

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ  
& ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Διευθυντής: Καθηγητής Ι. Φεζουλίδης

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΞΙΑΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ  
ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΣΤΙΑΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ  
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ  
ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

**Διδακτορική Διατριβή**



**ΚΑΝΑΒΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**  
Ιατρός Ακτινολόγος

**ΛΑΡΙΣΑ 2008**

0 754



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7475/1  
Ημερ. Εισ.: 08-09-2009  
Δωρεά:  
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ  
618.190 754  
KAN

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083670

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Ι. Φεζουλίδης

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΞΙΑΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ  
ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΣΤΙΑΚΩΝ  
ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ  
ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ  
ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

*Διδακτορική Διατριβή*

ΚΑΝΑΒΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ  
Ιατρός Ακτινολόγος

ΛΑΡΙΣΑ 2008

## *... Αντί προλόγου*

Ο δρόμος προς τη Γνώση είναι μακρύς και κοπιαστικός, αλλά ευτυχώς όχι μοναχικός. Βρίσκονται πάντα δίπλα σου άνθρωποι για να σου δείξουν το δρόμο και να σε βοηθήσουν.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή μου Ιωάννη Φεζουλίδη για την υποστήριξή του σε όλη τη διάρκεια της ειδικότητας και την προθυμία του να μοιραστεί τις γνώσεις και την εμπειρία του, καθώς και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ πιο επισταμένα με τον τομέα της απεικόνισης του μαστού.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την κυρία Κατερίνα Βάσιου, Λέκτορα Ανατομίας, για την εξαιρετική καθοδήγηση σε όλη την πορεία αυτής της διαδρομής καθώς και για τις χρήσιμες διορθώσεις και παρατηρήσεις που συνέβαλαν σημαντικά στην τελική μορφή αυτού του κειμένου.

Ευχαριστώ την κυρία Μαριάννα Βλυχού, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, για τη σημαντική βοήθειά της, ιδίως στον τομέα της στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ την κυρία Άντα Πουλτσίδα, Λέκτορα Χειρουργικής, για την άριστη συνεργασία μας.

Ευχαριστώ τους ανθρώπους που πορεύονται δίπλα μου από την αρχή της ύπαρξής μου, την οικογένειά μου, για την αμέριστη συμπαράστασή τους. Ευχαριστώ τον άνθρωπο με τον οποίο συμπορευόμαστε τα τελευταία χρόνια, και ελπίζω και μέχρι το τέλος της διαδρομής μας, για την υπομονή του και τη στήριξή του. Τέλος, ευχαριστώ τη μικρή μου κόρη γιατί μου συγχωρεί τις ώρες που με στερήθηκε.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ανάπτυξη του μαστού

1.1 Εμβρυϊκή ζωή.....	2
1.2 Μετά την γέννηση.....	3
1.3 Κύηση – Θηλασμός.....	4
1.4 Εμμηνορυσιακός κύκλος.....	5
1.5 Εμμηνόπαυση.....	5

### 2. Ανατομία

2.1 Γενικά στοιχεία ανατομικής.....	7
2.2 Εσωτερική οργάνωση και μικροδομή	
2.2.1 Αδενικός ιστός.....	9
2.2.2 Στρώμα.....	10
2.2.3 Λίπος.....	11
2.3 Κυτταρικοί πληθυσμοί	
2.3.1 Επιθηλιακά κύτταρα.....	11
2.3.2 Κύτταρα του στρώματος.....	12
2.4 Αγγείωση	
2.4.1 Αρτηρίες.....	13
2.4.2 Φλέβες.....	14
2.5 Νεύρωση.....	14
2.6 Λεμφική παροχέτευση.....	14

### 3. Παθολογία του μαστού

3.1 Καλοήθειες παθήσεις του μαστού	
3.1.1 Ταξινόμηση.....	17
3.1.2 Αιτιολογικοί – Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	19
3.1.3 Επίπτωση.....	20
3.1.4 Ινοκυστικές αλλοιώσεις	
3.1.4.1 Κύστεις.....	20
3.1.4.2 Αδένωση.....	21
3.1.4.3 Επιθηλιακή υπερπλασία.....	22

3.1.4.4 Ακτινωτή ουλή και επιπλεγμένη σκληρυντική βλάβη.....	24
3.1.4.5 Θήλωμα.....	26
3.1.5 Καλοήθεις όγκοι	
3.1.5.1 Ινοαδένωμα.....	28
3.1.5.2 Φυλλοειδής όγκος.....	30
3.1.5.3 Αδένωμα.....	32
3.1.5.4 Αμάρτωμα.....	33
3.2 Καρκίνος του μαστού	
3.2.1 Επίπτωση.....	34
3.2.2 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου.....	35
3.2.3 Προγνωστικοί παράγοντες.....	39
3.2.4 Μη-διηθητικός καρκίνος του μαστού	
3.2.4.1 Πορογενές in situ καρκίνωμα (DCIS).....	42
3.2.4.2 Λοβιακό in situ καρκίνωμα (LCIS).....	47
3.2.5 Διηθητικός καρκίνος του μαστού	
3.2.5.1 Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC).....	48
3.2.5.2 Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC).....	50
3.2.5.3 Σωληνώδες καρκίνωμα.....	52
3.2.5.4 Μυελοειδές καρκίνωμα.....	53
3.2.5.5 Βλεννώδες καρκίνωμα.....	54
3.2.5.6 Θηλώδες καρκίνωμα.....	55
<b>4. Απεικονιστικές μέθοδοι</b>	
4.1 Μαστογραφία	
4.1.1 Ο φυσιολογικός μαστός.....	57
4.1.2 Ο παθολογικός μαστός.....	58
4.1.3 Νεότερες εφαρμογές.....	62
4.2 Υπερηχοτομογραφία	
4.2.1 Ο φυσιολογικός μαστός.....	64
4.2.2 Ο παθολογικός μαστός.....	65
4.2.3 Έγχρωμη απεικόνιση.....	70
4.2.4 Νεότερες εφαρμογές.....	70
4.3 Μαγνητική Τομογραφία	
4.3.1 Ιστορική αναδρομή.....	72

4.3.2 Γενικά χαρακτηριστικά	
4.3.2.1 Ισχύς μαγνητικού πεδίου.....	73
4.3.2.2 Πηγία – Αμφοτερόπλευρη / μονόπλευρη απεικόνιση.....	73
4.3.2.3 Επίπεδο απεικόνισης.....	75
4.3.2.4 Ακολουθίες παλμού.....	75
4.3.2.5 Καταστολή λίπους.....	77
4.3.3 Δυναμική μελέτη μετά χορήγηση σκιαγραφικού μέσου	
4.3.3.1 Σκιαγραφικά μέσα – Μηχανισμός σκιαγραφικής ενίσχυσης.....	77
4.3.3.2 Πρωτόκολλο εξέτασης.....	78
4.3.4 Απεικονιστικά ευρήματα	
4.3.4.1 Ο φυσιολογικός μαστός.....	80
4.3.4.2 Ο παθολογικός μαστός.....	81
4.3.5 Κλινικές εφαρμογές.....	89
4.3.6 Νεότερες εφαρμογές.....	92

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>96</b>
<b>2. Σκοπός της μελέτης.....</b>	<b>98</b>
<b>3. Πρωτόκολλο της μελέτης.....</b>	<b>99</b>
<b>4. Αποτελέσματα.....</b>	<b>104</b>
<b>5. Συζήτηση.....</b>	<b>110</b>
<b>6. Συμπεράσματα.....</b>	<b>130</b>
<b>7. Περίληψη.....</b>	<b>131</b>
<b>8. Summary.....</b>	<b>132</b>
<b>9. Ανακοινώσεις – Δημοσίευση.....</b>	<b>133</b>
<b>BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>134</b>

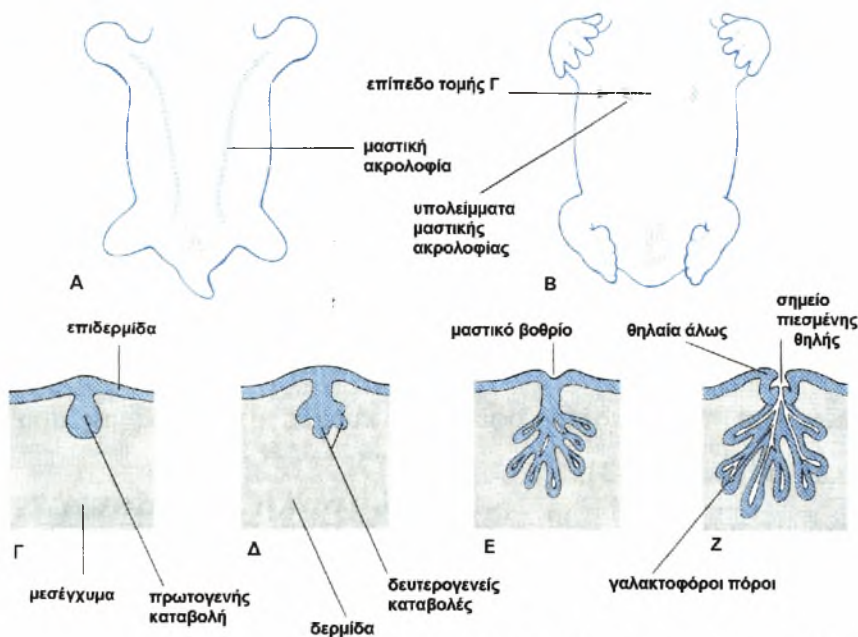
# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



# 1. Ανάπτυξη του μαστού

## 1.1 Εμβρυϊκή ζωή

Η περιγεννητική ανάπτυξη των μαζικών αδένων είναι ίδια και στα δύο φύλα. Αρχίζουν να αναπτύσσονται την 35<sup>η</sup> ημέρα της κύησης, ως συμπαγείς εκβλαστήσεις του εξωδέρματος εντός του υποκείμενου μεσεγχύματος. Αυτές οι **πρωτογενείς εξωδερμικές καταβολές** μέχρι την 37<sup>η</sup> ημέρα της κύησης έχουν δημιουργήσει τις **μαστικές ακρολοφίες** ή **ταινίες**, δύο παχυσμένες ταινίες εξωδέρματος στην κοιλιακή επιφάνεια του εμβρύου που εκτείνονται από τις μασχालιαίες έως τις βουβωνικές χώρες. Πρώτος ο Schultz, το 1892, περιέγραψε τις μαστικές ακρολοφίες σε έμβρυο μήκους 15 χιλιοστών, και η παρουσία τους επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερους ερευνητές [1].



Moore KL. The developing human: Clinically oriented embryology

**Εικόνα 1-1.** Σχηματική παράσταση της ανάπτυξης του μαστού. **(Α)** Κοιλιακή άποψη εμβρύου περίπου 28 ημερών όπου αναγνωρίζονται οι μαστικές ακρολοφίες. **(Β)** Ίδια άποψη στην έκτη εβδομάδα της κύησης, όπου απεικονίζονται τα υπολείμματα αυτών των ακρολοφιών. **(Γ)** Κάθετη τομή στο επίπεδο της μαστικής ακρολοφίας στο σημείο ανάπτυξης του μαζικού αδένα. **(Δ-Ζ)** Ίδιες τομές όπου φαίνονται τα στάδια ανάπτυξης μεταξύ της 12<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης και της γέννησης.

Την 49<sup>η</sup> ημέρα της κύησης, στην θωρακική χώρα παρατηρείται διείσδυση και ανάπτυξη των πρωτογενών καταβολών εντός του υποκείμενου μεσεγχύματος, ενώ η υπόλοιπη μαστική ακρολοφία εκφυλίζεται. Ωστόσο, υπεράριθμος μαζικός αδένας μπορεί να βρεθεί σε ενήλικες οπουδήποτε κατά μήκος της μαστικής γραμμής

(πολυθηλία), συνήθως στην θωρακική περιοχή (90%), αλλά ενίοτε και στην μασχαλιαία (5%) ή στην κοιλιακή χώρα (5%).

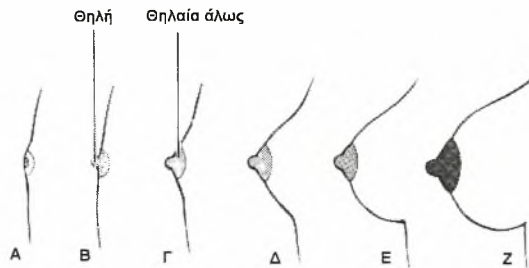
Η κάθε **πρωτογενής εξωδερμική καταβολή** διακλαδίζεται σε **δευτερογενείς καταβολές** και τελικά σε 15-20 συμπαγείς εκβλαστήσεις, οι οποίες θα εξελιχθούν σε γαλακτοφόρους πόρους και κυψελίδες στον πλήρως αναπτυγμένο αδένα. Ο ινώδης συνδετικός ιστός, το λίπος και η αγγείωση του μαζικού αδένα αναπτύσσονται από το περιβάλλον μεσέγχυμα.

Ο σχηματισμός της θηλής αρχίζει την 56<sup>η</sup> ημέρα της κύησης. Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων της κύησης (περίπου την 150<sup>η</sup> ημέρα) οι πόροι σηραγγοποιούνται και η επιδερμίδα στο σημείο της αρχικής ανάπτυξης του αδένα σχηματίζει ένα ρηχό **μαστικό βοθρίο**, στο οποίο εκβάλλουν τα γαλακτοφόρα πορίδια. Οι θηλές είναι πτωχά σχηματισμένες και συμπιεσμένες στα νεογέννητα. Αμέσως μετά τη γέννηση, οι θηλές ανυψώνονται από τα μαστικά βοθρία λόγω πολλαπλασιασμού των παρακείμενων συνεκτικών ιστών της θηλαίας άλω [1-3].

## **1.2 Μετά την γέννηση**

Στους μαζικούς αδένες των νεογνών υπάρχουν σχηματισμένοι γαλακτοφόροι πόροι, αλλά δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί οι κυψελίδες. Μέχρι την περίοδο της εφηβείας και στα δύο φύλα δεν παρατηρείται σημαντική διακλάδωση των πόρων, και η μικρή διόγκωση των μαστών οφείλεται κυρίως στην αύξηση του ινώδους στρώματος και του λίπους [1-3].

Ο σχηματισμός των λοβίων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εφηβείας, αποκλειστικά στις γυναίκες. Παρατηρείται επιμήκυνση και διακλάδωση των πόρων κυρίως λόγω των αυξημένων επιπέδων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης η προγεστερόνη, η προλακτίνη, τα κορτικοειδή και η αυξητική ορμόνη [4, 5]. Οι κύριοι πόροι διακλαδίζονται σε τμηματικούς πόρους και στη συνέχεια σε μικρότερους υποτμηματικούς πόρους. Οι υποτμηματικοί πόροι δίνουν τους τελικούς πόρους, από τους οποίους σχηματίζονται μικρά πορίδια με τυφλή απόληξη που ονομάζονται **κυψελίδες** [1-3, 5].



Moore. The developing human: Clinically oriented embryology

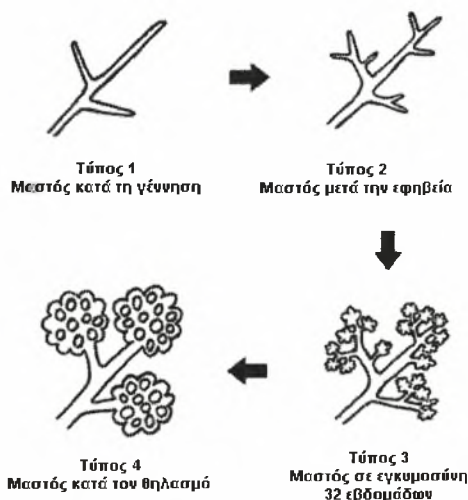
**Εικόνα 1-2.** Σχηματική παράσταση των προσοδευτικών σταδίων της μεταγεννητικής ανάπτυξης του γυναικείου μαστού. (Α) Νεογέννητο. (Β) Παιδί. (Γ) Πρώιμη εφηβεία. (Δ) Όψιμη εφηβεία. (Ε) Νεαρή ενήλικας. (Ζ) Έγκυος γυναίκα.

Ο Stratz περιέγραψε 4 στάδια ανάπτυξης του μαστού. Οι Reynolds και Winers προσέθεσαν ένα πέμπτο στάδιο, και μετά από μετατροπές του Tanner προέκυψε η παρακάτω κατάταξη [6]. Στο *στάδιο 1* (προεφηβικά) παρατηρείται μόνο ανύψωση της θηλής (εικ. 1-2B). Στο *στάδιο 2* συμβαίνει ανύψωση του μαστού και της θηλής που προβάλλουν από το θωρακικό τοίχωμα ως ενιαία μάζα, και αύξηση της διαμέτρου της θηλαίας άλω (εικ. 1-2Γ). Στο *στάδιο 3* παρατηρείται περαιτέρω αύξηση του μαστού και της θηλαίας άλω. Κατά το *στάδιο 4* η θηλή και η θηλαία άλω σχηματίζουν μία δευτερογενή μάζα πάνω από το επίπεδο του μαστού (εικ. 1-2Δ). Τελικά στο *στάδιο 5* (ώριμη φάση) παρατηρείται προβολή μόνο της θηλής επάνω από το επίπεδο του μαστού, ενώ η θηλαία άλω συνεχεται με το γενικό περίγραμμα του μαστού (εικ. 1-2E) [2, 3].

### 1.3 Κύηση - Θηλασμός

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου παρατηρείται περαιτέρω πολλαπλασιασμός των πόρων και των λοβίων, καθώς και επιθηλιακή αύξηση, που συνίσταται κυρίως σε αύξηση του αριθμού των κυψελίδων ανά λόβιο. Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται μέχρι την έκτη εβδομάδα της κύησης. Η επιπλέον διόγκωση των μαστών μετά την έκτη εβδομάδα γίνεται λόγω της αύξησης της αιματικής παροχής στον μαζικό αδένα και λόγω της έκκρισης του πρωτογάλακτος. Η συνολική αύξηση βάρους κάθε μαστού κατά την εγκυμοσύνη είναι περίπου 400 γραμμάρια. Η αληθής γαλακτόρροια αρχίζει 1-4 ημέρες μετά τον τοκετό και μπορεί να συνεχιστεί για χρονικό διάστημα έως 3,5 χρόνια αν εξακολουθήσει συχνός θηλασμός. Όταν πάψει ο

θηλασμός, τα λόβια και οι πόροι προοδευτικά ατροφούν, με λιπώδη αντικατάσταση του μαζικού αδένα [1, 3].



**Εικόνα 1-3.** Διαφορετικοί τύποι λοβίων του μαστού

#### **1.4 Εμμηνορυσιακός κύκλος**

Αλλαγές συμβαίνουν επίσης κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου, με αύξηση του μεγέθους των μαστών κατά το μέσον του κύκλου, κυρίως λόγω παροδικής αύξησης της αιματικής παροχής που έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη κατακράτηση υγρών στο στρώμα. Στην οιστρογονική φάση του κύκλου (3<sup>η</sup>-14<sup>η</sup> ημέρα), το στρώμα γίνεται λιγότερο πυκνό και πολλές αλλαγές συμβαίνουν στο σύστημα των πόρων, οι οποίες περιλαμβάνουν την διεύρυνση του αυλού τους, χωρίς να περιέχουν εκκρίσεις. Στην ωχρινική φάση (15<sup>η</sup>-21<sup>η</sup> ημέρα), παρατηρείται προοδευτική αύξηση της πυκνότητας του στρώματος. Οι πόροι έχουν ανοιχτό αυλό που περιέχει εκκρίσεις, ενώ παρατηρείται και επιπέδωση των επιθηλιακών κυττάρων [3, 4, 7].

#### **1.5 Εμμηνόπαυση**

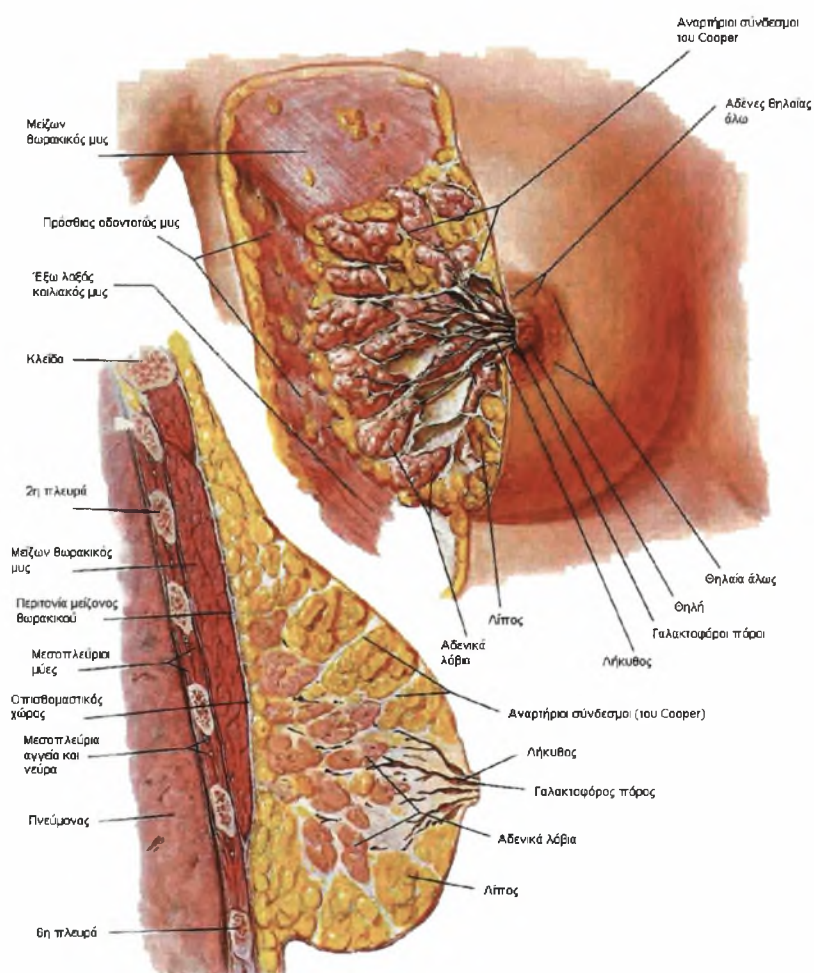
Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται προοδευτική ατροφία και μείωση του αριθμού των λοβίων και των πόρων. Το ενδολοβιακό στρώμα γίνεται λιγότερο κυτταροβριθές και οι κολλαγόνες ίνες μειώνονται, ενώ το αδενικό επιθήλιο και ο μεσολοβιακός συνδετικός ιστός υποστρέφουν και αντικαθίστανται από λίπος. Ο

μαζικός αδένας, τελικά, αποτελείται από λίγες κυψελίδες και πόρους, που περικλείονται μέσα σε λεπτές ταινίες κολλαγόνου, διάσπαρτες σε όλη την έκταση του λίπους. Το ποσό του λιπώδους ιστού ποικίλει ευρέως μεταξύ διαφόρων ατόμων, αλλά ο μαστός μπορεί να επιστρέψει σε μία κατάσταση παρόμοια με την προεφηβική [1, 3, 7].

## 2. Ανατομία

### 2.1 Γενικά στοιχεία ανατομικής

Στις νεαρές γυναίκες, κάθε μαστός αποτελεί μία αποστρογγυλωμένη προεκβολή στην πρόσθια επιφάνεια του ανώτερου θωρακικού τοιχώματος, που περιβάλλεται από την επιπολής περιτονία και παρουσιάζει μικρή επέκταση προς τα πλάγια. Η επιφάνεια του μαστού που πρόσκειται στο θωρακικό τοίχωμα (βάση) εκτείνεται από την δεύτερη ή τρίτη πλευρά έως και την έκτη πλευρά, καθώς και από το στήρνο έως σχεδόν την μέση μασχάλια γραμμή. Το ανώτερο και έξω τμήμα του μαζικού αδένος εκτείνεται προς τη μασχάλη κατά μήκος του κάτω χείλους του μείζονα θωρακικού μυός, ενώ μπορεί να φτάσει και πέραν του χείλους του μείζονα θωρακικού μυός έως την κορυφή της μασχάλης (*μασχάλια ουρά του Spence*).



Netter FH. Atlas of human anatomy

Εικόνα 2-1. Ανατομία του μαστού.

Ο μαστός εντοπίζεται πάνω από την εν τω βάθει θωρακική περιτονία, η οποία με τη σειρά της βρίσκεται άνωθεν του μείζονα θωρακικού και του πρόσθιου οδοντωτού μυός. Μεταξύ του μαζικού αδένα και της εν τω βάθει θωρακικής περιτονίας σχηματίζεται ο **οπισθομαστικός χώρος** (εικ. 2-1), που περιέχει λίπος, πλούσιο αγγειακό και λεμφαγγειακό δίκτυο, καθώς και χαλαρό συνδετικό ιστό, ο οποίος επιτρέπει στον μαστό κάποιου βαθμού κινητικότητα επί της εν τω βάθει θωρακικής περιτονίας.

Οι **ανεκκτήρες σύνδεσμοι του Cooper** εκτείνονται από τους γαλακτοφόρους πόρους προς την επιδερμίδα. Είναι καλύτερα αναπτυγμένοι στο ανώτερο τμήμα του μαστού και ο ρόλος τους είναι η υποστήριξη του μαζικού αδένα.

Η **θηλή** προβάλλει στην πρόσθια επιφάνεια του μαστού, στο ύψος του τέταρτου μεσοπλεύριου διαστήματος, αν και το ύψος της μπορεί να ποικίλλει. Στο δέρμα που καλύπτει την θηλή αναγνωρίζονται πολυάριθμα μελανοκύτταρα προσδίδοντας σε αυτή μια σκούρα απόχρωση. Σε άτοκες γυναίκες, το χρώμα της είναι ροζ, ή ελαφρώς καφέ, ή πιο σκούρο, ανάλογα με το γενικό επίπεδο της μελανίνης στο σώμα. Εσωτερικά, η θηλή αποτελείται κυρίως από πυκνό κολλαγόνο συνδετικό ιστό με πολυάριθμες ελαστικές ίνες, οι οποίες εκτείνονται κάτω από την θηλαία άλω, ρυτιδώνοντας το υπερκείμενο δέρμα. Εν τω βάθει της θηλής, αναγνωρίζονται λεία μυϊκά κύτταρα σε κυκλική διάταξη, τα οποία ακτινοβολούν από τη βάση της θηλής προς τον μαζικό αδένα. Το κρύο, η αφή και η συναισθηματική διέγερση προκαλούν σύσπαση αυτών των κυττάρων που έχει σαν αποτέλεσμα ανύψωση της θηλής και ρυτίδωση της περιβάλλουσας θηλαίας άλω. 15-20 γαλακτοφόροι πόροι εκβάλλουν με πολύ μικρά στόμια στην κορυφή της θηλής. Κατά τον θηλασμό κάθε γαλακτοφόρος πόρος, λίγο πριν την εκβολή του, είναι ελαφρώς διευρυμένος από την παρουσία του γάλακτος, σχηματίζοντας ένα **γαλακτοφόρο κόλπο** ή **λήκυθο** (εικ. 2-1).

Η **θηλαία άλω** είναι μια δισκοειδής περιοχή του δέρματος που περιβάλλει τη βάση της θηλής. Το χρώμα της ποικίλει από ροζ έως σκούρο καφέ, ανάλογα με την ορμονική κατάσταση και την φυλή. Η θηλή και η θηλαία άλω σκουραίνουν κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα της εγκυμοσύνης. Παρ' ότι γίνονται λίγο πιο ανοιχτόχρωμες μετά τον τοκετό, η αλλαγή της απόχρωσης συνήθως είναι μόνιμη.

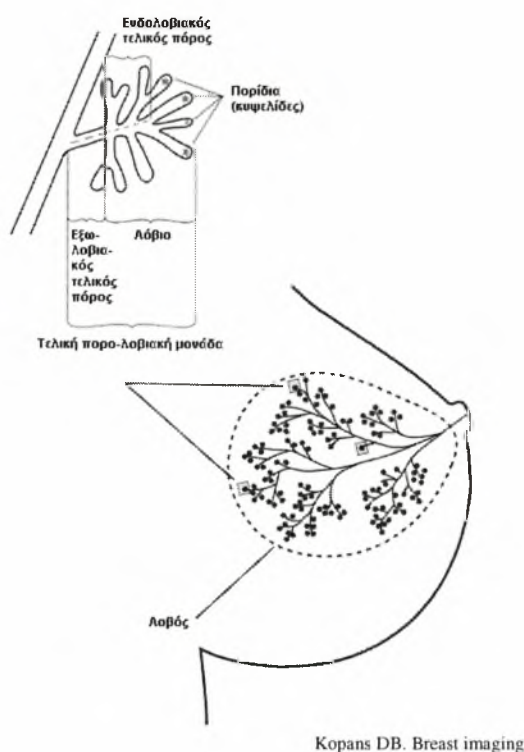
Στη θηλή και ειδικά στη θηλαία άλω αναγνωρίζονται πολλαπλοί σμηγματογόνοι αδένες, που διογκώνονται πολύ στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό δημιουργώντας τα **σμηγματογόνα φυμάτια**. Οι αδένες αυτοί εκκρίνουν έλαια που δρουν ως λιπαντικό και προστατευτικό έναντι της ανάπτυξης βακτηρίων κατά τη

διάρκεια του θηλασμού. Παρόμοια έκκριση εμφανίζουν και οι *αδένες του Montgomery* που εντοπίζονται στην θηλαία άλω (εικ. 2-1), η σύσπαση των οποίων βοηθά την έκκριση του γάλακτος. Στην περίμετρο της θηλαίας άλω υπάρχουν μεγάλοι ιδρωτοποιοί και σμηγματογόνοι αδένες. Δεν υπάρχουν τρίχες στην θηλή και την θηλαία άλω, παρά μόνο γύρω από την θηλαία άλω [3].

## 2.2 Εσωτερική οργάνωση και μικροδομή

### 2.2.1 Αδενικός ιστός

Οι 15-20 *γαλακτοφόροι πόροι* που εκβάλλουν στην κορυφή της θηλής διακλαδίζονται σε τμηματικούς πόρους και στη συνέχεια σε μικρότερους υποτμηματικούς πόρους. Οι υποτμηματικοί πόροι διακλαδίζονται σε *τελικούς πόρους*, από τους οποίους σχηματίζονται θύσανοι μικρών ποριδίων με τυφλή απόληξη, που ονομάζονται *κυψελίδες*. Οι κυψελίδες συνενώνονται με έναν κυψελιδικό πόρο και αποτελούν τις θέσεις τις γαλακτικής έκκρισης. Η συνάθροιση των κυψελίδων που προέρχονται από έναν τελικό πόρο ορίζεται ως *λόβιο*. Τα λόβια αποτελούν ξεχωριστές ανατομικές μονάδες και συνήθως ξεχωρίζουν από το περιβάλλον στρώμα και τους μεγαλύτερους πόρους (εικ. 2-2, 2-3, 2-4).



**Εικόνα 2-2.** Σχηματική παράσταση της εσωτερικής οργάνωσης του μαστού και της τελικής πορο-λοβιακής μονάδας.

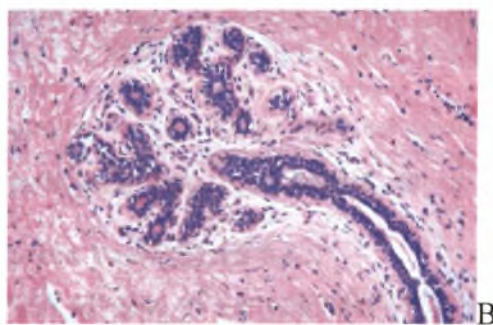


Ο τελικός κλάδος του τμηματικού πόρου, πριν την είσοδό του στο λόβιο, ονομάζεται *εξωλοβιακός τελικός πόρος*, ενώ το τμήμα του τελικού πόρου που βρίσκεται εντός του λοβίου ονομάζεται *ενδολοβιακός τελικός πόρος*. Ο τελικός εξωλοβιακός πόρος μαζί με το λόβιό του ορίζονται ως *τελική πορο-λοβιακή μονάδα*, η οποία αποτελεί τη λειτουργική μονάδα του μαζικού αδένου (εικ. 2-3).

Κάθε γαλακτοφόρος πόρος, λοιπόν, συνδέεται με ένα δενδριτικό σύστημα πόρων και λοβίων, που περιβάλλονται από στρώμα και μαζί με αυτό αποτελούν ένα *λοβό*. Συνεπώς, ο αριθμός των λοβών του μαζικού αδένου είναι ο ίδιος με τον αριθμό των γαλακτοφόρων πόρων (εικ. 2-2) [1, 3, 8].

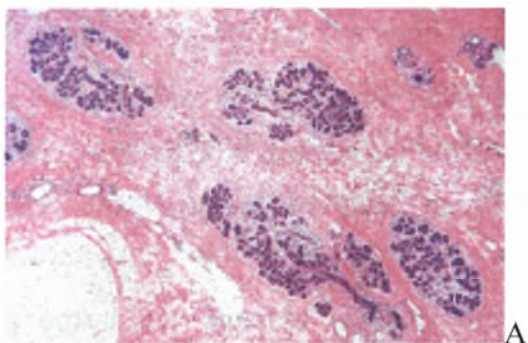


Howard BA. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5(2): 119-37

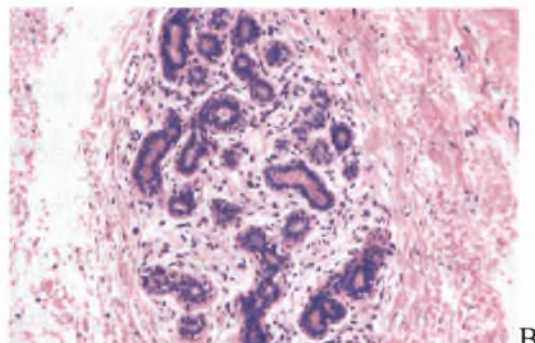


Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology

**Εικόνα 2-3. (Α)** Ιστολογικό παρασκεύασμα μαζικού αδένου με χρώση καρμίνης: ένας τμηματικός πόρος διακλαδίζεται σε δύο υποτμηματικούς πόρους (ss) οι οποίοι καταλήγουν σε μια τελική πορο-λοβιακή μονάδα (tdlu). **(Β)** Μια τελική πορο-λοβιακή μονάδα με τυπικές κυψελιδικές δομές και τμήμα του εξωλοβιακού τελικού πόρου.



Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology



Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology

**Εικόνα 2-4. (Α)** Φυσιολογικός μαζικός αδένος σε χαμηλή μεγέθυνση, όπου απεικονίζονται πολλαπλά λόβια. **(Β)** Σε υψηλότερη μεγέθυνση αναγνωρίζονται οι κυψελίδες του λοβίου και το ενδολοβιακό στρώμα, το οποίο παρουσιάζει χαλαρή υφή σε αντίθεση με το πιο πυκνό μεσολοβιακό στρώμα.

### 2.2.2 Στρώμα

Ο συνδετικός ιστός του στρώματος που διεισδύει ανάμεσα στο λόβιο, περιβάλλοντάς το (*ενδολοβιακό στρώμα*), έχει χαλαρή υφή, επιτρέποντας την ταχεία

διάταξη του εκκριτικού ιστού (κυψελίδες) κατά τη διάρκεια της κύησης. Το ενδολοβιακό στρώμα περιέχει πολύ λεπτές κολλαγόνες ίνες, είναι αγγειοβριθές, ενώ είναι πιο κυτταροβριθές από τον εξωλοβιακό συνδετικό ιστό (εικ. 2-4).

Ο συνδετικός ιστός του στρώματος μεταξύ των διαφόρων λοβίων (**μεσολοβιακό στρώμα**) είναι πιο πυκνός. Οι σύνδεσμοι του Cooper αποτελούν ινώδεις συναθροίσεις του μεσολοβιακού στρωματικού ιστού που εκτείνονται από τους πόρους προς την επιδερμίδα [3, 8].

### **2.2.3 Λίπος**

Ο λιπώδης ιστός βρίσκεται τυπικά στο μεσολοβιακό στρώμα και μεταξύ των λοβίων. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην ποσότητά του.

## **2.3 Κυτταρικοί πληθυσμοί**

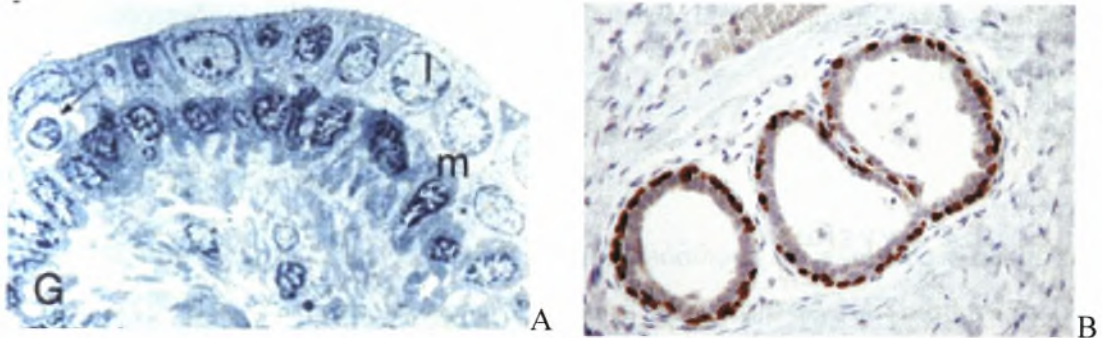
### **2.3.1 Επιθηλιακά κύτταρα**

Το επιθήλιο των πόρων και των κυψελίδων είναι δίστοιβο και αποτελείται από μία εσωτερική στοιβάδα κυττάρων του αυλού και έναν εξωτερικό στοιχείο μυοεπιθηλιακών κυττάρων, που βρίσκονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη (εικ. 2-5). Στις κυψελίδες, τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα είναι αποπλατυσμένα και αφήνουν διάκενα, διαμέσου των οποίων τα κύτταρα του αυλού έρχονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη [1, 3].

**Κύτταρα του αυλού των πόρων.** Η δομή τους ποικίλει ανάλογα με τη διάμετρο του πόρου, αλλά τα περισσότερα είναι κυλινδρικά ή κυβοειδή. Έχουν σχετικά λίγα οργανίδια, αραιό κυτταρόπλασμα, ενώ οι πυρήνες τους είναι ελλειψοειδείς και ανοιχτοχρωματικοί [1, 3].

**Κυψελιδικά κύτταρα.** Πρόκειται ουσιαστικά για κύτταρα του αυλού με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, λόγω της θέσης και της λειτουργίας τους. Εμφανίζουν μεγάλες μικροσκοπικές διαφορές ανάλογα με την παθοφυσιολογική κατάσταση του μαζικού αδένα. Σε περίοδο ηρεμίας είναι κυβοειδή. Κατά την διάρκεια του θηλασμού αυξάνουν σε ύψος, παίρνοντας αρχικά κυλινδρικό σχήμα, αλλά καθώς οι κυψελίδες διατείνονται με γάλα, μπορεί να γίνουν πάλι κυβοειδή. Στις κορυφαίες επιφάνειές τους αναγνωρίζονται πολλαπλές μικρολάχνες. Τα γειτονικά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με διάφορα συνδετικά σύμπλοκα, όπως δεσμοσώματα και

χασμοσύνδεσμοι. Στην εκκριτική φάση το κυτταρόπλασμα στην κορυφή των κυττάρων είναι ηωσινοφιλικό και περιέχει πολλαπλά εκκριτικά κενοτόπια που μπορεί να φτάσουν σε μεγάλο μέγεθος και να προβάλλουν εντός του αυλού των κυψελίδων [3].



Howard BA. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5(2): 119-37

Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology

**Εικόνα 2-5. (Α)** Υπομημητικός πόρος όπου αναγνωρίζεται η εσωτερική στοιβάδα των αχνότερων κυττάρων του πόρου (l) και η εξωτερική στοιβάδα των πιο σκούρων μυοεπιθηλιακών κυττάρων (m), καθώς και ένας ενδοεπιθηλιακός λεμφαδένας (βέλος). **(Β)** Σημασμένα μυοεπιθηλιακά κύτταρα που εμφανίζουν πυρηνική θετικότητα στο p53.

**Μυοεπιθηλιακά κύτταρα.** Στον ώριμο μαζικό αδένα, τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα έρχονται σε στενή επαφή με τις βάσεις των κυψελιδικών κυττάρων και των κυττάρων των πόρων. Παρουσιάζουν μακριές αποφύσεις, με διακλαδώσεις, οι οποίες διαπλέκονται με τις αποφύσεις των γειτονικών μυοεπιθηλιακών κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται ένα δίκτυο γύρω από τις κυψελίδες και τους πόρους, το οποίο παρεμβάλλεται μεταξύ της βασικής μεμβράνης και των κυττάρων του αυλού. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν υψηλές συγκεντρώσεις μικρονηματίων ακτίνης και μυοσίνης. Μετά την ορμονική διέγερση από οκυτοκίνη, συστέλλονται προκειμένου να αποβληθούν οι εκκρίσεις μέσα στους μεγαλύτερους πόρους. Εμφανίζουν πυκνό κυτταρόπλασμα και αδρή χρωματίνη με περιφερική εντόπιση [1, 3].

### 2.3.2 Κύτταρα του στρώματος

**Λεμφοκύτταρα.** Στο στρώμα του μαζικού αδένα αναγνωρίζονται B και T λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα απαντώνται, επίσης, σε μεγάλο αριθμό γύρω από τους πόρους και τις κυψελίδες, καθώς και μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων (εικ. 2-5). Τα ώριμα B λεμφοκύτταρα ή πλασματοκύτταρα που εντοπίζονται στις εκκριτικές περιοχές αποτελούν την πηγή των ανοσοπρωτεϊνών που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια του θηλασμού [1, 3].

**Μακροφάγα.** Εντοπίζονται τόσο στο στρώμα όσο και στο επιθήλιο του μαζικού αδένα. Έχουν την ιδιότητα να εισέρχονται στον αυλό των πόρων, όπου φαγοκυτταρώνουν τα αποπίπτοντα επιθηλιακά κύτταρα, δράση σημαντική κατά τη διάρκεια της υποστροφής του μαζικού αδένα μετά τον θηλασμό [1, 3].

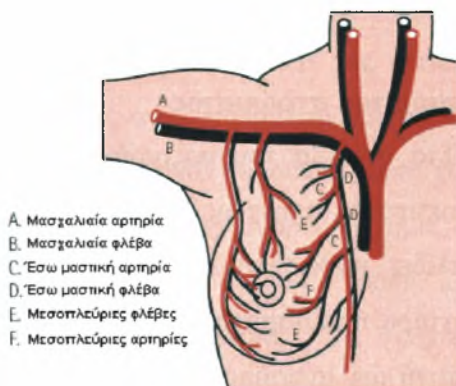
**Άλλα κύτταρα.** Στο στρώμα του μαζικού αδένα αναγνωρίζονται και άλλα κύτταρα όπως ινοβλάστες, λιποκύτταρα, μαστοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα.

## 2.4 Αγγείωση

### 2.4.1 Αρτηρίες

Η αιμάτωση του μαζικού αδένα γίνεται από κλάδους της μασχαλιαίας αρτηρίας, της έσω θωρακικής αρτηρίας και μερικών μεσοπλεύριων αρτηριών, ως εξής:

- Η **μασχαλιαία αρτηρία** αιματώνει τον μαστό μέσω των παρακάτω κλάδων: της κυρίως θωρακικής αρτηρίας, θωρακικών κλάδων της ακρωμιοκλειδικής αρτηρίας, της πλάγιας θωρακικής αρτηρίας και της υποπλάτιας αρτηρίας.
- Η **έσω θωρακική αρτηρία** δίνει διατριαινόντες κλάδους στο πρόσθιο και μέσο τμήμα του μαστού.
- Οι δεύτερες έως τέταρτες **μεσοπλεύριες αρτηρίες** δίνουν διατριαινόντες κλάδους, πλάγια, προς την πρόσθια επιφάνεια του θώρακα. Η δεύτερη διατριαινούσα αρτηρία είναι συνήθως η μεγαλύτερη, παροχετεύοντας την άνω περιοχή του μαστού, της θηλής και της θηλαίας άλω και του παρακείμενου μαζικού αδένα [3, 9].



**Εικόνα 2-6.** Αγγείωση του μαστού.

## 2.4.2 Φλέβες

Οι φλέβες του μαστικού αδένου, οι οποίες συνοδεύουν τις αρτηρίες, είναι οι μασχαλιαίες, οι έσω θωρακικές και οι μεσοπλευρίες φλέβες. Σε αυτές εκβάλλει αίμα τόσο από τον αδενικό ιστό, όσο και από ένα κυκλοτερές φλεβικό πλέγμα που παρατηρείται γύρω από την θηλαία άλω. Στο φλεβικό δίκτυο συναντώνται αρκετές ανατομικές παραλλαγές, όπως οι διφυείς μασχαλιαίες φλέβες [3, 9].

## 2.5 Νεύρωση

Η νεύρωση του μαστού γίνεται από τους πρόσθιους και πλάγιους κλάδους των τέταρτων έως έκτων μεσοπλευρίων νεύρων, τα οποία έχουν αισθητικές και συμπαθητικές απαγωγές ίνες. Η νεύρωση της θηλής γίνεται από έναν πρόσθιο κλάδο του πλάγιου δερματικού κλάδου του Θ4 [3].

## 2.6 Λεμφική παροχέτευση

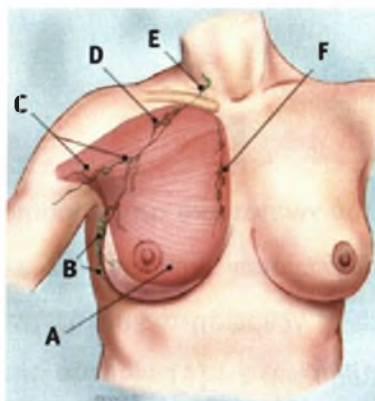
Η λεμφική παροχέτευση του μαστού είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι κακοήθεις όγκοι του μαστού μεθίστανται δια της λεμφικής οδού. Η παροχέτευση των εν τω βάθει τμημάτων του μαστού γίνεται διαμέσου λεμφικών καναλιών προς το δέρμα. Εκβάλλουν σε ένα **υποθηλαίο πλέγμα** και στη συνέχεια στη μασχάλη. Μπορεί να υπάρχει ένα μικρό ποσοστό παροχέτευσης στην άνω κοιλιά και πλαγίως, προς την *έσω μαστική λεμφική αλυσίδα*, αλλά η κυρίως λεμφική παροχέτευση από όλα τα τμήματα του μαστού γίνεται προς τη μασχάλη. Η μασχάλη δέχεται τον μεγαλύτερο όγκο της λεμφικής ροής από τον μαστό που κυμαίνεται από 75% μέχρι 98%.

Ο αριθμός των **μασχαλιαίων λεμφαδένων** κυμαίνεται από 20 έως 40. Παλαιότερα, οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες ταξινομούσαν ως κατώτεροι, κεντρικοί, υποπλάτιοι, πλάγιοι και κορυφαίοι. Τελευταία, έχει υιοθετηθεί μια απλούστερη ονοματολογία, η οποία βασίζεται στην σχέση των λεμφαδένων με τον ελάσσονα θωρακικό μυ, σύμφωνα με την οποία διακρίνονται σε τρία επίπεδα:

- *Επίπεδο I - κατώτεροι λεμφαδένες*: εντοπίζονται κάτω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ (εικ. 2-7B).
- *Επίπεδο II - μεσαία ομάδα*: βρίσκονται πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ (εικ. 2-7C).

- *Επίπεδο III* - ανώτεροι ή κορυφαίοι λεμφαδένες: εντοπίζονται μεταξύ του ανώτερου ορίου του ελάσσονα θωρακικού και του κατώτερου ορίου της κλείδας (εικ. 2-7D).

Επιπλέον, μεταξύ του ελάσσονα και του μείζονα θωρακικού μυ μπορεί να υπάρχουν ένας ή δύο λεμφαδένες (*λεμφαδένες του Rotter*) [3, 8, 9].



**Εικόνα 2-7.** Σχηματική παράσταση όπου απεικονίζονται οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες (**B**) επίπεδο I (**C**) επίπεδο II και (**D**) επίπεδο III. (**A**) Μείζων θωρακικός μυς. (**E**) Υπερκλείδιοι λεμφαδένες. (**F**) Έσω μαστικοί λεμφαδένες.

Λεμφαδένες ανευρίσκονται και μέσα στο μαστικό παρέγχυμα. Στην μαστογραφία, οι *ενδομαστικοί λεμφαδένες* απεικονίζονται περίπου στο 5% των φυσιολογικών γυναικών, κυρίως στο πλάγιο ήμισυ του μαστού, κατά μήκος του ορίου του μαστικού παρεγχύματος.

### 3. Παθολογία του μαστού

Πίνακας 1. Παθολογία του μαστού

<b>Καλοήθεις παθήσεις</b>	1. Αναπτυξιακές	Πολυθηλία Πολυμαστία Αμαστία Υποπλασία μαστών Ετεροτοπία μαζικού αδένου
	2. Φλεγμονώδεις Τραυματικές	Μαστίτιδα (οξεία, κοκκιωματώδης, αντίδραση ξένου σώματος, υποτροπιάζον υποθηλαίο απόστημα) Εκτασία των πόρων (περιπορική μαστίτιδα) Λιπονέκρωση
	3. Ινοκυστικές αλλοιώσεις	Κύστεις Αδένωση (σκληρυντική, μικροαδενική, αποκρινής, σωληνώδης) Μεταπλασία (αποκρινής, άτυπη αποκρινής, διαυγών κυττάρων) Κυλινδροκυτταρικές αλλοιώσεις (αδένωση τυφλών πόρων) Ακτινωτή ουλή, επιπλεγμένη σκληρυντική αλλοίωση Ενδοπορικό θήλωμα, θηλωμάτωση
	4. Υπερπλαστικές βλάβες του στρώματος	Ινώδης διαβητική μαστοπάθεια Ψευδοαγγειοματώδης υπερπλασία του στρώματος
	5. Νεοπλάσματα	Διφασικοί όγκοι (ινοαδένωμα, φυλλοειδής όγκος) Λίπωμα Αδένωμα (σωληνώδες, του θηλασμού, αποκρινές, πορογενές, πλειομορφικό) Αμάρτωμα Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι
<b>Κακοήθεις παθήσεις</b>	1. Μη-διηθητικός καρκίνος	Πορογενές in situ καρκίνωμα Λοβιακό in situ καρκίνωμα Ενδοκυστικό in situ θηλώδες καρκίνωμα
	2. Διηθητικός καρκίνος	Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα Σωληνώδες καρκίνωμα Μυελοειδές καρκίνωμα Βλεννώδες καρκίνωμα Θηλώδες καρκίνωμα
	3. Νόσος Paget της θηλής	
	4. Φλεγμονώδης καρκίνος	

### 3.1 Καλοήθειες παθήσεις του μαστού

#### 3.1.1 Ταξινόμηση

Ο όρος «καλοήθειες παθήσεις του μαστού» περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων των δομών του μαζικού αδένου (επιθηλιακών, στρωματικών, λιποκυττάρων και αγγειακών). Καθώς δεν υπάρχει σαφής κλινικός και ιστοπαθολογικός διαχωρισμός μεταξύ τους, στην βιβλιογραφία αναφέρονται πολυάριθμοι ορισμοί και ταξινομήσεις [10, 11]. Τη δεκαετία του 1960, πολλές μελέτες ανέφεραν ότι οι αλλοιώσεις που περιγράφονταν ως «ινοκυστική νόσος» του μαστού και θεωρούνταν παθολογικές, αναγνωρίζονταν σε μεγάλο αριθμό γυναικών που δεν παρουσίαζαν συμπτώματα ή εμφανή νόσο [11]. Ο Sandison [12], ανέφερε ότι πολλές από τις αλλοιώσεις που περιγράφονταν ως παθολογικές ήταν τόσο συχνές, ώστε έπρεπε να θεωρηθεί ότι αντιστοιχούν σε φυσιολογικές καταστάσεις.

**Πίνακας 2 [13].** Ιστολογική ταξινόμηση των καλοήθων παθήσεων του μαστού, σύμφωνα με τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Κίνδυνος	Υπερπλασία	Ιστολογικά ευρήματα
Χωρίς αύξηση	Ελάχιστη	<i>Ινοκυστικές αλλαγές</i> (εντός των φυσιολογικών ορίων): κύστεις και εκτασία των πόρων, ήπια υπερπλασία των πόρων συνήθους τύπου χωρίς ατυπία, μη-σκληρυντική αδένωση, ίνωση πέριξ των πόρων, απλό ινοαδένωμα, διάφορα (λοβιακή υπερπλασία, νεανική υπερτροφία και στρωματική υπερπλασία)  <i>Καλοήθεις όγκοι:</i> αμάρτωμα, λίπωμα, καλοήθης φυλλοειδής όγκος, μονήρες θήλωμα, νευρίνωμα, γιγάντιο αδένωμα, αδеноμυολίπωμα  <i>Τραυματικές βλάβες:</i> αιμάτωμα, λιπώδης νέκρωση, βλάβες από είσοδο ξένου σώματος  <i>Φλεγμονές:</i> κοκκίωμα, μαστίτιδα  Σαρκοειδωση  <i>Μεταπλασία:</i> πλακώδης, αποκρινής  Διαβητική μαστοπάθεια
Μικρή αύξηση (σχετικός κίνδυνος 1,5-2,0)	Υπερπλαστικές χωρίς ατυπία	Υπερπλασία των πόρων συνήθους τύπου μέτρια ή έντονη χωρίς ατυπία Επιπλεγμένο ινοαδένωμα Θήλωμα ή θηλωμάτωση Ακτινωτή ουλή Αδένωση τυφλών πόρων
Μέτρια αύξηση (σχετικός κίνδυνος >2,0)	Υπερπλαστικές με ατυπία	Ατυπη πορογενής υπερπλασία Ατυπη λοβιακή υπερπλασία

Το 1985, το American College of Pathologists παρουσίασε την *ιστολογική ταξινόμηση* των καλοήθων παθήσεων του μαστού, βασισμένη σε μελέτη των Dupont και Page [14]. Σύμφωνα με αυτή [9, 10, 13, 15, 16], οι καλοήθειες παθήσεις του μαστού κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, *ανάλογα με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου* του μαστού:



- *Μη-υπερπλαστικές*, δεν παρατηρείται αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.
- *Υπερπλαστικές χωρίς ατυπία*, μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου (1,5-2,0).
- *Υπερπλαστικές με ατυπία*, μέτρια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου (>2,0).

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σχετίζεται με τον βαθμό της υπερπλασίας και την ατυπία (πίνακας 2).

Το 1987, ο Hughes παρουσίασε την **ταξινόμηση ANDI** (Aberrations of Normal Development and Involution – Αποκλίσεις από την Φυσιολογική Ανάπτυξη και Εκφύλιση) *βασισμένη στην παθογένεια των καλοήθων παθήσεων του μαστού* [10, 11, 15, 17] (πίνακας 3).

**Πίνακας 3 [11].** Ταξινόμηση ANDI των καλοήθων παθήσεων του μαστού.

Στάδιο	Φυσιολογικό	Απόκλιση Υποκείμενη βλάβη	Κλινική εικόνα	Νόσος
Πρώιμο αναπαραγωγικό (15-25 ετών)	Σχηματισμός λοβίων	Ινοαδένωμα	Οζίδιο	Γιγάντιο ινοαδένωμα Πολλαπλά ινοαδενώματα
	Σχηματισμός στρώματος	Νεανική υπερτροφία	Υπέρμετρη ανάπτυξη μαστών	
Όψιμο αναπαραγωγικό (25-40 ετών)	Κυκλικές ορμονικές επιδράσεις στον αδενικό ιστό και στο στρώμα	Υπερβολικές καταστάσεις σχετιζόμενες με τον κύκλο	Μαστοδυνία σχετιζόμενη με τον κύκλο και γενικευμένα ή εντοπισμένα οζώδεις μαστοί	
Εκφύλιση (35-55 ετών)	Εκφύλιση λοβίων (μικροκύστεις, αποκρινής εξαλλαγή, ίνωση, αδένωση)	Μακροκύστεις Σκληρυντική αδένωση	Οζίδια Ακτινολογικά ευρήματα	
	Εκφύλιση πόρων (περιπορικές στρογγυλοκυτταρικές διηθήσεις)	Διάταση πόρων Περιπορική ίνωση	Έκκριμα θηλής Έλξη θηλής	Περιπορική μαστίτιδα με βακτηριακή επιμόλυνση και ανάπτυξη αποστήματος
	Επιθηλιακή αναδιοργάνωση	Ήπια επιθηλιακή υπερπλασία	Ιστολογική έκθεση	Επιθηλιακή υπερπλασία με ατυπία

Η ταξινόμηση ANDI καλύπτει ένα ευρύ φάσμα καλοήθων παθήσεων του μαστού, περιλαμβάνοντας όχι μόνο τους ιστολογικούς τύπους αυτών αλλά και την συμπτωματολογία τους, ενώ παράλληλα λαμβάνει υπόψη και τις διάφορες ενδοκρινικές διεργασίες που συμβαίνουν σε κάθε περίοδο ανάπτυξης του μαστού. Ο Hughes χρησιμοποιεί τον όρο «*απόκλιση*» για να χαρακτηρίσει τις παθήσεις που βρίσκονται στα όρια μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού. Έτσι, η παρουσία 2 ή 3 ινοαδενομάτων είναι αρκετά συχνή, ώστε να θεωρείται *απόκλιση*, ενώ η παρουσία 5

ή περισσότερων ινοαδενωμάτων είναι τόσο ασυνήθης, ώστε να χαρακτηρίζεται νόσος.

### 3.1.2 Αιτιολογικοί – Προδιαθεσικοί παράγοντες

**Ορμονικοί παράγοντες.** Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη σχετίζονται με την ανάπτυξη καλοήθων βλαβών στον μαστό, ωστόσο λίγα είναι ακόμη γνωστά για τον ακριβή ρόλο τους. Ο Pasqualini [18] αναφέρει πως στους ιστούς του ινοαδενώματος περιέχονται υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης, οιστρόνης και των εστέρων τους, σε συγκεντρώσεις πολύ υψηλότερες από αυτές του φυσιολογικού μαζικού αδένου. Άλλες μελέτες αναφέρουν αυξημένη συγκέντρωση οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων στα ινοαδενώματα, καθώς και μεταβολή των επιπέδων τους κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου [10].

Στον μαζικό αδένου παρατηρείται τοπική έκκριση προλακτίνης και καθώς έχει αναγνωριστεί αυξημένη έκφραση των υποδοχέων προλακτίνης σε καλοήθεις και κακοήθεις όγκους του μαστού, είναι πιθανό η προλακτίνη να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των όγκων του μαστού [10].

Μελέτες γίνονται για τον ρόλο και άλλων ορμονών στην παθογένεια των καλοήθων βλαβών του μαστού, όπως της αυξητικής ορμόνης και άλλων αυξητικών παραγόντων [10].

**Γενετικοί παράγοντες.** Απώλεια της ετεροζυγωτίας, λόγω διαγραφής μικρών τμημάτων του DNA, ανευρίσκεται συχνά σε καλοήθεις βλάβες του μαστού. Οι βλάβες αυτές είναι συνήθως πολυεστιακές, και κάθε μία παρουσιάζει απώλεια ετεροζυγωτίας σε διαφορετική περιοχή του DNA. Μελέτη δειγμάτων μετά από αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή σε γυναίκες με μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA 1* ή *BRCA 2*, έδειξε ότι οι γυναίκες αυτές εμφανίζουν σε υψηλή συχνότητα πολλαπλές καλοήθεις και κακοήθεις αλλοιώσεις του μαστού [13].

**Άλλοι παράγοντες.** Οι Goehring και Morabia [15] μετά από εκτεταμένη μελέτη διάφορων προδιαθεσικών παραγόντων που μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη καλοήθων παθήσεων του μαστού, κατέληξαν πως ο μόνος παράγοντας που βρέθηκε να παρέχει προστασία είναι η παχυσαρκία. Ο ρόλος των αντισυλληπτικών και της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, ο αριθμός των γεννήσεων, το κάπνισμα, ο θηλασμός, η φυλή, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού δεν παρουσιάζουν καμία συσχέτιση με την εμφάνιση καλοήθων

παθήσεων στον μαστό. Ο Friedenreich [19], επιπλέον, αναφέρει τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερπλαστικών καλοήθων αλλοιώσεων σε γυναίκες με αυξημένη πυκνότητα του μαστού σε ποσοστό >25%.

### 3.1.3 Επίπτωση

Η εκτίμηση της επίπτωσης των καλοήθων παθήσεων του μαστού στον γενικό πληθυσμό είναι δύσκολη, καθώς συνήθως αποτελούν τυχαίο εύρημα. Μόνο το 10-20% των καλοήθων βλαβών επιβεβαιώνεται ιστολογικά [10, 15].

Μία στις δύο γυναίκες μπορεί να εμφανίσει κατά τη διάρκεια της ζωής της κάποια ινοκυστική αλλοίωση, ενώ μία στις πέντε γυναίκες μπορεί να αναπτύξει ινοαδένωμα [15].

Η επίπτωση των καλοήθων παθήσεων ξεκινά κατά την δεύτερη δεκαετία της ζωής και κορυφώνεται την τέταρτη και πέμπτη δεκαετία, σε αντίθεση με τις κακοήθεις βλάβες, η επίπτωση των οποίων συνεχίζει να αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, αν και με βραδύτερο ρυθμό [16].

### 3.1.4 Ινοκυστικές αλλοιώσεις

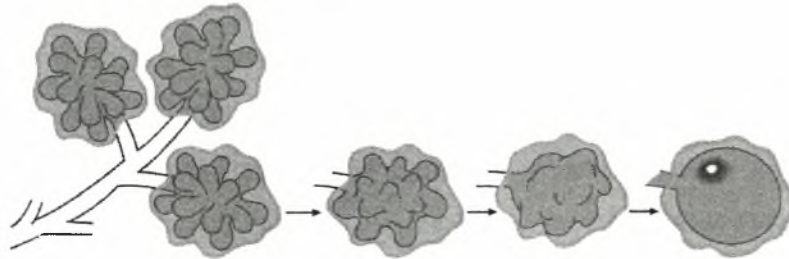
Οι ινοκυστικές αλλοιώσεις αποτελούν τη συχνότερη καλοήθη διαταραχή του μαστού. Εμφανίζονται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 20 με 50 ετών. Αναγνωρίζονται κλινικά σε ποσοστό έως 50% των γυναικών και ιστολογικά σε ποσοστό 90%. Μπορεί να είναι πολυεστιακές και αμφοτερόπλευρες. Κλινικά, εκδηλώνονται κυρίως με μαστοδυνία και ευπίεστα οζίδια [13, 16].

#### 3.1.4.1 Κύστεις

Οι κύστεις είναι στρόγγυλες ή ωοειδείς δομές γεμάτες υγρό και συναντώνται περίπου στο ένα τρίτο των γυναικών ηλικίας 35 με 50 ετών. Συνήθως εξαφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση, εκτός αν η γυναίκα λαμβάνει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης [10, 16].

Οι κύστεις εξορμώνται από την τελική πορο-λοβιακή μονάδα. Σημαντικό ρόλο στην παθογένειά τους παίζει η φυσιολογική εκφύλιση του λοβίου. Αν το στρώμα που περιβάλλει το λόβιο, λόγω της εκφύλισης που υφίσταται, εξαφανιστεί πολύ γρήγορα, οι κυψελίδες του λοβίου που παραμένουν διατείνονται και σχηματίζουν **μικροκύστεις**. Οι **μακροκύστεις** δημιουργούνται εν συνεχεία, λόγω απόφραξης του απαγωγού ποριδίου (εικ. 3-1). Επίσης, η παρουσία αποκρινούς

επιθηλίου σε μία περιοχή της τελικής πορο-λοβιακής μονάδας σχετίζεται με την δημιουργία των κύστεων. Υπερβολική έκκριση από το αποκρινές επιθήλιο, έχει ως αποτέλεσμα προοδευτική διάταση της τελικής πορο-λοβιακής μονάδας, που οδηγεί τελικά στον σχηματισμό μιας μικροκύστης. Η διάταση, στην αρχή, περιορίζεται στις κυψελίδες που περιέχουν αποκρινές επιθήλιο, αλλά όσο συνεχίζεται, οδηγεί στον σχηματισμό μακροκύστης [10, 16].



Kopans DB. Breast imaging

**Εικόνα 3-1.** Τα φυσιολογικά λόβια λόγω εκφύλισης του στρώματος διατείνονται, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας κύστης.

Περιβάλλονται από ένα επιθηλιακό στρώμα, αν και μερικές φορές δεν υπάρχει καθόλου επιθήλιο. Στο υγρό τους αναγνωρίζεται μεγάλη ποικιλία χημικών συστατικών, μεταξύ των οποίων ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες. Αυτό που πρέπει να σημειωθεί είναι, ότι οι κύστεις δεν περιέχουν αίμα, εκτός από την περίπτωση που συνυπάρχει νεόπλασμα [10, 16].

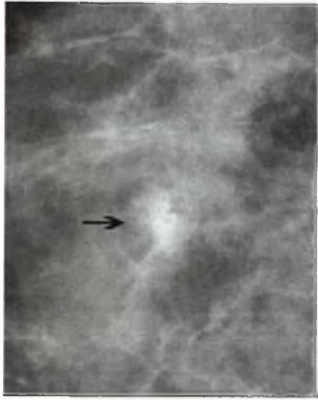
#### 3.1.4.2 Αδένωση

Πρόκειται για μια υπερπλαστική βλάβη του μαστού, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού ή αύξηση του μεγέθους των αδενικών στοιχείων του μαζικού αδένου, που αφορά κυρίως τις λοβιακές μονάδες [16]. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αδένωσης, όπως η σκληρυντική αδένωση, η μικροαδενική αδένωση και η αποκρινής (αδενομυοεπιθηλιακή) αδένωση.

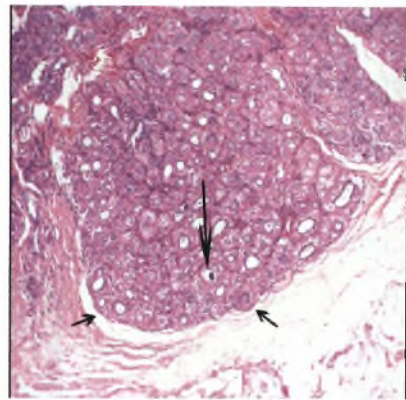
**Σκληρυντική αδένωση.** Αποτελεί συνδυασμό αδένωσης και σκλήρυνσης του στρώματος, με κεντρολοβιακή κατανομή. Η αδένωση αναφέρεται σε επιθηλιακή και μυοεπιθηλιακή υπερπλασία των λοβίων. Η σκλήρυνση του στρώματος έχει ως αποτέλεσμα τα λόβια να γίνονται ανώμαλα και να παραμορφώνονται. Στο 50% των περιπτώσεων αναγνωρίζονται επασβεστώσεις διάχυτες ή μικρές συρρέουσες [20] (εικ. 3-2).

Η σκληρυντική αδένωση μπορεί να μιμηθεί κακοήθεια μικροσκοπικά και μακροσκοπικά, αλλά και απεικονιστικά [20-22] (εικ. 3-2). Σχετίζεται με διάφορες

υπερπλαστικές βλάβες, όπως η επιθηλιακή υπερπλασία, το ενδοπορικό ή σκληρυντικό θήλωμα, η επιπλεγμένη σκληρυντική βλάβη, οι αποτιτανώσεις και η αποκρινής εξαλλαγή. Μπορεί να συνυπάρχει τόσο με *in situ* όσο και με διηθητικά καρκινώματα, ενώ παράλληλα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [16].



Pojchamarnwiputh S. Singapore Med J 2007; 48(10): 958-68



Pojchamarnwiputh S. Singapore Med J 2007; 48(10): 958-68

**Εικόνα 3-2.** Σκληρυντική αδένωση. **(Α)** Στην μαστογραφία αναγνωρίζεται μία μάζα με ασαφή όρια και μικροαποτιτανώσεις. **(Β)** Στην ιστολογική εξέταση αναγνωρίζεται η υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων (μικρά βέλη) καθώς και μία αποτιάνωση (μεγάλο βέλος).

