούς τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνου (SERMs) και εκλεκτικούς καταστολείς υποδοχέων οιστρογόνου (SERDs), ενώ οι θεραπείες που στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων οιστρογόνων περιλαμβάνουν αναστολείς αρωματάσης (Tremont&Cole, 2017). Ωστόσο, περίπου το 50% των περιπτώσεων αναπτύσσει ανθεκτικότητα στην ορμονική θεραπεία κατά τη διάρκεια αυτής (Drăgănescu&Carmocan, 2017).

- ***Καινοτόμες στρατηγικές***

Υπάρχουν αναδυόμενες νέες θεραπευτικές μέθοδοι στις οποίες περιλαμβάνονται η διαχείριση του κυτταρικού κύκλου, η στοχευμένη θεραπεία, η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα και η ανοσοθεραπεία. Άλλες μέθοδοι που θεωρούνται πολλά υποσχόμενες είναι η επαναχρησιμοποίηση παλαιών φαρμάκων με νέες εφαρμογές, η μετρονομική χημειοθεραπεία που αναφέρεται σε σταθερές, τακτικές και χαμηλές δόσεις χημειοθεραπείας, η χρήση νανοσωματιδίων και η στόχευση των καρκινικών βλαστοκυττάρων του μαστού (BCSCs) (Barzamanetal., 2020).

Κεφάλαιο 2

2.1 Χρήση υπερηχογραφήματος στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού

Η υπερηχογραφική απεικόνιση αν και χρησιμοποιείται σπάνια ως κύριο διαγνωστικό εργαλείο, έχει εφαρμογή ως συμπληρωματική μέθοδος απεικόνισης για την περαιτέρω ανάλυση μιας συμπαγούς βλάβης ώστε να διαφοροποιηθεί ως καλοήθης ή κακοήθης. Χρησιμοποιείται επίσης όταν υπάρχει αρνητική μαστογραφική εξέταση, αλλά ο ασθενής έχει κάποιο κλινικό σύμπτωμα ή ένα ψηλαφητό μόρφωμα (Gilbert&Pinker-Domenig, 2019).

Αξιολογεί τη μορφολογία μιας βλάβης, το προσανατολισμό, την εσωτερική δομή και τα όρια των βλαβών, με υψηλή ανάλυση σε λιπώδεις και πυκνούς μαστούς (Guoetal., 2018).

Lexicon	Malignant tumors	Benign tumors
Shape	Irregular	Oval, round
Orientation	Vertical, taller than wide, indifferent	Parallel, wider than tall
Margin	Indistinct	Circumscribed, identifiable, thin echogenic capsule
Margin contour	Irregular, angular, spiculate	Smooth, three or fewer gentle lobulations
Echogenicity	Markedly hypoechoic	Hyperechoic, isoechoic or mildly hypoechoic
Geneity	Homogeneous	Heterogeneous
Posterior features	Shadowing	Enhancement, no changes
Calcification	Microcalcification	Absent
Surrounding tissue	Architectural distortion	Compression, no alteration
Retraction phenomena	Present	Absent

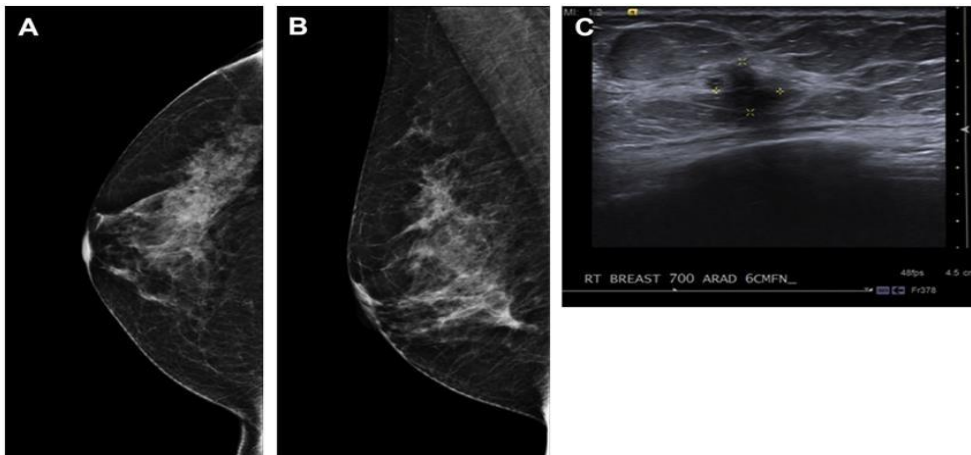
Εικόνα 4. Κριτήρια της υπερηχογραφικής αξιολόγησης του καρκίνου του μαστού (Guoetal., 2018).

Χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση πιθανής πολυεστιακότητας, που εντοπίζεται σε έως και 20% των περιπτώσεων, συχνότερα προς τη θηλή και στο ίδιο τεταρτημόριο με τον όγκο. Επίσης, είναι χρήσιμη μέθοδος για την αξιολόγηση της μασχαλιαίας χώρας όπου αναζητούνται διηθημένοι λεμφαδένες. Υπάρχει μεγάλη διακύμανση ως προς το φυσιολογικό μέγεθος των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Ως εκ τούτου, οι πιο αξιόπιστοι δείκτες της νόσου

είναι το ανώμαλο σχήμα (στρογγυλεμένο), ο παχύς φλοιός (περισσότερο από 3 mm), η απώλεια της λιπώδους πύλης, ή ο ακανόνιστος λοβωτός φλοιός. Σε διαγνωσμένη κακοήθεια, προεγχειρητικά μπορεί να προγραμματισθεί βιοψία λεμφαδένων καθοδηγούμενη από τον υπέρηχο. Χρησιμοποιείται επίσης ευρέως σε ασθενείς με ανωμαλίες που εντοπίζονται στην μαγνητική τομογραφία, ιδιαίτερα όταν τα χαρακτηριστικά δεν είναι διαγνωστικά. Τέλος, χρησιμοποιείται κατά την τοποθέτηση του συρμάτινου οδηγού πριν τη χειρουργική επέμβαση (Gilbert&Pinker-Domenig, 2019).

Αποτελεί επίσης, τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο συμπληρωματικής απεικόνισης σε γυναίκες με πυκνό μαστό. Είναι καλά ανεκτή μέθοδος, σχετικά οικονομική, ευρέως διαθέσιμη και δεν εκθέτει τους ασθενείς σε ακτινοβολία. Ο υπέρηχος ανιχνεύει περίπου 1,9-4,2 επιπλέον καρκίνους ανά 1000 γυναίκες με αρνητικές μαστογραφίες, μια μεταβλητότητα που όμως εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ιατρό (Houssami&Ciatto,2011). Κατά τη διαδικασία εντοπισμού αυτών των πρόσθετων καρκίνων, ωστόσο, δημιουργείται μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών ευρημάτων, που οδηγούν σε βιοψίες με χαμηλή θετική προγνωστική αξία. Ένα ακόμη μειονέκτημα είναι ότι στον μαστό με εκτεταμένη ινοκυστική απεικόνιση, οι μικροί όγκοι μπορούν να παραβλεφθούν ειδικά εάν πρόκειται για διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Το *in situ* πορογενές καρκίνωμα μπορεί πλέον να εντοπιστεί λόγω της βελτιωμένης ανάλυσης, με την ανάδειξη μικροαποτιτανώσεων, αλλά όταν αυτές δεν υπάρχουν είναι εξίσου δύσκολο να ανιχνευθεί (Gilbert&Pinker-Domenig, 2019; Lebron-Zapata&Jochelson, 2018). Οποσδήποτε, η ανάδειξη μικροαποτιτανώσεων υπερηχογραφικά, πρέπει να συνεκτιμάται με τα μαστογραφικά ευρήματα.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την κλινική χρησιμότητα του υπερήχου σε γυναίκες με πυκνό μαστό, ως συμπληρωματική μέθοδο απεικόνισης στη μαστογραφία, διαπιστώνοντας ότι οι καρκίνοι που ανιχνεύονται υπερηχογραφικά είναι μαστογραφικά δυσδιάκριτοι ακόμη και εκ των υστέρων. Οι Baeetal., το 2014 εξέτασαν 335 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού που διαγνώστηκαν μόνο με το υπερηχογράφημα κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο, με το 78% αυτών να μην είναι ορατοί στη μαστογραφία λόγω πυκνού μαστού και το 21% να μην είναι ανιχνεύσιμοι λόγω λαθών στην αξιολόγηση ή λόγω θέσης, η οποία επειδή δεν συμπεριλήφθηκε στο οπτικό πεδίο (Baeetal., 2014).



Εικόνα 5. (A,B) Αρνητική μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου σε ετερογενούς πυκνότητας μαστό, κρανιοουριαίας(A) και μεσοπλάγιας λοξής προβολής (B). Στην εικόνα (C) φαίνεται ο διηθητικός καρκίνος που βρέθηκε κατά το υπερηχογράφημα προσυμπτωματικού ελέγχου (Lebron-Zapata&Jochelson, 2018).

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή από τους Ohuchietal., αξιολόγησε 72.998 ασυμπτωματικές γυναίκες ηλικίας 40 έως 49 ετών, χωρίς προηγούμενη νόσο, με τυχαία κατανομή σε αναλογία 1:1 είτε στην ομάδα μαστογραφίας και υπερηχογραφήματος, είτε στην ομάδα μόνο της μαστογραφίας. Οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε προληπτικό έλεγχο δύο φορές σε 2 χρόνια. Η πρώτη ομάδα συσχετίστηκε με υψηλότερη ευαισθησία (91% έναντι 77%) αλλά χαμηλότερη ειδικότητα (87% έναντι 91%) και οι καρκινικοί όγκοι που εντοπίστηκαν στην πρώτη ομάδα ήταν συνήθως στα στάδια 0 και I (71% έναντι 52%) (Ohuchietal., 2016).

Ο Weigert επανεξέτασε την προσθήκη υπερηχογραφήματος προσυμπτωματικού ελέγχου σε γυναίκες με φυσιολογική μαστογραφία αλλά πυκνούς μαστούς, για 4 συνεχόμενα χρόνια. Στο πρώτο έτος, πραγματοποίησαν 151 βιοψίες σε 2706 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα και βρέθηκαν 11 καρκινικοί όγκοι, με θετική προγνωστική αξία 7,3%. Το τέταρτο έτος, η θετική προγνωστική αξία αυξήθηκε στο 20,1%. Αν και το ποσοστό ανίχνευσης διατηρήθηκε στο ίδιο επίπεδο, ενώ ο δείκτης θετικής προγνωστικής αξίας διπλασιάστηκε μέσα σε 4 χρόνια (Weigert, 2017).

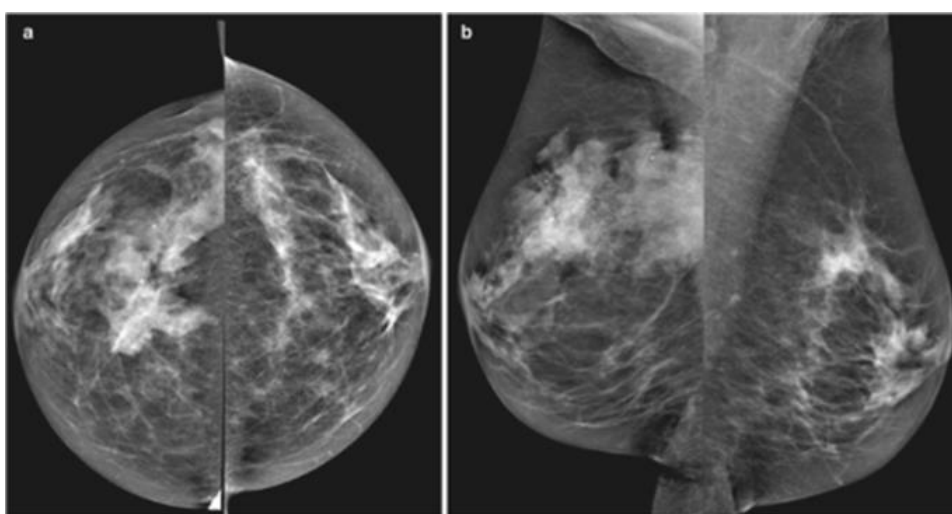
2.2 Χρήση μαστογραφίας για διάγνωση του καρκίνου του μαστού

Η μαστογραφία είναι μέθοδος εκλογής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού (Jin, 2014). Η κλασσική μαστογραφία είναι η μόνη μέθοδος που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού σε τυχαιοποιημένες μελέτες, κατά 20-40% (Greenwood et al., 2018).

Πρόκειται για μια δισδιάστατη εικόνα που προκύπτει αφού ο μαζικός αδένας πιεστεί από το σύστημα συμπίεσης, και παράγονται ακτινογραφικές εικόνες μετά από διείσδυση ακτίνων Χ χαμηλής ενέργειας (20–32 kVp) μέσω των ιστών. Στη ψηφιακή μαστογραφία, οι ακτίνες Χ φθάνουν σε έναν ψηφιακό ανιχνευτή, που μετατρέπει την απορροφούμενη ενέργεια σε ηλεκτρονικό σήμα, το οποίο λαμβάνεται, επεξεργάζεται και αποθηκεύεται στον υπολογιστή σε ψηφιακή μορφή, με τις υπόλοιπες παραμέτρους που επηρεάζουν την ποιότητα της εικόνας καθώς και τα τεχνικά χαρακτηριστικά να παραμένουν ίδια και τη δόση ακτινοβολίας να είναι συγκρίσιμη με της αναλογικής μαστογραφίας.

Κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο λαμβάνεται μια κраниοουριαία και μία μεσοπλάγια λοξή προβολή κάθε μαστού. Εάν υπάρχει υποψία για βλάβη, απαιτούνται και άλλες απεικονιστικές προβολές (Gilbert & Pinker-Domenig, 2019).

Η μαστογραφία μπορεί να αναδείξει μορφολογικά ύποπτα ευρήματα όπως μάζες, ασυμμετρίες, μικροαποστιτανώσεις ή περιοχές αρχιτεκτονικής διαταραχής.

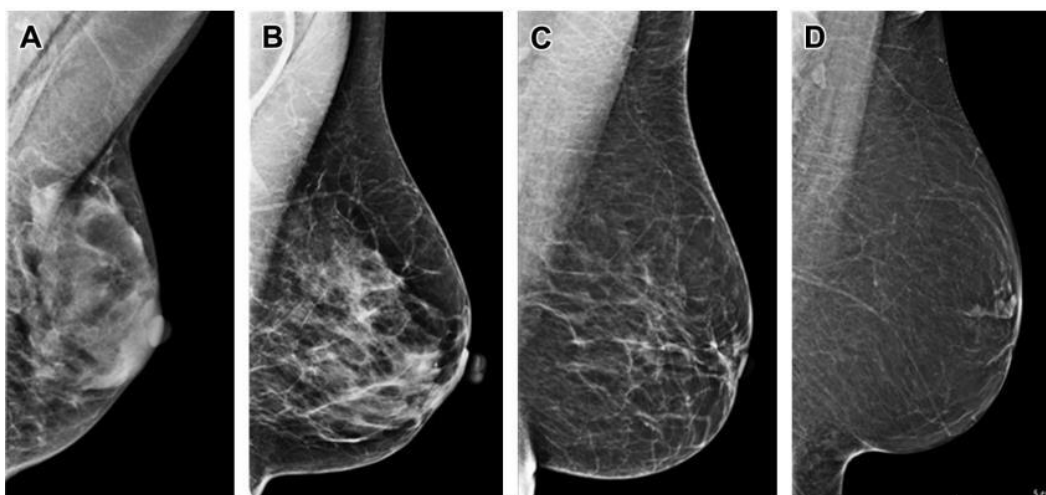


Εικόνα 6. Μαστογραφία πορογενούς καρκινώματος σε γυναίκα 72 ετών, κраниοουριαίας προβολής (a) και μεσοπλάγιας λοξής προβολής (b) (Iranmakani et al., 2020).

Το κύριο όφελος του μαστογραφικού ελέγχου είναι η μείωση του θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού, από 15-25% σε τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις. Ένα ακόμη πλεονέκτημα του μαστογραφικού ελέγχου είναι ότι οι καρκινικοί όγκοι που ανιχνεύονται κατά τον προληπτικό έλεγχο είναι μικρότεροι σε μέγεθος και πιθανά λιγότερο προχωρημένοι από αυτούς που ανιχνεύονται κλινικά και είναι πιο πιθανό να αφαιρεθούν με ογκεκτομή και να απαιτείται λιγότερη επικουρική θεραπεία.

Ωστόσο, με βάση τις τυχαιοποιημένες μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου μαστογραφίας, αυτό δεν συμβαίνει πάντα. Ο προληπτικός έλεγχος συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των μαστεκτομών κατά περίπου 20%, καθώς η μαστογραφία αύξησε τόσο τον αριθμό των γυναικών που διαγνώστηκαν με διηθητικό καρκίνο του μαστού όσο και τον αριθμό αυτών που βρέθηκαν να έχουν πολυεστιακή νόσο, και επομένως η έγκαιρη ανίχνευση δεν σημαίνει απαραίτητα λιγότερο επιθετική θεραπεία. Σε ότι αφορά το όφελος της λιγότερο επιθετικής επικουρικής θεραπείας, σε ομάδες προσυμπτωματικού και μη προσυμπτωματικού ελέγχου στη Νορβηγία, ο προσυμπτωματικός έλεγχος οδήγησε στη διάγνωση 58% περισσότερων καρκινικών όγκων σταδίου I (in situ) και 22% σταδίου II (λεμφαδενική προσβολή) και καμία μείωση στην ανίχνευση προχωρημένου σταδίου της νόσου (στάδια III και IV). Δεδομένου ότι όλοι αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση (είτε μαστεκτομή είτε ογκεκτομή με ακτινοβολία) και στους περισσότερους ασθενείς σταδίου II προτείνεται να λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία, ο προληπτικός έλεγχος οδήγησε κατά 58% περισσότερες γυναίκες να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση μαστού και κατά 22% περισσότερες γυναίκες να υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία (Løbergetal., 2015).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μαστογραφία δεν είναι επαρκής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Jin, 2014), καθώς και σε γυναίκες με πυκνό μαστό (Mortezazadehetal., 2020). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του BreastCancerSurveillanceConsortium (BCSC), η ευαισθησία της μαστογραφίας είναι περίπου 57% σε γυναίκες με πυκνό μαστό, ενώ σε γυναίκες με λιπώδη μαστό αυξάνεται έως και 93% (Friedewald, 2018).



Εικόνα 7. Μαστογραφία: τέσσερις κατηγορίες πυκνότητας του μαστού: (Α) εξαιρετικά πυκνός μαστός, (Β) ετερογενής πυκνότητα, (C) διάσπαρτα ινοαδενικά στοιχεία και (D) σχεδόν εξ ολοκλήρου λιπώδους σύστασης μαστός (American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) Fifth Edition, 2013).

Η μαστογραφία εμφανίζει περιορισμό και λόγω της δισδιάστατης απεικόνισης του μαστού που μπορεί να δημιουργήσει επιπροβολές ινοαδενικών στοιχείων με αποτέλεσμα ανάδειξη «ύποπτων» περιοχών που μπορεί να προκαλούν περαιτέρω περιττές βιοψίες (Greenwoodetal., 2018).

Επιπλέον, ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα είναι η δόσης ακτινοβολίας σε έναν ιστό υψηλής ευαισθησίας όπως ο μαστός, καθώς σύμφωνα με μελέτες μια πλήρης μαστογραφία επάγει δόση περίπου 1-3 mGy στον ίδιο το μαζικό αδένα. Μια πρόσφατη μελέτη εκτίμησε ότι η ακτινοβολία από τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο 100.000 γυναικών ηλικίας 40 -74 ετών προκάλεσε 125 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 16 περιπτώσεις θανάτων από καρκίνο του μαστού. Βεβαίως, το πιθανό όφελος θνησιμότητας από την πρόιμη ανίχνευση του καρκίνου του μαστού μέσω του ετήσιου προληπτικού ελέγχου που ξεκινά από την ηλικία των 40 αντισταθμίζει κατά πολύ (60 φορές) τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο που προκαλείται από την ακτινοβολία μαστογραφίας (Migliorettietal., 2016).

2.3 Χρήση μαγνητικής τομογραφίας για διάγνωση του καρκίνου του μαστού

Στη μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας, η εικόνα παράγεται χρησιμοποιώντας τις ιδιότητες των ατόμων υδρογόνου στους ιστούς, οι οποίοι προσανατολίζονται παράλληλα ως προς το μαγνητικό πεδίο και εκτελούν μεταπλωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Είναι μια κατάλληλη μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ασθενών με υψηλό κίνδυνο (20-25%) (Mortezazadehetal., 2020), ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι ανιχνεύει 14,7 νέες περιπτώσεις καρκίνου ανά 1000 άτομα όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική μέθοδος σε άτομα που έχουν ήδη υποβληθεί σε μαστογραφία και υπέρηχο (Drukteinisetal., 2013).

Τα κύρια πλεονέκτηματα της μαγνητικής μαστογραφίας σε σύγκριση με τη μαστογραφία και τον υπέρηχο είναι η υψηλότερη διακριτική ικανότητα και ανάλυση των ιστών, η καλύτερη ανάδειξη της θηλής, του δέρματος και των μασχαλιαίων χωρών, καθώς και η ακριβέστερη αξιολόγηση του μεγέθους μιας βλάβης αλλά και της τυχόν πολυεστιακής ή πολυκεντρικής εντόπισής της.

Στη μελέτη των Schelfoutetal., η μαγνητική τομογραφία ανίχνευσε το 96% της πολυεστιακών/πολυκεντρικών περιπτώσεων, ενώ η μαστογραφία και το υπερηχογράφημα απεικόνισαν μόνο το 28,6% και το 26,5% αντίστοιχα (Schelfoutetal.,2004). Λαμβάνοντας υπόψη τους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του μαστού, το λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα (υπεύθυνο για το 5% - 15% όλων των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου του μαστού) είναι γνωστό ότι έχει υψηλότερη συχνότητα πολυεστιακής, πολυκεντρικής και ετερόπλευρης νόσου σε σύγκριση με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Συνεπώς, η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα σημαντική στην προεγχειρητική διερεύνηση του λοβιακού διηθητικού καρκινώματος (Mannetal., 2008). Σε μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη, οι Menezesetal., βρήκαν επίσης υψηλή συχνότητα πολυεστιακής, πολυκεντρικής και ετερόπλευρης νόσου σε ασθενείς με μικτούς όγκους, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι η μαγνητική τομογραφία θα ήταν πολύτιμη για ασθενείς με μικτούς όγκους του μαστού (Menezesetal.,2013). Η μαγνητική τομογραφία έχει επίσης δείξει υψηλότερη ακρίβεια στον προσδιορισμό του μεγέθους του όγκου (που σχετίζεται με το πραγματικό μέγεθος του ιστολογικού παρασκευάσματος) από το υπερηχογράφημα ή τη μαστογραφία. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες τονίζουν ότι η μαγνητική τομογραφία τείνει να υπερεκτιμά το μέγεθος της

βλάβης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και πορογενές insitu καρκίνωμα (Kimetal., 2011).

Σε μια μελέτη που συγκρίνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της μαστογραφίας, του υπερήχου, της μαγνητικής τομογραφία και της κλινικής εξέτασης του μαστού σε 278 γυναίκες με μετάλλαξη BRCA1 ή BRCA2, βρέθηκε ότι η ευαισθησία ήταν 94% για την μαγνητική τομογραφία, 59% για την μαστογραφία, 65% για τον υπέρηχο και 50% για την κλινική εξέταση του μαστού. Η θετική προγνωστική αξία ήταν 63% για μαγνητική τομογραφία, 77% για μαστογραφία, 65% για υπερηχογράφημα και 82% για κλινική εξέταση. Η μεγαλύτερη ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας επιβεβαιώθηκε περαιτέρω από μια μελέτη 2157 γυναικών, με κληρονομική προδιάθεση (Saadatmandetal., 2015).

Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω μετάλλαξης, έχει επίσης αποδειχθεί ότι ανιχνεύει μικρότερους όγκους, που θεωρητικά συνδέονται με καλύτερα αποτελέσματα. Μια μελέτη από τους Warneretal., αξιολόγησε 1275 ασθενείς με μετάλλαξη καταλήγοντας ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία ήταν πολύ πιο πιθανό διαγνωστούν με όγκους πρώιμου σταδίου, σε σχέση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο με μαγνητική τομογραφία (Warneretal., 2011).



Εικόνα 8.Κρανιοουριαία (Α) και μεσοπλάγια λοξή προβολή (Β) αρνητικής μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου και απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας προσυμπτωματικού ελέγχου που ανιχνεύει διηθητικό καρκίνωμα στον αριστερό μαστό (βέλος) (C) (Lebron-Zapata&Jochelson, 2018).

Μια σημαντική πρόκληση της μαγνητικής τομογραφίας για την απεικόνιση του μαστού μαζί με το υψηλό κόστος και τον απαιτούμενο χρόνο της σάρωσης είναι οι δυσκολίες των ασθενών να διατηρήσουν τη σωστή στάση του σώματος. Σε μια μελέτη, συγκρίθηκαν τα σχόλια των ασθενών για την μαγνητική τομογραφία, σε σχέση με άλλες μεθόδους απεικόνισης, όπως η ψηφιακή μαστογραφία ενισχυμένης αντίθεσης, με το 71% να προτιμάει τη δεύτερη. (Phillipsetal., 2017). Ο προληπτικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία έχει υψηλό κόστος, αλλά είναι οικονομικά αποδοτική σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA, καθώς τα οφέλη της έγκαιρης ανίχνευσης σε αυτόν τον πληθυσμό σχετίζονται με το κόστος της μετέπειτα θεραπείας. Βέβαια, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου με μαγνητική τομογραφία εξαρτάται επίσης και από τις περεταίρω εξετάσεις που ενδεχομένως να χρειαστούν όπως η λήψη βιοψίας καθοδηγούμενη με μαγνητική τομογραφία.

Το γαδολίνιο, που χρησιμοποιείται στην εξέταση, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, καθώς συσσωρεύεται στον οργανισμό, με τις κλινικές επιπτώσεις αυτών των εναποθέσεων να μην είναι ακόμη καλά μελετημένες. Επιπλέον, η χρήση του αυξάνει το κόστος της εξέτασης. Τέλος, ένας σημαντικός αριθμός καρκινικών όγκων, περίπου 42,5%, από προηγούμενες μαγνητικές τομογραφίες διαγιγνώσκονται αναδρομικά. Αυτά τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται είτε σε μη ανίχνευση του όγκου για τεχνικούς λόγους, είτε σε εσφαλμένη ερμηνεία (ο όγκος θεωρήθηκε καλοήθης ενώ στην πραγματικότητα ήταν κακοήθης) (AlonsoRocaetal., 2020).

Κεφάλαιο 3

3.1 Νεότερες εξελίξεις στη χρήση υπερηχογραφήματος για διάγνωση του καρκίνου του μαστού

3.1.1 Αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού (ABUS)

Το αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού αντιπροσωπεύει μια νέα τεχνική απεικόνισης που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 2012 ως συμπληρωματικό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για γυναίκες με αυξημένης σύστασης μαστούς. Η έγκριση κατέστη δυνατή μετά αναδρομική μελέτη 164 περιπτώσεων, 133 μη καρκινικών και 31 καρκινικών, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της βιοψίας. Συνολικά 17 ακτινολόγοι ερμήνευσαν πρώτα μόνο τις μαστογραφίες και στη συνέχεια ερμήνευσαν τη συνδυασμένη μαστογραφία και ABUS. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το ABUS θα μπορούσε να ανιχνεύσει τον καρκίνο του μαστού με μια στατιστικώς μη σημαντική μείωση της ειδικότητας σε σύγκριση με τη μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου μόνο (76,2% έναντι 78,1% $p = 0,48$) (Burkett&Hanemann, 2016). Το ABUS είναι μια τεχνική που αναπτύχθηκε για να τυποποιήσει το υπερηχογράφημα μαστού και να εξαλείψει ορισμένους περιορισμούς των κλασσικών υπερήχων, όπως να περιορίσει στο ελάχιστο την παρέμβαση του ακτινοδιαγνώστη κατά τη λήψη των εικόνων και να μειώσει τον χρόνο που απαιτείται για την εξέταση(Zanoteletal., 2018).

Καθώς οι μαστοί είναι κινητά όργανα με διαφορετικά μεγέθη, σχήματα και πυκνότητα, βάση στήριξης του μαστού δεν έχει σχεδιαστεί για να ταιριάζει σε όλους τους μαστούς. Προκειμένου να καλυφθεί ολόκληρος ο μαστός και να μην χαθούν οι περιφερειακές περιοχές, οι τεχνολόγοι – χειριστές επιλέγουν την καταλληλότερη ρύθμιση για κάθε ασθενή ανάλογα με το μέγεθος του μαστού (A–D cups) και λαμβάνονται τρεις έως πέντε εικόνες κάθε μαστού. Μια τυπική εξέταση αποτελείται από τρεις αυτοματοποιημένες σαρώσεις κάθε μαστού στην πρόσθια-οπίσθια, έσω και πλάγια όψη. Στην περίπτωση των μεγάλων μαστών, απαιτούνται πρόσθετες εικόνες των άνω και κάτω τμημάτων των μαστών (Rellaetal., 2018).

Οι Hellgrenetal. σύγκριναν την ευαισθησία και την ειδικότητα του ABUS και του κλασσικού υπερήχου (HHUS) για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρειάζονται επανεκτίμηση μετά από μαστογραφία. Σε 113 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαστογραφία και αναφέρθηκε ένα ύποπτο εύρημα, ακολούθησε επανεκτίμηση με HHUS και

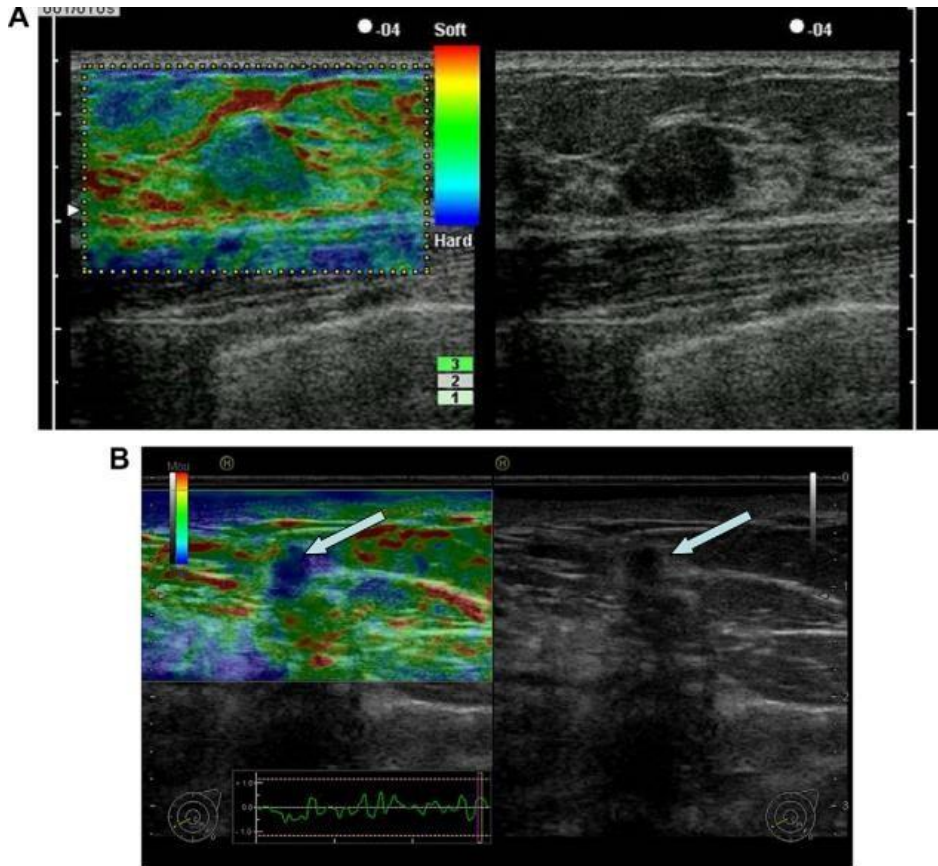
πρόσθετη εξέταση με ABUS. Στους μαστούς με υποψία κακοήθειας στη μαστογραφία, η ευαισθησία ήταν 88% τόσο για το ABUS όσο και για το HHUS και η ειδικότητα ήταν 93,5% για το HHUS και 89,2% για το ABUS. Η ευαισθησία ήταν 100% για τις δύο μεθόδους σχετικά με τους μαστούς με αρνητική μαστογραφία και η ειδικότητα ήταν 100% για το HHUS και 94,1% για το ABUS. Επομένως, το ABUS φαίνεται κατάλληλο για να αντικαταστήσει το HHUS σε γυναίκες που ανακαλούνται για ύποπτο εύρημα στη μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου. Μια σημαντική πτυχή που θα ήταν χρήσιμο να αναφερθεί είναι το γεγονός ότι το HHUS παρέχει πολύτιμες πληροφορίες και επιτρέπει την καλύτερη σάρωση της περιφερειακής περιοχής, και επιπλέον, η εμπειρία και οι γνώσεις του κλινικού ιατρού αυξάνουν την ποιότητα της διάγνωσης (Hellgrenetal., 2017).

3.1.2 Ελαστογραφία (Sonoelastography)

Η μέθοδος εισήχθη για πρώτη φορά το 1991 και χρησιμοποιείται ευρέως από το 1997. Η αρχή της μεθόδου αυτής βασίζεται στην ιδιότητα των κακοήθων όγκων να αποτελούνται από λιγότερο ελαστικό ιστό σε σχέση με τους καλοήθεις όγκους, και αφού εφαρμοστεί μικρή πίεση στον υπό διερεύνηση ιστό, μελετάται η σκληρότητα του ιστού μέσω της ταχύτητας του κύματος που ανακλάται. Τα δεδομένα μετατρέπονται σε χρωματικούς χάρτες που επιπροβάλλονται στις κλασσικές εικόνες της κλίμακας του γκρι, χαρτογραφώντας έτσι τον μαστό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μειωμένη ελαστικότητα συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για κακοήγη βλάβη, και έχει υψηλότερη ειδικότητα από το υπερηχογράφημα στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων βλαβών (Kilburn-Toppin&Barter, 2013). Επίσης μπορεί δυνητικά να συμβάλλει στη μείωση του αριθμού βιοψιών με καλοήγη αποτελέσματα. Ωστόσο, ο περιορισμός της έγκειται στην εξάρτηση των αποτελεσμάτων από τον χειριστή (Kilburn-Toppin&Barter, 2013; Yietal., 2012).

Η ελαστογραφία περιοδικών κυμάτων (SWE- shearwaveelastography), μπορεί να μειώσει σημαντικά την εξάρτηση από τον χειριστή, καθώς χρησιμοποιεί μια ηλεκτρονικά παραγόμενη ώθηση που προκαλεί παραμόρφωση των ιστών. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος είναι ανάλογη με την τετραγωνική ρίζα του μέτρου ελαστικότητας του ιστού. Η απεικόνιση της διάδοσης αυτών των κυμάτων επιτρέπει τη μέτρηση των αλλαγών στην ταχύτητα που συμβαίνουν όταν τα κύματα περνούν μέσα από ιστούς διαφορετικής ακαμψίας και έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζει εξαιρετική επαναληψιμότητα (Cosgroveetal., 2012). Η μελέτη τωνBergetal έδειξε ότι πρόκειται για μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο, με υψηλή ειδικότητα στην εκτίμηση των όγκων του μαστού, καθώς συνέβαλε στον εντοπισμό των

λίγων κακόηθων όγκων μεταξύ καλώς περιγεγραμμένων βλαβών που διαφορετικά θα αξιολογούνταν στον υπέρηχο ως χαμηλής υποψίας (Bergetal., 2012). Τέλος, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός του έγχρωμου Doppler με την ελαστογραφία μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική απόδοση στη διάκριση καλοήθων από κακοήθεις όγκους (Choetal., 2012).



Εικόνα 9.Ελαστογραφία μιας καλοήθους μάζας (A) και μιας κακοήθους μάζας(B). Οι συμβατικές εικόνες υπερήχων κλίμακας του γκρι δείχνουν παρόμοιες τις βλάβες. Στην εικόνα (A), ωστόσο, ο χρωματικός χάρτης δείχνει ότι η βλάβη είναι μαλακή, υποδεικνύοντας ότι είναι καλοήθης, με τη βιοψία να το επιβεβαιώνει δείχνοντας ινοαδένωμα και στη (B) η βλάβη είναι μπλε, υποδηλώνοντας ότι είναι κακοήθης, με τη βιοψία να επιβεβαιώνει διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (Kilburn-Toppin&Barter, 2013).

3.1.3 Υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης

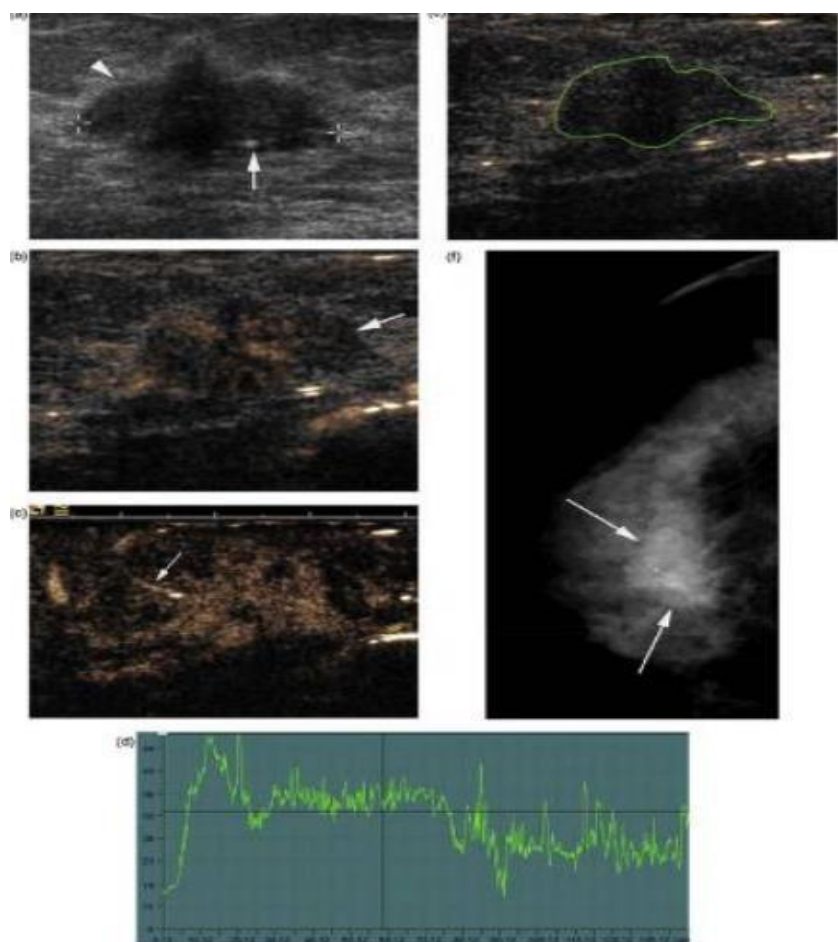
Έχει ευρεία χρήση στην παθολογία του μαστού καθώς χρησιμοποιείται για διάφορους σκοπούς, όπως η διαφορική διάγνωση καλοήθων από κακοήθεις βλάβες, η σταδιοποίηση της βλάβης και η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία. Η εξέταση περιλαμβάνει τη χορήγηση σκιαγραφικού, επομένως απαιτείται προετοιμασία του ασθενούς και εξειδικευμένο προσωπικό για τη φλεβική έγχυση. Η χορήγηση του σκιαγραφικού στη συγκεκριμένη περίπτωση γίνεται ώστε να χαρακτηριστούν οι βλάβες και να γίνει η απεικόνιση του φρουρού λεμφαδένα. Στην πρώτη περίπτωση, το σκιαγραφικό χορηγείται ενδοφλεβίως ενώ στην δεύτερη εγχέεται υποδόρια (Bocaetal., 2021).