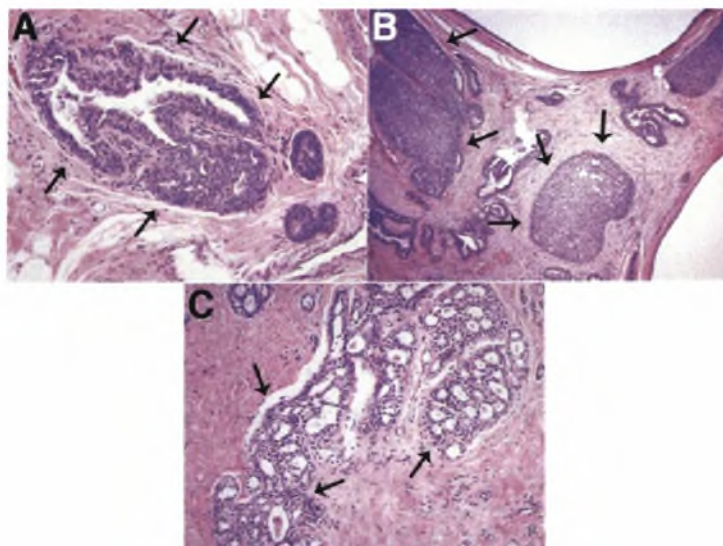
#### 3.1.4.3 Επιθηλιακή υπερπλασία

##### Πορογενείς βλάβες

Φυσιολογικά, οι πόροι επενδύονται από δύο στοιβάδες κυττάρων, μία εσωτερική από κύτταρα του αυλού και μία εξωτερική από μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Κάθε αύξηση του αριθμού των κυττάρων του επιθηλίου θεωρείται ως επιθηλιακή υπερπλασία. Περαιτέρω ταξινόμηση γίνεται ανάλογα με τον βαθμό της υπερπλασίας και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των υπερπλαστικών κυττάρων, ως εξής:

- **Συνήθης πορογενής υπερπλασία ή απλή υπερπλασία.** Παρατηρείται αυξημένος αριθμός κυττάρων, χωρίς διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή διάταξη του αυλού του πόρου (εικ. 3-3Α).
- **Ήπια υπερπλασία συνήθους τύπου.** Αναγνωρίζονται 3-4 στοιβάδες υπερπλαστικών κυττάρων.
- **Μέτρια υπερπλασία.** Αναγνωρίζονται >4 στοιβάδες υπερπλαστικών κυττάρων, ενώ συχνά συνοδεύεται από γεφυρώσεις του αυλού του πόρου.
- **Έντονη υπερπλασία.** Ο αυλός διατείνεται και μπορεί να εξαφανιστεί πλήρως (εικ. 3-3Β).

Τα σημαντικότερα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά της ήπιας, μέτριας και έντονης υπερπλασίας είναι ότι αναγνωρίζεται ένα μείγμα ετερογενών κυττάρων (επιθηλιακών κυττάρων, μυοεπιθηλιακών κυττάρων και μεταπλαστικών αποκρινών κυττάρων) καθώς και μια ποικιλία στην μορφολογία αυτών και των πυρήνων τους [16, 23].



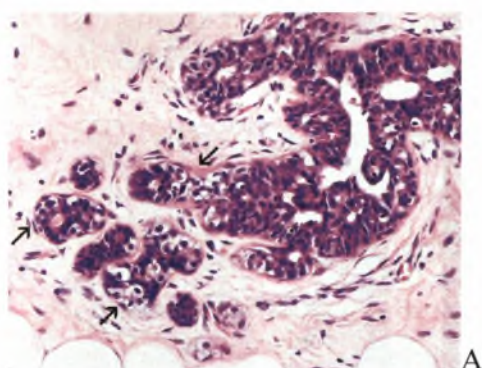
Guray M. Oncologist 2006; 11(5): 435-49

**Εικόνα 3-3.** Πορογενείς επιθηλιακές υπερπλασίες. **(Α)** Συνήθης πορογενής υπερπλασία. Το υπερπλαστικό επιθήλιο αποτελείται από πολυμορφικούς κυτταρικούς τύπους που προκαλούν μερική απόφραξη του αυλού. **(Β)** Έντονη επιθηλιακή υπερπλασία. Συμπαγείς ομάδες υπερπλαστικών κυττάρων με την τυπική εμφάνιση της αλληλοεπικαλυπτόμενης και ακανόνιστης κατανομής των πυρήνων. Η επιθηλιακή υπερπλασία αποφράσσει και διατείνει τους αυλούς των πόρων. **(C)** Άτυπη πορογενής υπερπλασία. Χαρακτηρίζεται από ομοιόμορφη υπερπλασία φυσιολογικά διατεταγμένων κυττάρων. Αν και εμφανίζει χαρακτηριστικά DCIS, επειδή είναι μεμονωμένη και μικρή εστία, αυτή η βλάβη χαρακτηρίζεται ως άτυπη πορογενής υπερπλασία.

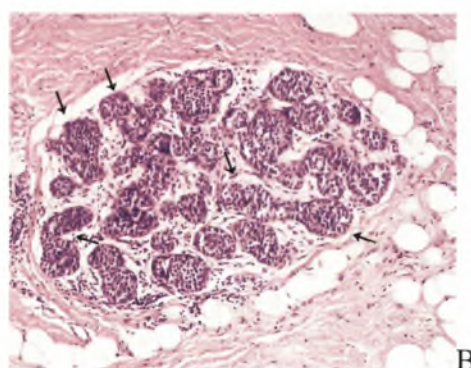
**Άτυπη πορογενής υπερπλασία.** Πρόκειται για έναν τύπο πορογενούς υπερπλασίας που μιμείται μορφολογικά το *πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS)*. Το χαρακτηριστικό κυτταρολογικό εύρημα είναι η ομοιομορφία των κυττάρων της. Ο Page [24] αναφέρει πως οι κυτταρικές αλλαγές του DCIS αναγνωρίζονται και στην άτυπη πορογενή υπερπλασία, αλλά η δεύτερη καταλαμβάνει λιγότερους από δύο ξεχωριστούς πόρους. Σύμφωνα με τα παραπάνω, μια βλάβη με διάμετρο < 2 mm ταξινομείται ως άτυπη πορογενής υπερπλασία, ενώ μία μεγαλύτερη ως DCIS (εικ. 3-3C). Η σημασία της αναγνώρισης και έγκαιρης διάγνωσης αυτής της βλάβης έγκειται στο γεγονός πως παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, ο οποίος είναι περίπου 4-5 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού, και σχεδόν δεκαπλασιάζεται αν υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού. Οι γυναίκες με άτυπη πορογενή υπερπλασία εμφανίζουν καρκίνο μέσα σε 10-15 χρόνια από την διάγνωση, ενώ ο κίνδυνος μειώνεται μετά από 15 χρόνια [16, 25].

## Λοβιακές βλάβες

**Άτυπη λοβιακή υπερπλασία.** Οι επιθηλιακές υπερπλασίες λοβιακού τύπου, η άτυπη λοβιακή υπερπλασία και το *λοβιακό in situ* καρκίνωμα (LCIS), συχνά αναφέρονται με τον όρο «λοβιακή νεοπλασία». Αντίθετα από τον πορογενή τύπο, οι λοβιακές υπερπλασίες χαρακτηρίζονται από ομοιομορφία των μορφολογικών χαρακτηριστικών των υπερπλαστικών κυττάρων. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της άτυπης λοβιακής υπερπλασίας και του LCIS είναι παρόμοια, και η μόνη διαφορά μεταξύ τους αφορά την έκταση και τον βαθμό της επιθηλιακής υπερπλασίας (εικ. 3-4). Οι βλάβες είναι συνήθως πολλαπλές και εντοπίζονται σε διάφορα τεταρτημόρια του μαστού [16, 26]. Γυναίκες με άτυπη λοβιακή υπερπλασία έχουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αν και ο καρκίνος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μαστό, ο Page [27] αναφέρει πως η ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου μετά από άτυπη λοβιακή υπερπλασία είναι τρεις φορές πιθανότερο να συμβεί στον ίδιο μαστό παρά στον ετερόπλευρο.



Simpson PT. Breast Cancer Res 2003; 5:258-262



Simpson PT. Breast Cancer Res 2003; 5:258-262

**Εικόνα 3-4. (Α)** Άτυπη λοβιακή υπερπλασία. Όλες οι κυψελίδες είναι γεμάτες με υπερπλαστικά λοβιακά κύτταρα τύπου A, διατηρώντας ωστόσο το σχήμα τους. **(Β)** LCIS. Τα υπερπλαστικά κύτταρα καταλαμβάνουν >50% των κυψελίδων οι οποίες είναι διατεταμένες.

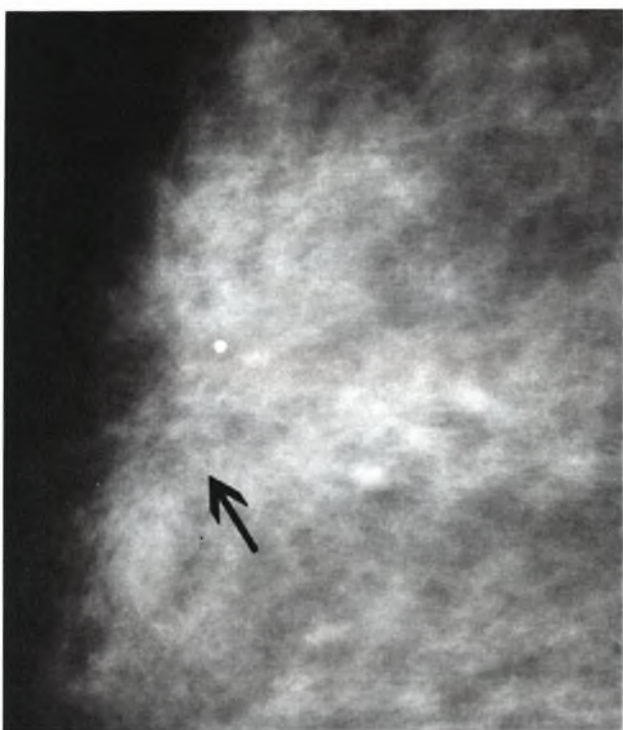
### 3.1.4.4 Ακτινωτή ουλή και επιπλεγμένη σκληρυντική βλάβη

Ο όρος *ακτινωτή ουλή* αναφέρεται σε βλάβες μικρότερες από 1 cm, ενώ ο όρος *επιπλεγμένη σκληρυντική βλάβη* χρησιμοποιείται για να περιγράψει βλάβες 1 cm ή μεγαλύτερες [16, 28].

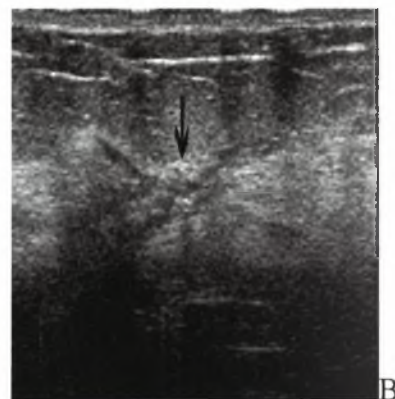
Παθολογοανατομικά, χαρακτηρίζονται από έναν ινοελαστικό πυρήνα με παγιδευμένους πόρους εντός αυτού. Περιβάλλονται από πόρους και λόβια σε ακτινωτή διάταξη που εμφανίζουν διαφόρου βαθμού επιθηλιακή υπερπλασία, εκτασία των πόρων, αδένωση και θηλωμάτωση. Επασβεστώσεις ανευρίσκονται συχνά, ιδίως

σε περιοχές με αδένωση ή επιθηλιακή υπερπλασία (εικ.3-5Γ). Η εντόπισή τους μπορεί να είναι πολυεστιακή ή αμφοτερόπλευρη [16, 28].

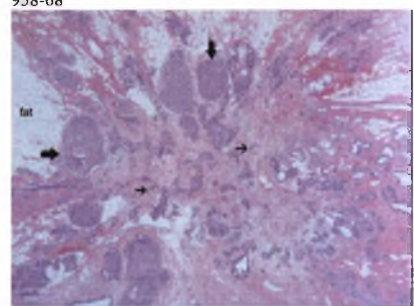
Η παθογένεια των αλλοιώσεων αυτών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις, όπως ότι προκύπτουν ως αποτέλεσμα τραυματισμού, που οδηγεί σε ίνωση και έλξη του παρακείμενου μαζικού αδένου, προσδίδοντας μια ακτινωτή εικόνα. Έχει αναφερθεί συσχέτιση με απόφραξη και εκτασία των πόρων, σε συνδυασμό με χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση. Μια άλλη άποψη υποστηρίζει ότι στις ακτινωτές ουλές παρατηρείται αποδιοργάνωση της φυσιολογικής αλληλεπίδρασης στρώματος και επιθηλίου [28].



Pojchamarnwiputh S. Singapore Med J 2007; 48(10): 958-68



Pojchamarnwiputh S. Singapore Med J 2007; 48(10): 958-68



Lee E. Australas Radiol 2007; 51(3): 240-245

**Εικόνα 3-5.** Ακτινωτή ουλή. **(Α)** Στη μαστογραφία παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής με αστεροειδή μορφολογία και ακτινοδιαυγαστικό κέντρο. **(Β)** Ο US έλεγχος αναδεικνύει μία υποηχοϊκή μάζα με αστεροειδή όρια. **(Γ)** Ιστολογικά παρατηρείται κεντρική ίνωση με παγιδευμένους μικρούς πόρους (μικρά βέλη), που περιβάλλεται από μεγαλύτερους πόρους με επιθηλιακή υπερπλασία (μεγάλα βέλη) και λίπος (fat).

Αν και η ακτινωτή ουλή θεωρείται καλοήθους βλάβη, ιστολογικά ανευρίσκεται αιτυπία ή/και κακοήθεια σε ποσοστό έως και 30% [28]. Ο Cawson [29] κατέγραψε 7% επίπτωση εμφάνισης DCIS σε ακτινωτές ουλές, σε πλήθος γυναικών που έκαναν προληπτικό έλεγχο και δεν παρουσίαζαν διηθητικό καρκίνο. Ο Jacobs [30] αναφέρει πως η παρουσία ακτινωτής ουλής διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ ο αυξημένος κίνδυνος αφορά και τους δύο μαστούς.



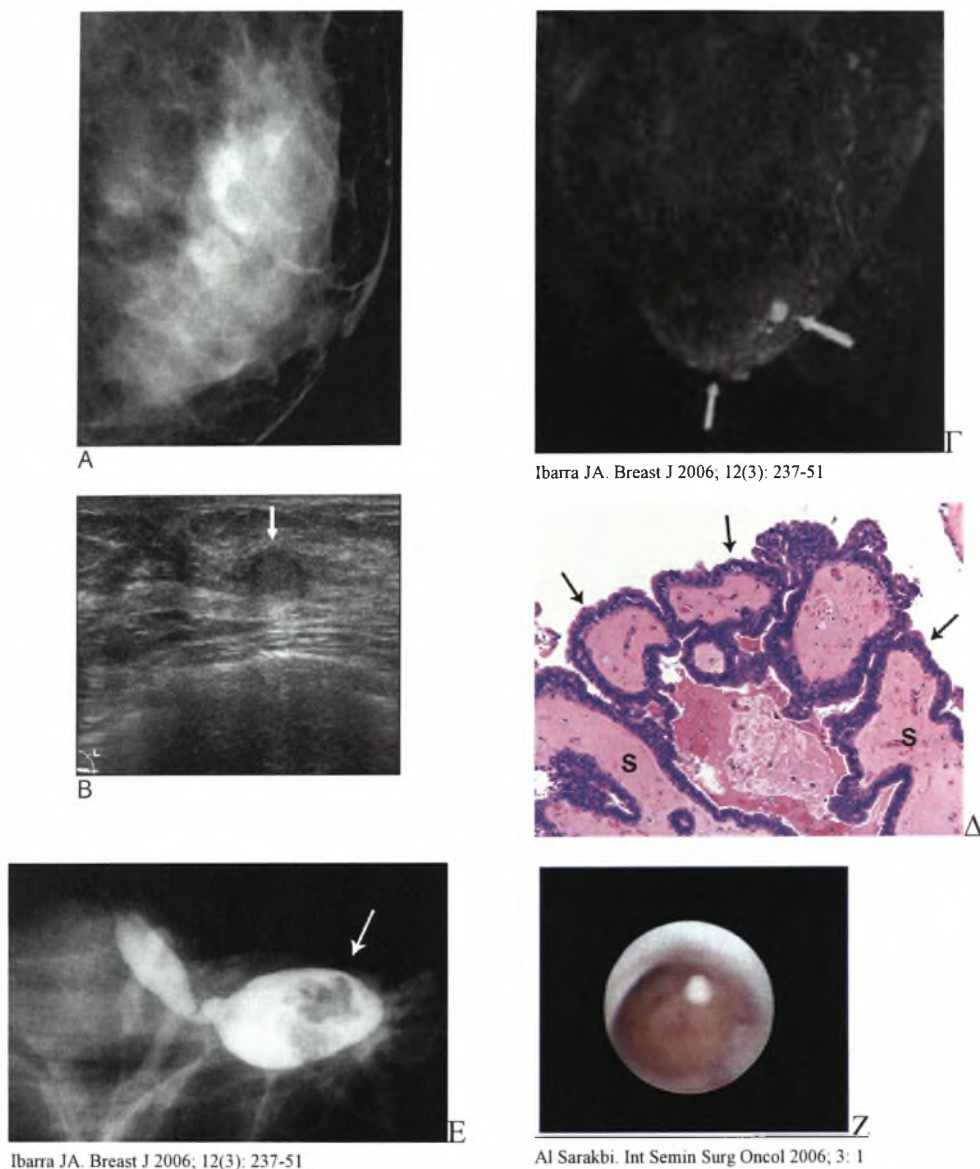
Η επίπτωση της ακτινωτής ουλής έχει αυξηθεί δραματικά, ως αποτέλεσμα των προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου που εφαρμόζονται με ποσοστά 0,03-0,09% [28]. Καθώς η διαφορική διάγνωση της ακτινωτής ουλής από τον καρκίνο είναι δύσκολη απεικονιστικά [21, 22, 28] (εικ.3-5 A, B), συνιστάται η χειρουργική εξαίρεση σε όλες τις περιπτώσεις [28].

#### 3.1.4.5 Θήλωμα

**Ενδοπορικό θήλωμα.** Αποτελεί έναν καλοήγη όγκο του επιθηλίου των γαλακτοφόρων πόρων. Μπορεί να εξορμάται από οποιοδήποτε σημείο του συστήματος των πόρων, αλλά δείχνει μια προτίμηση στα τελικά τμήματα των πόρων. Τα θηλώματα χαρακτηρίζονται από φυλλοειδείς προσεκβολές, το επιθήλιο των οποίων αποτελείται από μία εσωτερική στοιβάδα κύτταρων του αυλού και μία εξωτερική στοιβάδα από μυοεπιθηλιακά κύτταρα, και περιβάλλεται από άφθονο ινοαγγειακό στρώμα (εικ. 3-6Δ). Διακρίνονται σε κεντρικά, που είναι συνήθως μονήρη, και περιφερικά, που είναι συνήθως πολλαπλά. Το *μονήρες κεντρικό ενδοπορικό θήλωμα* παρατηρείται σε γυναίκες 30-50 ετών και προκαλεί ορώδες ή οροαιματηρό έκκριμα από τη θηλή. Σημειούται ότι στο 40-70% των περιπτώσεων με έκκριμα από τη θηλή η ιστολογική εξέταση επιβεβαιώνει την παρουσία θηλωμάτων. Τα *πολλαπλά ενδοπορικά θηλώματα* αποτελούν το 10% του συνόλου των ενδοπορικών θηλωμάτων. Εμφανίζονται σε νεότερες γυναίκες, προκαλούν λιγότερο συχνά έκκριμα από τη θηλή, ενώ συνήθως εντοπίζονται περιφερικά και αμφοτερόπλευρα. Τα περιφερικά θηλώματα σε αντίθεση με το μονήρες κεντρικό θήλωμα, έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής [16, 31].

Η μαστογραφία και η υπερηχοτομογραφία (US) συχνά δεν απεικονίζουν τα μικρά θηλώματα (εικ. 3-6A). Στην μαστογραφία μπορεί να αναγνωριστεί μια καλά περιγεγραμμένη μάζα στην περίπτωση κεντρικού θηλώματος, ενώ στην περίπτωση πολλαπλών περιφερικών θηλωμάτων μπορεί να απεικονιστούν οζώδεις μάζες ή μικροαποτιτανώσεις. Όταν αναδεικνύονται με την υπερηχοτομογραφία, απεικονίζονται ως υποηχοϊκές μάζες με καλά περιγεγραμμένα όρια (εικ. 3-6B). Η μαγνητική τομογραφία έχει μεγάλη ευαισθησία στην ανάδειξη των ενδοπορικών θηλωμάτων, ιδίως σε νεαρές γυναίκες με πυκνούς μαστούς, αν και συχνά εμφανίζουν χαρακτηριστικά παρόμοια με διηθητικό καρκίνωμα, όπως περιφερικό σκιαγραφικό εμπλουτισμό (εικ. 3-6Γ). Στην γαλακτογραφία αναγνωρίζονται ελλείμματα σκιαγραφικής πλήρωσης (εικ. 3-6E), χωρίς ωστόσο να μπορεί να καθοριστεί η

καλοήθης ή κακοήθης φύση του όγκου. Τέλος, η ενδοσκόπηση των πόρων (εικ. 3-6Z) είναι μια τεχνική που εφαρμόζεται τελευταία, η οποία επιτρέπει την δειγματοληψία ιστού αλλά και πιθανές θεραπευτικές επεμβάσεις [32].



**Εικόνα 3-6.** Ενδοτορικό θηλώμα. (Α) Στη μαστογραφία δεν υπάρχουν ευρήματα στην οπισθοθηλαία περιοχή, όπου ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος (Β) αναδεικνύει μια μικρή υποηχοϊκή μάζα με σαφή και ομαλά όρια. (Γ) Στη δυναμική μαγνητική μαστογραφία ο όγκος έχει καλά περιγεγραμμένα όρια και εμφανίζει έντονο ομοιογενή εμπλουτισμό (μεγάλο βέλος). (Δ) Στο ιστολογικό παρασκεύασμα παρατηρείται φυλλοειδής διαμόρφωση του όγκου ο οποίος επενδύεται από δίστοιβο επιθήλιο (βέλη) και περιέχει άφθονο ινοαγγειακό στρώμα (s). (Ε) Η γαλακτογραφία αναδεικνύει ένα σκιαγραφικό έλλειμμα εντός του πόρου (βέλος). (Ζ) Ενδοσκοπική εικόνα του ενδοτορικού θηλώματος.

**Θηλωμάτωση.** Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει την παρουσία τουλάχιστον 5 ξεχωριστών θηλωμάτων σε ένα εντοπισμένο τμήμα του μαζικού αδένου, με συνήθως περιφερική ή υποθηλαία εντόπιση [16, 31].

*Νεανική θηλωμάτωση.* Πρόκειται για μια σπάνια σοβαρή μορφή θηλωμάτωσης που εμφανίζεται σε γυναίκες μικρότερες των 30 ετών. Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [16, 31].

### 3.1.5 Καλοήθεις όγκοι

#### 3.1.5.1 Ινοαδένωμα

Το ινοαδένωμα αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα βλάβη του μαστού, μετά τις ινοκυστικές αλλοιώσεις και τον καρκίνο του μαστού. Παρατηρείται στο 25% των ασυμπτωματικών γυναικών, στο 13-20% των οποίων μπορεί να υπάρχουν περισσότερα από ένα ινοαδενώματα. Αποτελεί ανωμαλία της φυσιολογικής ανάπτυξης και εκφύλισης του μαστού, και εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με συχνότερη εμφάνιση μεταξύ 15 και 35 ετών, αν και η διάγνωσή του μπορεί να γίνει πολύ αργότερα [16, 33, 34].

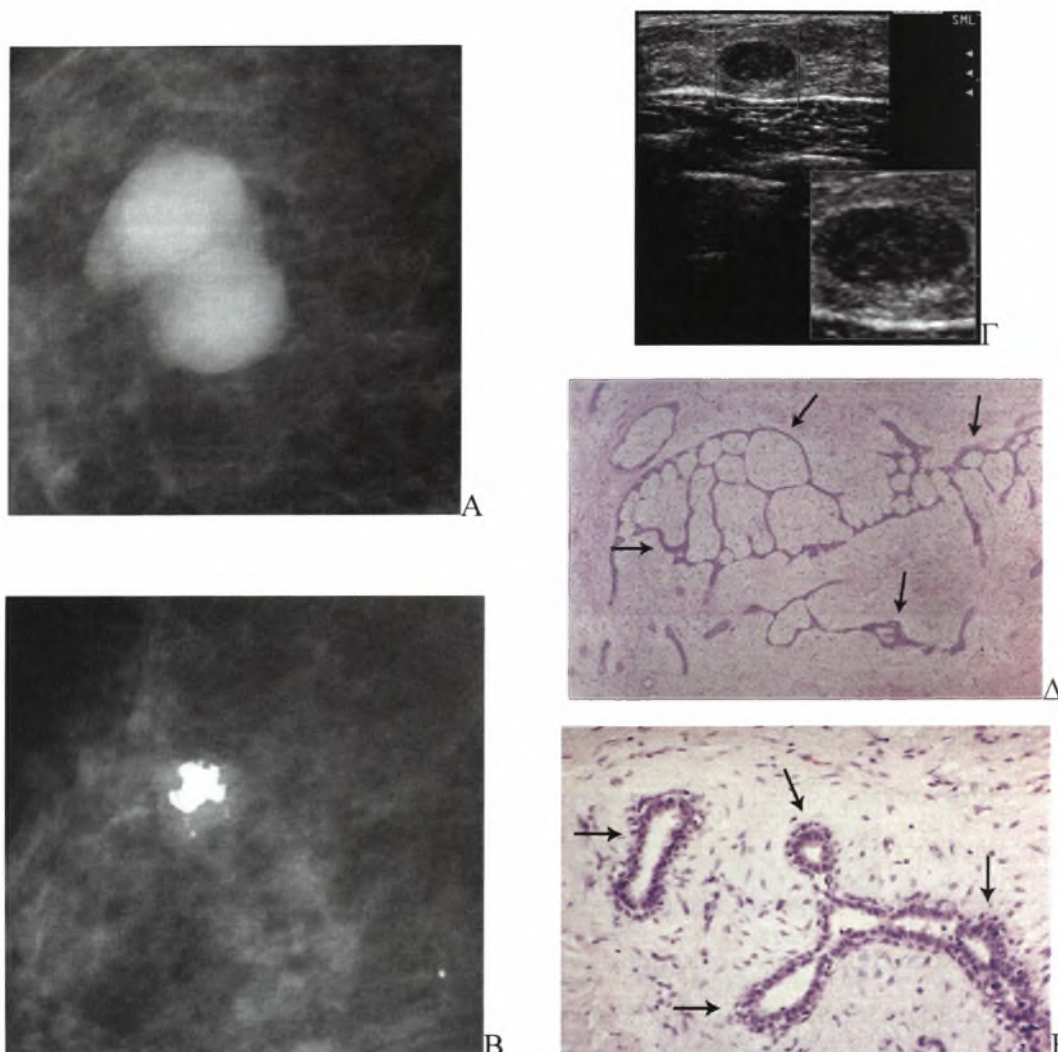
Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του ινοαδενώματος περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη υπερπλασία του στρώματος και των αδενικών στοιχείων. Δύο ιστολογικοί τύποι έχουν περιγραφεί: το *ενδοκαναλικό ινοαδένωμα*, όπου το στρώμα είναι πιο πυκνό και συμπιέζει τους πόρους, οι οποίοι αποκτούν σχισμοειδή διαμόρφωση (εικ. 3-7Δ), και το *περικαναλικό ινοαδένωμα*, στο οποίο δεν παρατηρείται συμπίεση των πόρων (εικ. 3-7Ε). Συχνά στην ίδια βλάβη αναγνωρίζονται και οι δύο ιστολογικοί τύποι [16, 35].

Φτάνουν συνήθως σε μέγεθος έως 1 με 2 cm, και σπάνια έως 3 cm. Όταν έχουν μέγεθος μεγαλύτερο από 5 cm, χαρακτηρίζονται *γιγάντια ινοαδενώματα*. Τα γιγάντια ινοαδενώματα παρατηρούνται συνηθέστερα στην εφηβεία και, σπάνια, μπορεί να καταλαμβάνουν ολόκληρο τον μαστό [8, 16].

Οι μηχανισμοί που ελέγχουν την εμφάνιση και ανάπτυξη του ινοαδενώματος δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς που εκφράζονται στα επιθηλιακά τους κύτταρα. Τα ινοαδενώματα επηρεάζονται από τις ορμονικές αλλαγές, όπως και ο φυσιολογικός μαζικός αδένας. Έτσι, υπερπλάσσονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκκρίνουν γάλα κατά τον θηλασμό, ενώ εκφυλίζονται μετά την εμμηνόπαυση [16, 33, 34].

Στην κλινική εξέταση, συχνά ψηλαφάται μάζα, η οποία είναι μαλακή και ευκίνητη. Στη μαστογραφία, τα ινοαδενώματα απεικονίζονται ως καλά περιγεγραμμένες, στρογγυλές, ωοειδείς ή λοβωτές μάζες (εικ. 3-7Α). Οι μάζες μπορεί

να φέρουν αποτιτανώσεις, η μορφολογία των οποίων αρχικά είναι στικτή με περιφερική εντόπιση, και αργότερα καθώς το ινοαδένωμα εκφυλίζεται γίνονται πιο αδρές και παίρνουν το χαρακτηριστικό σχήμα ποπ-κορν (εικ. 3-7B) [35]. Στην υπερηχοτομογραφία, τα ινοαδενώματα απεικονίζονται ως υποηχοϊκές ή ισοηχοϊκές μάζες. Χαρακτηριστικά US ευρήματα είναι τα καλά περιγεγραμμένα όρια και η μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρος από την προσθιοπίσθια (εικ. 3-7Γ). Μπορεί να παρατηρηθεί οπίσθια ακουστική ενίσχυση ή ακόμη και ακουστική σκιά [36].



**Εικόνα 3-7.** Ινοαδένωμα. **(Α)** Στη μαστογραφία αναγνωρίζεται μία καλά περιγεγραμμένη λοβωτή μάζα. **(Β)** Χαρακτηριστική μαστογραφική απεικόνιση ινοαδενώματος με παρουσία αποτιτάνωσης τύπου ποπ-κορν. **(Γ)** Ο US έλεγχος απεικονίζει μία υποηχοϊκή μάζα με σαφή όρια. Η εγκάρσια διάμετρος της μάζας είναι μεγαλύτερη από την προσθιοπίσθια. **(Δ)** Ιστολογική τομή ινοαδενώματος με ενδοκαναλική ανάπτυξη. Παρατηρείται άφθονο στρώμα και σχισμοειδείς συμπιεσμένοι πόροι (βέλη). **(Ε)** Ιστολογική τομή ινοαδενώματος με περικαναλική ανάπτυξη. Χαρακτηριστική είναι η διατήρηση του φυσιολογικού σχήματος των πόρων (βέλη).

Ο Dupont [14] πρώτος χρησιμοποίησε τον όρο *επιπλεγμένο ινοαδένωμα* για να περιγράψει μία υποομάδα ινοαδενωμάτων που εμφανίζουν επιθηλιακές αποτιτανώσεις, θηλωματώδη αποκρινή μεταπλασία, σκληρυντική αδένωση και

κύστεις μεγαλύτερες από 3 mm [33]. Ο Sklair-Levy [34] αναφέρει πως τα επιπλεγμένα ινοαδενώματα, εκτός από το ότι εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία και έχουν μικρότερο μέγεθος, εμφανίζουν παρόμοια κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά με τα απλά ινοαδενώματα. Η σημαντική όμως διαφορά μεταξύ τους είναι ότι τα επιπλεγμένα ινοαδενώματα εμφανίζουν 3,1-3,72 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής από τον γενικό πληθυσμό, σε αντίθεση με τα απλά μη-επιπλεγμένα ινοαδενώματα όπου ο κίνδυνος είναι 1,3-2,1 φορές μεγαλύτερος από τον γενικό πληθυσμό [14, 34, 37].

### 3.1.5.2 Φυλλοειδής όγκος

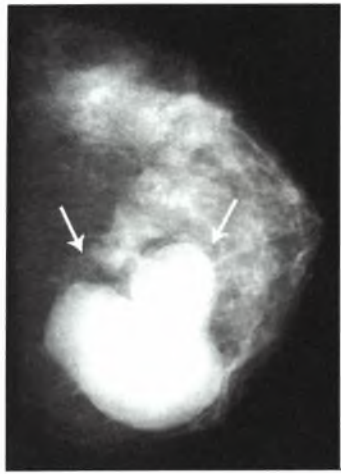
Οι φυλλοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι ινοεπιθηλιακοί όγκοι που αποτελούν το 0,3-1% των όγκων του μαστού. Συνήθως εμφανίζονται σε γυναίκες ηλικίας 35 με 55 ετών, με κορυφαία επίπτωση 10 χρόνια αργότερα από αυτή των ινοαδενωμάτων [38-41]. Ο Muller, το 1838, περιέγραψε πρώτος αυτούς τους όγκους με το όνομα «φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα». Ωστόσο, επειδή αυτός ο όρος εμπεριέχει την έννοια της κακοήθειας και δεδομένου ότι οι περισσότεροι όγκοι είναι καλοήθεις, το 1981 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας εισήγαγε τον όρο «φυλλοειδής όγκος» [39].