Κατά την ενδοφλέβια έγχυση, εισάγονται μικροφουσαλίδες αερίων προκειμένου να βελτιωθεί η σκέδαση των αγγείων. Οι μικροφουσαλίδες είναι ειδικά αέρια εγκλωβισμένα σε διαφόρων τύπων περιβλήματα (συνήθως φωσφολιπιδικό), διαμέτρου 1-7 μm και πιο ηχογενή από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που περιορίζονται στους ενδαγγειακούς χώρους και δεν διαρρέουν από το τοίχωμα των αγγείων. Λόγω των διαφορών στις ακουστικές ιδιότητες μεταξύ των μικροφουσαλίδων και των γύρω στοιχείων, οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων λειτουργούν κυρίως ως μη γραμμικοί σκεδαστές, που σε συνδυασμό σε συνδυασμό με μη γραμμικές τεχνικές απεικόνισης, θα μπορούσαν να καταδείξουν την αγγειακή μορφολογία (Guoetal., 2018).

Πριν από την εξέταση με σκιαγραφικό, η βλάβη αξιολογείται τόσο με απλό υπερηχογράφημα όσο και με έγχρωμο Doppler για τον εντοπισμό του επιπέδου σάρωσης που περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη διάμετρο της βλάβης, με την πιο πλούσια αγγείωση. Είναι επίσης σημαντικό να αποφεύγονται οι μακροασβεστώσεις και οι περιοχές με ακουστική εξασθένηση. Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, η βλάβη αξιολογείται ως προς τον βαθμό πρόσληψης της ουσίας, την εσωτερική ομοιογένεια, τα όρια και την παρουσία ανωμαλιών στην αιμάτωση. Ο βαθμός πρόσληψης της ουσίας από τα αγγεία του όγκου είναι ανάλογη με το μέγεθος του όγκου και την παθολογική σοβαρότητα. Η υψηλή πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων και η διαταραγμένη αγγειακή κατανομή συσχετίζονται με κακοήθεις βλάβες του μαστού (Bocaetal., 2021).

Η μέθοδος προσφέρει ποιοτική και ποσοτική ανάλυση για τον χαρακτηρισμό των βλαβών του μαστού. Τα χαρακτηριστικά της κακοήθειας περιλαμβάνουν γρήγορη ενίσχυση στην πρώιμη φάση, κεντρομόλο πλήρωση, υψηλότερη μέγιστη ένταση και συσσώρευση

σκιαγραφικού στην όψιμη φάση, ενώ τα χαρακτηριστικά του καλοήθους ιστού περιλαμβάνουν καθυστερημένη, φυγόκεντρο πλήρωση, ομοιογενή ενίσχυση και σπάνια υπάρχει σκιαγραφικό στην όψιμη φάση) (Guoetal., 2018).



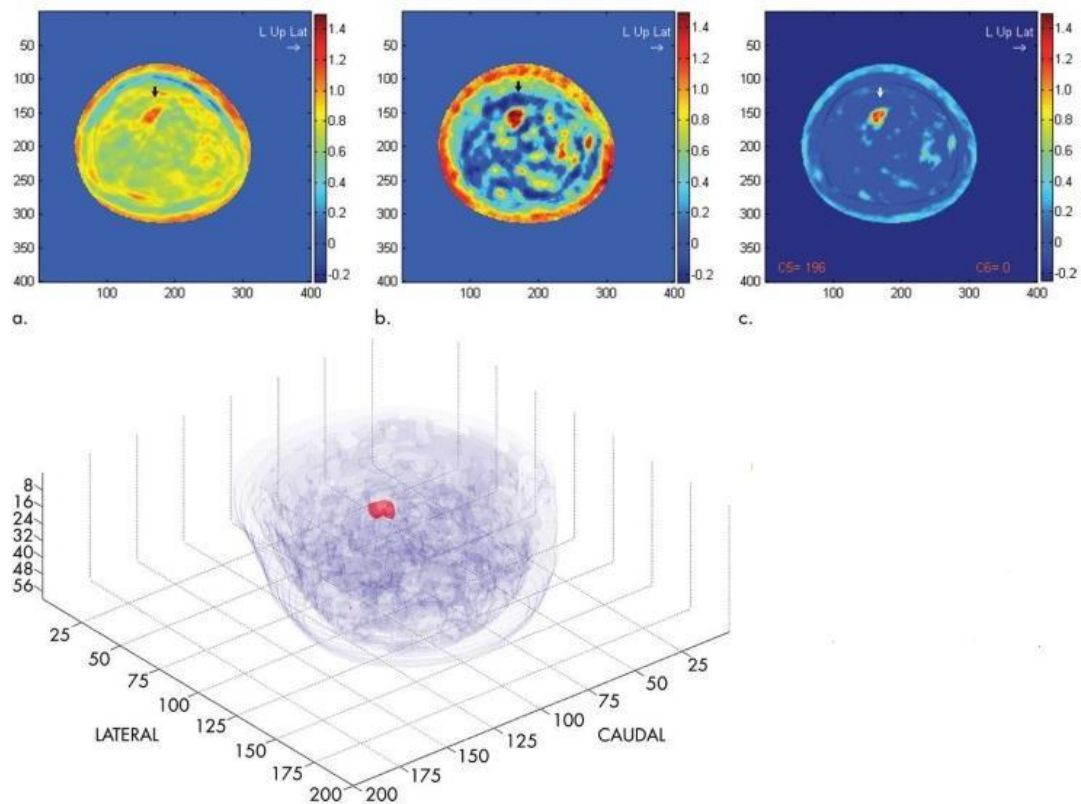
Εικόνα 10. Υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης πριν και μετά την έγχυση σκιαγραφικού. (a) Υπερηχογράφημα απεικόνισης Bmode. (b) Υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης με CoherencePulseSequencing και απεικόνισης Bmode, όπου ο όγκος ενισχύεται έντονα μετά την έγχυση. Τα αγγεία βρίσκονται στην περιφερική περιοχή της βλάβης. (c) Υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης μόνο με CoherencePulseSequencing, όπου είναι ορατή, έξω από τη βλάβη (βέλη), η αρτηρία που τροφοδοτεί τον όγκο. (d) Δυναμική καμπύλη ενίσχυσης μετά την έγχυση. Η ενίσχυση είναι γρήγορη, δηλαδή η μέγιστη ενίσχυση σε $t=10\text{sec}$, (e) Περιοχή ενδιαφέροντος στον όγκο για τη λήψη ενισχυτικών καμπυλών. (f) Μαστογραφία. Κρανιοουραία όψη δεξιού μαστού (Guoetal., 2018).

3.1.4 Τομογραφία υπερήχων (Ultrasonography)

Πρόκειται για μια πειραματική επί του παρόντος, τεχνική σάρωσης που χρησιμοποιεί το νερό ως παράγοντα σύζευξης σε συνδυασμό με κύματα υπερήχων χαμηλής συχνότητας (1–7MHz). Τα κύματα υπερήχων ταξιδεύουν μέσα στο νερό με ταχύτητα περίπου 1,5 km/sec. Ο χρόνος που απαιτείται για τη διέλευση τους από τον μαστό, εξαρτάται από τον τύπο του ιστού που συναντούν, και επομένως η παραγόμενη ταχύτητα του ηχητικού χάρτη παρέχει πληροφορίες του υποκείμενου ιστού. Η ταχύτητα των υπερηχητικών κυμάτων είναι χαμηλότερη στα ινοαδενικά στοιχεία και υψηλότερη σε στερεές μάζες καθώς και στις κακοήθειες σε σύγκριση με τις καλοήθειες βλάβες, διαφοροποιώντας έτσι τις αλλοιώσεις. Επιπλέον, τα υπερηχητικά κύματα εξασθενούν κατά τη διέλευση τους από τους μαστούς, και η εξασθένηση αυτή μπορεί να βοηθήσει στην ταξινόμηση των παρεγχυματικών στοιχείων του μαστού (Mann et al., 2020).

Αν και βρίσκεται σε πρώιμη ανάπτυξη, θεωρείται ως υποσχόμενη μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Μια πρώιμη μελέτη σε 71 βλάβες έδειξαν ότι μια σύνθετη βαθμολογία με βάση την ταχύτητα του ήχου και την εξασθένηση θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαφοροποίηση των καλοήθων από τις κακοήθειες βλάβες (Zografos et al., 2015). Καθώς η τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιεί εικόνες που δείχνουν την υποκείμενη ανατομία, αυτός ο συνδυασμός παρέχει μια τρισδιάστατη εικόνα του μαστού που μοιάζει με της μαγνητικής τομογραφία.

Άλλες μελέτες καταδεικνύουν τη δυνατότητα εκτίμησης της πυκνότητας του μαστού που μπορεί να βοηθήσουν στην εκτίμηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, μεγαλύτερες μελέτες είναι υποχρεωτικές, με ιδιαίτερη έμφαση στη διερεύνηση των ιδιαιτεροτήτων του μαστικού αδένου. Οι μελλοντικές εξελίξεις περιλαμβάνουν έναν πιθανό συνδυασμό με άλλες τεχνικές, για αύξηση της απόδοσης (Duric et al., 2013; Sak et al., 2017).



Εικόνα 11. Απεικόνιση με τομογραφία υπερήχων διηθητικού καρκίνου 8 χιλιοστών στην 11^η ώρα, στον αριστερό μαστό (βέλος). Η εικόνα που προκύπτει από τη μεταβολή της ταχύτητας του ήχου (a) και η εικόνα που προκύπτει από τη μεταβολή της εξασθένησης των κυμάτων (b) συνδυάζονται σε μια σύνθετη εικόνα (c), όπου τιμές υψηλότερες από 1 είναι ενδεικτικές κακοήθειας(κόκκινο). Στην τέταρτη εικόνα (d) φαίνεται η συνολική τρισδιάστατη απόδοση του μαστού (Mannetal., 2020).

3.2 Νεότερες εξελίξεις στη χρήση μαστογραφίας για διάγνωση του καρκίνου του μαστού

3.2.1 Ψηφιακή μαστογραφία ενισχυμένης αντίθεσης (CEDM)

Η εισαγωγή της ψηφιακής μαστογραφίας επέτρεψε τη χρήση μαστογραφίας ενισχυμένης με σκιαγραφικό, με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου με βάση το ιώδιο (Hobbsetal., 2015). Βασίζεται στο γεγονός ότι οι όγκοι παρουσιάζουν αυξημένη αγγείωση, ώστε να αποκτήσουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξή τους. Κατά συνέπεια, προάγεται ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων, του ίδιου του όγκου, τα οποία θα αυξήσουν και τη συγκέντρωση του σκιαγραφικού στον όγκο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του, δίνοντας εικόνες υψηλότερης ευκρίνειας κατά την απεικόνιση (Kornecki, 2022).

Η τεχνική της μαστογραφίας ενισχυμένης αντίθεσης ξεκινά με την ενδοφλέβια έγχυση μη ιονικού ιωδιούχου σκιαγραφικού παράγοντα με τη χρήση εγχυτή, χαμηλής οσμωτικότητας, συγκέντρωσης 300-350 mg/mL σε τυπική δόση 1,5 mL/kg και ρυθμού έγχυσης 3 mL /s. Δύο λεπτά μετά, ξεκινά η λήψη εικόνων χαμηλής και υψηλής ενέργειας κρανιοουραίων και μεσοπλάγιων λοξών προβολών, διαδικασία που συστήνεται να ολοκληρωθεί εντός 5 λεπτών. Ενώ ορισμένες δημοσιεύσεις αναφέρουν ότι η σειρά λήψης της εικόνας δεν επηρεάζει την ποιότητα της εικόνας, είναι γενικά αποδεκτό ότι εάν υπάρχει μια ύποπτη πλευρά, θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην πρώτη ή τη δεύτερη εικόνα και τουλάχιστον μία όψη του ετερόπλευρου μαστού να συμπεριληφθεί στις 3 πρώτες εικόνες. Εάν απαιτείται, μπορούν να ληφθούν επιπλέον προβολές μετά από 7 λεπτά. Ορισμένοι τύποι κακόηθων όγκων μπορεί να εμφανίσουν βέλτιστη απεικόνιση ακόμη και έως 20 λεπτά μετά την έγχυση, επομένως, μπορεί να ληφθούν πρόσθετες προβολές ακόμη και μετά την εξέταση των πρώτων εικόνων. Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, η επανέγχυση σκιαγραφικού προτείνεται να αποφεύγεται καθώς ο μέγιστος όγκος χορήγησης του σκιαγραφικού είναι τα 120-150 ml (Bhimani et al., 2017; Lobbes et al., 2013).

Η CEDM έχει υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση καρκινικών όγκων σε σχέση με τη ψηφιακή μαστογραφία (ευαισθησία, 96% έναντι 81%), και παρόμοια απόδοση με το DCE-MRI για την εκτίμηση του μεγέθους των καρκινικών όγκων του μαστού (96%) (Jochelson et al., 2013). Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 80 γυναικών με 80 πρωτοπαθείς καρκίνους του μαστού, οι Fallenberget al. βρήκαν ότι το μέσο μέγεθος της βλάβης που

μετρήθηκε με μαστογραφία και με CEDM ήταν 27,31 mm και 31,62 mm, αντίστοιχα, με τον μέσο όρο του μεγέθους του ιστολογικού παρασκευάσματος μετεγχειρητικά να είναι 32,51 mm, δείχνοντας την καλύτερη συσχέτιση της CEDM με το μέγεθος της βλάβης (συντελεστής συσχέτισης Pearson: CEDM, 0,73, μαστογραφία, 0,6, $p < 0,001$) (Fallenberg et al., 2014). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και σε μια παρόμοια μελέτη που αξιολογούσε τα μεγέθη 57 αποδεδειγμένων με βιοψία καρκινικών όγκων του μαστού που μετρήθηκαν με CEDM και στην οποία τα αποτελέσματα του CEDM ήταν επίσης πολύ κοντά με το μετεγχειρητικό μέγεθος (μέση διαφορά: 0,03 mm) (Lobb et al., 2015). Μια πιο πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι η μαγνητική τομογραφία υπερ- ή υποεκτίμησε το μέγεθος της βλάβης κατά 1,5 cm στο 32% του δείγματος, ενώ η CEDM στο 18,6% (Sumkin et al., 2019).