Αναπτύσσονται από το στρώμα που περιβάλλει τους πόρους και περιέχουν λίγα λοβιακά στοιχεία. Συγκριτικά με τα ινοαδενώματα, από τα οποία συχνά η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη, το στρώμα των φυλλοειδών όγκων εμφανίζει μεγαλύτερη κυτταροβρίθεια και περισσότερη έκταση. Ιστολογικά κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες [35, 39, 40]:

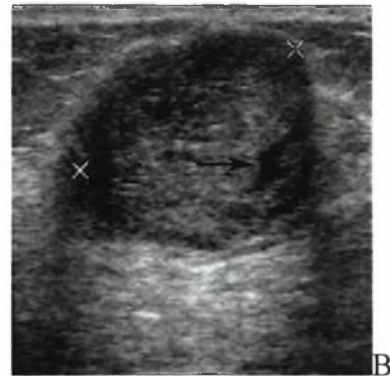
- **Καλοήθεις.** Χαρακτηρίζονται από λίγες ή καθόλου μιτώσεις, μέτρια έως έντονη κυτταρική ανάπτυξη και ήπιο έως μέτριο κυτταρικό πολυμορφισμό (εικ. 3-8Γ).
- **Ενδιάμεσοι ή χαμηλής κακοήθειας.** Παρατηρούνται κατά μέσο όρο 2-5 μιτώσεις ανά 10 υψηλής ανάλυσης πεδίο, μέτρια στρωματική κυτταροβρίθεια με ετερογένεια, καθώς και μια ζώνη μικροσκοπικής διήθησης γύρω από τα όριά τους.
- **Κακοήθεις.** Αναγνωρίζονται πάνω από 5 μιτώσεις ανά 10 υψηλής ανάλυσης πεδίο, έντονη κυτταροβρίθεια και ατυπία του στρώματος, καθώς και διηθητικά όρια (εικ. 3-8Δ).

Η επίπτωση των ενδιάμεσων και κακοήθων όγκων κυμαίνεται από 8,5% έως 62,7% [41]. Τόσο οι καλοήθεις όσο και οι κακοήθεις φυλλοειδείς όγκοι έχουν την

τάση να υποτροπιάζουν τοπικά, ιδίως αν δεν γίνει πλήρης εξαίρεση του όγκου, ενώ το 6-25% των φυλλοειδών όγκων, κυρίως των κακοήθων αλλά και των καλοήθων, εμφανίζει απομακρυσμένες μεταστάσεις [35, 39-41].



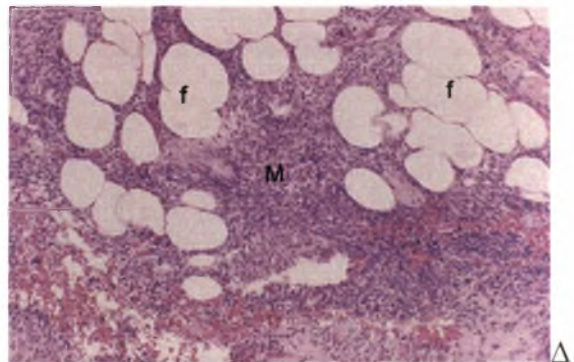
Muttarak M. Biomed Imag Interv J 2006; 2(2):e33



Muttarak M. Biomed Imag Interv J 2006; 2(2):e33



Muttarak M. Biomed Imag Interv J 2006; 2(2):e33

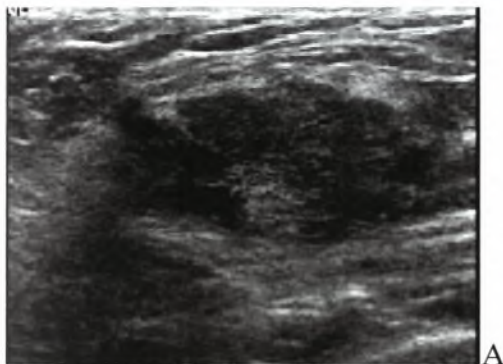


**Εικόνα 3-8.** Φυλλοειδής όγκος. **(Α)** Στη μαστογραφία αναγνωρίζεται μία ευμεγέθης, λοβωτή, καλά περιγεγραμμένη μάζα. **(Β)** Εικόνα US. Υποηχοϊκή μάζα, με καλά περιγεγραμμένα όρια και παρουσία κυστικής περιοχής (βέλος). **(Γ)** Καλοήθους φυλλοειδής όγκος. Ιστολογικά, αναγνωρίζονται φυλλοειδείς προσεκβολές (βέλη) που επενδύονται από καλοήθη επιθηλιακά κύτταρα και διεισδύουν στο κυτταροβριθές στρώμα (s), ενώ περιβάλλουν μια κυστική περιοχή (c). **(Δ)** Ιστολογική εικόνα κακοήθους φυλλοειδούς όγκου, με ανώμαλα και διηθητικά όρια, που εκτείνονται εντός του λιπώδους ιστού (f). Τα κύτταρα του εμφανίζουν σημαντική ατυπία (M).

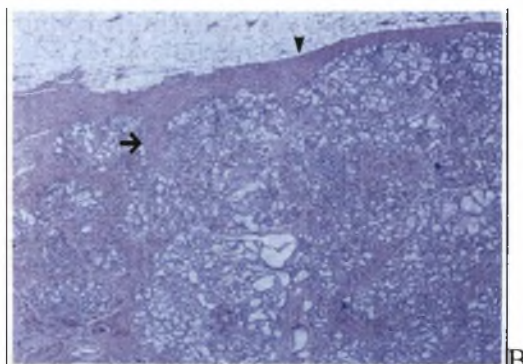
Οι φυλλοειδείς όγκοι συνήθως έχουν μεγάλο μέγεθος, ενώ κατά την κλινική εξέταση παρουσιάζουν σκληρή σύσταση. Στη μαστογραφία, απεικονίζονται συνήθως ως μεγάλες, καλά περιγεγραμμένες μάζες (εικ. 3-8Α), συχνά με παρουσία επασβεστώσεων [40]. Στον US έλεγχο, συνήθως παρατηρούνται υποηχοϊκές μάζες, με καλά περιγεγραμμένα και συχνά λοβωτά όρια, ενίοτε με παρουσία και κυστικών περιοχών (εικ. 3-8Β) [38, 40].

### 3.1.5.3 Αδένωμα

Το αδένωμα είναι αμιγώς επιθηλιακός όγκος του μαστού. Διακρίνεται σε σωληνώδες, του θηλασμού, αποκρινές, πορογενές και πλειόμορφο.



Son EJ. Yonsei Med J. 2006; 47(1): 34-42



Son EJ. Yonsei Med J. 2006; 47(1): 34-42

**Εικόνα 3-9.** Αδένωμα θηλασμού. **(Α)** Η US εικόνα αναδεικνύεται μία ωσειδή υποηχοϊκή μάζα, με ελαφρώς λοβωτά καλά περιγεγραμμένα όρια και ανομοιογενή εσωτερική ηχοδομή. **(Β)** Ιστολογική τομή όπου αναγνωρίζονται τα υπερπλαστικά εκκριτικά λόβια που διαχωρίζονται από λεπτό ινώδες στρώμα (βέλος). Σημειούται το σαφώς περιγεγραμμένο όριο το όγκου (κεφαλή βέλους).

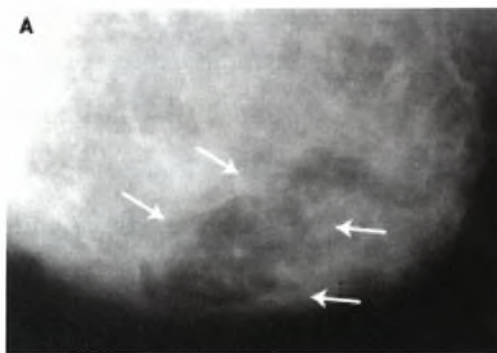
**Αδένωμα του θηλασμού.** Πρόκειται για έναν καλοήγη όγκο του μαστού που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα των φυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Για την παθογένειά του έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις, όπως ότι αποτελεί μια παραλλαγή του ινοαδενώματος, του σωληνώδους αδενώματος ή της λοβιακής υπερπλασίας, ή ότι εμφανίζεται de novo σε έναν ορμονικά διεγερμένο μαστό. Είναι ωστόσο γενικά παραδεκτό πως τα αδενώματα του θηλασμού επηρεάζονται σημαντικά από τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων της κύησης. Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από υπερπλαστικά εκκριτικά λόβια με λεπτό στρώμα ανάμεσά τους (εικ. 3-9B). Σπανιότερα, μπορεί να εμφανιστεί έκτοπα στη μασχάλη, το θωρακικό τοίχωμα ή το αιδούιο. Αν και μπορεί να υποχωρήσει αυτόματα μετά το πέρας του θηλασμού, συχνά απαιτείται χειρουργική εξαίρεση [42]. Εμφανίζουν τοπική υποτροπή αλλά δεν έχουν την τάση κακοήθους εξαλλαγής [42, 43].

Τα αδενώματα του θηλασμού είναι συνήθως ψηλαφητά κατά την κλινική εξέταση και μπορούν να φτάσουν σε μέγεθος τα 4 εκατοστά. Η διερεύνηση όγκων που ανακαλύπτονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού γίνεται με τον US. Η US εικόνα των αδενωμάτων του θηλασμού ποικίλει. Συνήθως απεικονίζεται μια καλά περιγεγραμμένη μάζα με ανομοιογενή ηχοδομή (εικ. 3-9A), αλλά μπορεί να εμφανίζουν μορφολογία κακοήθους βλάβης [42, 43].

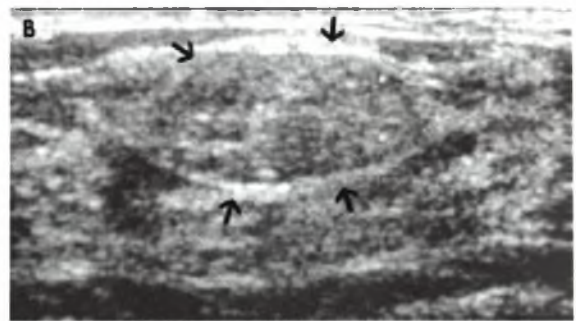
### 3.1.5.4 Αμάρτωμα

Πρώτος ο Arrigoni [44], το 1971, χρησιμοποίησε τον όρο «αμάρτωμα», για να περιγράψει μια σαφώς περιγεγραμμένη βλάβη του μαστού που αποτελείται από καλοήγη επιθηλιακά στοιχεία, ινώδη ιστό και λίπος. Η παθογένεια του αμαρτώματος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Το πιο χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα είναι οζίδια λιπώδους ιστού μέσα σε ινώδες στρώμα που αναμειγνύεται με το χαλαρό ενδολοβιακό στρώμα και περιβάλλει τα λόβια. Αν και τα αμαρτώματα είναι καλοήγητες όγκοι, μπορεί να συνυπάρχει επιθηλιακή κακοήθεια, ενώ συχνά υποτροπιάζουν [45, 46].

Η μαστογραφική εικόνα του αμαρτώματος είναι χαρακτηριστική. Καθώς περιέχει λίπος απεικονίζεται ακτινοδιαυγής (εικ. 3-10A) με σαφή όρια, ενώ ενίοτε αναγνωρίζεται λεπτή ψευδοκάψα. Στον έλεγχο με US απεικονίζεται μια μάζα με καλά περιγεγραμμένα όρια και ανομοιογενή εσωτερική ηχοδομή (εικ. 3-10B) [46]



Tse GMK. J Clin Pathol 2002; 55:951-954



Tse GMK. J Clin Pathol 2002; 55:951-954

**Εικόνα 3-10.** Αμάρτωμα. (A) Στη μαστογραφία αναγνωρίζεται ακτινοδιαυγαστική περιοχή σαφών ορίων, ενώ ο US έλεγχος (B) αναδεικνύει μια ανομοιογενούς ηχογένειας μάζα με καλά περιγεγραμμένα όρια.



## 3.2 Καρκίνος του μαστού

### 3.2.1 Επίπτωση

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος στις γυναίκες, αποτελώντας το 23% όλων των καρκίνων. Το 2002, υπολογίστηκαν παγκοσμίως περίπου 1,15 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 410 χιλιάδες θάνατοι εξαιτίας αυτού. Η επίπτωση είναι υψηλή στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες, με εξαίρεση την Ιαπωνία, όπου ο καρκίνος του μαστού κατέχει την τρίτη θέση μετά τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του στομάχου. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στην Βόρεια Αμερική, όπου το 2002 υπολογίστηκαν 230.000 νέες περιπτώσεις (99,4 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και 31,3% όλων των καρκίνων). Η υψηλή επίπτωση στις πιο πλούσιες χώρες του κόσμου οφείλεται εν μέρει στον μαστογραφικό προληπτικό έλεγχο που εφαρμόζεται εντατικά και έχει ως αποτέλεσμα την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου σε πρώιμα στάδια. Η επίπτωση είναι μέτρια στην Δυτική Ευρώπη, Νότια Αμερική, Νότια Αφρική και Δυτική Ασία, ενώ είναι χαμηλή στην Αφρική (<30 περιπτώσεις ανά 100.000). Η χαμηλότερη επίπτωση παρατηρείται στην Κεντρική Αφρική (16,5 περιπτώσεις ανά 100.000) [47].

Στην Ευρώπη, το 2002 [47] υπολογίστηκαν 361.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, ενώ το 2006 [48] υπολογίστηκαν 429.900 νέες περιπτώσεις (28,9% του συνόλου των καρκίνων). Η υψηλότερη επίπτωση και θνητότητα παρατηρείται στην Δυτική και Βόρεια Ευρώπη, ενώ η χαμηλότερη στην Νότια και Ανατολική Ευρώπη [47]. Η επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα, το 2006 [48] υπολογίστηκε σε 81,8 περιπτώσεις ανά 100.000 και η θνητότητα σε 26,5 περιπτώσεις ανά 100.000. Ωστόσο, στην χώρα μας δεν γίνεται επίσημη συστηματική καταγραφή των περιστατικών καρκίνου του μαστού, και η εκτίμηση της επίπτωσης και της θνητότητας γίνεται κατά προσέγγιση με την βοήθεια στοιχείων από γειτονικές χώρες. Η μοναδική μελέτη καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα είναι αυτή του Βλαχονικολή [49], που διενεργήθηκε κατά το διάστημα 1994-1995 στην Κρήτη, όπου αναφέρονται 415 νέα περιστατικά και επίπτωση 70,6 περιπτώσεις ανά 100.000. Ο Τσακρακλίδης [50] σε μια αναδρομική μελέτη των περιπτώσεων με καρκίνο του μαστού που αντιμετωπίστηκαν στο νοσοκομείο Άγιος Σάββας τα τελευταία 35 χρόνια, αναφέρει πως στο διάστημα αυτό παρατηρήθηκε σημαντική πρόοδος στην κατεύθυνση της έγκαιρης αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού.

### 3.2.2 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Ο μαζικός αδένας είναι ένας ιστός που ανανεώνεται συνεχώς. Η διαδικασία ανανέωσης και πολλαπλασιασμού ξεκινά από έναν μικρό αριθμό βραδέως διαιρούμενων *βλαστικών κυττάρων*, δηλαδή αδιαφοροποίητων κυττάρων με ιδιότητες αυτοανανέωσης, τα οποία δίνουν ένα μεγαλύτερο αριθμό ταχέως διαιρούμενων *μεταβατικών κυττάρων* ή *προγεννητόρων*. Αυτά με τη σειρά τους, μετά από συνεχείς διαιρέσεις και διαδικασίες διαφοροποίησης, οδηγούν στους διαφορετικούς καλά διαφοροποιημένους κυτταρικούς πληθυσμούς. Πρόσφατα αναγνωρίστηκαν τα **βλαστικά κύτταρα του μαστού**, χάρη στην έκφραση των αντιγόνων που συμβαίνει στην κυτταρική τους επιφάνεια. Πολλές μελέτες [51-57] υποστηρίζουν πως ο καρκίνος του μαστού προέρχεται από **καρκινικά βλαστικά κύτταρα**, τα οποία έχουν τον ίδιο φαινότυπο με τα φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα, αλλά παρουσιάζουν δυσλειτουργία στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, και δεν ανταποκρίνονται στους φυσιολογικούς μηχανισμούς που διασφαλίζουν την ισορροπημένη κυτταρική ανανέωση. Η προέλευση αυτών των κυττάρων δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Εικάζεται ότι προέρχονται από φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα ή από πιο διαφοροποιημένους προγεννήτορες, όπου μια ογκογενετική προσβολή ενεργοποιεί την *de novo* δημιουργία βλαστικών κυττάρων. Είναι λοιπόν πιθανό η απάντηση στο ερώτημα της καρκινογένεσης, αλλά και της αντιμετώπισης και πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού να βρίσκεται στα βλαστικά κύτταρα.

Ο Τριχόπουλος [57] περιγράφει ένα αιτιολογικό μοντέλο σύμφωνα με το οποίο διάφορες διεργασίες που συμβαίνουν στα πρώτα στάδια της ανθρώπινης ζωής καθορίζουν τον κίνδυνο της μετέπειτα εμφάνισης καρκίνου του μαστού:

- Ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων, ο οποίος καθορίζεται στα πρώιμα στάδια της ζωής αλλά και ενδομητρίως, έχει άμεση σχέση με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
- Οι ορμόνες που προάγουν την ανάπτυξη του μαστού επηρεάζουν τον ρυθμό αντιγραφής των βλαστικών κυττάρων του μαστού, την πιθανότητα αυτόματων μεταλλάξεων καθώς και τον ρυθμό της εξάπλωσης των δημιουργούμενων κλώνων.
- Η εγκυμοσύνη παρέχει μακροπρόθεσμη προστασία, καθώς σε αυτό το διάστημα συμβαίνει η τελική διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων του μαστού.

Η κατηγοριοποίηση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με τις παραπάνω διεργασίες συνοψίζεται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4 [57].** Ομαδοποίηση των παραγόντων κινδύνου του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με τις γενικές αρχές καρκινογένεσης και τις απαραίτητες διεργασίες παθογένεσης.

Γενικές αρχές καρκινογένεσης	Αριθμός μαστικών βλαστικών κυττάρων	Ορμόνες που προάγουν την ανάπτυξη του μαστού	Τελική διαφοροποίηση
Ηλικία	Μαστογραφική πυκνότητα	Φύλο	Ηλικία στην 1 <sup>η</sup> τελειόμηνη κύηση
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Ατυπη υπερπλασία	Επίπτωση βάση ηλικίας	Ηλικία στις άλλες κύσεις
Οικογενειακό ιστορικό	Φύλο	Ηλικία εμμηναρχής	Σύνολο τοκετών
Ειδικά γονίδια	Βάρος γέννησης	Ηλικία εμμηνόπαυσης	Θηλασμός
	Ανάπτυξη την αρχή της ζωής	Τύπος εμμηνόπαυσης	
	Εθνικότητα	Αντισυλληπτικά από του στόματος	
		Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης	
		Ηλικία κατά την εγκυμοσύνη	
		Μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία	
		Πρόσληψη αισθάνσης	
		Φυσική δραστηριότητα	
		Διαιτητικές συνήθειες	

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού περιγράφονται παρακάτω.

**Ηλικία.** Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την ηλικία, παρουσιάζοντας τη μεγαλύτερη επίπτωση κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού συνεχίζει να αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, σε αντίθεση με την επίπτωση των καλοήθων παθήσεων του μαστού, η οποία μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση [57, 58]. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι εξαιρετικά χαμηλή πριν την ηλικία των 30 ετών (<25 περιπτώσεις ανά 100.000), και στην συνέχεια αυξάνεται γραμμικά μέχρι την ηλικία των 80 ετών, φτάνοντας σε ένα επίπεδο περίπου 500 περιπτώσεων ανά 100.000 [59].

**Ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης.** Η πρόωμη εμμηναρχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού περίπου 30-50%, καθώς αυξάνεται το χρονικό διάστημα της έκθεσης του οργανισμού στις ωοθηκικές ορμόνες [58, 60]. Ο Brinton [61] αναφέρει πως γυναίκες στις οποίες η έμμηνος ρύση ξεκίνησε πριν την ηλικία των 12 ετών έχουν 1,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού συγκριτικά με γυναίκες των οποίων η εμμηναρχή ήταν σε ηλικία 15 ετών. Επίσης, γυναίκες οι οποίες δεν έχουν φτάσει στην εμμηνόπαυση μέχρι την ηλικία των 55 ετών έχουν 1,22 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με αυτές στις οποίες η εμμηνόπαυση συνέβη πριν την ηλικία των 45 ετών.

**Ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης.** Η εγκυμοσύνη σε πολύ νεαρή ηλικία (<20ετών) σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αντιθέτως, οι άτοκες γυναίκες και οι γυναίκες με πρώτη τελειόμηνη εγκυμοσύνη σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών έχουν περίπου τον διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [60]. Στην εγκυμοσύνη παρατηρείται αύξηση των οιστρογόνων και άλλων ορμονών που προάγουν την αύξηση του μαστού, οι οποίες μπορεί να ενεργοποιήσουν τη διαδικασία της καρκινογένεσης σε κάποια κύτταρα με τέτοια προδιάθεση [57, 58].

**Πυκνότητα μαζικού αδένου.** Αυξημένη πυκνότητα του μαζικού αδένου (πυκνότητα  $\geq 75\%$  της συνολικής έκτασης του μαστού στην μαστογραφία) σχετίζεται με 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τον μαζικό αδένου χαμηλής πυκνότητας (πυκνότητα  $\leq 10\%$  της συνολικής έκτασης του μαστού στην μαστογραφία) [62, 63]. Η πυκνότητα του μαστού επηρεάζεται από ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες, καθώς και από διάφορους γενετικούς παράγοντες. Η Martin [62] αναφέρει πως ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την αυξημένη πυκνότητα του μαζικού αδένου μπορεί να είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (μιτώσεων) και των γενετικών βλαβών που δημιουργούνται στα διαιρούμενα κύτταρα από παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις.

**Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και αντισυλληπτικά από το στόματος.** Η λήψη αντισυλληπτικών από το στόματος προκαλεί πολύ μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, όπως και η βραχυχρόνια λήψη ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης [57]. Η μακροχρόνια, ωστόσο, λήψη ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερινοειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο Li [64] αναφέρει πως αύξηση του κινδύνου παρατηρείται μετά από λήψη των ορμονών για διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο από 3 χρόνια. Αναφέρει επίσης πως οι γυναίκες αυτές συχνότερα εμφανίζουν λοβιακό καρκίνο.

**Καλοήθειες παθήσεις του μαστού.** Όπως προαναφέρθηκε, οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς ατυπία παρουσιάζουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 1,5-2 φορές, ενώ οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις με ατυπία, όπως η λοβιακή και η πορογενής επιθηλιακή υπερπλασία έχουν 4-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.

**Προκαρκινικές βλάβες.** Το λοβιακό *in situ* καρκίνωμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας σε οποιονδήποτε από τους δύο μαστούς. Αντιθέτως, το πορογενές *in situ* καρκίνωμα θεωρείται πρόδρομη βλάβη του καρκίνου του μαστού, με προσβολή μόνο του ομόπλευρου και όχι του ετερόπλευρου μαστού [60].

**Οικογενειακό ιστορικό.** Περίπου 20% των γυναικών με καρκίνο του μαστού που έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό έχουν γενετική προδιάθεση, ενώ στο 5% αυτών έχει αναγνωριστεί συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη [57, 59].

Ο Pharoah [65] μετά από συστηματική μελέτη ερευνών που δημοσιεύτηκαν το χρονικό διάστημα 1966-1996, κατέληξε πως ο βαθμός του κινδύνου εξαρτάται από τον βαθμό συγγενείας (πρώτου ή δευτέρου βαθμού), την ηλικία στην οποία ο συγγενής εμφάνισε καρκίνο του μαστού και τον αριθμό των προσβεβλημένων συγγενών. Γυναίκες με συγγενή πρώτου βαθμού που εμφάνισε καρκίνο του μαστού σε ηλικία 50 ετών ή μεγαλύτερη έχουν 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού συγκριτικά με γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Αν ο πρώτου βαθμού συγγενής εμφάνισε καρκίνο του μαστού σε ηλικία μικρότερη από 50 ετών ο κίνδυνος είναι 3,3 φορές μεγαλύτερος, ενώ στην περίπτωση συγγενούς δευτέρου βαθμού ο κίνδυνος είναι 1,5. Εάν στην οικογένεια υπάρχουν δύο συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού (μητέρα και κόρη) ο κίνδυνος είναι 3,6.

**Γονιδιακές μεταλλάξεις.** Περίπου 5-10% του καρκίνου του μαστού οφείλεται σε κληρονομούμενες μεταλλάξεις γονιδίων. Τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (50-85%) και καρκίνου των ωοθηκών (16-50%) [57, 59, 66]. Ο Αντωνίου [67] αναφέρει πως ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε φορείς με μετάλλαξη του γονιδίου *BRCA1* συγκριτικά με τους φορείς μετάλλαξης του γονιδίου *BRCA2*. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μεταλλάξεις του *BRCA1* εξαρτάται από την ηλικία. Έτσι, σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών είναι 30 φορές μεγαλύτερος, ενώ σε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών είναι 14 φορές μεγαλύτερος. Αντίθετα, ο κίνδυνος σε μεταλλάξεις του *BRCA2* είναι περίπου 11 φορές μεγαλύτερος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες πάνω από 40 ετών, ενώ δεν είναι σημαντικά μεγαλύτερος στις νεότερες ηλικίες.

Η Κατάκη [68] μετά από μελέτη σε Ελληνίδες με μέτριο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, σημειώνει πως μεταλλάξεις στο γονίδιο *BRCA1* βρέθηκαν σε ποσοστό 6,8% ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο *BRCA2* παρατηρήθηκαν στο 9,2% των περιπτώσεων.

Εκτός από τα γονίδια BRCA1-2 έχουν αναγνωρισθεί και άλλα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ο de Jong [69] έχει αναγνωρίσει 13 πολυμορφισμούς σε 10 επιπλέον γονίδια.

**Ιονίζουσα ακτινοβολία.** Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ο Preston [70] αναφέρει πως ο κίνδυνος είναι ευθέως ανάλογος με την δόση της ακτινοβολίας και αντιστρόφως ανάλογος με την ηλικία κατά την έκθεση. Σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία σε ηλικία 25 ετών, ο επιπλέον κίνδυνος ανά Gy υπολογίζεται σε 1,8. Η ακτινοβολία προκαλεί βλάβες στο DNA, οι οποίες πυροδοτούν μια σειρά από περίπλοκες αντιδράσεις προκειμένου να διατηρηθεί η γονιδιακή ακεραιότητα.

Η χρήση της ακτινοβολίας για διαγνωστικούς σκοπούς δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον γενικό πληθυσμό, εκτός από την περίπτωση συχνών ακτινοσκοπήσεων του θώρακα λόγω φυματίωσης [71, 72]. Ωστόσο, ο Andrieu [73] σε μια πρόσφατη μελέτη του 2006, παρατήρησε πως η χαμηλής δόσης ακτινοβολία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους φορείς των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2.

Διάφορες μελέτες [74-76] δείχνουν πως νέες γυναίκες που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δευτέρου πρωτοπαθούς καρκίνου στον άλλο μαστό, ο οποίος δέχεται σημαντική δόση από την διαφυγούσα και σκεδάζουσα ακτινοβολία.

**Άλλοι παράγοντες.** Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι η *μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία*, το *αυξημένο βάρος κατά τη γέννηση* και η *κατανάλωση αλκοόλ*. Η *άσκηση* και *διαιτητικοί παράγοντες* όπως η κατανάλωση σημαντικών ποσοτήτων φρούτων, λαχανικών και ελαιολάδου σχετίζονται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού [57-59].

### 3.2.3 Προγνωστικοί παράγοντες

Στη διεθνή βιβλιογραφία χρησιμοποιούνται δύο όροι για να περιγράψουν τους προγνωστικούς παράγοντες του καρκίνου του μαστού. Οι *prognostic factors* (*προγνωστικοί παράγοντες*) σχετίζονται με την εμφάνιση υποτροπής της νόσου και τη συνολική επιβίωση των ασθενών που δεν λαμβάνουν συστηματική θεραπεία, δηλαδή με την φυσική πορεία της νόσου. Οι *predictive factors* (*προβλεπτικοί παράγοντες*)

σχετίζονται με την ανταπόκριση της νόσου σε συγκεκριμένη θεραπεία και συμβάλλουν στον καθορισμό του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή. Ορισμένοι παράγοντες, όπως οι ορμονικοί υποδοχείς και η υπερέκφραση του Her2/neu είναι προγνωστικοί και προβλεπτικοί παράγοντες [77].

**Μασχαλιαίοι λεμφαδένες.** Η ύπαρξη ή μη διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη του καρκίνου του μαστού. Ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο υποτροπής και εμφάνισης απομακρυσμένης μετάστασης [77, 78]. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδένων: αρνητικοί λεμφαδένες, 1-3 θετικοί λεμφαδένες, 4-9 θετικοί λεμφαδένες και  $\geq 10$  θετικοί λεμφαδένες. Η 5ετής επιβίωση είναι 82,8%, 73%, 45,7% και 28,4% για την κάθε κατηγορία αντίστοιχα [79].

**Μέγεθος όγκου.** Το μέγεθος του όγκου έχει σχέση με την παρουσία και τον αριθμό των διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων. Οι μεγαλύτεροι όγκοι σχετίζονται με περισσότερους θετικούς λεμφαδένες και μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής [77, 78]. Ο Rosen [80] αναφέρει πως η 20ετής, χωρίς υποτροπή, επιβίωση είναι 88% για όγκους 1 cm ή μικρότερους, 72% για όγκους 1.1-3 cm και 59% για όγκους 3.1-5 cm.

**Ιστολογικός τύπος.** Η πρόγνωση ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο διακρίνεται σε πολύ καλή, καλή, χαμηλή και πολύ χαμηλή. Το σωληνώδες, το σωληνώδες-λοβιακό και το βλεννώδες καρκίνωμα έχουν πολύ καλή πρόγνωση, με 10ετή επιβίωση  $>80\%$ . Το μικτό σωληνώδες, το μικτό πορογενές, το κυψελιδικό λοβιακό και το άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα έχουν καλή πρόγνωση με 10ετή επιβίωση 60-80%. Η 10ετής επιβίωση του πορογενούς και του μικτού πορογενούς-λοβιακού καρκινώματος είναι χαμηλότερη από 50%. Χειρότερη πρόγνωση εμφανίζουν το διηθητικό θήλωμα και το κλασσικό λοβιακό καρκίνωμα, καθώς και ο φλεγμονώδης καρκίνος, ο οποίος έχει πολύ κακή πρόγνωση με 10ετή επιβίωση περίπου 30% [78].

**Βαθμός κακοήθειας.** Το πιο ευρέως διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης είναι το Scarff-Bloom-Richardson (SBR) [81] το οποίο αξιολογεί τον μιτωτικό δείκτη, τη διαφοροποίηση και τον πολυμορφισμό, και κατατάσσει τους όγκους σε καλής διαφοροποίησης (*grade 1*), μέτριας διαφοροποίησης (*grade 2*) και χαμηλής διαφοροποίησης (*grade 3*). Όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός κακοήθειας τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση [77, 78].

**Λεμφαγγειακή διήθηση.** Η διήθηση των λεμφαγγείων και των αιμοφόρων αγγείων γύρω από τον όγκο σχετίζεται με την τοπική υποτροπή του όγκου και την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων [77, 78]. Ο Rosen [82] αναφέρει πως γυναίκες με νόσο σταδίου I και λεμφαγγειακή διήθηση εμφάνισαν υποτροπή σε ποσοστό 38% συγκριτικά με αυτές χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση που υποτροπίασαν σε ποσοστό 22%.

**Ορμονικοί υποδοχείς.** Η παρουσία *οιστρογονικών* και *προγεστερονικών υποδοχέων* σχετίζεται με την μακροπρόθεσμη ωφέλεια από την ορμονική θεραπεία [83]. Η 5ετής θεραπεία με ταμοξιφαίνη οδήγησε σε μείωση της υποτροπής και της θνητότητας σε 47% και 26% αντίστοιχα σε ασθενείς με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, ενώ οι ασθενείς με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς δεν ωφελήθηκαν μετά από θεραπεία με ταμοξιφαίνη [84].

**Ογκογονίδιο Her2/neu.** Το c-erbB-2 (Her2/neu) ογκογονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q21 και κωδικοποιεί μια Mr 185,000 διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, την p185<sup>HER2</sup>, η οποία εμφανίζει ενδογενή δράση τυροσινικής κινάσης, ομόλογη με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα [85]. Υπερβολική έκφραση του ογκογονιδίου παρατηρείται σε περίπου 30% των όγκων του μαστού, και σχετίζεται με αυξημένη επιθετικότητα του όγκου, αυξημένα ποσοστά υποτροπής και αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες. Η έκφραση του Her2/neu συμβάλλει στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην θεραπεία με trastuzumab, ένα εξανθρωπισμένο αντιγόνο έναντι του Her2/neu [86], καθώς και στην ενδοκρινική θεραπεία και την χημειοθεραπεία [77, 78].

**Ηλικία.** Οι πολύ νέες γυναίκες, μικρότερες των 35 ετών, παρουσιάζουν εξαιρετικά χαμηλή πρόγνωση, η οποία βελτιώνεται με τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας [87]. Χαμηλή πρόγνωση και υψηλή θνησιμότητα εμφανίζουν επίσης οι γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, κυρίως λόγω της παρουσίας σοβαρών συνοδών παθήσεων [78].

**Άλλοι παράγοντες.** Άλλοι παράγοντες που έχουν προγνωστική αξία για τον καρκίνο του μαστού είναι: οι *δείκτες πολλαπλασιασμού του όγκου* (S-phase fraction, δείκτης σήμανσης με θυμιδίνη, μιτωτικός δείκτης) [88], οι *μοριακοί δείκτες αγγειογένεσης* (μικροαγγειακή πυκνότητα [89], διήθηση αιμοφόρων αγγείων [90], υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-VEGFR [91]) και ο *ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης* [92]. Τελευταία χρησιμοποιούνται



διάφορες μέθοδοι για την ανάπτυξη ενός γενετικού προφίλ για κάθε ασθενή, που φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού [93].