Χρησιμοποιείται κυρίως για διάγνωση, με την υψηλή ευαισθησία της να διατηρείται ακόμη και σε μαστούς αυξημένης σύστασης (Lobb et al., 2013), ενώ πολλαπλές μελέτες συμφωνούν επίσης στην ικανοποιητική ευαισθησία της για την σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού, ειδικά σε περιπτώσεις πυκνών μαστών (Fallenberg et al., 2017; Lee-Felker et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα, οι Lee-Felker et al., στη μελέτη τους σύγκριναν την ικανότητα ανίχνευσης κακοήθων όγκων μεταξύ του CEDM και της μαγνητικής τομογραφίας, σε γυναίκες με γνωστή κακοήθεια, επιβεβαιωμένη με ιστολογική εξέταση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η μέθοδος CEDM είχε παρόμοια αποτελέσματα με την μαγνητική τομογραφία, με την ευαισθησία να είναι αντίστοιχα (94% και 99%, $p < 0.001$), και λιγότερα ψευδώς θετικά ευρήματα. Επιπλέον, η CEDM εντόπισε το 100% των δευτερογενών όγκων έναντι του 91% της μαγνητικής τομογραφίας.. καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η CEDM έχει δυνητικά την ίδια ευαισθησία με τη μαγνητική τομογραφία (Lee-Felker et al., 2017).

Η εύκολη τεχνική της και η δυνατότητα για άμεση αξιολόγηση μειώνουν το διαγνωστικό χρόνο (Lobb et al., 2013). Ένα ακόμη πλεονέκτημά της είναι στην αξιολόγηση των ασθενών που καλούνται για επανεξέταση μετά από τη μαστογραφία, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως συμπληρωματική μέθοδος είτε αντί της διαγνωστικής μαστογραφίας (Ghaderi et al., 2019). Μελέτες αναφέρουν υψηλή ευαισθησία για το CEM στην αξιολόγηση ασθενών που ανακλήθηκαν μετά από προσυμπτωματικό έλεγχο, ιδιαίτερα σε άτομα με αυξημένης σύστασης μαστούς (Lobb et al., 2015; Lobb et al., 2013).

Μια πρόσθετη ένδειξη για CEM είναι η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Μελέτες έχουν βρει ότι η απόδοση του CEM είναι συγκρίσιμη με εκείνη του DCE-MRI στην ικανότητα προσδιορισμού του υπολειπόμενου καρκίνου του μαστού μετά τη θεραπεία

(Lobbeseetal., 2013). Οι Iottietal., κατά τη διάρκεια και μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία, που δείχνει ότι το CEM είναι εξίσου αξιόπιστο με το DCE-MRI στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και μπορεί να θεωρηθεί ως κατάλληλη εναλλακτική λύση (Iottietal., 2017).

Ως μια σχετικά νέα τεχνική, η CEDM έχει πολλαπλές πτυχές που χρειάζονται βελτίωση. Αρχικά, πρέπει να αναφερθεί ότι έχει αυξημένη δόση ακτινοβολίας κατά 20-80% συγκριτικά με την FFDM, αλλά μικρότερη από το υβριδικό μοντέλο της DBT (Jochelson & Lobbes, 2021). Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι δύσκολη λόγω έλλειψης εμπειρίας και έλλειψης περιεκτικών κατευθυντήριων γραμμών. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα ερμηνείας απεικόνισης μαστού, το BI-RADS, δεν περιλαμβάνει τη CEDM, γεγονός που καθιστά τις εικόνες δύσκολο να ερμηνεύονται και να συγκρίνονται με άλλες τεχνικές απεικόνισης μαστού. Λόγω της έλλειψης ενός τυποποιημένου συστήματος ερμηνείας, χρησιμοποιείται η ορολογία της MRI για να περιγραφούν οι βλάβες και να γίνει η τελική κατηγοριοποίηση στην έκθεση. Η συμπερίληψη περιγραφών ειδικών για το CEDM στο BI-RADS θα αύξανε σημαντικά την κλινική του χρήση. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη δημιουργία ενός δομημένου συστήματος αναφοράς για το CEDM που θα αντιμετωπίζει ευρήματα ειδικά για την τεχνική της διπλής ενέργειας και συνδυάζει ευρήματα χαμηλής και υψηλής ενέργειας (Polatetal., 2020).

Επιπλέον, οι διενέργεια CEM πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό και το προσωπικό πρέπει να είναι εκπαιδευμένο για τη χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών ιωδίου και τη διαχείριση των επιπλοκών (Lobbeseetal., 2013). Η χρήση σε ασθενείς με γνωστή νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται και για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας, απαιτείται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ δεν προτείνεται γενικά σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης (Perryetal., 2019). Ένας ακόμη περιορισμός είναι η τάση του να υπόκειται σε πλήθος τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) μοναδικά για τη μέθοδο όπως απουσία ενίσχυσης σε κύστες (Bhimanietal., 2017), ενώ σε ασθενείς με εμφυτεύματα οι εικόνες μπορεί να μην είναι οι βέλτιστες. Τέλος, όπως σε όλες τις μεθόδους απεικόνισης, μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (Perryetal., 2019).

3.2.2 Τομοσύνθεση ή 3D μαστογραφία

Πρόκειται για μια τρισδιάστατη ακτινογραφική τεχνική απεικόνισης, που αποτρέπει την αλληλοεπικάλυψη των γειτονικών δομών. Στην τομοσύνθεση η εκπεμπόμενη δέσμη ακτίνων Χ ακολουθεί μία τοξοειδή κίνηση από 15 έως 50 μοίρες, αποκτώντας εικόνες υψηλής ευκρίνειας από πολύ λεπτές τομές, πάχους 1 mm, ενώ ο μαστός παραμένει σε συμπίεση. Στη συνέχεια, οι εικόνες ανακατασκευάζονται, μετασχηματίζοντας τα ακατέργαστα δεδομένα των προβολών που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της σάρωσης σε ένα σύνολο δεδομένων κατάλληλο για ερμηνεία (Rafferty, 2007).

Η τομοσύνθεση, βελτιώνει την ανίχνευση των κακοήθων όγκων. Στη μελέτη των Friedewaldetal. η ανίχνευση των καρκινικών όγκων αυξήθηκε κατά 29% τόσο στους λιπώδεις όσο και στους πυκνούς μαστούς, βελτιώνοντας σημαντικά την ικανότητα ανίχνευσης της βλάβης, ιδιαίτερα στους πυκνούς μαστούς (Friedewaldetal., 2014). Στη συνέχεια, το 2011, εγκρίθηκε από τον FDA ως συμπληρωματική μέθοδος κατά τον προσυμπτωματικό και διαγνωστικό έλεγχο με ψηφιακή μαστογραφία. Στη διαγνωστική διαδικασία, η προσθήκη επιπλέον λήψεων αυξάνει την ευαισθησία για την ανίχνευση κακοήθειας σε σύγκριση με τη μαστογραφία μόνο (Raffertyetal., 2013). Η βελτίωση παρατηρήθηκε περισσότερο στην ανίχνευση διηθητικών καρκίνων με σχετικά καλή πρόγνωση, ενώ βελτιώθηκε και ο προσδιορισμός των πολυκεντρικών και πολυεστιακών κακοήθων όγκων (Fontaineetal., 2019).

Ένα ακόμη πλεονέκτημα είναι η ευκολότερη διάκριση των καρκινικών από τους μη καρκινικούς όγκους και ως εκ τούτου μειώνονται τα ψευδώς θετικά για κακοήθεια αποτελέσματα. Η δοκιμή OTST ανέφερε μειωμένα ποσοστά ψευδώς θετικών από 6,1 σε 5,3% σε σύγκριση με τη ψηφιακή μαστογραφία ενώ η εκτιμώμενη μείωση του ποσοστού ψευδώς θετικών στη δοκιμή STORM ήταν κατά 17% όταν χρησιμοποιήθηκε συνδυαστικά η τομοσύνθεση με την ψηφιακή μαστογραφία. Αυτά τα οφέλη επεκτείνονται και στη διαγνωστική αξιολόγηση των ευρημάτων του μαστού. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει επιπλέον μείωση της ανάγκης για επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν η τομοσύνθεση χρησιμοποιήθηκε συνδυαστικά με τη μαστογραφία, σε σχέση με τη μαστογραφία μόνη της, λόγω καλύτερου χαρακτηρισμού μάζας. Η μείωση είναι της τάξης του 5,5% και ταυτόχρονα η θετική προγνωστική αξία αυξήθηκε κατά 5%. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι η μέθοδος είναι συγκρίσιμη με τη μαγνητική τομογραφία ως προς τον προσδιορισμό του ακριβούς μεγέθους της μάζας (Dhamijaetal., 2021;Chongetal., 2019).

Ένας περιορισμός της, είναι η δόση της ακτινοβολίας των ακτίνων Χ, η οποία εκτιμάται ότι είναι υψηλότερη σε σχέση με της μαστογραφίας κατά 2 φορές, λόγω των προβολών που λαμβάνονται. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι κάτω από το όριο των 3 mGy/προβολή που έχει ορίσει ο FDA. Αυτή η διαφορά στη δόση του μαστού μειώνεται καθώς αυξάνεται η πυκνότητα του μαστού. Παρόλο που παρατηρείται αύξηση στην ανίχνευση πολύπλοκων βλαβών, τόσο καλοήθων όσο και κακοήθων, η θετική προγνωστική αξία της τομοσύνθεσης είναι χαμηλότερη από εκείνη της μαστογραφίας (10,2% έναντι 43,4%). Κάθε αντικείμενο υψηλής πυκνότητας, όπως χειρουργικά κλιπ που τοποθετούνται στο δέρμα, παράγουν artifacts καθώς τα περιθώρια τους φαίνονται κακώς καθορισμένα και διευρυμένα—θαμπά, με αποτέλεσμα να παράγονται εικόνες με αυξημένο θόρυβο. Τέλος, η τομοσύνθεση από μόνο της δεν είναι αξιόπιστη για τον χαρακτηρισμό ή την ανίχνευση μικροαποστιτανώσεων. Σε μεμονωμένες τομές, μπορεί να ανιχνευθεί μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασβεστοποιήσεων, και για την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό τους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η μαστογραφία (Dhamijaetal., 2021;Chongetal., 2019).

3.2.3 Η τεχνητή νοημοσύνη στη μαστογραφία

Ένας από τους πολλούς τομείς εφαρμογής της τεχνητής νοημοσύνης είναι η διάγνωση με τη βοήθεια υπολογιστή (computer-aideddiagnosis - CAD) στην ιατρική. Η μέθοδος CAD χρησιμοποιεί τη μηχανική μάθηση για την ανάλυση δεδομένων ιατρικής και παρέχει τα αναλυόμενα αποτελέσματα στους κλινικούς ιατρούς ως δεύτερη γνώμη στα διάφορα στάδια, όπως η ανίχνευση βλαβών, ο χαρακτηρισμός τους, η πρόβλεψη του κινδύνου της ασθένειας, η σταδιοποίηση του καρκίνου, ο σχεδιασμός θεραπείας και η αξιολόγηση της ανταπόκρισης, της υποτροπής και της πρόγνωσης. Η απόδοση των εργαλείων CAD συχνά μπορεί να φτάσει σε υψηλή ευαισθησία, αλλά με ένα σχετικά υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Υπάρχουν μεγάλες προσδοκίες ότι οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές μηχανικής μάθησης θα ξεπεράσουν ορισμένες από αυτές τις προκλήσεις και θα φέρουν σημαντική βελτίωση στην απόδοση της CAD στην ιατρική απεικόνιση. Υπάρχουν επίσης προσδοκίες ότι η CAD μπορεί να εξελιχθεί ώστε να μπορεί να αυτοματοποιήσει ορισμένες διαδικασίες, όπως τη διαλογή περιπτώσεων για κλινική φροντίδα ή να εντοπίσει αρνητικές περιπτώσεις κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για να συμβάλει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας. Η CAD εισήχθη στην προληπτική μαστογραφία πριν από δύο δεκαετίες. Οι διάφορες προοπτικές μελέτες με σκοπό να συγκριθεί η γνωμάτευση ακτινολόγων με και χωρίς CAD ή να συγκριθεί

η γνωμάτευση από έναν ακτινολόγο και CAD με τη διπλή γνωμάτευση, στη μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου, έδειξαν ποικιλομορφία αποτελεσμάτων (Chanetal., 2020).

Οι Taylor&Potts κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διπλή γνωμάτευση αύξησε το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου ανά 1000 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε έλεγχο ενώ η CAD όχι. Η διπλή γνωμάτευση επίσης, μείωσε το ποσοστό ανάκλησης, αλλά η διπλή γνωμάτευση με μικτή στρατηγική (είτε ακτινολόγος είτε CAD) είχε πολύ υψηλότερα ποσοστά ανάκλησης από την απλή γνωμάτευση με CAD. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η διπλή γνωμάτευση, ανεξάρτητα από τον άλλο ακτινολόγο ή τη μέθοδο CAD, θα αυξήσει το ποσοστό ανάκλησης των ασθενών για επανεξέταση, εκτός εάν οι πρόσθετες γνωματεύσεις εξεταστούν σωστά για να απορριφθούν πιθανές βλάβες χαμηλής υποψίας. Αν και τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική βελτίωση στο ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου για απλή γνωμάτευση με χρήση CAD, η μελέτη αποκάλυψε ότι η απόδοση των ακτινολόγων που χρησιμοποιούσαν CAD ποικίλλει σε μεγάλο εύρος. Η αλλαγή στο ποσοστό ανίχνευσης κυμαινόταν από 0 έως 19% και η αύξηση του ποσοστού ανάκλησης κυμαινόταν από 0 έως 37%. Αυτές οι παραλλαγές μπορεί να αποδοθούν σε παράγοντες όπως η εκπαίδευση των χρηστών, η εμπειρία και η εμπιστοσύνη των ακτινολόγων στη διαφοροποίηση των αληθών και ψευδών ενδείξεων CAD και η σωστή χρήση της CAD ως δεύτερο αναγνώστη από τους ακτινολόγους (Taylor&Potts, 2008).