### 3.2.4 Μη-διηθητικός καρκίνος του μαστού

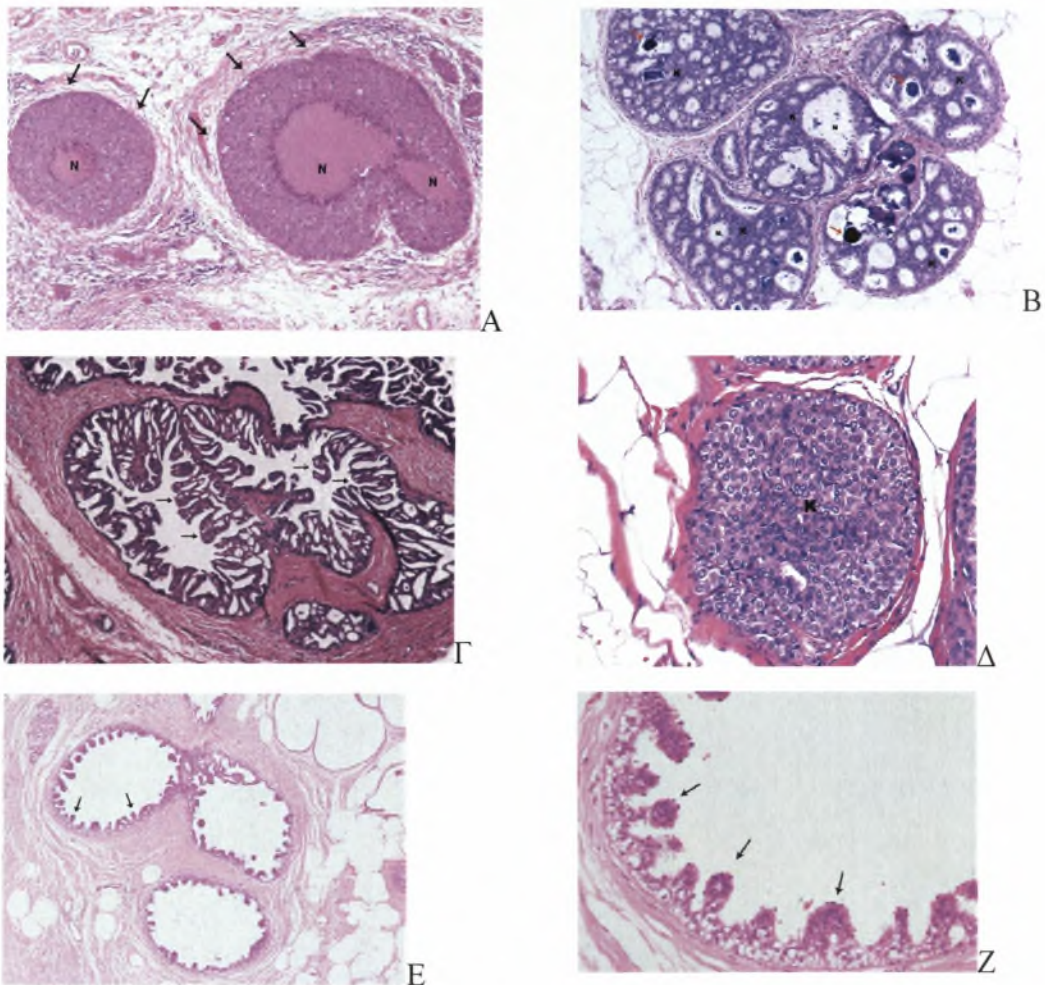
Ως μη-διηθητικός καρκίνος του μαστού, ή *in situ* καρκίνωμα, ορίζεται το καρκίνωμα του μαστού που είναι περιορισμένο στους πόρους (πορογενές *in situ* καρκίνωμα ή DCIS) ή στα λόβια (λοβιακό *in situ* καρκίνωμα ή LCIS), χωρίς επέκταση πέραν της βασικής μεμβράνης ή διήθηση του στρώματος [94].

#### 3.2.4.1 Πορογενές *in situ* καρκίνωμα (DCIS)

Το DCIS αποτελείται από κακοήθη επιθηλιακά κύτταρα των πόρων και των τελικών πορο-λοβιακών μονάδων του μαζικού αδένα, τα οποία σταδιακά καταλαμβάνουν και τελικά εξαλείφουν τον αυλό των πόρων, αλλά δεν διηθούν τη βασική μεμβράνη. Η πρώτη περιγραφή του DCIS έγινε το 1893, αλλά ο όρος «*in situ* καρκίνωμα» χρησιμοποιήθηκε τη δεκαετία του 1930. Μέχρι τότε το DCIS θεωρούνταν κακόηθες, και όλες οι περιπτώσεις αντιμετωπίζονταν με ριζική μαστεκτομή [95]. Τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς εφαρμόζεται συστηματικά ο προληπτικός έλεγχος με μαστογραφία, η επίπτωσή του έχει αυξηθεί εντυπωσιακά, και αποτελεί περίπου το 20% των καρκίνων του μαστού [96]. Εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μεγαλύτερες των 55 ετών.

Στην κατηγορία DCIS περιλαμβάνονται μορφολογικά και βιολογικά ετερογενείς βλάβες, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ταξινόμησή τους. Με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ταξινομείται σε 5 τύπους [97]:

- **φαγεσωρικό**, στο οποίο ένα στρώμα καρκινικών κυττάρων περιβάλλει μια κεντρική περιοχή νέκρωσης (εικ. 3-11Α),
- **ηθμοειδές**, όπου τα καρκινικά κύτταρα έχουν ακτινωτή διάταξη σχηματίζοντας αδενικό αυλό (εικ. 3-11Β),
- **θηλώδες**, που χαρακτηρίζεται από μεγάλες θηλώδεις προσεκβολές με ινοαγγειακούς μίσχους (εικ. 3-11Γ),
- **μικροθηλώδες**, που αποτελείται από θηλώδεις προσεκβολές οι οποίες προβάλλουν εντός διατεταμένων πόρων (εικ.3-11Ε, Ζ),
- **συμπαγές**, στο οποίο οι πόροι πληρούνται από καρκινικά κύτταρα (εικ. 3-11Δ).

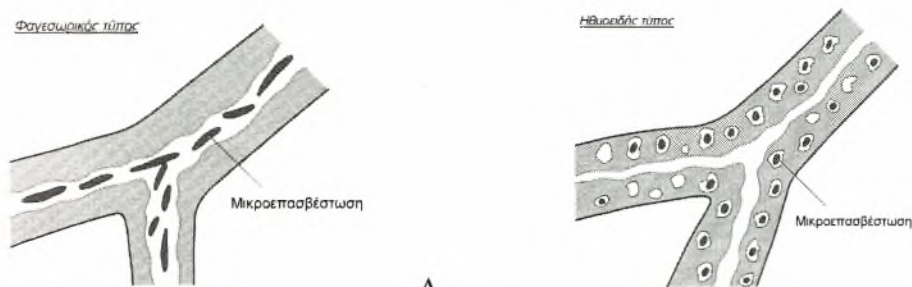


**Εικόνα 3-11.** DCIS. **(Α)** Φαγεσωρικό. Τα καρκινικά κύτταρα (βέλη) περιβάλλουν περιοχές νέκρωσης (N) **(Β)** Ηθμοειδές. Τα καρκινικά κύτταρα (κ) διατάσσονται ακτινωτά και σχηματίζουν αυλό με νεκρωτικό περιεχόμενο (N) εν μέρει αποπιτανωμένο (βέλη). **(Γ)** Θηλώδες. Οι διατεταμένοι πόροι επενδύονται από πολλαπλές θηλώδες προσεκβολές (βέλη), οι περισσότερες χωρίς ινοαγγειακό μίσχο. **(Δ)** Συμπαγές. Ο αυλός του πόρου έχει καταληφθεί πλήρως από καρκινικά κύτταρα (κ). **(Ε, Ζ)** Μικροθηλώδες. Στον αυλό των πόρων προβάλλουν μικρές θηλώδες προσεκβολές καρκινικών κυττάρων (βέλη).

Η ιστολογική ταξινόμηση, ωστόσο, δεν αντικατοπτρίζει την βιολογική δυναμική του DCIS. Το 1997, η Consensus Conference Committee [98] παρουσίασε την ταξινόμηση του DCIS η οποία βασίζεται πρωτίστως στο *πυρηνικό grade* (υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού πυρηνικού grade) και δευτερευόντως στην *κυτταρική πόλωση* (ακτινωτή διάταξη των κυττάρων, τύπου ροζέτας, με προσανατολισμό του μεγαλύτερου άξονά τους προς τον αυλό) στην παρουσία ή απουσία *νέκρωσης*, αλλά και στα μορφολογικά χαρακτηριστικά.

Το 2006, η Τσικλίτη [99] πρότεινε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης το οποίο λαμβάνει υπόψη την βιολογική δυναμική του DCIS και την πιθανότητα τοπικής υποτροπής του. Σύμφωνα με αυτή, το DCIS κατατάσσεται σε *υψηλής επιθετικότητας*, *μέτριας επιθετικότητας* και *χαμηλής επιθετικότητας*, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την

ιστοπαθολογία του όγκου (πυρηνικό grade, νέκρωση και κατάσταση ορμονικών υποδοχέων) όσο και τα μοριακά χαρακτηριστικά του (έκφραση των Ki-67, p53, Her2/neu, κυκλοοξυγενάση 2 και χρωμοσωμικές ανωμαλίες). Το DCIS υψηλής επιθετικότητας έχει μεγάλη δυναμική εξέλιξης σε διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC) μέσα σε ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (5-10 χρόνια), με αυξημένη πιθανότητα τοπικής υποτροπής 24-26 μήνες μετά την αφαίρεσή του, ενώ το DCIS χαμηλής επιθετικότητας έχει μικρότερη πιθανότητα υποτροπής μέσα σε ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (15-20 χρόνια), πριν εξελιχθεί σε χαμηλού βαθμού κακοήθειας διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

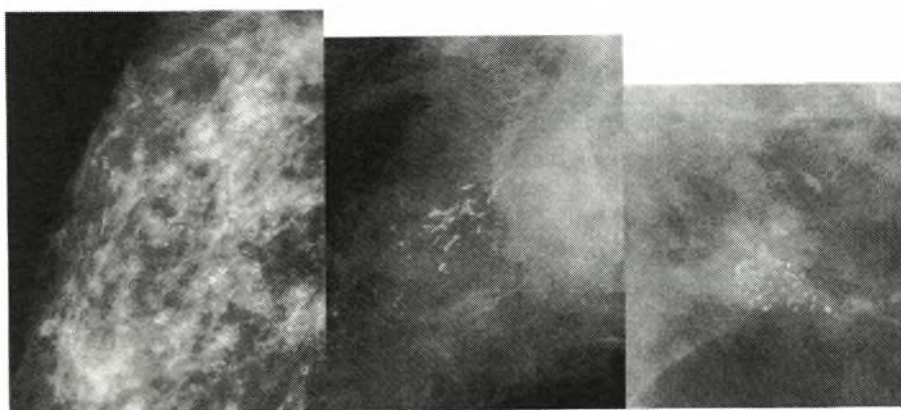


A

B

Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging

**Εικόνα 3-12.** (A) Στο φαγεσωρικό DCIS οι μικροαποπιτανώσεις σχηματίζονται μέσα στον αυλό του πόρου δημιουργώντας ένα εκμαγείο του αυλού. (B) Στο ηθμοειδές DCIS οι μικροαποπιτανώσεις είναι στικτές και εντοπίζονται μέσα στον αυλό που δημιουργούν τα καρκινικά κύτταρα.

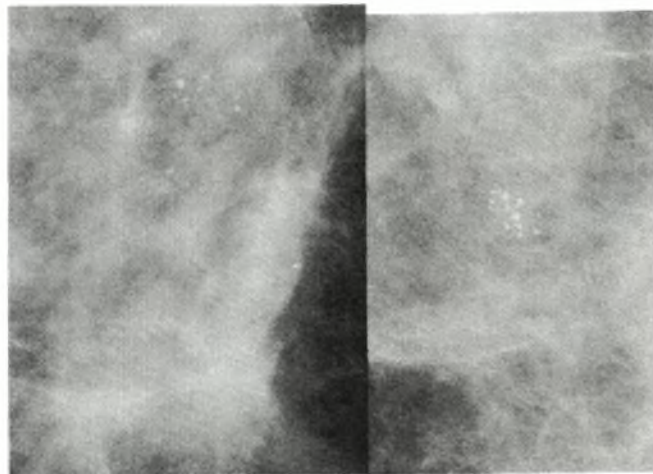


Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging

**Εικόνα 3-13.** Στην μαστογραφία οι αποπιτανώσεις του φαγεσωρικού DCIS απεικονίζονται γραμμοειδείς και διακλαδιζόμενες.

**Νέκρωση** μπορεί να παρατηρηθεί σε όλους τους ιστολογικούς τύπους του DCIS. Η νέκρωση που εντοπίζεται κεντρικά μέσα στον πόρο και σε επιμήκειες τομές είναι γραμμοειδής, χαρακτηρίζεται *φαγεσωρικού τύπου* (εικ. 3-11A), ενώ οι πολύ μικρές εστίες νέκρωσης χωρίς γραμμοειδή απεικόνιση, χαρακτηρίζονται *στικτές* (εικ. 3-11B). **Αποπιτανώσεις** μπορούν να αναγνωριστούν σε όλους τους ιστολογικούς

τύπους DCIS. Συχνότερα ανευρίσκονται στον φαγεσωρικό τύπο και οφείλονται σε αποτιτάνωση των συγκριμάτων του νεκρωτικού υλικού μέσα στους πόρους, σχηματίζοντας εκμαγεία του αυλού των πόρων, με αποτέλεσμα στη μαστογραφία να απεικονίζονται γραμμοειδείς και διακλαδιζόμενες (εικ. 3-12A, εικ. 3-13) [94]. Οι αποτιτανώσεις στον ηθμοειδή τύπο είναι στικτές (εικ. 3-12B, εικ. 3-14).

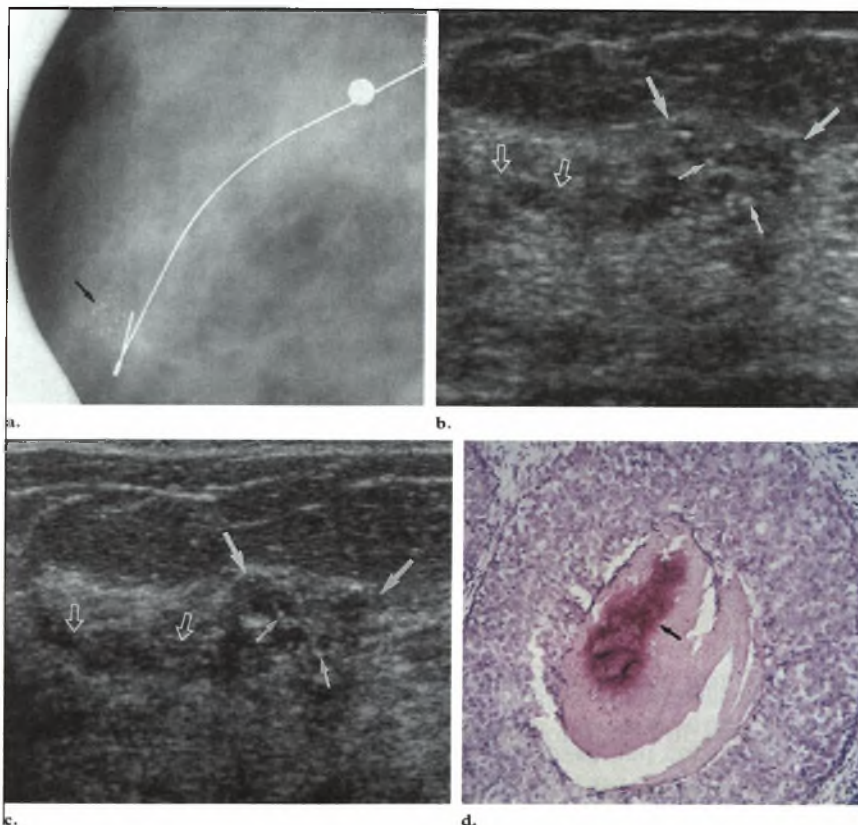


Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging

**Εικόνα 3-14.** Εικόνες μαστογραφίας όπου αναγνωρίζονται στικτές αποτιτανώσεις ηθμοειδούς DCIS.

Το DCIS μπορεί να είναι ασυμπτωματικό, ή να αναγνωρίζεται ψηλαφητή μάζα κατά την κλινική εξέταση. Σπάνια, μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα παρόμοια με τη νόσο Paget της θηλής, εξαιτίας της εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων, ή αιματηρό έκκριμμα από τη θηλή. Στην μαστογραφία, σε ποσοστό 62-98% αναγνωρίζονται μικροαποτιτανώσεις ανώμαλες, γραμμοειδείς, διακλαδιζόμενες, στικτές ή πλειομορφικές. Σπανιότερα, σε ποσοστό 2-23% αναγνωρίζονται σαφώς περιγραμμενένες μάζες ή ασυμμετρίες [94, 100, 101]. Όταν στην μαστογραφία αναγνωρίζονται μόνο μικροαποτιτανώσεις χωρίς συνοδό μάζα, η US ανάδειξή του είναι δύσκολη, καθώς η ευαισθησία της μεθόδου στην απεικόνιση των μικροαποτιτανώσεων είναι χαμηλή [102]. Η συνηθέστερη US εικόνα του DCIS είναι μια μικρολοβωτή μάζα μέτριας ηχογένειας, η οποία επεκτείνεται μέσα στους πόρους [103] (εικ. 3-15 b, c). Στη βιβλιογραφία παρατηρείται διάσταση των απόψεων σχετικά με το ρόλο της μαγνητικής τομογραφίας στην ανίχνευση και διάγνωση του DCIS. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου στην ανάδειξη και το χαρακτηρισμό των μικροαποτιτανώσεων, που αποτελούν τη συνηθέστερη εκδήλωση του DCIS, κυμαίνεται μεταξύ 45-100% και 37-95% αντίστοιχα [104-108]. Ο Uematsu, σε μια πρόσφατη μελέτη του 2007 [109], αναφέρει πως η δυναμική μελέτη με μαγνητική τομογραφία μπορεί να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες υψηλής θετικής και

αρνητικής προγνωστικής αξίας για την εκτίμηση των μικροαποτιτανώσεων, ωστόσο η διενέργεια στερεοτακτικής βιοψίας στις περιπτώσεις ύποπτων μικροαποτιτανώσεων παραμένει η κυριότερη διαγνωστική προσέγγιση. Η συνηθέστερη εικόνα του DCIS στη μαγνητική τομογραφία μετά από χορήγηση σκιαγραφικού μέσου είναι η παρουσία τμηματικού ή γραμμοειδούς εμπλουτισμού [110].



Moon WK. Radiographics 2002; 22:269-281

**Εικόνα 3-15.** Φαγεσωρικού τύπου DCIS. (α). Πλάγια λήψη μαστογραφίας με εντοπιστικό σύρμα όπου αναγνωρίζονται συρρέουσες μικροαποτιτανώσεις διαφόρου μεγέθους και σχήματος. (b, c). Στον US έλεγχο αναγνωρίζεται μια μικρολοβωτή, υποηχοϊκή μάζα (μεγάλα βέλη) με ενδοπορική επέκταση (περιγράμματα βελών). Οι σπικτές υπερηχοϊκές εστίες μέσα στη μάζα πιθανόν αντιστοιχούν στις μικροαποτιτανώσεις (μικρά βέλη) (d) Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε υψηλού grade DCIS με κεντρική νέκρωση και αποτιάνωση (βέλος) εντός του διατεταμένου πόρου.

Εξ ορισμού, το DCIS αποτελείται από κύτταρα τα οποία είναι περιορισμένα στην βασική μεμβράνη. Μόλις τα καρκινικά κύτταρα αποκτήσουν την ικανότητα να διηθήσουν την βασική μεμβράνη, μπορούν να μεταβληθούν σε κύτταρα IDC και να δώσουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα. Δύο βασικά μοντέλα έχουν προταθεί για να περιγράψουν τον τρόπο εξέλιξης του όγκου. Η πρώτη θεωρία υποστηρίζει πως η εξέλιξη ακολουθεί μια ευθεία οδό, κατά την οποία το χαμηλής επιθετικότητας DCIS μετατρέπεται σε υψηλής επιθετικότητας DCIS, προκειμένου να επιτευχθεί η διήθηση του στρώματος και η εξέλιξη σε IDC. Σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρία, της παράλληλης νόσου, το χαμηλής επιθετικότητας DCIS μπορεί μετά από

επανεπιλημμένες μεταλλάξεις να εξελιχθεί σε χαμηλής διαφοροποίησης IDC. Κατά τον ίδιο τρόπο το υψηλής επιθετικότητας DCIS μπορεί να εξελιχθεί σε χαμηλής διαφοροποίησης IDC. Ο καρκίνος του μαστού, ωστόσο, μπορεί να είναι ένα ετερογενές μίγμα ανεξάρτητων γενετικών κλώνων που εξελίχθηκαν με παράλληλο τρόπο προς διηθητικές μορφές [99].

Στην θεραπευτική αντιμετώπιση του DCIS περιλαμβάνονται η απλή μαστεκτομή και η ευρεία εκτομή του όγκου με ή χωρίς ακτινοθεραπεία (συντηρητική θεραπεία). Η συντηρητική θεραπεία ενδείκνυται σε όγκους μικρού μεγέθους με αποτιτανώσεις. Ωστόσο, το ποσοστό υποτροπής είναι υψηλό, και γίνεται συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και χορήγηση ταμοξιφαίνης εάν οι ορμονικοί υποδοχείς είναι θετικοί. Η μαστεκτομή εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που ο όγκος είναι μεγάλος, πολυεστιακός και κεντρικής εντόπισης [111-113].

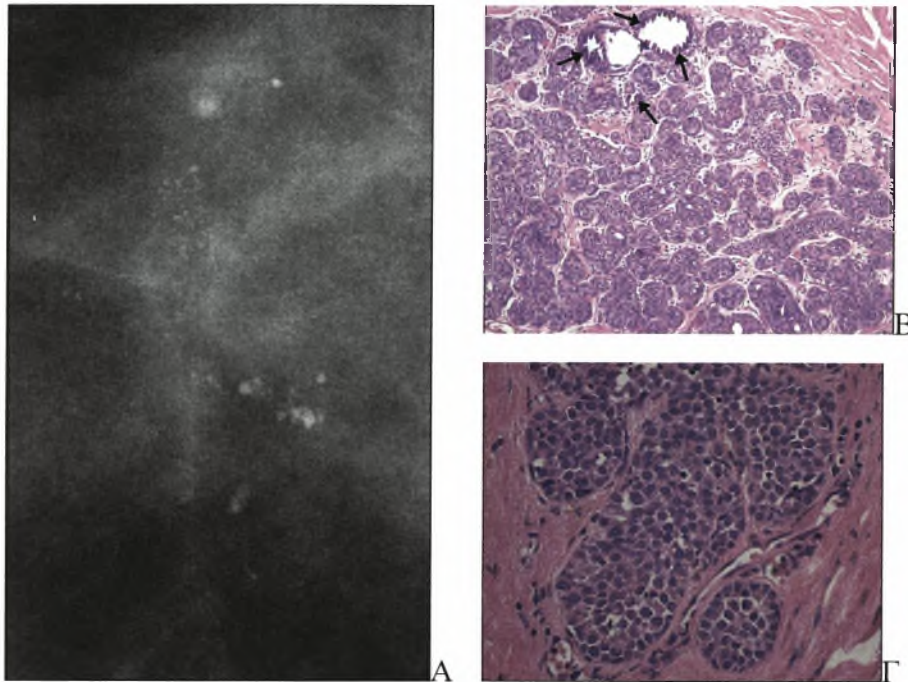
#### 3.2.4.2 Λοβιακό *in situ* καρκίνωμα (LCIS)

Πρώτος ο Cornil [114], το 1908, αναφέρθηκε σε αυτή την βλάβη χαρακτηρίζοντάς τη προκαρκινική, ενώ ο όρος «λοβιακό *in situ* καρκίνωμα (LCIS)» χρησιμοποιήθηκε το 1941 από τους Foote και Stewart [115]. Το LCIS αποτελεί το 3-6% των καρκίνων του μαστού. Εμφανίζει πολυκεντρική εντόπιση στο 70% των περιπτώσεων, ενώ στο 30% περίπου αναπτύσσεται σε αμφοτέρους τους μαστούς [94]. Εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας 40-50 ετών, με επίπτωση 0,5-3,8% [26]. Οι γυναίκες με LCIS παρουσιάζουν 8-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, τόσο στον ομόπλευρο όσο και στον ετερόπλευρο μαστό, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό [116].

Εξορμάται από την τελική πορο-λοβιακή μονάδα ή τους τελικούς πόρους και ο κυτταρικός πληθυσμός που το απαρτίζει είναι ομοιόμορφος (εικ. 3-16Γ). Τα καρκινικά κύτταρα καταλαμβάνουν και τελικά εξαφανίζουν τον αυλό, ενώ παράλληλα διατείνουν την τελική πορο-λοβιακή μονάδα (εικ. 3-16B). Είναι δυνατή η διασπορά τους κατά μήκος του συστήματος των πόρων, η οποία επειδή θυμίζει νόσο Paget χαρακτηρίζεται παζετοϊδής διασπορά [94, 117].

Το LCIS συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα σε ιστολογικά δείγματα που λαμβάνονται μετά από βιοψία προς διερεύνηση άλλης βλάβης. Δεν δημιουργεί ψηλαφητή μάζα, όπως το DCIS, και δεν έχει τυπική απεικόνιση στην μαστογραφία, αν και ενίοτε αναγνωρίζονται ανώμαλες μικροαποτιτανώσεις (εικ. 3-16A) [94]. Η αντιμετώπισή του είναι κυρίως συντηρητική και περιλαμβάνει την ευρεία ογκεκτομή

ή τους συχνούς επανελέγχους με μαστογραφία [118]. Η Mahoney [119] συστήνει την χειρουργική εξαίρεση του όγκου σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες η διάγνωση τίθεται μετά από βιοψία με βελόνη, προκειμένου να αποκλειστεί η συνύπαρξη ενδοπορικού ή διηθητικού καρκινώματος που συμβαίνει στο 19% των περιπτώσεων.



Mahoney MC. AJR 2006; 187:949-954

**Εικόνα 3-16.** LCIS (A) Στη μαστογραφία απεικονίζονται ολιγάριθμες πλειομορφικές αποτιτανώσεις. (B) Οι λοβιακές μονάδες καταλαμβάνονται από ομοιόμορφα καρκινικά κύτταρα και διατείνονται, ενώ αναγνωρίζονται επασβεστώσεις (βέλη). (C) Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση παρατηρείται η ομοιομορφία του καρκινικού κυτταρικού πληθυσμού.

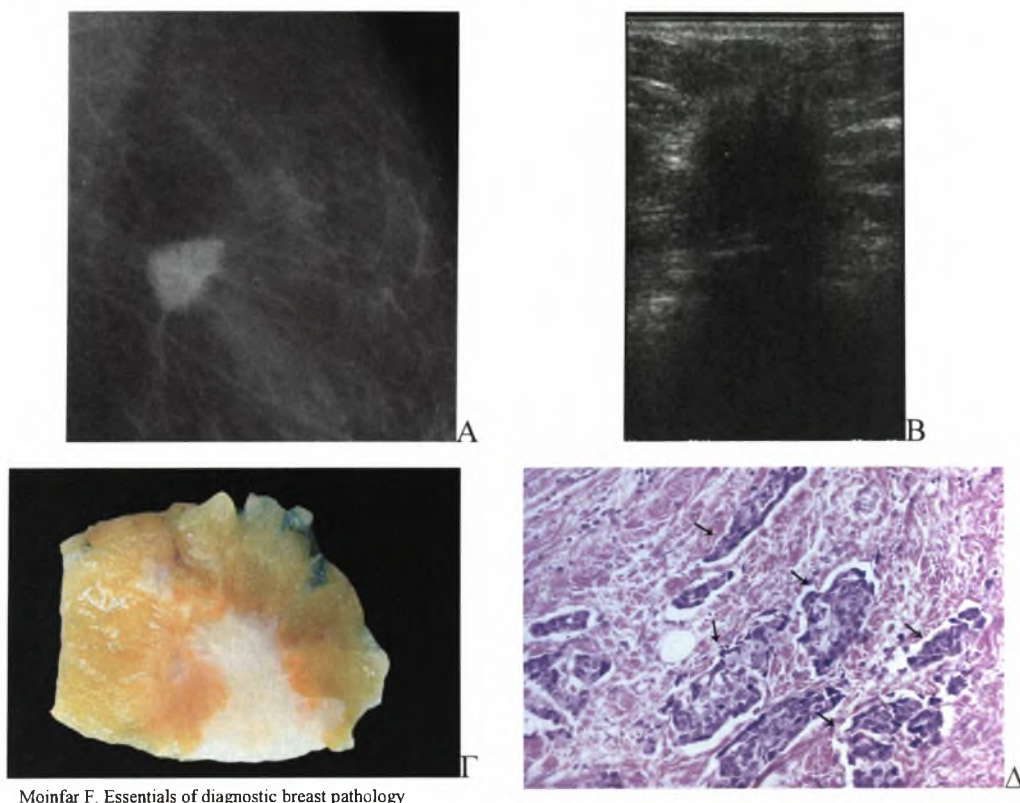
Το **πλειομορφικό λοβιακό *in situ* καρκίνωμα (PLCIS)** είναι ένας τύπος LCIS, με τα ίδια γενικά χαρακτηριστικά, αλλά τα κύτταρά του εμφανίζουν περισσότερο πλειομορφικούς πυρήνες. Στο PLCIS συχνά αναγνωρίζεται νέκρωση φαγεσωρικού τύπου καθώς και αποτιτανώσεις οι οποίες απεικονίζονται στην μαστογραφία. Οι μοριακοί δείκτες του όγκου υποδηλώνουν πως η βιολογική του συμπεριφορά αντιστοιχεί σε υψηλό βαθμό κακοήθειας, και απαιτεί πιο επιθετική αντιμετώπιση [120].

### 3.2.5 Διηθητικός καρκίνος του μαστού

#### 3.2.5.1 Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC)

Το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC) είναι ο συχνότερος καρκίνος του μαστού και αποτελεί το 65% όλων των καρκίνων του μαστού [121]. Πρόκειται για αδιαφοροποίητο κακοήγη όγκο των πόρων που δεν εμφανίζει ιδιαίτερα ιστολογικά

χαρακτηριστικά, γι' αυτό χαρακτηρίζεται «όχι αλλιώς οριζόμενο – *not otherwise specified (NOS)*».



Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology

**Εικόνα 3-17.** Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μέτριας διαφοροποίησης (A) Κλασσική μαστογραφική απεικόνιση κακοήθειας. Μάζα υψηλής πυκνότητας με ακτινωτές προσεκβολές. (B) Στην US εξέταση αναγνωρίζεται ως υποηχοϊκή μάζα με ανώμαλα όρια και έντονη οπίσθια ακουστική σκιά. (Γ) Ανατομικό παρασκεύασμα μετά από ογκεκτομή όπου ο όγκος αναγνωρίζεται με υποκίτρινη χροιά και ανώμαλα διηθητικά όρια. (Δ) Στο ιστολογικό παρασκεύασμα παρατηρούνται συναθροίσεις καρκινικών κυττάρων (βέλη) οι πυρήνες των οποίων εμφανίζουν μέτρια διαφοροποίηση σε μέγεθος και σχήμα.

Παθολογοανατομικά, αποτελείται από ανώμαλου ή στρογγυλού σχήματος συμπαγή επιθηλιακά συμπλέγματα σε συνδυασμό με μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ή ταινίες καρκινικών κυττάρων, τα οποία στερούνται των μορφολογικών χαρακτηριστικών οποιουδήποτε άλλου τύπου διηθητικού καρκινώματος (εικ. 3-17Δ). Συνοδεύεται από έντονη αντίδραση του στρώματος, συχνότερα δεσμοπλαστική, ενώ μπορεί να παρατηρηθούν οιδηματώδεις, μυξοειδείς και ινώδεις αλλαγές. Διήθηση των λεμφαγγείων και των αγγείων αναγνωρίζεται συχνά [122]. Υπάρχουν δύο μέθοδοι που προσδιορίζουν τον βαθμό κακοήθειας του IDC και σχετίζονται με την πρόγνωση της νόσου. Ο πυρηνικός βαθμός κακοήθειας (*nuclear grading*) [123] βασίζεται στην κυτταρολογική εκτίμηση των πυρήνων του όγκου και χαρακτηρίζει το IDC σε υψηλού και χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας, σύμφωνα με το τροποποιημένο σύστημα των *Bloom και Richardson* [81], αξιολογεί



τον μιτωτικό δείκτη, τη διαφοροποίηση και τον πολυμορφισμό και χαρακτηρίζει το IDC ως υψηλής (grade 1), μέτριας (grade 2) και χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3).

Κατά την κλινική εξέταση στο 70% των περιπτώσεων ανευρίσκεται ψηλαφητή μάζα σκληρής σύστασης, λόγω της έντονης ίνωσης του όγκου. Ο όγκος μπορεί να είναι καθηλωμένος στο δέρμα ή στον μείζονα θωρακικό μυ. Ενίοτε παρατηρείται πάχυνση του δέρματος, η οποία οφείλεται σε οίδημα που προκαλείται πιθανότατα εξαιτίας της απόφραξης των λεμφαγγείων της μασχάλης [8].