Σε δύο άλλες προοπτικές κλινικές δοκιμές για τη σύγκριση της απλής γνωμάτευσης με CAD και της διπλής γνωμάτευσης, οι Gilbertetal., διαπίστωσαν ότι οι ευαισθησίες των δύο προσεγγίσεων ήταν συγκρίσιμες αλλά το ποσοστό ανάκλησης της πρώτης ήταν υψηλότερο (3,9% έναντι 3,4%), ενώ ο Gromet διαπίστωσε ότι η απλή ανάγνωση με CAD ήταν καλύτερη, με υψηλότερη ευαισθησία και χαμηλότερο ποσοστό ανάκλησης. Και οι δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απλή ανάγνωση με CAD μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση στη διπλή ανάγνωση (Gilbertetal., 2008; Gromet, 2008).

Αν και η χρήση της CAD εγκρίθηκε από τον FDA για δεύτερη γνωμάτευση, δεν υπάρχει παρακολούθηση του τρόπου με τον οποίο οι ακτινολόγοι χρησιμοποιούν CAD στην κλινική πράξη. Οι Lehmanetal., συνέκριναν 271 ακτινολόγους πριν και μετά την εφαρμογή της CAD. Διαπίστωσαν ότι η μέση ευαισθησία μειώθηκε κατά 2,3% και το ποσοστό ανάκλησης αυξήθηκε κατά 4,5% με τη χρήση CAD, και σημείωσαν ότι «οι καρκινικοί όγκοι παραβλέπονται πιο συχνά εάν η CAD αποτύχει να εντοπίσει μια ορατή βλάβη» και ότι «η CAD μπορεί να βελτιώσει την απόδοση της μαστογραφίας όταν παρέχεται κατάλληλη

εκπαίδευση σχετικά με τον τρόπο χρήσης της». Αυτά τα σχόλια έδειξαν ότι ορισμένοι ακτινολόγοι μπορεί να χρησιμοποιήσαν την CAD ως ταυτόχρονο αναγνώστη για να επιταχύνουν την ανάγνωση, ενώ η CAD εγκρίθηκε μόνο ως δεύτερη γνώμη (Lehmanetal., 2015). Από την άλλη πλευρά, οι ακτινολόγοι μπορεί να παραβλέπουν τα αληθινά θετικά σημάδια CAD εν μέσω του μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η αναντιστοιχία των επιπέδων απόδοσης της CAD με τις προσδοκίες και τις ανάγκες των κλινικών γιατρών θα αυξήσει τον κίνδυνο κακής χρήσης και αρνητικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, οι εξελίξεις στο πεδίο της τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να προσφέρει νέες ευκαιρίες για τη βελτίωση της απόδοσης των εργαλείων CAD και την ικανοποίηση των υψηλών προσδοκιών (Coleetal., 2014).

3.3 Νεότερες εξελίξεις στη χρήση μαγνητικής τομογραφίας για διάγνωση καρκίνου του μαστού

3.3.1 Ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού

Η ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRE) είναι μια μη ιονίζουσα, μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης, που παρέχει πληροφορίες για τις ελαστικές ιδιότητες των ιστών του μαστού, μετά από εφαρμογή εξωτερικής πίεσης. Επί του παρόντος, η τεχνική συνεχίζει να εξελίσσεται, καθώς η έρευνα γύρω από τη χρήση της στον ιστό του μαστού βρίσκεται ακόμη υπό μελέτη.

Η μέτρηση της ελαστικότητας των ιστών αξιοποιεί το γεγονός ότι οι καρκινικοί όγκοι του μαστού έχει αποδειχθεί ότι έχουν μειωμένη ελαστικότητα σε σύγκριση με τους περιβάλλοντες μη καρκινικούς ιστούς. Αναγνωρίζοντας ότι οι καρκίνοι του μαστού παρουσιάζονται ως σταθερές, δύσκαμπτες βλάβες, η βάση της MRE μαστού είναι ο συνδυασμός αυτών των παραμέτρων με την αυξημένη ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας. Οι προκαταρκτικές μελέτες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη χρήση της ως συμπληρωματικό εργαλείο για τη βελτίωση της εξειδίκευσης της μαγνητικής τομογραφίας μαστού (Pateletal., 2021).

Αντίθετα, στο πλαίσιο της ανάπτυξης ενός νέου όγκου, η σχετιζόμενη δεσμοπλασία, η σκλήρυνση του περιβάλλοντος στρώματος και η νέκρωση είναι προγνωστικοί παράγοντες

που μπορούν να προσθέσουν προγνωστικές πληροφορίες για τους ασθενείς. Στην πραγματικότητα, οι μηχανικές αυτές ιδιότητες του ιστού μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Για αυτούς τους λόγους, η διερεύνηση της MRE του μαστού έχει ισχυρή δυνητική κλινική αξία, μελετώντας αυτούς τους μικροσκοπικούς και μακροσκοπικούς παράγοντες *in vivo* με MRE.

Η ελαστογραφία μαστού με υπερήχους με παρόμοια αρχή λειτουργίας, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ειδικότητα του υπερήχου. Ωστόσο, στερείται ποσοτικών πληροφοριών σχετικά με τις ελαστικές ιδιότητες των ιστών, που η ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού, μπορεί να μετρήσει καθώς οι πληροφορίες της προέρχονται και από τις 3 χωρικές συνιστώσες του μετατοπιζόμενου ιστού με υψηλή ακρίβεια (Pateletal., 2021).

3.3.2 Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει τα επίπεδα μεταβολιτών των ιστών *in vivo*, χρησιμοποιώντας επιπλέον φασματοσκοπική μέτρηση της κατανομής ενός συγκεκριμένου μεταβολίτη εντός του όγκου ενδιαφέροντος. Η μέθοδος έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας, και αξιολογεί της ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Η χρήση πεδίου 3Tesla φαίνεται ότι βελτιώνει την αναλογία σήματος προς θόρυβο και την προσθήκη της ποσοτικής ανάλυσης των επιπέδων χολίνης οδήγησε σε ανίχνευση χολίνης και διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων βλαβών (Kilburn-Toppin&Barter, 2013).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η *in vivo* φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού έχει αποδειχθεί ότι έχει τη δυνατότητα να είναι ένα μη επεμβατικό εργαλείο, προσεγγίζοντας τη βιοχημεία των ζωντανών ιστών. Μελέτες ανέφεραν αυξημένη περιεκτικότητα σε νερό και ενώσεις που περιέχουν χολίνη σε κακοήθεις βλάβες του μαστού, οι οποίες φάνηκε ότι τις διακρίνουν από τις καλοήθεις βλάβες και ενισχύουν τη διαγνωστική εξειδίκευση της MRI. Ωστόσο, ενώσεις που περιέχουν χολίνη έχουν παρατηρηθεί και σε καλοήθεις βλάβες όπως σε φυσιολογικούς ιστούς εθελοντών. Αυτά τα ευρήματα κατέστησαν αναγκαία την ανάπτυξη μεθόδων *in vivo* ποσοτικοποίησης των ενώσεων αυτών. Πρόσφατα, αρκετές μελέτες ανέφεραν τη συγκέντρωσή τους σε κακοήθεις βλάβες του μαστού και την τιμή για τη διαφοροποίηση κακοήθων, καλοήθων και φυσιολογικών ιστών.

Η παρακολούθηση των επιπέδων χολίνης μετά από χημειοθεραπεία για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης του όγκου στη χημειοθεραπεία, έχει επίσης αναφερθεί την τελευταία δεκαετία. Ωστόσο, φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού των μαστών εξακολουθεί να μην είναι μέθοδος ρουτίνας, όπως στις παθολογίες του εγκεφάλου. Πριν την ένταξή της σε κλινικό περιβάλλον πρέπει να αντιμετωπιστούν αρκετοί τεχνικοί παράγοντες, όπως η πολυπλοκότητα της διαδικασίας, η βελτιστοποίηση των μεθόδων ανάλυσης και η άνεση του ασθενούς (Sharma&Jagannathan, 2019).

Κεφάλαιο 4

4.1 Συζήτηση- Συμπεράσματα

Εκτός από τον πιο συχνό καρκίνο στις γυναίκες, ο καρκίνος του μαστού είναι επίσης και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως με χαρακτηριστικό του την ετερογένεια και την εξαιρετικά μεταβλητή κλινική συμπεριφορά. Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και θνησιμότητας καθώς και η οικογενής κατανομή του, δημιουργούν νέες απαιτήσεις αντιμετώπισης του, με αρχική προσέγγιση το συνδυασμό πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, και με κύριο εργαλείο τις μεθόδους απεικόνισης – screening.

Η τρέχουσα τυπική μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου και διάγνωσης είναι η μαστογραφία, οποία σύμφωνα με μελέτες έχει ευαισθησία περίπου 75%, αλλά σε πυκνούς μαστούς η ευαισθησία μειώνεται στο 50% περίπου. Έτσι, σε ορισμένες περιπτώσεις, η διάκριση μεταξύ κακοήθους και καλοήθους βλάβης είναι δύσκολη. Η δεύτερη μέθοδος είναι η μαγνητική τομογραφία, με μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση καρκίνου, αλλά χαμηλή ειδικότητα και υψηλό κόστος και χρόνο σάρωσης. Η τρίτη μέθοδος είναι η υπερηχογραφική απεικόνιση, με τη διαγνωστική ισχύ της να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ικανότητα του χειριστή και τη σωστή επιλογή των παραμέτρων. Αν και η χρήση της ως κύριο διαγνωστικό εργαλείο δεν είναι συχνή, έχει ρόλο ως συμπληρωματική μέθοδο απεικόνισης, ιδιαίτερα σε γυναίκες με πυκνό μαστό.

Το αυτοματοποιημένο υπερηχογράφημα μαστού αντιπροσωπεύει ένα νέο συμπληρωματικό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για γυναίκες, με τη μελέτη των Hellgrenetal. να υποδεικνύει ότι φαίνεται κατάλληλο για να αντικαταστήσει τον κλασικό

υπέρηχο σε γυναίκες που ανακαλούνται για ύποπτο εύρημα στη μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου. Η ελαστογραφία, μια άλλη μέθοδος υπερήχων, φαίνεται αρκετά υποσχόμενη, με τον περιορισμό της να προέρχεται από την εξάρτηση των αποτελεσμάτων από τον χειριστή. Ωστόσο, η νεότερη τεχνική, η ελαστογραφία περιοδικών κυμάτων μπορεί να μειώσει σημαντικά την εξάρτηση αυτή, καθώς χρησιμοποιεί μια ηλεκτρονικά παραγόμενη ώθηση που προκαλεί παραμόρφωση των ιστών. Σε συνδυασμό με το έγχρωμο Doppler, η ελαστογραφία μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική απόδοση στη διάκριση καλοήθων από κακόηθων όγκων κατά το υπερηχογράφημα, ενώ εμφανίζει εξαιρετική επαναληψιμότητα. Τέλος, το υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης αποτελεί επίσης μία νέα, μη επεμβατική και ασφαλή τεχνική απεικόνισης, χωρίς τη χρήση ακτινοβολίας, που όμως περιλαμβάνει τη χορήγηση σκιαγραφικού, επομένως απαιτείται προετοιμασία του ασθενούς και εξειδικευμένο προσωπικό για τη φλεβική έγχυση. Η τομογραφία υπερήχων εκτός από τη διαφοροποίηση των βλαβών, συμβάλλει και στην ταξινόμηση των παρεγχυματικών στοιχείων του μαστού και θεωρείται ως υποσχόμενη μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο.

Η ανάπτυξη της ψηφιακής μαστογραφίας επέτρεψε περαιτέρω τεχνολογικές εξελίξεις, όπως η μαστογραφία ενισχυμένης με σκιαγραφικό, μια πιο ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού. Η CEDM έχει υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση καρκινικών όγκων σε σχέση με τη μαστογραφία και χρησιμοποιείται κυρίως διαγνωστικά, με την υψηλή ευαισθησία της να διατηρείται ακόμη και σε πυκνούς μαστούς, ενώ πολλαπλές μελέτες συμφωνούν στη χρησιμότητά της για την τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού, και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ως μια σχετικά νέα τεχνική, βέβαια έχει ακόμη πολλαπλές πτυχές που χρειάζονται βελτίωση, κυρίως λόγω έλλειψης εμπειρίας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και έλλειψης σαφών κατευθυντήριων γραμμών.

Η τομοσύνθεση βελτιώνει σημαντική τη διακριτική ικανότητα της ψηφιακής μαστογραφίας σε πυκνούς μαστούς και σε γυναίκες < 50 ετών, καθώς βελτίωσε την απεικόνιση εξαλείφοντας τις επιπροβολές. Συνεπώς, βελτιώνεται η μαστογραφική ανάδειξη διηθητικού καρκίνου, καθώς και ο προσδιορισμός πολυκεντρικής και πολυεστιακής νόσου. Ο κύριος περιορισμός της, έγκειται στη δόση της ακτινοβολίας των ακτίνων X, η οποία εκτιμάται ότι είναι υψηλότερη σε σχέση με της μαστογραφίας κατά 2 φορές.