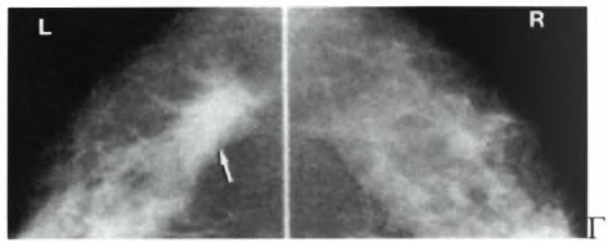
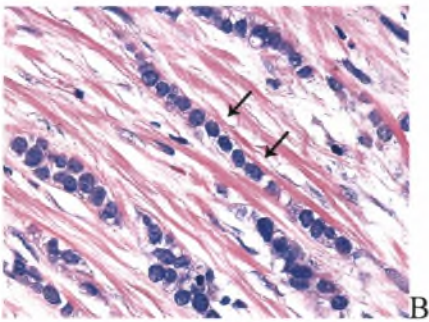
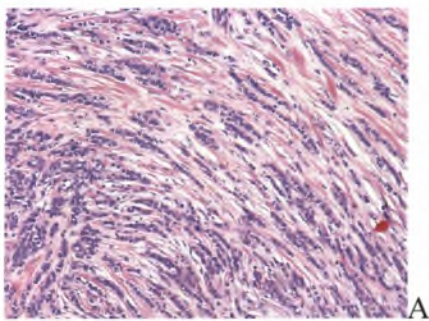
Η απεικόνιση του IDC στην μαστογραφία ποικίλει. Το συχνότερο εύρημα είναι μια μάζα, συχνά υψηλής πυκνότητας, με ακτινωτές προσεκβολές (εικ. 3-17A), ενώ μπορεί να παρατηρηθεί μάζα με ασαφή όρια, περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας και μικροαποτιτανώσεις με ή χωρίς την συνοδό παρουσία μάζας [124]. Στον US έλεγχο, το IDC απεικονίζεται συνήθως ως υποηχοϊκή μάζα με ανώμαλα, ασαφή όρια και έντονη οπίσθια ακουστική σκιά (εικ. 3-17B) [36]. Στη μαγνητική τομογραφία η απεικόνιση του IDC είναι τυπική κακοήθειας. Αναγνωρίζεται συνήθως μια μάζα με ανώμαλο σχήμα και ανώμαλα ή αστεροειδή όρια, η οποία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου παρουσιάζει ανομοιογενή ή δακτυλιοειδή εμπλουτισμό. Το IDC συνήθως παρουσιάζει γρήγορο και έντονο εμπλουτισμό που κορυφώνεται στο 1<sup>ο</sup> με 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου [110]. Παρακάτω, σε ειδική ενότητα, γίνεται λεπτομερής ανάλυση της απεικόνισης των διηθητικών καρκίνων με την μαγνητική τομογραφία.

### 3.2.5.2 Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC)

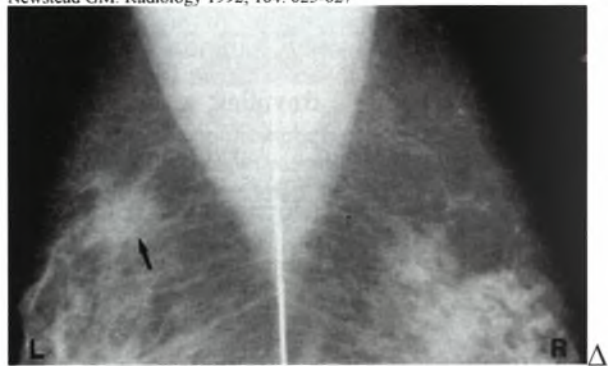
Το λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα (ILC) είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος του μαστού, αποτελώντας το 5-15% όλων των καρκίνων του μαστού. Συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας 45-55 ετών, σε μεγαλύτερη ηλικία δηλαδή από το IDC, και η επίπτωσή του είναι 8-14% [125]. Ο Li [126] μελετώντας την επίπτωση των διαφορετικών ιστολογικών τύπων του καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ, αναφέρει πως στο διάστημα 1987-1999 παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης του ILC κατά 1,52 φορές, ενώ η επίπτωση του IDC παράμεινε σχετικά σταθερή. Συχνά η εντόπιση του ILC είναι πολυεστιακή ή πολυκεντρική και ενίοτε αμφοτερόπλευρη [127].

Οι ιστολογικοί τύποι του ILC είναι: *κλασσικό, πλειομορφικό, αποκρινές-ιστιοκυττωειδές, κυψελιδικό, συμπαγές και σωληνώδες-λοβιακό*. Το *κλασσικό ILC* αποτελείται από μικρά, σχετικά ομοιόμορφα κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα

διατάσσονται σε μονοκυτταρικές στήλες, κατά μήκος των ποριδίων, με δεσμίδες κολλαγόνου ανάμεσά τους (Indian files) (εικ. 3-18B). Αυτές οι στήλες διηθούν το στρώμα, τους πόρους και τις αγγειακές δομές, δημιουργώντας εικόνα στόχου γύρω από αυτές, χωρίς τις καταστρέφουν. Στο ILC δεν παρατηρείται σημαντική δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος [125]. Συχνά μεταξύ των καρκινικών περιοχών παρεμβάλλονται περιοχές φυσιολογικού μαζικού αδένου. Το **πλειομορφικό ILC** διαφέρει από το κλασσικό στο ότι εμφανίζει έντονο κυτταρικό πολυμορφισμό. Είναι όγκος περισσότερο επιθετικός, συνήθως grade 3. Το **σωληνώδες-λοβιακό ILC** έχει την καλύτερη πρόγνωση από όλους τους ιστολογικούς τύπους ILC [120].



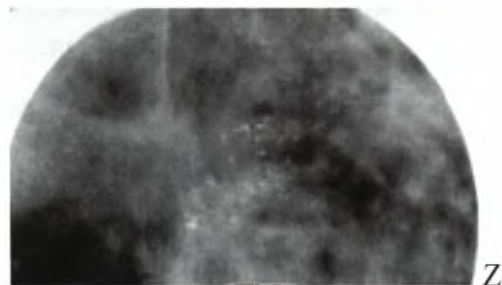
Newstead GM. Radiology 1992; 184: 623-627



Newstead GM. Radiology 1992; 184: 623-627



Le Gal M. Radiology 1992; 185: 705-708



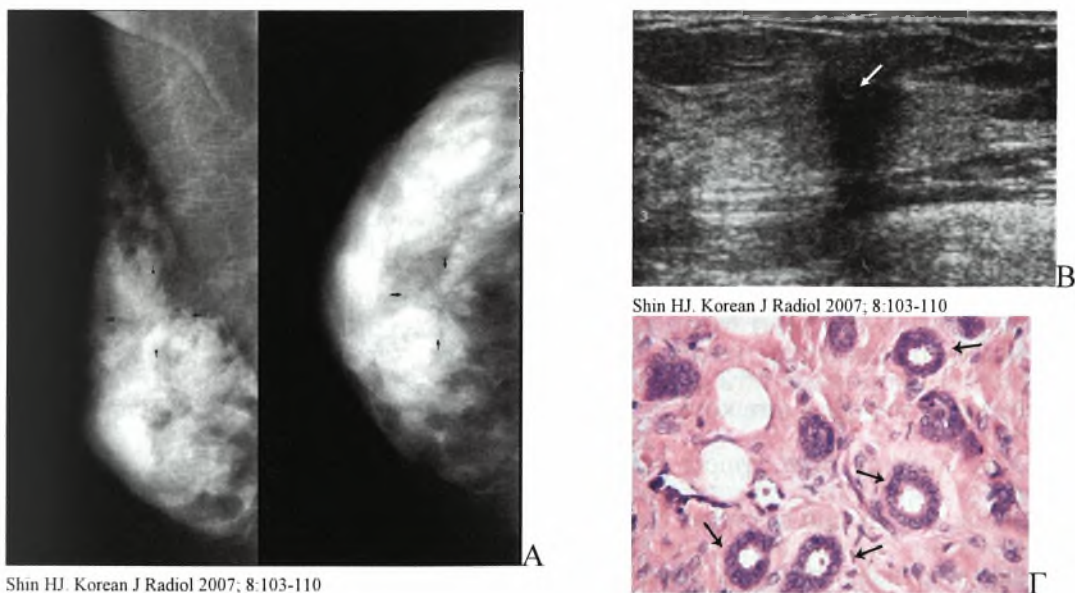
Uchiyama N. Radiation Medicine 2001; 19(1): 19-25

**Εικόνα 3-18.** Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. (A, B) Ιστολογικές τομές όπου αναγνωρίζεται ο ομοιόμορφος κυτταρικός πληθυσμός του όγκου και η διάταξη σε μονοκυτταρικές στήλες, τα Indian files (βέλη). Στη μαστογραφία σε κεφαλουραίες (Γ) και πλάγιες λήψεις (Δ) απεικονίζεται περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας. (Ε) Η συνηθέστερη μαστογραφική εικόνα του λοβιακού καρκινώματος είναι μία μάζα με ακτινωτές προσεκβολές. (Ζ) Μαστογραφία όπου αναγνωρίζονται μικροαποπιτανώσεις.

Κατά την κλινική εξέταση, ψηλαφητή μάζα αναγνωρίζεται στο 50% των ασθενών με ILC. Στη μαστογραφία, μπορεί να αναγνωριστεί μάζα με ακτινωτές προσεκβολές (εικ. 3-18E), ενώ πολύ συχνά παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής, χωρίς ανάδειξη σαφώς αφοριζόμενης μάζας, ή περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας (εικ. 3-18Γ, Δ). Σε ένα μικρό ποσοστό (25%) αναγνωρίζονται μικροαποτιτανώσεις (εικ. 3-18Z) οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με την συνοδό παρουσία DCIS, σκληρυντικής αδένωσης ή ινοκυστικών αλλοιώσεων [124, 128-130]. Στον US έλεγχο, το ILC συχνά απεικονίζεται ως υποηχοϊκή μάζα με ανώμαλα όρια και οπίσθια ακουστική σκία, εικόνα παρόμοια με το IDC.

### 3.2.5.3 Σωληνώδες καρκίνωμα

Το σωληνώδες καρκίνωμα αποτελεί το 6-8% όλων των καρκίνων του μαστού [131]. Πρόκειται για καλά διαφοροποιημένο όγκο με εξαιρετικά καλή πρόγνωση. Αποτελείται από σωληνώδεις δομές, οι οποίες επενδύονται από μία στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων, ενώ απουσιάζουν τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα [132] (εικ. 3-19Γ). Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας [133] όταν πάνω από 90% του όγκου εμφανίζει το σωληνώδες πρότυπο, χαρακτηρίζεται **αμιγές** σωληνώδες καρκίνωμα, ενώ όταν ο όγκος αποτελείται σε ποσοστό 50-90% από σωληνώδεις δομές και το υπόλοιπο αποτελείται από άλλους ιστολογικούς τύπους καρκίνου, χαρακτηρίζεται **μικτό** σωληνώδες καρκίνωμα.



Shin HJ. Korean J Radiol 2007; 8:103-110

Shin HJ. Korean J Radiol 2007; 8:103-110

**Εικόνα 3-19.** Σωληνώδες καρκίνωμα. (Α) Στη μαστογραφία αναγνωρίζεται μία μάζα με ακτινωτές προσεκβολές, με ακτινοδιαγνωστικό κέντρο (βέλη) (Β) Η υπερηχοτομογραφική εξέταση αναδεικνύει μια υποηχοϊκή μάζα με ασαφή όρια και οπίσθια ακουστική σκία (βέλος). (Γ) Στο ιστολογικό παρασκεύασμα αναγνωρίζονται οι κλασικές σωληνώδεις δομές (βέλη) που επενδύονται από μια στοιβάδα κυττάρων. Σημειούται η απουσία των μυοεπιθηλιακών κυττάρων.

Το σωληνώδες καρκίνωμα έχει συνήθως μικρό μέγεθος και κατά συνέπεια στις περισσότερες περιπτώσεις η κλινική εξέταση είναι αρνητική. Ο Leibman [134] αναφέρει πως το μέσο μέγεθος του όγκου στην μαστογραφία, σε ασθενείς χωρίς ψηλαφητό εύρημα ήταν 0,8 εκατοστά και 1,2 εκατοστά όταν υπήρχε ψηλαφητή μάζα.

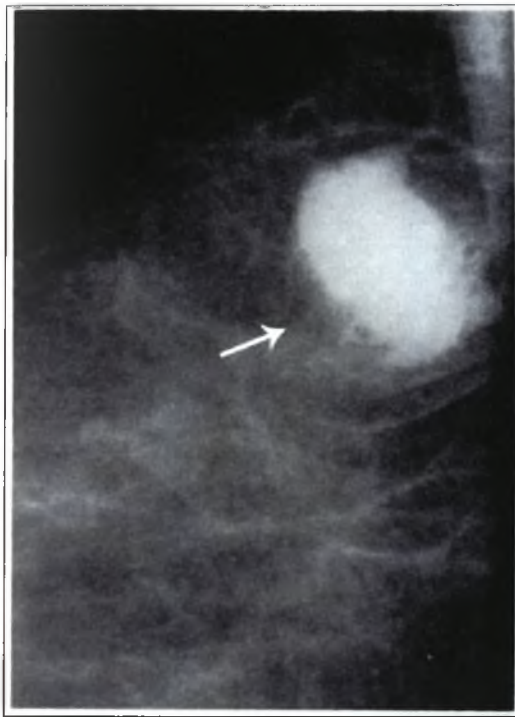
Η συνηθέστερη μαστογραφική εικόνα του σωληνώδους καρκινώματος είναι μια μικρού μεγέθους μάζα με ακτινωτές προσεκβολές (εικ. 3-18Α), με αποτέλεσμα η διαφορική διάγνωσή του από τους άλλους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του μαστού αλλά και από καλοήθεις παθήσεις όπως η ακτινωτή ουλή, να είναι δύσκολη. Μικροαποτιτανώσεις έχουν περιγραφεί στο 8-19% των περιπτώσεων [132, 134, 135]. Τα US χαρακτηριστικά του σωληνώδους καρκίνου περιλαμβάνουν μία υποηχοϊκή μάζα με ανώμαλα όρια και οπίσθια ακουστική σκιά (εικ. 3-19Β), ενώ χαρακτηριστικό είναι πως η μάζα εμφανίζει λόγο ύψους προς πλάτος μεγαλύτερο ή ίσο με 1:1 [132, 135].

#### 3.2.5.4 Μυελοειδές καρκίνωμα

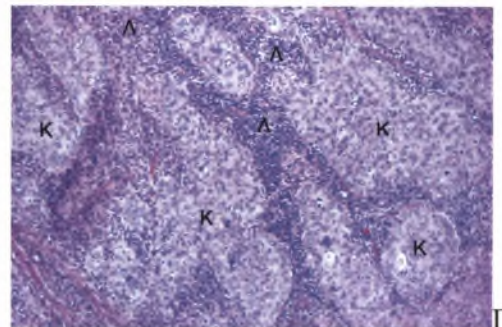
Το μυελοειδές καρκίνωμα του μαστού είναι σπάνιος όγκος που αποτελεί περίπου το 2% των καρκίνων του μαστού [136]. Συνήθως παρατηρείται σε νεαρές γυναίκες, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης την τρίτη δεκαετία της ζωής [121]. Έχει καλύτερη πρόγνωση από τους άλλους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του μαστού [137].

Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από ένα συνδυασμό πέντε μορφολογικών χαρακτηριστικών: καλά περιγεγραμμένα όρια, συγκυτιακή ανάπτυξη, μέτρια έως έντονη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, χαμηλής διαφοροποίησης πυρηνικό βαθμό και απουσία των φυσιολογικών αδενικών δομών (εικ. 3-20Γ). Χαρακτηριστικό εύρημα αποτελούν οι εκτεταμένες νεκρωτικές περιοχές [137].

Κατά την κλινική εξέταση συνήθως ψηλαφάται μια μεγάλη, στρογγυλή μάζα η οποία είναι ευκίνητη, καθώς δεν διηθεί τους παρακείμενους ιστούς [8]. Στη μαστογραφία συνήθως απεικονίζεται ως ωοειδής ή στρογγυλή, καλά περιγεγραμμένη μάζα, με λοβωτά όρια, χωρίς αποτιτανώσεις (εικ. 3-20Α). Στον US έλεγχο, το μυελοειδές καρκίνωμα συνήθως εμφανίζεται υποηχοϊκό με σαφή και λοβωτά όρια και ανάδειξη κυστικών περιοχών λόγω της νέκρωσης και κυστικής εκφύλισης του όγκου (εικ. 3-20Β) [138].



Meyer JE. Radiology 1989; 170: 79-82



Meyer JE. Radiology 1989; 170: 79-82

**Εικόνα 3-20.** Μυελοειδές καρκίνωμα. (Α) Στη μαστογραφία αναγνωρίζεται μία μάζα με καλά περιγεγραμμένα και ελαφρώς λοβωτά όρια (βέλος) (Β) Η US εξέταση αναδεικνύει μια υποηχοϊκή μάζα με σαφή και ελαφρώς λοβωτά όρια, ενώ αναγνωρίζονται και κυστικές περιοχές (βέλη). (Γ) Ιστολογικά, τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν συγκυτιακή ανάπτυξη (Κ), ενώ παρατηρείται έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση (Λ) του στρώματος.

### 3.2.5.5 Βλεννώδες καρκίνωμα

Το βλεννώδες καρκίνωμα είναι σπάνιος όγκος και αποτελεί το 1-7% όλων των καρκίνων του μαστού, με τους αμιγείς ή σχεδόν αμιγείς τύπους να αποτελούν λιγότερο από το 2% [139]. Εμφανίζεται σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας, με επίπτωση 7% σε γυναίκες ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερες, ενώ σε γυναίκες μικρότερες των 35 ετών η επίπτωση είναι μόλις 1% [140].

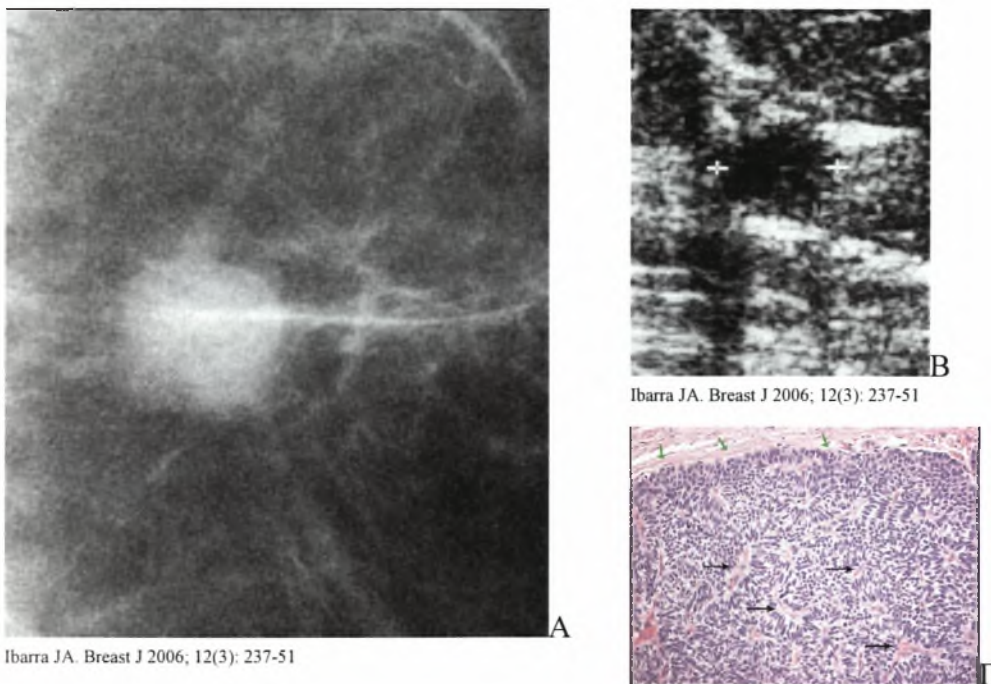
Το βλεννώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από την άφθονη παραγωγή βλέννης (εικ. 3-21Γ). Διακρίνεται στον **αμιγή** τύπο στον οποίο ο όγκος αποτελείται αποκλειστικά από βλεννοπαραγωγό ιστό, και στον **μικτό** τύπο, που επιπλέον περιέχει και διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Ο αμιγής τύπος έχει καλύτερη πρόγνωση από τον μικτό [141].

Αν και τα βλεννώδη καρκινώματα αναπτύσσονται με αργό ρυθμό, συχνά κατά την κλινική εξέταση ανευρίσκονται ψηλαφητές μάζες με μεγάλο μέγεθος. Στην μαστογραφία η συνηθέστερη απεικόνιση είναι μια στρογγυλή ή ωοειδούς σχήματος, καλά περιγεγραμμένη μάζα (εικ. 3-21Α), ενίοτε με μικρολοβωτά όρια, εικόνα που μιμείται καλοήγη βλάβη [139, 140]. Στην US εξέταση, αναγνωρίζεται συνήθως μια



ανώμαλα ή ασαφή όρια (εικ. 3-22A). Στον US έλεγχο αναγνωρίζεται συνήθως μια καλά περιγεγραμμένη υποηχοϊκή μάζα, ανομοιογενούς ηχοδομής, με οπίσθια ακουστική ενίσχυση η οποία μπορεί να αποτελείται από συμπαγή και κυστικά στοιχεία [142].

**Διθηθικό θηλώδες καρκίνωμα.** Το θηλώδες καρκίνωμα σπάνια προκαλεί διάχυτη διήθηση. Συνήθως, ιστολογικά αναγνωρίζεται μικρή εστιακή διήθηση του στρώματος. Τα απεικονιστικά του χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με τους άλλους τύπους θηλώδους καρκινώματος [32, 142].



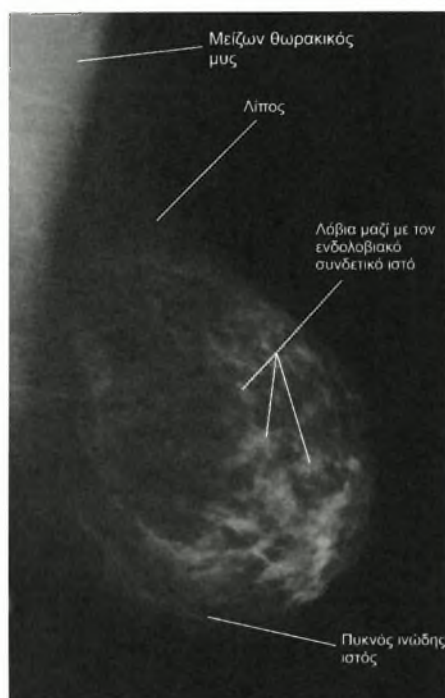
**Εικόνα 3-22.** Θηλώδες καρκίνωμα. (A) Στη μαστογραφία αναγνωρίζεται μία μικρή μάζα με περιγεγραμμένα και κατά τόπους ασαφή όρια (βέλος), η οποία στην US εξέταση (B) απεικονίζεται υποηχοϊκή με σχετικά σαφή όρια. (C) Ιστολογικά, ο όγκος έχει σαφή όρια (πράσινα βέλη) και αποτελείται από ινοαγγειακούς πυρήνες (μαύρα βέλη) που περιβάλλονται από κακώθη επιθηλιακά κύτταρα.

## 4. Απεικονιστικές μέθοδοι

### 4.1 Μαστογραφία

#### 4.1.1 Ο φυσιολογικός μαστός

Το μεγαλύτερο μέρος του μαστού αποτελείται από λιπώδη ιστό, ο οποίος στη μαστογραφία απεικονίζεται ακτινοδιαυγαστικός. Οι πόροι, τα λόβια και ο συνδετικός ιστός συνθέτουν τις σκιάσεις που αναγνωρίζονται στην μαστογραφία. Οι πόροι συχνά απεικονίζονται ως γραμμοειδείς δομές, διαμέτρου 1 χιλιοστού ή μικρότερες, που ακτινοβολούν πίσω από τη θηλή. Τα λόβια και ο ενδολοβιακός συνδετικός ιστός απεικονίζονται ως ασαφείς βαμβakoειδείς σκιάσεις (εικ. 4-1). Η ακτινοσκιερότητα του μαστού στην μαστογραφία οφείλεται κατά κύριο λόγο στον μεσολοβιακό συνδετικό ιστό, ο οποίος είναι πιθανότατα υπεύθυνος για την πυκνότητα του μαστού [8, 144].



**Εικόνα 4-1.** Μαστογραφία φυσιολογικού μαστού (πλάγια μεσοπλευρία λήψη του αριστερού μαστού).

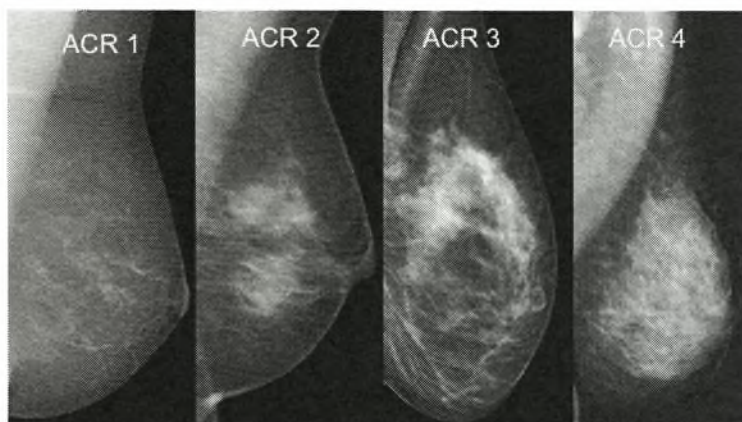
Η απεικόνιση του φυσιολογικού μαστού στην μαστογραφία εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία, καθώς η σύσταση του μαζικού αδένου είναι διαφορετική μεταξύ των διαφόρων ατόμων, ενώ υφίσταται αλλαγές με την πάροδο του χρόνου. Η πρώτη μελέτη για τη διαφορετική μαστογραφική απεικόνιση του μαζικού αδένου έγινε από τον Wolfe [145], το 1967, ο οποίος περιέγραψε 4 κατηγορίες. Το 2003, το American



College of Radiology (ACR) [146] κάνοντας τροποποιήσεις στην ταξινόμηση του Wolfe, παρουσίασε στο Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4 τύπους πυκνότητας του μαστού (εικ. 4-2):

- τύπος 1 – λιπώδης (<10% πυκνός μαζικός αδένας),
- τύπος 2 – ινοαδενικός (10-49% πυκνός μαζικός αδένας),
- τύπος 3 – ετερογενώς πυκνός (49-90% πυκνός μαζικός αδένας),
- τύπος 4 – εξαιρετικά πυκνός μαζικός αδένας (>90% πυκνός μαζικός αδένας).

Στους τύπους 1 και 2 η διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας είναι υψηλή, ενώ στους τύπους 3 και 4 η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι περιορισμένη [147].



Obenauer S. Eur Radiol 2005; 155: 1027-1036

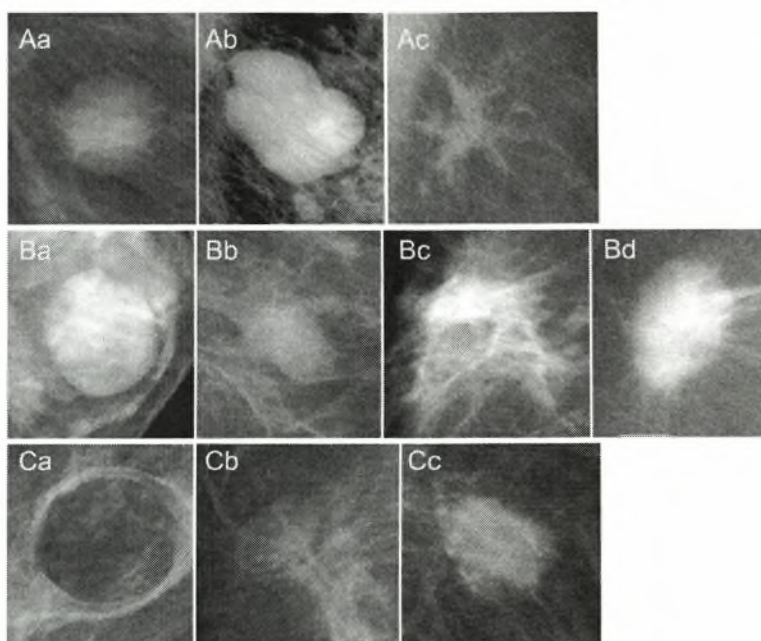
**Εικόνα 4-2.** Οι διαφορετικοί τύποι της πυκνότητας του μαστού στην μαστογραφία σύμφωνα με το ACR: ACR τύπος 1/λιπώδης, ACR τύπος 2/ινοαδενικός, ACR τύπος 3/ετερογενώς πυκνός, ACR τύπος 4/εξαιρετικά πυκνός.

#### 4.1.2 Ο παθολογικός μαστός

Στο παρελθόν, οι ακτινοδιαγνώστες δεν χρησιμοποιούσαν κοινή ορολογία για τον χαρακτηρισμό των μαστογραφικών ευρημάτων, ούτε κοινή κατεύθυνση για το πότε χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση και με ποια μέθοδο, με αποτέλεσμα συχνά να δημιουργείται σύγχυση μεταξύ των ακτινολόγων αλλά και των κλινικών ιατρών. Το 2003, το American College of Radiology παρουσίασε την 4<sup>η</sup> έκδοση του **Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)** [146]. Το BI-RADS αποτελεί ένα λεξικό της ορολογίας που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των ευρημάτων της μαστογραφίας, ενώ παράλληλα δίνει κατευθύνσεις σχετικά με την περαιτέρω αντιμετώπιση της κάθε περίπτωσης.

**Μάζα.** Σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS ως μάζα ορίζεται η βλάβη η οποία απεικονίζεται σε δύο διαφορετικές λήψεις στη μαστογραφία, δηλαδή εμφανίζεται ως

τριδιάστατη χωροκατακτητική εξεργασία. Περαιτέρω ταξινόμηση των μαζών γίνεται ανάλογα με το σχήμα, τα όρια και την πυκνότητά τους. Το *σχήμα* μιας μάζας μπορεί να είναι στρογγυλό (εικ. 4-3Aa) , ωοειδές, λοβωτό (εικ. 4-3Ab) ή ανώμαλο (εικ. 4-3Ac). Τα *όρια* μιας μάζας περιγράφονται ως καλά περιγεγραμμένα (σαφή) (εικ. 4-3Ba), μικρολοβωτά, επισκιαζόμενα (καλύπτονται από υπερκείμενες δομές) (εικ. 4-3Bc), ασαφή (εικ. 4-3Bb) ή ακτινωτά (αστεροειδή) (εικ. 4-3Bd). Η *πυκνότητα* μιας μάζας μπορεί να είναι υψηλή (εικ. 4-3Cc), ίση (εικ. 4-3Cb) ή χαμηλή συγκριτικά με την πυκνότητα του παρακείμενου μαζικού παρεγχύματος, ή ίση με την πυκνότητα του λίπους (εικ. 4-3Ca) [146, 148].



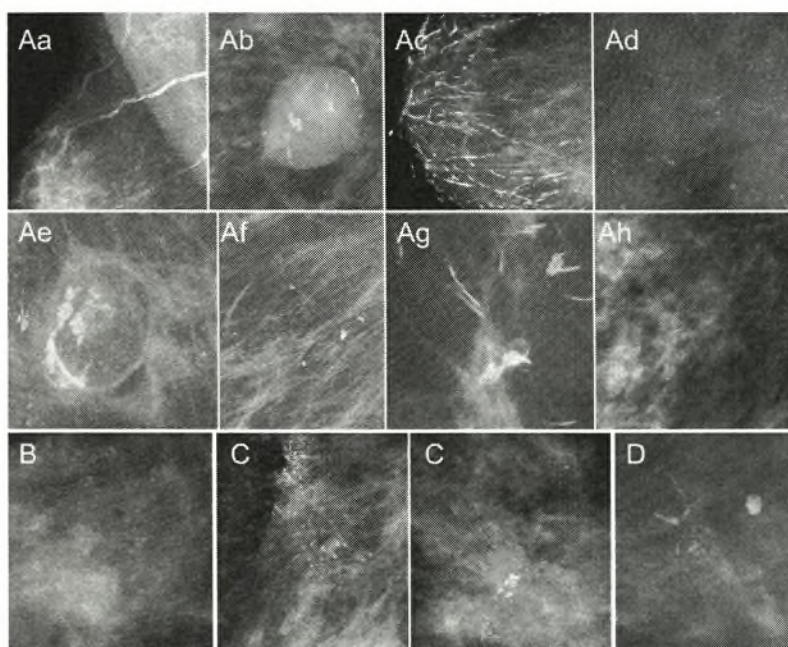
Obenauer S. Eur Radiol 2005; 155: 1027-10

**Εικόνα 4-3.** Το σχήμα, τα όρια και η πυκνότητα μιας μάζας σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS. Σχήμα: (Aa) στρογγυλό/ωοειδές, (Ab) λοβωτό, (Ac) ανώμαλο. Όρια: (Ba) καλά περιγεγραμμένα, (Bb) ασαφή (Bc) επισκιαζόμενα, (Bd) ακτινωτά. Πυκνότητα: (Ca) λίπους, (Cb) ισόπυκνη, (Cc) υψηλή.

**Αποτιτανώσεις.** Αναγνωρίζονται διάφοροι τύποι αποτιτανώσεων που ταξινομούνται ως εξής [148]:

- *Τυπικά καλοήθειες αποτιτανώσεις:* δερματικές, αγγειακές (εικ. 4-4Aa), αδρές ή τύπου ποπ-κορν (εικ. 4-4Ab), μεγάλες ραβδόμορφες (εικ. 4-4Ac), στρογγυλές (εικ. 4-4Ad), με ακτινοδιαυγαστικό κέντρο (εικ. 4-4Af), τύπου κελύφους αυγού (εικ. 4-4Ae), γάλακτος μαγνησίου (εικ. 4-4Ah), αποτιτανώσεις ραμμάτων (εικ. 4-4Ag), δυστροφικές, στικτές.
- *Μετρίου ενδιαφέροντος αποτιτανώσεις:* άμορφες ή ασαφείς (εικ. 4-4B).
- *Υποπτες για κακοήθεια αποτιτανώσεις:* πλειόμορφες (εικ. 4-4Caριστερά) ή ετερογενείς (κοκκώδεις), λεπτές γραμμοειδείς και

λεπτές γραμμοειδείς διακλαδιζόμενες (τύπου εκμαγείου) (εικ. 4-4Cδεξιά, D).