Η διάγνωση με τη βοήθεια υπολογιστή (CAD) είναι ένας από τους πολλά υποσχόμενους τομείς της τεχνητής νοημοσύνης, με την απόδοση των εργαλείων της όμως να μην μπορεί

ακόμη να φτάσει σε υψηλή ευαισθησία. Αν και η χρήση της εγκρίθηκε από τον FDA για δεύτερη γνωμάτευση, δεν υπάρχει παρακολούθηση του τρόπου με τον οποίο οι ακτινολόγοι χρησιμοποιούν, δημιουργώντας ποικίλα ερωτήματα. Ωστόσο, οι εξελίξεις στο πεδίο της τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να προσφέρουν νέες ευκαιρίες για τη βελτίωση της απόδοσης και την ικανοποίηση των υψηλών προσδοκιών.

Η ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού είναι μια μη ιοντίζουσα, μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης που συνεχίζει να εξελίσσεται, ενώ έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει της υπερηχητικής ελαστογραφίας, ο οποίος όμως στερείται ποσοτικών πληροφοριών σχετικά με τις ελαστικές ιδιότητες των ιστών, που η ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού μπορεί να μετρήσει, καθώς οι πληροφορίες της προέρχονται και από τις 3 χωρικές συνιστώσες του μετατοπιζόμενου ιστού με υψηλή ακρίβεια. Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει τα επίπεδα μεταβολιτών των ιστών και έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας, και αξιολογεί την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Πριν την ένταξή της σε κλινικό περιβάλλον πρέπει να αντιμετωπιστούν αρκετοί τεχνικοί παράγοντες, όπως η πολυπλοκότητα της διαδικασίας, η βελτιστοποίηση των μεθόδων ανάλυσης και η άνεση του ασθενούς.

Συμπερασματικά, κάθε μία από αυτές τις μεθόδους έχει διαφορετικές προϋποθέσεις κλινικής εφαρμογής, με ποικιλία πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων, με τη μία να συμπληρώνει την άλλη. Η μελλοντική έρευνα όπως φαίνεται θα εστιάσει σε νέες εξελίξεις και πρακτικές, την επόμενη δεκαετία να έχει προχωρήσει πολύ από τα παραδοσιακά γνωστά σημερινά εργαλεία. Ιδανικά, η ποικιλία των νέων επιλογών απεικόνισης, σε συνδυασμό με τεχνητή νοημοσύνη θα ενισχυθεί με την ενσωμάτωση νέων πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου προς μια πιο εξατομικευμένη και ακριβέστερη ιατρική, με την προσέγγιση «μια κοινή πρακτική για όλους» των περασμένων δεκαετιών να μην είναι πλέον διαθέσιμη. Μέχρι τότε, όμως, η ταυτόχρονη «εκμετάλλευση» των δυνατοτήτων της κάθε απεικόνισης και ο σωστός συνδυασμός τους, είναι μονόδρομος για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του μαστού.

Βιβλιογραφία

AlonsoRoca, S., DelgadoLaguna, A. B., ArantzetaLexarreta, J., CajalCampo, B., &SantamaríaJareño, S. (2020). Screening in patients with increased risk of breast cancer (part

1): pros and cons of MRI screening. Cribado en pacientes con riesgo incrementado de cáncer de mama (parte 1). Pros y contras del cribado con resonancia magnética. *Radiologia*, 62(4), 252–265. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.01.007>

Armstrong, A. C., & Evans, G. D. (2014). Management of women at high risk of breast cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g2756. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2756>

Athanasίου A., Latorre-Ossa H., Criton A., Tardivon A., Gennisson J-L., Tanter M. (2017) Feasibility of imaging and treatment monitoring of breast lesions with three-dimensional shear wave elastography *Eur. J. Ultrasound* 38 (01)

Bae, M. S., Moon, W. K., Chang, J. M., Koo, H. R., Kim, W. H., Cho, N., Yi, A., Yun, B. L., Lee, S. H., Kim, M. Y., Ryu, E. B., & Seo, M. (2014). Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. *Radiology*, 270(2), 369–377. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130724>

Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>

Berg, W. A., Cosgrove, D. O., Doré, C. J., Schäfer, F. K., Svensson, W. E., Hooley, R. J., Ohlinger, R., Mendelson, E. B., Balu-Maestro, C., Locatelli, M., Tourasse, C., Cavanaugh, B. C., Juhan, V., Stavros, A. T., Tardivon, A., Gay, J., Henry, J. P., Cohen-Bacrie, C., & BE1 Investigators (2012). Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*, 262(2), 435–449. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110640>

Bhimani, C., Li, L., Liao, L., Roth, R. G., Tinney, E., & Germaine, P. (2017). Contrast-enhanced Spectral Mammography: Modality-Specific Artifacts and Other Factors Which May Interfere with Image Quality. *Academic radiology*, 24(1), 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.08.024>

Bhimani, C., Matta, D., Roth, R. G., Liao, L., Tinney, E., Brill, K., & Germaine, P. (2017). Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Academic radiology*, 24(1), 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.08.019>

Boca (Bene), I., Dudea, S. M., & Ciurea, A. I. (2021). Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis and Treatment Modulation of Breast Cancer. *Journal of Personalized Medicine*, 11(2), 81. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11020081>

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Bretthauer, M., & Kalager, M. (2013). Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *The British journal of surgery*, 100(1), 55–65. <https://doi.org/10.1002/bjs.8995>

Burkett, B. J., & Hanemann, C. W. (2016). A Review of Supplemental Screening Ultrasound for Breast Cancer: Certain Populations of Women with Dense Breast Tissue May Benefit. *Academic radiology*, 23(12), 1604–1609. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.05.017>

Chae, E. Y., Kim, H. H., Cha, J. H., Shin, H. J., & Kim, H. (2013). Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with mammography in women with dense breasts. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 32(9), 1573–1578. <https://doi.org/10.7863/ultra.32.9.1573>

Chan, H. P., Samala, R. K., & Hadjiiski, L. M. (2020). CAD and AI for breast cancer—recent development and challenges. *The British journal of radiology*, 93(1108), 20190580. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190580>

Chen, L., Chen, Y., Diao, X. H., Fang, L., Pang, Y., Cheng, A. Q., Li, W. P., & Wang, Y. (2013). Comparative study of automated breast 3-D ultrasound and handheld B-mode ultrasound for differentiation of benign and malignant breast masses. *Ultrasound in medicine & biology*, 39(10), 1735–1742. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.003>

Cho, N., Jang, M., Lyou, C. Y., Park, J. S., Choi, H. Y., & Moon, W. K. (2012). Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color doppler US—influence on radiologist accuracy. *Radiology*, 262(1), 80–90. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110886>

Chong, A., Weinstein, S. P., McDonald, E. S., & Conant, E. F. (2019). Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology*, 292(1), 1–14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019180760>

Cole, E. B., Zhang, Z., Marques, H. S., Edward Hendrick, R., Yaffe, M. J., & Pisano, E. D. (2014). Impact of computer-aided detection systems on radiologist accuracy with digital mammography. *AJR. American journal of roentgenology*, 203(4), 909–916. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10187>

Cosgrove, D. O., Berg, W. A., Doré, C. J., Skyba, D. M., Henry, J. P., Gay, J., Cohen-Bacrie, C., & BE1 Study Group (2012). Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *European radiology*, 22(5), 1023–1032. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2340-y>

De Benedetto, D., Abdulcadir, D., Giannotti, E., Nor, J., Vanz, E., & Capaccio, L. (2016). Radiological anatomy of the breast. *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*, 121(1), 20–36.

Desreux J. A. C. (2018). Breast cancer screening in young women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 230, 208–211. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.018>

Dhamija, E., Gulati, M., Deo, S. V. S., Gogia, A., & Hari, S. (2021). Digital Breast Tomosynthesis: an Overview. *Indian journal of surgical oncology*, 12(2), 315–329. <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01310-y>

Drăgănescu, M., & Carmocan, C. (2017). Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*, 112(4), 413–417. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.413>

Drukteinis, J. S., Mooney, B. P., Flowers, C. I., & Gatenby, R. A. (2013). Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. *The American journal of medicine*, 126(6), 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.025>

Duric, N., Boyd, N., Littrup, P., Sak, M., Myc, L., Li, C., West, E., Minkin, S., Martin, L., Yaffe, M., Schmidt, S., Faiz, M., Shen, J., Melnichouk, O., Li, Q., & Albrecht, T. (2013). Breast density measurements with ultrasound tomography: a comparison with film and digital mammography. *Medical physics*, 40(1), 013501. <https://doi.org/10.1118/1.4772057>

Fallenberg, E. M., Dromain, C., Diekmann, F., Engelken, F., Krohn, M., Singh, J. M., Ingold-Heppner, B., Winzer, K. J., Bick, U., & Renz, D. M. (2014). Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *European radiology*, 24(1), 256–264. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3007-7>

Fallenberg, E. M., Schmitzberger, F. F., Amer, H., Ingold-Heppner, B., Balleyguier, C., Diekmann, F., Engelken, F., Mann, R. M., Renz, D. M., Bick, U., Hamm, B., & Dromain, C. (2017). Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *European radiology*, 27(7), 2752–2764. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4650-6>

Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>

Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today>

Ferlay J., Laversanne M., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Available online: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>

Fontaine, M., Tourasse, C., Pages, E., Laurent, N., Laffargue, G., Millet, I., Molinari, N., & Taourel, P. (2019). Local Tumor Staging of Breast Cancer: Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis. *Radiology*, 291(3), 594–603. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182457>

Friedewald SM (2018) Breast Cancer Screening: The Debate that Never Ends. In: Gradishar W. (eds) *Optimizing Breast Cancer Management*. Cancer Treatment and Research, vol 173. Springer, Cham

Friedewald, S. M., Rafferty, E. A., Rose, S. L., Durand, M. A., Plecha, D. M., Greenberg, J. S., Hayes, M. K., Copit, D. S., Carlson, K. L., Cink, T. M., Barke, L. D., Greer, L. N.,

Miller, D. P., & Conant, E. F. (2014). Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*, 311(24), 2499–2507. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6095>

Gagnon, J., Lévesque, E., Clinical Advisory Committee on Breast Cancer Screening and Prevention, Borduas, F., Chiquette, J., Diorio, C., Duchesne, N., Dumais, M., Eloy, L., Foulkes, W., Gervais, N., Lalonde, L., L'Espérance, B., Meterissian, S., Provencher, L., Richard, J., Savard, C., Trop, I., Wong, N., Knoppers, B. M., ... Simard, J. (2016). Recommendations on breast cancer screening and prevention in the context of implementing risk stratification: impending changes to current policies. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 23(6), e615–e625. <https://doi.org/10.3747/co.23.2961>

Ghaderi, K. F., Phillips, J., Perry, H., Lotfi, P., & Mehta, T. S. (2019). Contrast-enhanced Mammography: Current Applications and Future Directions. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 39(7), 1907–1920. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190079>

Gilbert FJ, Pinker-Domenig K. (2019) Diagnosis and Staging of Breast Cancer: When and How to Use Mammography, Tomosynthesis, Ultrasound, Contrast-Enhanced Mammography, and Magnetic Resonance Imaging. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553859/> doi: 10.1007/978-3-030-11149-6_13

Gilbert, F. J., Astley, S. M., Gillan, M. G., Agbaje, O. F., Wallis, M. G., James, J., Boggis, C. R., Duffy, S. W., & CADET II Group (2008). Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *The New England journal of medicine*, 359(16), 1675–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803545>

Ginsburg, O., Bray, F., Coleman, M. P., Vanderpuye, V., Eniu, A., Kotha, S. R., Sarker, M., Huong, T. T., Allemani, C., Dvaladze, A., Gralow, J., Yeates, K., Taylor, C., Oomman, N., Krishnan, S., Sullivan, R., Kombe, D., Blas, M. M., Parham, G., Kassami, N., Conteh, L. (2017). The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet (London, England)*, 389(10071), 847–860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31392-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31392-7)

Greenwood HI, Dodelzon K, Katzen JT (2018) Impact of advancing technology on diagnosis and treatment of breast cancer. *Surg Clin* 98(4):703–724

Gromet M. (2008). Comparison of computer-aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms. *AJR. American journal of roentgenology*, 190(4), 854–859. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2812>

Guo, R., Lu, G., Qin, B., & Fei, B. (2018). Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound in medicine & biology*, 44(1), 37–70. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012>

Hellgren, R., Dickman, P., Leifland, K., Saracco, A., Hall, P., & Celebioglu, F. (2017). Comparison of handheld ultrasound and automated breast ultrasound in women recalled after mammography screening. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, 58(5), 515–520. <https://doi.org/10.1177/0284185116665421>

Hobbs, M. M., Taylor, D. B., Buzynski, S., & Peake, R. E. (2015). Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 59(3), 300–305. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12296>

Houssami, N., & Ciatto, S. (2011). The evolving role of new imaging methods in breast screening. *Preventive medicine*, 53(3), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.05.003>

Iotti, V., Ravaioli, S., Vacondio, R., Coriani, C., Caffarri, S., Sghedoni, R., Nitrosi, A., Ragazzi, M., Gasparini, E., Masini, C., Bisagni, G., Falco, G., Ferrari, G., Braglia, L., Del Prato, A., Malavolti, I., Ginocchi, V., & Pattacini, P. (2017). Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast cancer research : BCR*, 19(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0899>

Iqbal, J., & Narod, S. A. (2012). Choices for young women at intermediate risk of breast cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 19(3), e112–e114. <https://doi.org/10.3747/co.19.925>

Iranmakani, S., Mortezaazadeh, T., Sajadian, F., Ghaziani, M. F., Ghafari, A., Khezerloo, D., & Musa, A. E. (2020). A review of various modalities in breast imaging: technical aspects

and clinical outcomes. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(1). doi:10.1186/s43055-020-00175-5

Jesinger R. A. (2014). Breast anatomy for the interventionalist. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 17(1), 3–9. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>

Jin J. (2014). JAMA patient page. Breast cancer screening: benefits and harms. *JAMA*, 312(23), 2585. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13195>

Jochelson, M. S., Dershaw, D. D., Sung, J. S., Heerdt, A. S., Thornton, C., Moskowitz, C. S., Ferrara, J., & Morris, E. A. (2013). Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*, 266(3), 743–751. <https://doi.org/10.1148/radiol.12121084>

Jochelson, M. S., & Lobbes, M. B. I. (2021). Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology*, 299(1), 36–48. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021201948>

Kaplan S. S. (2014). Automated whole breast ultrasound. *Radiologic clinics of North America*, 52(3), 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.01.002>

Kilburn-Toppin, F., & Barter, S. J. (2013). New horizons in breast imaging. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 25(2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.10.002>

Kim, S. H., Cha, E. S., Park, C. S., Kang, B. J., Whang, I. Y., Lee, A. W., Song, B. J., & Park, J. (2011). Imaging features of invasive lobular carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma. *Japanese journal of radiology*, 29(7), 475–482. <https://doi.org/10.1007/s11604-011-0584-8>

Kolak, A., Kamińska, M., Sygit, K., Budny, A., Surdyka, D., Kukielka-Budny, B., & Burdan, F. (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 24(4), 549–553. <https://doi.org/10.26444/aaem/75943>

Kornecki A. (2022). Current Status of Contrast Enhanced Mammography: A Comprehensive Review. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*, 73(1), 141–156. <https://doi.org/10.1177/08465371211029047>

Lång, K., Andersson, I., Rosso, A., Tingberg, A., Timberg, P., & Zackrisson, S. (2016). Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *European radiology*, 26(1), 184–190. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3803-3>

Lebron-Zapata, L., & Jochelson, M. S. (2018). Overview of Breast Cancer Screening and Diagnosis. *PET clinics*, 13(3), 301–323. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.001>

Lee-Felker, S. A., Tekchandani, L., Thomas, M., Gupta, E., Andrews-Tang, D., Roth, A., Sayre, J., & Rahbar, G. (2017). Newly Diagnosed Breast Cancer: Comparison of Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging in the Evaluation of Extent of Disease. *Radiology*, 285(2), 389–400. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161592>

Lehman, C. D., Wellman, R. D., Buist, D. S., Kerlikowske, K., Tosteson, A. N., Miglioretti, D. L., & Breast Cancer Surveillance Consortium (2015). Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA internal medicine*, 175(11), 1828–1837. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5231>

Lobbes, M. B., Lalji, U. C., Nelemans, P. J., Houben, I., Smidt, M. L., Heuts, E., de Vries, B., Wildberger, J. E., & Beets-Tan, R. G. (2015). The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *Journal of Cancer*, 6(2), 144–150. <https://doi.org/10.7150/jca.10705>

Lobbes, M. B., Smidt, M. L., Houwers, J., Tjan-Heijnen, V. C., & Wildberger, J. E. (2013). Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. *Clinical radiology*, 68(9), 935–944. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.04.009>

Lobbes, M. B., Smidt, M. L., Houwers, J., Tjan-Heijnen, V. C., & Wildberger, J. E. (2013). Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. *Clinical radiology*, 68(9), 935–944. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.04.009>

Løberg, M., Lousdal, M. L., Bretthauer, M., & Kalager, M. (2015). Benefits and harms of mammography screening. *Breast cancer research : BCR*, 17(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0525-z>

Mann, R. M., Hoogeveen, Y. L., Blickman, J. G., & Boetes, C. (2008). MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular

carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast cancer research and treatment*, 107(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9528-5>

Mann, R. M., Hooley, R., Barr, R. G., & Moy, L. (2020). Novel Approaches to Screening for Breast Cancer. *Radiology*, 297(2), 266–285. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200172>

Menezes, G. L., van den Bosch, M. A., Postma, E. L., El Sharouni, M. A., Verkooijen, H. M., van Diest, P. J., & Pijnappel, R. M. (2013). Invasive ductolobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, ultrasound and magnetic resonance imaging findings correlated with proportion of the lobular component. *SpringerPlus*, 2, 621. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-621>

Miglioretti, D. L., Lange, J., van den Broek, J. J., Lee, C. I., van Ravesteijn, N. T., Ritley, D., Kerlikowske, K., Fenton, J. J., Melnikow, J., de Koning, H. J., & Hubbard, R. A. (2016). Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Annals of internal medicine*, 164(4), 205–214. <https://doi.org/10.7326/M15-1241>

Morrow, M., Waters, J., & Morris, E. (2011). MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* (London, England), 378(9805), 1804–1811. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61350-0)

Morrow, M., White, J., Moughan, J., Owen, J., Pajack, T., Sylvester, J., Wilson, J. F., & Winchester, D. (2001). Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(8), 2254–2262. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2254>

Mortezazadeh T, Gholibegloo E, RiyahiAlam N, Haghgoo S, Musa AE, Khoobi M (2020) Glucosamine conjugated gadolinium (III) oxide nanoparticles as a novel targeted contrast agent for cancer diagnosis in MRI. *J Biomed Phys Eng* 10(1):25–38. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.1018>

Mucci, L. A., Hjelmborg, J. B., Harris, J. R., Czene, K., Havelick, D. J., Scheike, T., Graff, R. E., Holst, K., Möller, S., Unger, R. H., McIntosh, C., Nuttall, E., Brandt, I., Penney, K. L., Hartman, M., Kraft, P., Parmigiani, G., Christensen, K., Koskenvuo, M., Holm, N. V., ... Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration (2016). Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*, 315(1), 68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>

Nikolova NK (2011) Microwave imaging for breast cancer. *IEEE Microw Mag* 12(7):78–94

Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y. F., Shiono, Y. N., Saito, H., Kuriyama, S., Tohno, E., Endo, T., Fukao, A., Tsuji, I., Yamaguchi, T., Ohashi, Y., Fukuda, M., Ishida, T., & J-START investigator groups (2016). Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 387(10016), 341–348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6)

Paci, E., Broeders, M., Hofvind, S., Puliti, D., Duffy, S. W., & EUROSCREEN Working Group (2014). European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(7), 1159–1163. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0320>

Patel, B. K., Samreen, N., Zhou, Y., Chen, J., Brandt, K., Ehman, R., & Pepin, K. (2021). MR Elastography of the Breast: Evolution of Technique, Case Examples, and Future Directions. *Clinical breast cancer*, 21(1), e102–e111. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.08.005>

Perry, H., Phillips, J., Dialani, V., Slanetz, P. J., Fein-Zachary, V. J., Karimova, E. J., & Mehta, T. S. (2019). Contrast-Enhanced Mammography: A Systematic Guide to Interpretation and Reporting. *AJR. American journal of roentgenology*, 212(1), 222–231. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19265>

Phillips J, Miller MM, Mehta TS, Fein-Zachary V, Nathanson A, Hori W, Monahan-Earley R, Slanetz PJ (2017) Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. *Clin Imaging* 42:193–197

Polat D. S., Evans W. P., Dogan B.E. (2020) Contrast-Enhanced Digital Mammography: Technique, Clinical Applications, and Pitfalls, *American Journal of Roentgenology*;215: 1267-1278. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22412>

Provenzano, E., Ulaner, G. A., & Chin, S. F. (2018). Molecular Classification of Breast Cancer. *PET clinics*, 13(3), 325–338. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.004>

Rafferty E. A. (2007). Digital mammography: novel applications. *Radiologic clinics of North America*, 45(5), 831–vii. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2007.06.005>

Rafferty, E. A., Park, J. M., Philpotts, L. E., Poplack, S. P., Sumkin, J. H., Halpern, E. F., & Niklason, L. T. (2013). Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*, 266(1), 104–113. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120674>

Raffle AE, Gray JAM. (2007) *Screening: Evidence and Practice*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press;

Rella, R., Belli, P., Giuliani, M., Bufi, E., Carlino, G., Rinaldi, P., & Manfredi, R. (2018). Automated Breast Ultrasonography (ABUS) in the Screening and Diagnostic Setting: Indications and Practical Use. *Academic radiology*, 25(11), 1457–1470. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.02.014>

Ren, W., Chen, M., Qiao, Y., & Zhao, F. (2022). Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 64, 85–99. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.003>

Rouzier, R., Perou, C. M., Symmans, W. F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., Hess, K. R., Stec, J., Ayers, M., Wagner, P., Morandi, P., Fan, C., Rabiul, I., Ross, J. S., Hortobagyi, G. N., & Pusztai, L. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(16), 5678–5685. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2421>

Saadatmand, S., Obdeijn, I. M., Rutgers, E. J., Oosterwijk, J. C., Tollenaar, R. A., Woldringh, G. H., Bergers, E., Verhoef, C., Heijnsdijk, E. A., Hooning, M. J., de Koning, H. J., & Tilanus-Linthorst, M. M. (2015). Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). *International journal of cancer*, 137(7), 1729–1738. <https://doi.org/10.1002/ijc.29534>

Sak M, Duric N, Littrup P, et al. (2017) Using Speed of Sound Imaging to Characterize Breast Density. *Ultrasound Med Biol*;43(1):91–103.

Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R., Brenner, H., Chen, K., Chia, K. S., Chen, J. G., Law, S. C., Ahn, Y. O., Xiang, Y. B., Yeole, B. B., Shin, H. R., Shanta, V., Woo, Z. H., Martin, N., Sumitsawan, Y., Sriplung, H., Barboza, A. O., Eser, S., Nene, B. M., Suwanrungruang, K., ... Al-Hamdan, N. (2010). Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 11(2), 165–173. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70335-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70335-3)

Schelfout, K., Van Goethem, M., Kersschot, E., Verslegers, I., Biltjes, I., Leyman, P., Colpaert, C., Thienpont, L., Van den Haute, J., Gillardin, J. P., Tjalma, W., Buytaert, P., & De Schepper, A. (2004). Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *European radiology*, 14(7), 1209–1216. <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2275-7>

Schoub P. K. (2018). Understanding indications and defining guidelines for breast magnetic resonance imaging. *SA journal of radiology*, 22(2), 1353. <https://doi.org/10.4102/sajr.v22i2.1353>

Shahid H, Wiedenhofer JF, Dornbluth C, Otto P, Kist, KA (2016) An overview of breast MRI;45(10):7-13

Sharma R. (2019). Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990-2016: evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 26(4), 428–445. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-00941-4>

Sharma R. (2021). Global, regional, national burden of breast cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018. *Breast cancer research and treatment*, 187(2), 557–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06083-6>

Sharma, U., & Jagannathan, N. R. (2019). In vivo MR spectroscopy for breast cancer diagnosis. *BJR open*, 1(1), 20180040. <https://doi.org/10.1259/bjro.20180040>

Stavros, A. T., Thickman, D., Rapp, C. L., Dennis, M. A., Parker, S. H., & Sisney, G. A. (1995). Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 196(1), 123–134. <https://doi.org/10.1148/radiology.196.1.7784555>

Sumkin, J. H., Berg, W. A., Carter, G. J., Bandos, A. I., Chough, D. M., Ganott, M. A., Hakim, C. M., Kelly, A. E., Zuley, M. L., Houshmand, G., Anello, M. I., & Gur, D. (2019). Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced

Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiology*, 293(3), 531–540. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190887>

Taori K, Dhakate S, Rathod J, Hatgaonkar A, Disawal A, Wavare P, Bakare V, Puri RP (2013) Evaluation of breast masses using mammography and sonography as first line investigations. *Open J Med Imaging* 3(01):40

Taylor, P., & Potts, H. W. (2008). Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 44(6), 798–807. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.016>

Tremont, A., Lu, J., & Cole, J. T. (2017). Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. *The Ochsner journal*, 17(4), 405–411.

Warner, E., Hill, K., Causer, P., Plewes, D., Jong, R., Yaffe, M., Foulkes, W. D., Ghadirian, P., Lynch, H., Couch, F., Wong, J., Wright, F., Sun, P., & Narod, S. A. (2011). Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(13), 1664–1669. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0835>

Weigert J. M. (2017). The Connecticut Experiment; The Third Installment: 4 Years of Screening Women with Dense Breasts with Bilateral Ultrasound. *The breast journal*, 23(1), 34–39. <https://doi.org/10.1111/tbj.12678>

Yang, T. J., & Ho, A. Y. (2013). Radiation therapy in the management of breast cancer. *The Surgical clinics of North America*, 93(2), 455–471. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.01.002>

Yi, A., Cho, N., Chang, J. M., Koo, H. R., La Yun, B., & Moon, W. K. (2012). Sonoelastography for 1,786 non-palpable breast masses: diagnostic value in the decision to biopsy. *European radiology*, 22(5), 1033–1040. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2341->

Zanotel, M., Bednarova, I., Londero, V., Linda, A., Lorenzon, M., Girometti, R., & Zuiani, C. (2018). Automated breast ultrasound: basic principles and emerging clinical applications. *La Radiologia medica*, 123(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0805-z>

Zeeshan, M., Salam, B., Khalid, Q. S. B., Alam, S., & Sayani, R. (2018). Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in the Detection of Breast Cancer. *Cureus*, 10(4), e2448. <https://doi.org/10.7759/cureus.2448>

Zhang, Y., & Ren, H. (2017). Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 13(5), 862–868. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_678_17

Zografos, G., Liakou, P., Koulocheri, D., Liovarou, I., Sofras, M., Hadjiagapis, S., Orme, M., & Marmarelis, V. (2015). Differentiation of BIRADS-4 small breast lesions via Multimodal Ultrasound Tomography. *European radiology*, 25(2), 410–418. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3415-3>