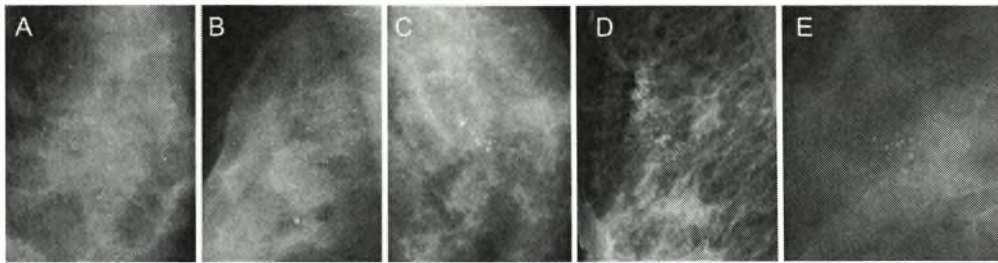
Obenaue S. Eur Radiol 2005; 155: 1027-10

**Εικόνα 4-4.** Οι τύποι των μικροαποτιτανώσεων σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS. Τυπικά καλοήθεις αποτιτανώσεις: **(Aa)** αγγειακές, **(Ab)** αδρές ή τύπου ποπ-κορν, **(Ac)** ραβδόμορφες, **(Ad)** στρογγυλές, **(Ae)** τύπου κελύφους αυγού, **(Af)** με ακτινοδιαυγαστικό κέντρο, **(Ag)** λόγω ραμμάτων, **(Ah)** γάλακτος μαγνησίου. Μέτριου ενδιαφέροντος αποτιτανώσεις: **(B)** άμορφες. Ύποπτες για κακοήθεια αποτιτανώσεις: **(C αριστερά)** πλειόμορφες. **(C δεξιά, D)** λεπτές γραμμοειδείς διακλαδιζόμενες.

*Στικτές (punctuate)* είναι οι αποτιτανώσεις που έχουν μέγεθος μικρότερο από 0,5 χιλιοστά, ενώ *στρογγυλές (round)* είναι αυτές που είναι ίσες ή μεγαλύτερες από 0,5 χιλιοστά. Με τον όρο *αδρές ετερογενείς (coarse heterogeneous)* χαρακτηρίζονται οι αποτιτανώσεις που είναι μεγαλύτερες από 0,5 χιλιοστά και είναι διαφορετικού μεγέθους και σχήματος. Ο όρος *λεπτές πλειόμορφες (fine pleomorphic)* χρησιμοποιείται για να περιγράψει ανώμαλες αποτιτανώσεις, μικρότερες από 0,5 χιλιοστά, διαφορετικού μεγέθους που έχουν υψηλή πιθανότητα να σχετίζονται με κακοήθεια. Οι *άμορφες (amorphous)* είναι ανώμαλες αποτιτανώσεις, μικρότερες από 0,5 χιλιοστά, και η διαφορά τους από τις πλειόμορφες είναι κυρίως στην πυκνότητα, και στα σχετικά ασαφή όριά τους [146, 149].

Σημαντική είναι η *κατανομή* των αποτιτανώσεων η οποία μπορεί να είναι διάσπαρτη (diffuse), σε μια περιοχή (regional), γραμμοειδής (linear), τμηματική (segmental) ή συρρέουσα (cluster) (εικ. 4-5).

**Διαταραχή της αρχιτεκτονικής.** Με τον όρο αυτό χαρακτηρίζεται η διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του μαζικού παρεγχύματος, χωρίς την συνοδό παρουσία μάζας [148].



Obenauer S. Eur Radiol 2005; 155: 1027-10

**Εικόνα 4-5.** Κατανομή των μικροαποπιτανώσεων σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS: **(Α)** διάχυτη, **(Β)** περιοχική, **(C)** γραμμοειδής, **(D)** τμηματική, και **(Ε)** συρρέουσες μικροαποπιτανώσεις.

**Ασυμμετρίες.** Ως *ασυμμετρία (asymmetry)* ορίζεται η σκίαση που αναγνωρίζεται μόνο σε μία προβολή, χωρίς να αναδεικνύεται ανάλογη σκίαση στον άλλο μαστό στην αντίστοιχη θέση. Η *εντοπισμένη ασυμμετρία (focal asymmetry)* είναι δισδιάστατη και αναγνωρίζεται σε δύο προβολές, όπως και η μάζα. Η διαφορά μεταξύ τους όμως είναι ότι η εντοπισμένη ασυμμετρία δεν έχει συγκεκριμένα κυρτά όρια. Η εντοπισμένη ασυμμετρία είναι μικρής έκτασης, ενώ η *γενικευμένη ασυμμετρία (global asymmetry)* αφορά ένα μεγάλο τμήμα του μαστού (τουλάχιστον ένα τεταρτημόριο) [146, 149, 150].

**Ειδικές περιπτώσεις.** Στις ειδικές περιπτώσεις περιλαμβάνονται η γραμμοειδής σκίαση ή μονήρης διατεταμένος πόρος, ο ενδομαστικός λεμφαδένας, το ασύμμετρο μαζικό παρέγχυμα ή εστιακή ασύμμετρη σκιερότητα [148].

**Συνοδά ευρήματα.** Μπορεί να συνδυάζονται με την παρουσία μάζας ή αποπιτανώσεων ή να αποτελούν μοναδικό εύρημα. Συνοδά ευρήματα αποτελούν η έλξη του δέρματος και η έλξη της θηλής, η πάχυνση του δέρματος, οι δερματικές βλάβες και η μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια [148].

Μετά τον χαρακτηρισμό των ευρημάτων της μαστογραφίας, γίνεται ταξινόμηση σε μία από τις 6 BI-RADS κατηγορίες (πίνακας 5).

**Πίνακας 5 [146].** Οι BI-RADS κατηγορίες για τις βλάβες που απεικονίζονται στη μαστογραφία, ανάλογα με την πιθανότητα που έχουν να είναι κακοήθειες και συστάσεις για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Κατηγορία	Εύρημα	Πιθανότητα κακοήθειας (%)	Συστάσεις
0	Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους	-	Επιπλέον διερεύνηση με εντοπιστικές, μεγεθυντικές λήψεις, ειδικές μαστογραφικές λήψεις, υπέρηχο
1	Αρνητική	0	Φυσιολογικός επανέλεγχος
2	Καλοήθεια	0	Φυσιολογικός επανέλεγχος
3	Πιθανά καλοήθεια	<2	Επανέλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα
4	Υπόπτη βλάβη	>2-3	Βιοψία
5	Πολύ ύποπτη για κακοήθεια	≥95	Αντιμετώπιση κατά περίπτωση
6	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη κακοήθεια	100	Κατάλληλη θεραπεία

Στην *κατηγορία 1* οι μαστοί απεικονίζονται συμμετρικοί, χωρίς την παρουσία μάζας ή αποτιτανώσεων, ή διαταραχή της αρχιτεκτονικής. Στην *κατηγορία 2* περιλαμβάνονται τα εκφυλισμένα και αποτιτανωμένα ινοαδενώματα, οι πολλαπλές διάσπαρτες καλοήθεις αποτιτανώσεις, οι βλάβες που περιέχουν λίπος (ελαιώδεις κύστες, λιπώματα, γαλακτοκήλες, αμαρτώματα), οι ενδομαστικοί λεμφαδένες, οι αγγειακές αποτιτανώσεις, τα ενθέματα και η διαταραχή της αρχιτεκτονικής που οφείλεται σε προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση. Στην *κατηγορία 3* ανήκουν οι καλά περιγεγραμμένες συμπαγείς μάζες χωρίς αποτιτανώσεις, η εστιακή ασυμμετρία και οι συρρέουσες, στρογγυλές, στικτές αποτιτανώσεις. Τα ευρήματα στην κατηγορία αυτή δεν είναι ψηλαφητά κατά την κλινική εξέταση. Συνιστάται επανέλεγχος σε διάστημα 6 μηνών και συμπληρωματικός έλεγχος με άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Η *κατηγορία 4* χωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες. Στην *κατηγορία 4A* περιλαμβάνονται βλάβες που χρειάζονται βιοψία αλλά έχουν *μικρή υποψία για κακοήθεια*, όπως ψηλαφητές, κατά τόπους καλά περιγεγραμμένες μάζες με US χαρακτήρες ινοαδενώματος, ή μια ψηλαφητή επιπλεγμένη κύστη. Στην *κατηγορία 4B* τοποθετούνται βλάβες που έχουν *ενδιάμεση υποψία για κακοήθεια*, όπως μάζες με κατά τόπους ασαφή όρια. Στην *κατηγορία 4C* περιλαμβάνονται βλάβες με *μέτρια υπόνοια για κακοήθεια*, όπως μάζες με ασαφή και ανώμαλα όρια ή νεοεμφανιζόμενες πλειόμορφες μικροαποτιτανώσεις. Οι βλάβες της κατηγορίας 4 χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση με βιοψία. Στην *κατηγορία 5* περιλαμβάνονται βλάβες οι οποίες είναι σχεδόν σίγουρα κακοήθεις όπως οι μάζες με ακτινωτά και ανώμαλα όρια, υψηλής πυκνότητας και οι γραμμοειδείς μικροαποτιτανώσεις, στις οποίες απαιτείται χειρουργική θεραπεία χωρίς να είναι απαραίτητο να προηγηθεί βιοψία [146].

#### 4.1.3 Νεότερες εφαρμογές

**Ψηφιακή μαστογραφία.** Η ψηφιακή μαστογραφία εμφανίστηκε ως νέα βελτιωμένη μέθοδος για την ανίχνευση και διάγνωση του καρκίνου του μαστού στις αρχές της δεκαετίας του 1990, με την ίδρυση του International Digital Mammography Development Group [151]. Η έγκριση για την λειτουργία του πρώτου ψηφιακού μαστογράφου δόθηκε το 2000. Οι αρχικές μελέτες δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικές, καθώς δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές από την κλασική μαστογραφία με φιλμ [152, 153]. Ωστόσο, η Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) που έγινε το 2005 σε 49.528 γυναίκες [154], έδειξε πως η ψηφιακή μαστογραφία είναι πιο ακριβής από την κλασική μαστογραφία σε γυναίκες

μικρότερες των 50 ετών, σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς καθώς και στις προεμμηνόπαυσιακές και περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Στα κυριότερα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η εύκολη αποθήκευση και ανάκτηση των εικόνων και η δυνατότητα τηλεμαστογραφίας, γεγονός το οποίο βοηθά στην αύξηση του αριθμού των γυναικών που μετέχουν σε προγράμματα μαστογραφικού ελέγχου. Μειονέκτημα παραμένει το υψηλό κόστος αγοράς [155].

**Μαστογραφία με σκιαγραφική ενίσχυση.** Οι πρώτες προσπάθειες ακτινολογικής απεικόνισης του μαστού μετά από χορήγηση σκιαγραφικού μέσου έγιναν τη δεκαετία του 1980 με τη χρήση ενός συστήματος ενίσχυσης της εικόνας και ακτινοσκόπησης [156, 157]. Το σύστημα αυτό όμως αποδείχθηκε δύσχρηστο και εγκαταλείφθηκε. Η εφαρμογή της ψηφιακής μαστογραφίας βοήθησε στην εκ νέου προσπάθεια εφαρμογής της μεθόδου. Σήμερα εφαρμόζονται δύο βασικές τεχνικές. Στην *sequential temporal* τεχνική μετά από κατάλληλες ρυθμίσεις του μαστογράφου, επιτυγχάνεται ενέργεια ακτινοβολίας μεγαλύτερη από 33.2 keV, η οποία διασφαλίζει τη μεγαλύτερη δυνατή αντίθεση. Μετά την έγχυση του σκιαγραφικού μέσου λαμβάνονται πολλαπλές εικόνες και ακολουθεί επεξεργασία αφαίρεσης των εικόνων πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, προκειμένου να αναδειχθούν οι εμπλουτιζόμενες βλάβες [158]. Ο Dromain [159] αναφέρει πως η ευαισθησία της μεθόδου είναι 80%. Στις *dual-energy* τεχνικές γίνεται έκθεση του μαστού σε υψηλής και χαμηλής ενέργειας ακτινοβολία ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Γίνεται αφαίρεση των εικόνων στις διαφορετικές ενέργειες, με αποτέλεσμα το φυσιολογικό παρέγχυμα να απεικονίζεται έντονα αρνητικό [160]. Η ευαισθησία της *dual-energy* μεθόδου είναι παρόμοια με την ευαισθησία της τεχνικής *sequential temporal* [161]. Η υψηλή ευαισθησία της μεθόδου είναι ενδεικτική, καθώς υπάρχει μικρός αριθμός δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με τη μαστογραφία με σκιαγραφική ενίσχυση.

**Τομοσύνθεση.** Η τομοσύνθεση είναι μια τρισδιάστατη τεχνική η οποία βελτιώνει το πρόβλημα επιπροβολής των δομών που υπάρχει στη μαστογραφία επιτρέποντας την απεικόνιση σε μεμονωμένα επίπεδα. Αποτελεί τροποποίηση του συστήματος ψηφιακής μαστογραφίας με λήψη τρισδιάστατων εικόνων από πολύ λεπτές τομές. Η ακτινολογική λυχνία του ψηφιακού μαστογράφου μετακινείται διαγράφοντας τοξοειδή πορεία κατά τη διάρκεια της έκθεσης της ακτινοβολίας, ενώ ο ανιχνευτής μπορεί να είναι σταθερός ή να κινείται μαζί με τη λυχνία. Λαμβάνεται συγκεκριμένος αριθμός εικόνων και ακολουθεί τρισδιάστατη ανασύνθεσή τους. Οι

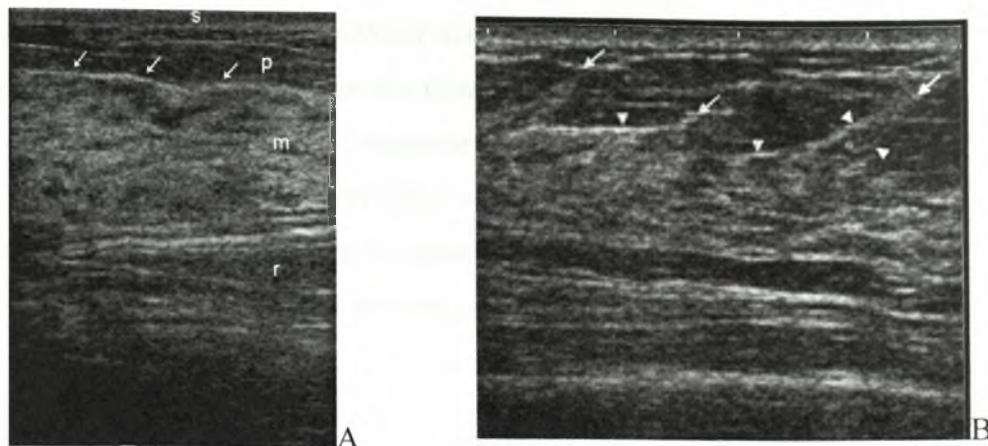
εικόνες που λαμβάνονται είναι εξαιρετικά χαμηλής δόσης και η συνολική δόση ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της εξέτασης είναι ανάλογη με τη δόση που λαμβάνει ο ασθενής σε μία λήψη κλασσικής μαστογραφίας. Η τομοσύνθεση βελτιώνει την ανάδειξη των μαζών, και ιδίως των ορίων τους, την ανάδειξη μικρότερων συνοδών αλλοιώσεων, καθώς και της αρχιτεκτονικής διαταραχής του μαστού και των μικροαποτιτανώσεων, ιδίως σε περιπτώσεις πυκνών μαστών [160].

## 4.2 Υπερηχοτομογραφία (US)

### 4.2.1 Ο φυσιολογικός μαστός

Υπερηχοτομογραφικά στο μαστό αναγνωρίζονται τρεις ζώνες: η υποδόρια, η μαστική και η οπισθομαστική ζώνη. Η *υποδόρια* ή *προμαστική ζώνη*, είναι η πιο επιφανειακή από τις τρεις και βρίσκεται μεταξύ του δέρματος και της πρόσθιας περιτονίας του μαστού. Περιέχει λίπος και συνδέσμους του Cooper, οι οποίοι αναγνωρίζονται σχεδόν πάντα, καθώς και αγγεία, τα οποία σπάνια αναδεικνύονται. Η *μαστική ζώνη* εντοπίζεται μεταξύ της επιφανειακής προμαστικής ζώνης και της εν τω βάθει οπισθομαστικής ζώνης και περιβάλλεται από την μαστική περιτονία. Η μαστική ζώνη περιέχει τους πόρους και τις τελικές πορο-λοβιακές μονάδες του μαζικού αδένου, καθώς επίσης λίπος και ινώδη ιστό του στρώματος. Οι σύνδεσμοι του Cooper διατρέχουν και τη μαστική ζώνη. Η *οπισθομαστική ζώνη* βρίσκεται μεταξύ της μαστικής ζώνης και του μείζονα θωρακικού μυός και των άλλων δομών του θωρακικού τοιχώματος. Στην ζώνη αυτή υπάρχει κυρίως λίπος και λίγοι σύνδεσμοι του Cooper.

Η απεικόνιση της προμαστικής ζώνης είναι κοινή σε όλες τις γυναίκες: είναι ισοηχοϊκή λόγω του λίπους που περιέχει, με διάσπαρτες λεπτές ηχογενείς καμπυλόγραμμες δομές που αντιπροσωπεύουν τους συνδέσμους του Cooper (εικ. 4-6B). Η US απεικόνιση της μαστικής ζώνης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ατόμων ακόμη και μεταξύ των διαφορετικών τμημάτων του μαστού του ίδιου ατόμου. Εξαρτάται από το ποσοστό και την κατανομή των υπερηχοϊκών ιωδών στοιχείων και του ισοηχοϊκού λίπους και των ινοαδενικών στοιχείων. Η οπισθομαστική ζώνη, καθώς αποτελείται κυρίως από λίπος, απεικονίζεται ισοηχοϊκή (εικ. 4-6A).



**Εικόνα 4-6.** Η US απεικόνιση του φυσιολογικού μαστού. **(Α)** Αναγνωρίζεται το λίπος στην προμαστική ζώνη (ρ) και την οπισθομαστική ζώνη (r). Η ετερογένεια της μαστικής ζώνης (m) οφείλεται στο υπερηχοϊκό ινώδες στρώμα και στα ισοηχοϊκά ινοαδενικά στοιχεία. Η πρόσθια μαστική περιτονία (βέλη) χωρίζει την προμαστική ζώνη από την μαστική. (s) δέρμα. **(Β)** Οι σύνδεσμοι του Cooper (βέλη) απεικονίζονται ως υπερηχοϊκές γραμμές που ξεκινούν από την μαστική περιτονία (κεφαλές βελών) και εκτείνονται μέσα στο λίπος της προμαστικής ζώνης.

Η ηχογένεια των φυσιολογικών δομών αλλά και των παθολογικών αλλοιώσεων του μαστού καθορίζεται συγκριτικά με την ηχογένεια του λίπους, η οποία βρίσκεται περίπου στον μέσον της gray scale κλίμακας. Έτσι, το λίπος, το επιθήλιο του μαζικού αδένα (τα πορίδια και οι τελικές πορο-λοβιακές μονάδες) και ο χαλαρός συνδετικός ιστός του στρώματος απεικονίζονται ισοηχοϊκά. Το δέρμα, οι σύνδεσμοι του Cooper και ο μεσολοβιακός συνδετικός ιστός του στρώματος είναι υπερηχοϊκά και τέλος η θηλή και τα αιμοφόρα αγγεία είναι υποηχοϊκά (εικ. 4-6). Ο μαστογραφικά πυκνός μαστός στον US έλεγχο έχει ποικίλη μορφολογία, από κυρίως υπερηχοϊκή έως κυρίως ισοηχοϊκή [162].

#### 4.2.1 Ο παθολογικός μαστός

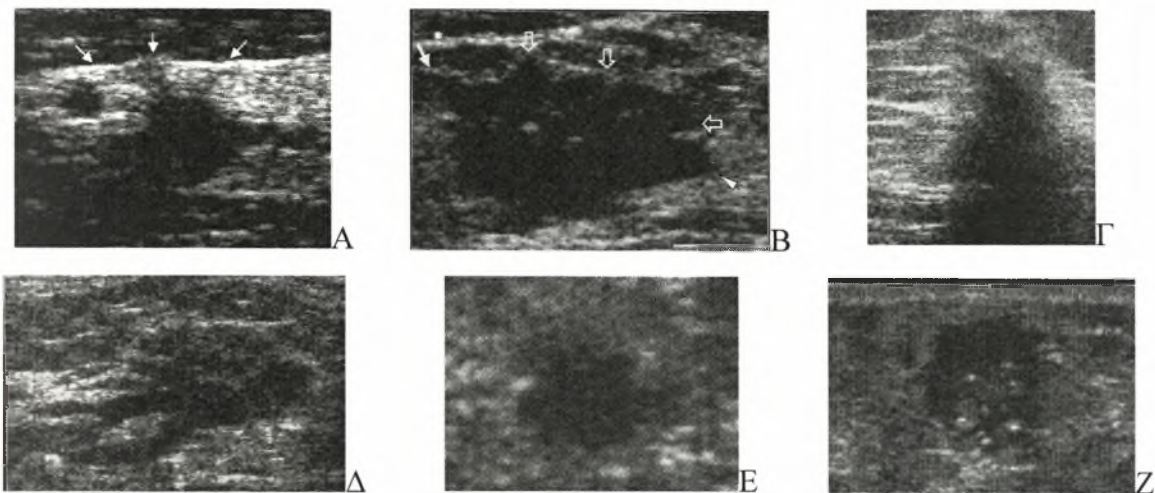
Η US εξέταση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην διαφορική διάγνωση μιας απλής κύστης από μια συμπαγή βλάβη, με ακρίβεια 96-100% [163]. Η US μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των συμπαγών αλλοιώσεων.

**Πίνακας 6 [163].** Τα US χαρακτηριστικά των συμπαγών αλλοιώσεων.

Κακοήθη	Καλοήθη	Ενδιάμεσα
Ακτινωτές προσεκβολές	Απουσία κακοήθων χαρακτηριστικών	Μέγιστη διάμετρος
Γωνιώδη όρια	Έντονα υψηλή ηχογένεια	Ίση ηχογένεια
Έντονα χαμηλή ηχογένεια	Ελλειψοειδές σχήμα	Ήπια χαμηλή ηχογένεια
Ακουστική σκιά	2-3 ήπιες λοβώσεις	Απουσία οπίσθιων ακουστικών φαινομένων
Αποπιτανώσεις	Λεπτή ηχογενής ψευδοκάψα	Ακουστική ενίσχυση
Επέκταση σε πάρο		Ετερογενής ηχοδομή
Διακλαδώσεις		Ομοιογενής ηχοδομή
Μικρολοβώσεις		



Το 1995, ο Stavros [163] περιέγραψε τα US χαρακτηριστικά των συμπαγών αλλοιώσεων και τα κατέταξε σε τρεις κατηγορίες: στα χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν κακοήθεια, τα χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν καλοήθεια και τα ενδιάμεσα χαρακτηριστικά (πίνακας 6).



Stavros T.A. Breast Ultrasound

**Εικόνα 4-7.** Κακοήθη US χαρακτηριστικά των συμπαγών βλαβών: **(Α)** ακτινωτές προσεκβολές, **(Β)** γωνιώδη όρια και έντονα υποηχοϊκή βλάβη, **(Γ)** οπίσθια ακουστική σκιά, **(Δ)** επέκταση σε πόρο, **(Ε)** μικρολοβωτά όρια, **(Ζ)** στικτές ηχογενείς αποτιτανώσεις μέσα σε μία υποηχοϊκή μάζα.

Στα **κακοήθη US χαρακτηριστικά** περιλαμβάνονται τα εξής. Οι **ακτινωτές προσεκβολές** (*spiculation*) οι οποίες μοιάζουν με τις ακτινωτές προσεκβολές που απεικονίζονται στη μαστογραφία είναι κάθετες στην επιφάνεια της συμπαγούς αλλοίωσης (εικ. 4-7Α). Οι ακτινωτές προσεκβολές έχουν την υψηλότερη θετική προγνωστική αξία (91,8%) από τα κακοήθη US χαρακτηριστικά (πίνακας 7). Το **μεγαλύτερο ύψος από πλάτος** (*taller than wider*) σημαίνει πως η προσθιοπίσθια διάμετρος της βλάβης είναι μεγαλύτερη από την οβελιαία ή τη στεφανιαία διάμετρο. Τα **γωνιώδη όρια** (*angular margins*) αναφέρονται στη συμβολή της κεντρικής μάζας της συμπαγούς βλάβης με το περιβάλλον παρέγχυμα (εικ. 4-7Β). Οι **έντονα υποηχοϊκές** (*marked hypoechogenic*) βλάβες απεικονίζονται πολύ υποηχοϊκές συγκριτικά με την ηχογένεια του λίπους (εικ. 4-7Β). Η **ακουστική σκιά** (*acoustic shadowing*) δημιουργείται λόγω μειωμένης διέλευσης του ήχου μέσα από την συμπαγή αλλοίωση (εικ. 4-7Γ). Οι **στικτές μικροαποτιτανώσεις** (*punctuate calcifications*) που αναδεικνύονται με την US είναι πιο πιθανό να σχετίζονται με κακοήθεις αλλοιώσεις παρά με καλοήθεις (εικ. 4-7Ζ). Η **επέκταση σε πόρο** (*duct extension*) είναι μια προσεκβολή η οποία εκτείνεται από τη συμπαγή βλάβη ακτινοειδώς μέσα ή γύρω από ένα πόρο με κατεύθυνση προς τη θηλή (εικ. 4-7Δ). Οι

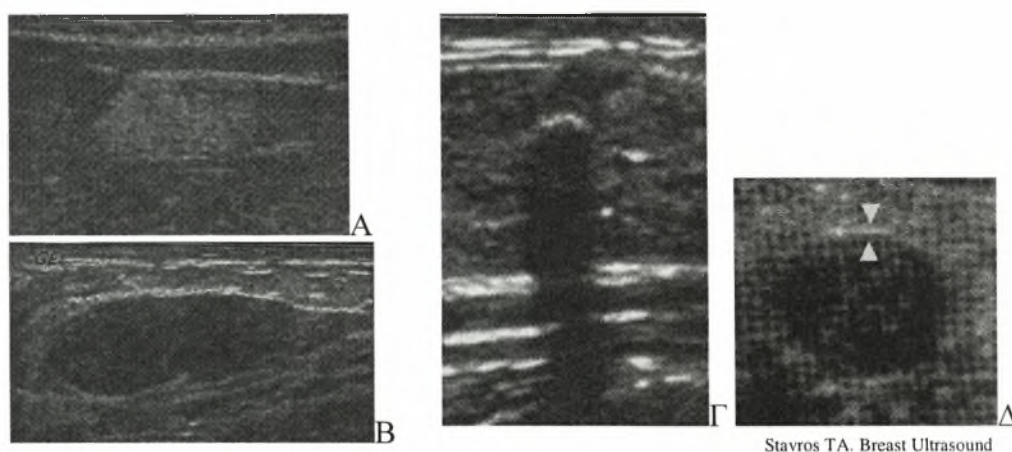
διακλαδώσεις (*branching*) αποτελούν προσεκβολές από την συμπαγή βλάβη μέσα ή γύρω από πόρους με κατεύθυνση μακριά από τη θηλή. Οι *μικρολοβώσεις* (*microlobulation*) είναι πολλές, μικρές (1-2 χιλιοστά) λοβώσεις στην επιφάνεια μιας συμπαγούς βλάβης (εικ. 4-7E).

**Πίνακας 7 [163].** Η διαγνωστική αξία των κακοήθων US χαρακτηριστικών συγκριτικά με τα καλοήθη ιστολογικά ευρήματα.

Χαρακτηριστικό	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)
Ακτινωτές προσεκβολές	36,0	99,4	91,8	88,6	88,8
Μεγαλύτερο ύψος από πλάτος	41,6	98,1	81,2	89,4	88,7
Γωνιώδη όρια	83,2	92,0	67,5	96,5	90,5
Ακουστική σκία	48,8	94,7	64,9	90,2	87,1
Διακλαδώσεις	29,6	96,6	64,0	87,3	85,5
Χαμηλή ηχογένεια	68,8	90,1	60,1	93,6	87,2
Αποσιτανώσεις	27,2	96,3	59,6	86,9	84,8
Επέκταση σε πόρο	24,8	95,2	50,8	86,4	79,3
Μικρολοβώσεις	75,2	83,8	48,2	94,4	82,4

**Πίνακας 8 [163].** Η διαγνωστική αξία των καλοήθων US χαρακτηριστικών συγκριτικά με τα καλοήθη ιστολογικά ευρήματα.

Χαρακτηριστικό	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)
Υψηλή ηχογένεια	100	7,4	17,8	100	22,8
2-3 λοβώσεις	99,2	19,4	19,7	99,2	32,7
Ελλειψοειδές σχήμα	97,6	51,2	28,6	99,1	59,2
Λεπτή κάψα	95,2	76,0	44,2	98,8	79,2



**Εικόνα 4-8.** Καλοήθη US χαρακτηριστικά των συμπαγών βλαβών. (A) υπερηχοϊκή βλάβη. (B) βλάβη με ελλειψοειδές σχήμα και τρεις ήπιες λοβώσεις. (Γ) μακροαποσιτανώση. (Δ) λεπτή ηχογενής ψευδοκάψα.

Στα *καλοήθη US χαρακτηριστικά* περιλαμβάνονται τα εξής. Η *υπερηχοϊκή απεικόνιση* (*hyperechogenicity*) συγκριτικά με την ηχογένεια του λίπους σε μία καλά περιγεγραμμένη, ομοιογενούς ηχογένειας βλάβη αντιπροσωπεύει ινώδη ιστό (εικ. 4-8A), και έχει την υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία (100%) από τα καλοήθη χαρακτηριστικά (πίνακας 8). Το *ελλειψοειδές σχήμα* (*ellipsoid shape*) (πλάτος μεγαλύτερο από ύψος) σημαίνει πως η οβελιαία και η εγκάρσια διάμετρος της βλάβης είναι μεγαλύτερες από την προσθιοπίσθια διάμετρο (εικ. 4-8B). Οι *καλά*

περιγεγραμμένες λοβώσεις (*gentle lobulations*) είναι ήπιες, ομαλές και λίγες (2-3) σε αριθμό (εικ. 4-8B). Η *λεπτή ηχογενής ψευδοκάψα* (*thin echogenic pseudocapsule*) με σαφή όρια υποδεικνύει μια αργά αναπτυσσόμενη, μη-διηθητική βλάβη, χαρακτηριστικό των καλοήθων αλλοιώσεων (εικ. 4-8Δ).

Στην τελευταία έκδοση του λεξικού BI-RADS [146] περιλαμβάνεται λεπτομερής περιγραφή των US χαρακτηριστικών των αλλοιώσεων του μαστού, η οποία εμφανίζει πολλές ομοιότητες με την περιγραφή του Stavros.

**Μάζα.** Όπως και στη μαστογραφία, έτσι και στον US έλεγχο, η μάζα είναι μια χωροκατακτητική βλάβη που αναδεικνύεται σε δύο διαφορετικές προβολές. Το *σχήμα* της μάζας μπορεί να είναι στρογγυλό, ωοειδές ή ανώμαλο. Τα *όριά* της μπορεί να είναι καλά περιγεγραμμένα, ασαφή, γωνιώδη, μικρολοβωτά ή ακτινωτά. Ο *προσανατολισμός* μιας μάζας μπορεί να είναι παράλληλος – οριζόντιος (ο μέγιστος άξονας της βλάβης είναι παράλληλος με το δέρμα, πλάτος μεγαλύτερο από ύψος) ή αντιπαράλληλος – κάθετος (ο μέγιστος άξονας της βλάβης δεν είναι παράλληλος με το δέρμα, ύψος μεγαλύτερο από πλάτος). Η *οριοθέτηση* της βλάβης από το γύρω παρέγχυμα μπορεί να είναι πολύ σαφής ή να παρατηρείται μια ηχογενής άλως γύρω από τη μάζα, ενδεικτικό της αργής, μη-διηθητικής ανάπτυξης της μάζας. Σε μία μάζα, κατά την US εξέταση, μπορεί να μην αναγνωρίζονται *οπίσθια ακουστικά φαινόμενα* ή να παρατηρείται ακουστική σκιά, ακουστική ενίσχυση του ήχου ή συνδυασμός των δύο. Στο *παρέγχυμα γύρω από την βλάβη* μπορεί να παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής, αλλοιώσεις στους πόρους ή τους συνδέσμους του Cooper, και πάχυνση ή έλξη του δέρματος.

**Αποτιτανώσεις.** Η US ανάδειξη των αποτιτανώσεων είναι δύσκολη αλλά αναγνωρίζονται ευκολότερα εάν υπάρχει συνοδός μάζα. Διακρίνονται σε *μακροαποτιτανώσεις* όταν το μέγεθός τους είναι μεγαλύτερο ή ίσο από 0,5 χιλιοστά (εικ. 4-8Γ), *μικροαποτιτανώσεις χωρίς συνοδό μάζα*, οι οποίες απεικονίζονται ως ηχογενείς εστίες χωρίς ακουστική σκιά με διάμετρο μικρότερη από 0,5 χιλιοστά και *μικροαποτιτανώσεις με συνοδό μάζα*, οι οποίες αναδεικνύονται συνήθως σαφώς ως στικτές υπερηχοϊκές εστίες μέσα σε μια υποηχοϊκή μάζα (εικ. 4-7Z).

**Ειδικές περιπτώσεις.** Στις ειδικές περιπτώσεις περιλαμβάνονται οι συρρέουσες μικροκύστεις, οι επιπλεγμένες κύστεις, οι μάζες του δέρματος, τα ξένα σώματα, οι ενδομαστικοί λεμφαδένες και οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες.

**Αγγείωση.** Η αγγείωση εκτιμάται με Power ή Color Doppler. Μπορεί να μην παρατηρείται ορατή αγγείωση, να αναγνωρίζεται αγγείωση μέσα στη βλάβη, να

αναγνωρίζεται αγγείωση αμέσως παρακείμενα της βλάβης ή να αναγνωρίζεται διάχυτη αύξηση της αγγείωσης στο παρακείμενο παρέγχυμα.

Μετά τον χαρακτηρισμό των αλλοιώσεων ακολουθεί η ταξινόμησή τους σε 6 κατηγορίες (πίνακας 9).

**Πίνακας 9 [146].** Οι BI-RADS κατηγορίες για τις βλάβες που απεικονίζονται στην US εξέταση.

Κατηγορία	Εύρημα	Πιθανότητα κακοήθειας (%)	Συστάσεις
0	Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους	-	Επιπλέον διερεύνηση με MRI
1	Αρνητική	0	Φυσιολογικός επανέλεγχος
2	Καλοήθεια	0	Φυσιολογικός επανέλεγχος
3	Πιθανά καλοήθεια	<2	Επανέλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα
4	Υποπτη βλάβη	3-94	Βιοψία
5	Πολύ ύποπτη για κακοήθεια	≥95	Αντιμετώπιση κατά περίπτωση
6	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη κακοήθεια	100	Κατάλληλη θεραπεία

Στην *κατηγορία 1* ανήκουν οι US εξετάσεις στις οποίες δεν αναγνωρίζεται κάποια παθολογική αλλοίωση, όπως μάζα, διαταραχή της αρχιτεκτονικής, πάχυνση του δέρματος ή αποτιτανώσεις. Στην *κατηγορία 2* περιλαμβάνονται αλλοιώσεις όπως οι απλές κύστεις, οι ενδομαστικοί λεμφαδένες, τα ενθέματα του μαστού, οι μετεγχειρητικές αλλοιώσεις που παραμένουν αμετάβλητες, ενώ μπορεί να συμπεριληφθούν και τα ινοαδενώματα που είναι αμετάβλητα σε διαδοχικούς US επανελέγχους. Στην *κατηγορία 3* περιλαμβάνονται συμπαγείς μάζες με καλά περιγεγραμμένα όρια, στρογγυλό σχήμα και οριζόντιο προσανατολισμό, που πολύ πιθανόν είναι ινοαδενώματα. Στην κατηγορία αυτή μπορούν να συμπεριληφθούν και οι αψηλάφητες επιπλεγμένες κύστεις καθώς και οι συρρέουσες μικροκύστεις. Συνιστάται επανέλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα. Οι βλάβες που ανήκουν στην *κατηγορία 4* έχουν μέτρια πιθανότητα να είναι κακοήθειες (3-94%) και συνιστάται διενέργεια βιοψίας για την εξακρίβωση του ιστολογικού τους χαρακτήρα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι συμπαγείς μάζες που δεν εμφανίζουν τα κακοήθη US χαρακτηριστικά. Στην *κατηγορία 5* περιλαμβάνονται οι βλάβες που έχουν υψηλή πιθανότητα να είναι κακοήθειες (>95%) και εμφανίζουν κακοήθη US χαρακτηριστικά. Στις περιπτώσεις αυτής της κατηγορίας απαιτείται ιστοπαθολογική διάγνωση με βιοψία, χειρουργική εξαίρεση και στη συνέχεια κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στην *κατηγορία 6* ανήκουν οι ιστολογικά επιβεβαιωμένες κακοήθειες

βλάβες που χρειάζονται κατάλληλη θεραπεία με χειρουργική εξαίρεση του όγκου ή μαστεκτομή ή/και χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

#### 4.2.3 Έγχρωμη απεικόνιση

Η έγχρωμη απεικόνιση με *Color Doppler* ή *Power Doppler* επιτρέπει την εκτίμηση της αγγείωσης, η οποία βοηθά στην διαφορική διάγνωση των καλοήθων από τις κακοήθεις αλλοιώσεις. Στα χαρακτηριστικά της κακοήθειας περιλαμβάνονται η αυξημένη και ανώμαλη αγγείωση καθώς και η παρουσία περισσότερου από ενός αγγειακού πόλου. Οι καλοήθεις βλάβες έχουν έναν αγγειακό πόλο, ασθενή περιφερική αιμάτωση, ενώ δεν αναγνωρίζονται αγγεία στο κέντρο της βλάβης [164].

Το Color Doppler μειονεκτεί στην διαφορική διάγνωση αλλοιώσεων όπως τα βλενώδη και τα *in situ* καρκινώματα, καθώς και σε διηθητικά καρκινώματα μικρότερα από 9 χιλιοστά, στα οποία συνήθως δεν αναδεικνύεται αιμάτωση [165]. Η απεικόνιση με Power Doppler αναδεικνύει την ένταση της ενέργειας του σήματος Doppler και βασίζεται στην μετατόπιση του εύρους της κλίμακας Doppler. Η ευρύτερη κλίμακα του Power Doppler το καθιστά πιο ευαίσθητο στην ανάδειξη μικρών αγγείων με αργή ροή [166]. Η ευαισθησία και η ειδικότητά του στην ανάδειξη μικρών καρκίνων (<5 χιλιοστά) είναι 74,5% και 74,6% αντίστοιχα [167].

Η Doppler απεικόνιση είναι επίσης χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση των μετεγχειρητικών αλλοιώσεων από την τοπική υποτροπή του όγκου. Οι μετεγχειρητικές ουλές συνήθως έχουν μικρή ή καθόλου αγγείωση (εξαίρεση αποτελούν οι πρώτοι 18 μετεγχειρητικοί μήνες όπου παρατηρείται αυξημένη αγγείωση), ενώ οι κακοήθεις βλάβες έχουν αυξημένη και ανώμαλη αγγείωση [168].

#### 4.2.4 Νεότερες εφαρμογές

**Σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης.** Τα σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης αποτελούνται από μικροφουσαλίδες που περιέχουν αέρα, ο οποίος ανακλά τον ήχο προς όλες τις κατευθύνσεις. Εγχύονται ενδοφλεβίως και, λόγω του μικρού τους μεγέθους (μικρότερη διάμετρος από αυτή των ερυθροκυττάρων), περνούν μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας στην συστηματική κυκλοφορία. Παραμένουν ενδοαγγειακά για μερικά λεπτά, χρονικό διάστημα αρκετό για την απεικόνισή τους στον US έλεγχο του μαστού. Η αυξημένη ανακλαστικότητα των φουσαλίδων προκαλεί ενίσχυση της έντασης του σήματος στα μικρά αγγεία έως και 300 φορές (μεγαλύτερη από 25 dB) [169]. Η πρόπτωση της ηχητικής δέσμης στις μικροφουσαλίδες προκαλεί

ταλάντωση και συντονισμό τους μέσω αλληλοδιάδοχων συσπάσεων και εκπτώξεων αυτών. Αυτή η λειτουργία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή στοιχειωδών και αρμονικών συχνοτήτων, οι οποίες καταλήγουν στην ενίσχυση του σήματος από το σκιαγραφικό μέσο. Μέχρι τώρα έχουν χρησιμοποιηθεί δύο ειδών σκιαγραφικά μέσα: πρώτη και δεύτερης γενιάς. Πραγματοποιείται ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση της αγγείωσης με τη λήψη καμπυλών χρόνου-έντασης στις υπό διερεύνηση βλάβες. Η εφαρμογή τους έχει βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των κακοήθων από τις καλοήθειες βλάβες του μαστού, ιδίως στις περιπτώσεις των υποαγγειούμενων καρκίνων, με την καλύτερη ανάδειξη του αριθμού και της μορφολογίας της αγγείωσης, καθώς και του τρόπου εμπλουτισμού μιας αλλοίωσης σε συνάρτηση με το χρόνο. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται ευαισθησία έως και 100% [170], αν και υπάρχουν αρκετές αλληλεπικαλύψεις της μεθόδου στην αξιολόγηση καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων.

**Ελαστογραφία.** Οι κακοήθειες αλλοιώσεις του μαστού έχουν πιο σκληρή σύσταση από το περιβάλλον μαζικό παρέγχυμα. Η ελαστογραφία βασίζεται στην αρχή ότι η εφαρμογή πίεσης στον μαστό προκαλεί μικρότερη μετατόπιση σε περιοχές με σκληρή υφή από ότι σε περιοχές μαλακής σύστασης. Συνεπώς, μετρώντας την μετατόπιση του ιστού κατά την πίεση, μπορεί να εκτιμηθεί η σκληρή σύσταση μιας βλάβης, στοιχείο σημαντικό για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Η πίεση μπορεί να εφαρμοστεί είτε με ένα μηχανικό σύστημα ελεγχόμενης συμπίεσης, ή εφαρμόζοντας πίεση χειροκίνητα, πιέζοντας τον ηχοβολέα. Κατά τη διάρκεια της ελαστογραφίας θεωρείται πως η μεγαλύτερη μετατόπιση συμβαίνει κατά την επιμήκη κατεύθυνση. Τρεις μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της μετατόπισης στην ελαστογραφία. Η *spatial correlation method* χρησιμοποιεί ένα διδιάστατο pattern-matching αλγόριθμο για να ανιχνεύσει τη θέση στην οποία μεγιστοποιείται η διασταυρούμενη συσχέτιση μεταξύ περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) που επιλέγονται από δύο εικόνες (μία πριν και μία μετά την εφαρμογή της πίεσης). Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται για την απεικόνιση σε δύο επίπεδα (επίμηκες και πλάγιο) αλλά η επεξεργασία είναι χρονοβόρα, μειονέκτημα για την real-time απεικόνιση. Η *phase-shift tracking method* βασίζεται σε μία μέθοδο αυτοσυσχέτισης, γνωστή ως αρχή λειτουργίας του Color Doppler US. Αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την γρήγορη και ακριβή εκτίμηση της επιμήκους μετατόπισης των ιστών λόγω της phase-domain επεξεργασίας. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι τα aliasing τεχνικά σφάλματα στις μετρήσεις μεγάλης μετατόπισης και η μη-εξουδετέρωση της πλάγιας

μετατόπισης όταν η συμπίεση γίνεται χειροκίνητα. Η *combined autocorrelation method* (CAM) επιτρέπει τη γρήγορη και ακριβή ανάδειξη της επιμήκους μετατόπισης χρησιμοποιώντας phase-domain επεξεργασία χωρίς aliasing [171]. Τα αποτελέσματα των πρώτων ερευνών [171-173] δείχνουν πως η ελαστογραφία μπορεί να συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των αλλοιώσεων του μαστού, καθώς παρατηρείται σημαντική διαφορά του βαθμού μετατόπισης μεταξύ των κακοήθων και των καλοήθων αλλοιώσεων.

### **4.3 Μαγνητική τομογραφία**

#### **4.3.1 Ιστορική αναδρομή**

Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1980, για τη διερεύνηση των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού. Στις αρχικές μελέτες [174-179], οι οποίες γινόταν χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, η απεικόνιση βασίζονταν στον επιμήκη χρόνο χαλάρωσης (T1), στον εγκάρσιο χρόνο χαλάρωσης (T2) και στην πυκνότητα υδρογόνου που εμφάνιζαν οι φυσιολογικές και παθολογικές δομές του μαστού. Οι κακοήθεις βλάβες εμφάνιζαν υψηλότερους T1 και T2 χρόνους χαλάρωσης συγκριτικά με το φυσιολογικό μαζικό παρέγχυμα, και μικρότερους χρόνους χαλάρωσης από ορισμένες καλοήθεις βλάβες, όπως τα ινοαδενώματα. Η μεγάλη αλληλοεπικάλυψη στους T1 και T2 χρόνους μεταξύ των καλοήθων και των κακοήθων βλαβών αποθάρρυναν τους μελετητές, καθώς δεν ήταν δυνατή η διαφορική διάγνωση των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού.

Το 1986, πρώτος ο Revel [180] έκανε δυναμική μελέτη των μαστών σε πειραματόζωα, πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου (Gd-DTPA). Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά και έδειξαν πως μετά τη χορήγηση γαδολινίου αναδεικνύονταν πολύ καλά οι αγγειοβριθείς όγκοι. Η μαγνητική μαστογραφία (MRM) μετά από σκιαγραφικό εμπλουτισμό χρησιμοποιείται για την ανάδειξη και διάγνωση του καρκίνου του μαστού τα τελευταία 15 χρόνια [181-185]. Η χορήγηση του Gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Schering) αύξησε την ευαισθησία της MRM στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ευαισθησία 83-100% και ειδικότητα 29-100%, ανάλογα με την τεχνική της εξέτασης και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται [181, 183].

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 εμφανίστηκαν δύο ερευνητικές ομάδες με διαφορετική προσέγγιση στην ανάλυση της MRM με σκιαγραφικό εμπλουτισμό. Η πρώτη ομάδα επικεντρώθηκε στην επίτευξη υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας για την καλύτερη απεικόνιση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των ενισχυόμενων βλαβών, όπως το σχήμα, τα όρια και την εσωτερική δομή [186]. Η δεύτερη ομάδα ερευνητών επικεντρώθηκε στη συλλογή αιμοδυναμικών πληροφοριών σχετικά με την πρόσληψη και την αποβολή του σκιαγραφικού μέσου, προκειμένου να βελτιωθεί η ειδικότητα της απεικονιστικής μεθόδου. Η λήψη ωστόσο των δυναμικών χαρακτηριστικών, συνήθως γίνεται εις βάρος της υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας [187, 188], δηλαδή της ικανοποιητικής ανάδειξης των μορφολογικών χαρακτηριστικών της βλάβης.

### **4.3.2 Γενικά χαρακτηριστικά**

#### *4.3.2.1 Ισχύς μαγνητικού πεδίου*

Για την απεικόνιση των μαστών με την MRM απαιτείται υψηλή χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της ισχύος του μαγνητικού πεδίου και του λόγου σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise ratio – SNR). Όσο μεγαλύτερη είναι η ισχύς του μαγνητικού πεδίου τόσο μεγαλύτερο είναι το SNR, και με τη χρήση των κατάλληλων ακολουθιών παλμού μπορούν να ληφθούν εικόνες με υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα. Το μαγνητικό πεδίο πρέπει να είναι ομοιογενές σε όλο το πεδίο απεικόνισης. Σε μαγνητικούς τομογράφους χαμηλής και μέτριας ισχύος (μικρότερους από 1.0 Tesla) δεν υπάρχει επαρκής ομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα να λαμβάνονται εικόνες χαμηλής ποιότητας. Συνεπώς, η εξέταση των μαστών πρέπει να διενεργείται σε μαγνητικό τομογράφο με ισχυρό μαγνητικό πεδίο και ισχυρά βαθμιδωτά πεδία (gradients). Η ισχύς του μαγνητικού πεδίου δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 1.5 T [110, 189].

#### *4.3.2.2 Πηνία – Αμφοτερόπλευρη / μονόπλευρη απεικόνιση*

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης η ασθενής βρίσκεται σε πρηνή θέση με τους μαστούς τοποθετημένους μέσα στο ειδικό πηνίο. Μέσα στο πηνίο ασκείται στον κάθε μαστό ήπια πίεση από τα πλάγια, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται κατά το δυνατό ο όγκος του μαστού. Αυτό οδηγεί σε μείωση του χρόνου απεικόνισης ανά ακολουθία, ιδιαίτερα στο εγκάρσιο και στεφανιαίο επίπεδο. Η εφαρμογή της πίεσης, επιπλέον, αποτρέπει την κίνηση των μαστών της εξεταζόμενης κατά τη διάρκεια της κάθε



ακολουθίας και μεταξύ των διαφόρων ακολουθιών, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η λανθασμένη καταγραφή σήματος στις εικόνες αφαίρεσης, λόγω της κίνησης [189, 190]. Η συμπίεση πρέπει να είναι ήπια, καθώς η έντονη συμπίεση μπορεί να αναστείλει την πρόσληψη του σκιαγραφικού από τους μαστούς [191].

Για την απεικόνιση του μαστού χρησιμοποιούνται επιφανειακά πηνία και phased-array πηνία. Τα **επιφανειακά πηνία** είναι ευαίσθητα στο σήμα που βρίσκεται κοντά στον δέκτη του πηνίου, χωρίς να είναι ευαίσθητα στο απομακρυσμένο σήμα, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τον θόρυβο που προέρχεται από περιοχές εκτός του πεδίου απεικόνισης. Με τα επιφανειακά πηνία μπορεί να επιτευχθεί ικανοποιητική χωρική διακριτική ικανότητα και SNR. Τα **phased-array πηνία** αποτελούνται από μια σειρά μικρών ανεξάρτητων επιφανειακών πηνίων που λειτουργούν ταυτόχρονα. Το κάθε ανεξάρτητο πηνίο έχει το δικό του προ-ενισχυτή, κανάλι λήψης και πλακέτα μνήμης και είναι μαγνητικά απομονωμένο από τα υπόλοιπα πηνία. Τα πηνία phased-array επιτρέπουν την απεικόνιση σε μεγαλύτερο field of view (FOV), χωρίς μείωση του SNR. Χρησιμοποιούνται σε πρωτόκολλα γρήγορης απεικόνισης που απαιτούν μικρό χρόνο για την λήψη της κάθε ακολουθίας [192].

Η απεικόνιση μπορεί να είναι εστιασμένη σε ένα μαστό ή να περιληφθούν και οι δύο μαστοί στο ίδιο FOV. Η **αμφοτερόπλευρη απεικόνιση** είναι σημαντική για τις γυναίκες που κάνουν προληπτικό έλεγχο (συνήθως γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού) και τις γυναίκες που κάνουν σταδιοποίηση για γνωστό καρκίνο του μαστού (σταδιοποίηση για το ομόπλευρο μαστό και προληπτικό έλεγχο για τον ετερόπλευρο μαστό) [193, 194]. Η αμφοτερόπλευρη απεικόνιση επιτρέπει την εκτίμηση της συμμετρίας των μαστών. Επιτρέπει την ανάδειξη του ασύμμετρου διάχυτου εμπλουτισμού, ο οποίος είναι δύσκολο να εκτιμηθεί στις λήψεις που περιλαμβάνουν μόνο τον ένα μαστό. Επίσης, μειώνει τον αριθμό των ψευδώς θετικών ευρημάτων που δημιουργούνται από την ψευδή ενίσχυση του ορμονικά διεγερμένου μαζικού παρεγχύματος των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και των γυναικών που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης [110, 189]. Η **μονόπλευρη απεικόνιση**, εκτός από τα παραπάνω μειονεκτήματα, παρουσιάζει και τεχνικά μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, οι εικόνες που λαμβάνονται στον ένα μαστό σε εγκάρσιο ή στεφανιαίο επίπεδο μπορεί να υποβαθμιστούν από wraparound artifacts του ετερόπλευρου μαστού, ιδίως όταν η κατεύθυνση της φάσης κωδικοποίησης είναι από αριστερά προς τα δεξιά [189].

#### 4.3.2.3 Επίπεδο απεικόνισης

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της MRM έναντι της κλασσικής μαστογραφίας και της υπερηχοτομογραφίας, είναι η δυνατότητα απεικόνισης των μαστών σε 3 επίπεδα: στεφανιαίο, οβελιαίο και εγκάρσιο. Το **οβελιαίο επίπεδο** έχει το πλεονέκτημα πως μπορεί να καλυφθεί ολόκληρος ο μαστός με σχετικά μικρό FOV, βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό την χωρική διακριτική ικανότητα. Επιπρόσθετα, το FOV μπορεί να μειωθεί στην κεφαλουραία κατεύθυνση και να βελτιωθεί η ταχύτητα της ακολουθίας παλμών, χωρίς να επιβαρυνθεί η χωρική διακριτική ικανότητα. Το μόνο μειονέκτημα της απεικόνισης σε οβελιαίο επίπεδο είναι ότι απαιτείται μεγάλος αριθμός τομών προκειμένου να καλυφθούν ολόκληροι οι μαστοί. Τα πρωτόκολλα απεικόνισης σε οβελιαίο επίπεδο χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά για την απεικόνιση του ενός μόνο μαστού. Η ταυτόχρονη απεικόνιση και των δύο μαστών σε οβελιαίο επίπεδο γίνεται σε βάρος του λόγου σήματος προς θόρυβο και οδηγεί στη δημιουργία τεχνικών σφαλμάτων. Τα πρωτόκολλα δυναμικής εξέτασης γίνονται σε **εγκάρσιο** ή **στεφανιαίο επίπεδο**. Συγκριτικά με τις εικόνες σε εγκάρσιο επίπεδο, οι στεφανιαίες εικόνες έχουν το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι μπορούν να ληφθούν με 50% ορθογώνιο FOV, που μεταφράζεται σε μείωση του χρόνου της ακολουθίας παλμού κατά 50%. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες τομές για να καλυφθεί ολόκληρος ο μαστός σε στεφανιαίο επίπεδο απ' ότι σε εγκάρσιο. Στο στεφανιαίο επίπεδο παρατηρούνται περισσότερα κινητικά τεχνικά σφάλματα, λόγω των αναπνευστικών κινήσεων που γίνονται κατά την προσθιοπίσθια κατεύθυνση. Όταν η ασθενής αναπνέει κινείται εντός και εκτός του απεικονιστικού πεδίου, με αποτέλεσμα να προκαλούνται τεχνικά σφάλματα κίνησης και αφαίρεσης και να μειώνεται η διαγνωστική αξία των εικόνων που λαμβάνονται. Κλινικά, το στεφανιαίο επίπεδο υστερεί στην ανάδειξη διήθησης της θηλής ή του θωρακικού τοιχώματος. Συνεπώς, η αμφοτερόπλευρη απεικόνιση των μαστών είναι προτιμότερο να γίνεται σε εγκάρσιο επίπεδο, όπου δεν παρατηρούνται οι ανωτέρω περιορισμοί [110].

#### 4.3.2.4 Ακολουθίες παλμού

Υπάρχουν μόνο δύο βασικοί τύποι ακολουθιών, η spin-echo (SE) και η gradient-echo (GRE) [195]. Όλες οι υπόλοιπες ακολουθίες παλμών αποτελούν παραλλαγές τους, με την προσθήκη διάφορων παραμέτρων (πίνακας 9).

**Πίνακας 9 [192].** Χαρακτηριστικά των spin-echo και gradient-echo ακολουθιών παλμού και των παραγώγων τους.

<i>Ακολουθίες παλμού τύπου spin-echo</i>	<i>Ακολουθίες παλμού τύπου gradient-echo</i>
<i>Conventional spin-echo</i> Η μαγνήτιση στρέφεται στο XY επίπεδο, ακολουθούμενη από αντιστροφή του βαθμιδωτού πεδίου και RF εστίαση.	<i>Conventional gradient-echo</i> Η μαγνήτιση στρέφεται στο XY επίπεδο, ακολουθούμενη από αντιστροφή του βαθμιδωτού πεδίου.
<i>Fast spin-echo</i> Παρόμοια με την conventional spin-echo, αλλά χρησιμοποιεί μια multi-echo τεχνική όπου γίνονται πολλαπλά phase-encoding βήματα για την RF διέγερση.	<i>Spoiled gradient-echo</i> Κατά το πέρας της gradient-echo ακολουθίας, η εγκάρσια μαγνήτιση είναι εκτός φάσης, δηλαδή $M_{xy}(TR)=0$
<i>Inversion recovery</i> Αναστροφή της μαγνήτισης ακολουθούμενη από έναν χρόνο οναμονής (inversion time, T <sub>1</sub> ), και στη συνέχεια το conventional spin-echo τμήμα της ακολουθίας όπως ανωτέρω.	<i>Steady-state gradient-echo with free induction decay sampling</i> Η εγκάρσια μαγνήτιση δεν χάνεται μετά από κάθε επανάληψη της ακολουθίας. Αντ' αυτού, τα βαθμιδωτά πεδία της αντίθετης πολικότητας εφαρμόζονται πριν την έναρξη της επανάληψης της κάθε ακολουθίας.
<i>STIR (Short tau inversion recovery)</i> Παρόμοια με την ακολουθία inversion recovery, αλλά χρησιμοποιεί βραχεία T <sub>1</sub> τιμή. Με κατάλληλη επιλογή του T <sub>1</sub> , η μαγνήτιση του λίπους θα είναι πλησίον του μηδέν και το σήμα του μηδενίζεται.	<i>Magnetization-prepared gradient-echo</i> Γρήγορη, βραχεία TR ακολουθία με εφαρμογή προ-παλμών πριν την χωρική κωδικοποίηση (spatial-encoding). Οι προ-παλμοί επηρεάζουν το επίπεδο μαγνήτισης στην έναρξη της ακολουθίας και χρησιμοποιούνται για να χειριστούν την αντίθεση της εικόνας.

Για την απεικόνιση του μαστού συνήθως χρησιμοποιούνται οι εξής ακολουθίες:

- Conventional Spin-echo
- Fast spoiled gradient-echo
- Turbo gradient-echo
- Short Tau Inversion Recovery (STIR)
- Rotating Delivery of Excitation Off-resonance (RODEO)
- Echo-planar

Οι **GRE ακολουθίες παλμού** είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες σήμερα για δυναμική μελέτη μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Μπορεί να είναι δισδιάστατες (2D) ή τρισδιάστατες (3D). Η 3D απεικόνιση υποδηλώνει πως η κωδικοποίηση φάσης, η κωδικοποίηση συχνότητας και η κωδικοποίηση τομέα επιτυγχάνονται με την εφαρμογή των κατάλληλων βαθμιδωτών πεδίων κατά τη διάρκεια της λήψης της εικόνας. Στην 2D απεικόνιση η κωδικοποίηση τομέα επιτυγχάνεται μετά από επιλεκτική διέγερση. Οι 3D ακολουθίες έχουν το πλεονέκτημα έναντι των 2D ακολουθιών, πως έχουν μεγαλύτερη T<sub>1</sub> αντίθεση. Η 3D απεικόνιση χρησιμοποιεί μικρότερο χρόνο επανάληψης και έχει μεγαλύτερο SNR, που επιτρέπει την λήψη λεπτότερων τομών [196].

Η **STIR ακολουθία** είναι χρήσιμη για την απεικόνιση των μαστών με καταστολή του λίπους. Ο μεγάλος χρόνος που απαιτείται για την κάθε ακολουθία περιορίζει την χρήση της στη δυναμική απεικόνιση [192], αλλά χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του μαστού πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου. Η STIR

ακολουθία είναι πολύ ευαίσθητη στην ανάδειξη εστιακών αλλοιώσεων και επιπλοκών μετά τη θεραπεία, αλλά δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση των εστιακών αλλοιώσεων [197].

Οι *echo-planar ακολουθίες* έχουν σημαντικά μικρότερο χρόνο διάρκειας. Οι κύριες εφαρμογές τους είναι στην diffusion [198], perfusion [199] και functional MRI [200], ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και στη δυναμική μελέτη με ικανοποιητικά αποτελέσματα [201].

#### 4.3.2.5 Καταστολή λίπους

Η καταπίεση του σήματος του λίπους είναι απαραίτητη για τη διάκριση των αλλοιώσεων μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου, καθώς συχνά οι εμπλουτιζόμενες βλάβες αποκτούν σήμα ίσης έντασης με τον παρακείμενο λιπώδη ιστό. Η καταστολή του λίπους γίνεται με δύο μεθόδους. Στην πρώτη μέθοδο, γνωστή ως *κορεσμός του λίπους*, η εξάλειψη του σήματος του λίπους γίνεται με την εφαρμογή επιπλέον κατάλληλων RF παλμών ή με εκλεκτική διέγερση του νερού [202]. Και στις δύο περιπτώσεις επιμηκύνεται σημαντικά ο χρόνος διάρκειας της κάθε ακολουθίας. Επιπλέον, ο κορεσμός του λίπους απαιτεί πολύ ομοιογενές μαγνητικό πεδίο σε όλη την έκταση του FOV, το οποίο δύσκολα συμβαίνει στην αμφοτερόπλευρη απεικόνιση των μαστών [203].

Η δεύτερη μέθοδος καταστολής του σήματος του λίπους είναι με *αφαίρεση των εικόνων* μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου από τις εικόνες χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, pixel προς pixel [204]. Η αφαίρεση δεν αυξάνει τον χρόνο της κάθε ακολουθίας και δεν επηρεάζεται από την ανομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι η ποιότητα των εικόνων επηρεάζεται από την κίνηση του εξεταζόμενου. Τα σφάλματα αφαίρεσης συμβαίνουν όταν η εικόνα πριν και η εικόνα μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού δεν ταυτίζονται πλήρως, εξαιτίας της μετακίνησης του ασθενούς [205]. Για την αποφυγή αυτών των σφαλμάτων συνιστάται η χρήση ήπιας πίεσης των μαστών εντός του πηνίου, όπως προαναφέρθηκε [110].

### 4.3.3 Δυναμική μελέτη μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου

#### 4.3.3.1 Σκιαγραφικά μέσα – Μηχανισμός σκιαγραφικής ενίσχυσης

Τα σκιαγραφικά μέσα που χρησιμοποιούνται στην μαγνητική τομογραφία χωρίζονται σε 3 κύριες κατηγορίες [206]:

- Σκιαγραφικά της δεξαμενής του αίματος, τα οποία παραμένουν στο κυκλοφορικό σύστημα για σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα και διαχέονται αργά στον διάμεσο χώρο (σύμπλοκα του γαδολινίου υψηλού μοριακού βάρους, σωματίδια οξειδίων του σιδήρου).
- Χαμηλού μοριακού βάρους σκιαγραφικά, τα οποία χαρακτηρίζονται από σχετικά γρήγορη ανταλλαγή μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων και του διάμεσου χώρου, με αποτέλεσμα τη γρήγορη διάχυση στον όγκο. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι χηλικές ενώσεις του γαδολινίου.
- Μικρά, μόρια, υψηλής διάχυσης, με μεγάλη διαπερατότητα των αγγείων, όπως το σημασμένο νερό.

Στην MRM χρησιμοποιούνται οι *χηλικές ενώσεις του γαδολινίου*: gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Berlex, Wayne, NJ), gadodiamide (Omniscan, Nycomed Amersham, Oslo, Norway), gadoteriol (Prohance, Bracco, Princeton, NJ). Το γαδολίνιο οφείλει τις παραμαγνητικές του ιδιότητες στα 3 ελεύθερα ηλεκτρόνια που βρίσκονται στην εξωτερική τροχιά του ατόμου του. Με την εφαρμογή ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, το μαγνητικό δίπολο των ελεύθερων ηλεκτρονίων ευθυγραμμίζεται και αυξάνεται η συνολική μαγνήτιση. Τα παραμαγνητικά σκιαγραφικά μειώνουν τους T1, T2 και T2\* χρόνους χαλάρωσης [207]. Καθώς η μείωση του χρόνου χαλάρωσης είναι μεγαλύτερη για τον T1 χρόνο, οι ακολουθίες T1 προσανατολισμού χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση το σκιαγραφικό μέσο εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και, στη συνέχεια, διαχέεται με αργό ρυθμό διαμέσου των φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων στον διάμεσο χώρο. Στους καρκινικούς όγκους αναπτύσσονται νεόπλαστα αγγεία, μια διαδικασία γνωστή ως αγγειογένεση [208]. Τα νεοαγγεία έχουν τοιχώματα με μεγάλη διαπερατότητα που επιτρέπει την γρήγορη είσοδο του σκιαγραφικού στους κακοήθεις όγκους, με αποτέλεσμα να προκαλείται έντονη αύξηση της έντασης του σήματός τους στην MRM [206, 209]. Το σκιαγραφικό δια σπειραματικής διήθησης αποβάλλεται τελικά από τους νεφρούς.

#### 4.3.3.2 Πρωτόκολλο εξέτασης

**Χρόνος διενέργειας της εξέτασης.** Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν υπάρχει περιορισμός κατά τον χρόνο που μπορούν να υποβληθούν σε MRM. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ωστόσο, η εξέταση πρέπει να διενεργείται την 2<sup>η</sup>

εβδομάδα του εμμηνορυσιακού κύκλου, προκειμένου να αποφευχθεί η διάχυτη πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου από το ινοαδενικό μαζικό παρέγχυμα, που μπορεί να προκαλέσει διαγνωστικά προβλήματα [210].

**Χρονική διακριτική ικανότητα.** Για τη δυναμική μελέτη με MRM απαιτείται ικανοποιητική χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα. Καθώς όμως η αύξηση της μίας λειτουργεί εις βάρος της άλλης και αντίστροφα, πρέπει να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ τους, ενώ παράλληλα να διατηρείται και ικανοποιητική τιμή του SNR. Μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου παρατηρείται εμπλουτισμός των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού αλλά και του φυσιολογικού μαζικού παρεγχύματος. Οι καρκινικοί όγκοι παρουσιάζουν παροδικό και πρώιμο εμπλουτισμό, με τον μέγιστο εμπλουτισμό να παρατηρείται 90-180 sec μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού. Η απεικόνισή τους, λοιπόν, με δυναμική εξέταση πρέπει να γίνεται σε χρόνο μικρότερο από 2 λεπτά. Ο χρόνος που διαρκεί η κάθε δυναμική ακολουθία παλμού πρέπει να είναι μικρός. Η απαιτούμενη χρονική διακριτική ικανότητα ανά ακολουθία είναι μικρότερη από 120 sec, με ιδανική τα 60 sec ανά ακολουθία. Η μείωση της διάρκειας της κάθε ακολουθίας κάτω από τα 60 sec, δεν παρέχει επιπλέον διαγνωστική πληροφορία. Αντιθέτως, αποτελεί μάλλον μειονέκτημα καθώς η αύξηση της ταχύτητας της ακολουθίας γίνεται εις βάρος της απαραίτητης χωρικής διακριτικής ικανότητας. Για να γίνει δυναμική μελέτη πρέπει να ληφθούν μία ακολουθία πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού και αρκετές (4-5) ακολουθίες μετά, προκειμένου να γίνει λεπτομερής μελέτη του ρυθμού πρόσληψης και έκπλυσης του σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Ικανοποιητικός θεωρείται ο συνολικός χρόνος διάρκειας των 6-7 λεπτών για τις δυναμικές ακολουθίες μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού [110, 189].

**Χωρική διακριτική ικανότητα.** Η υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα είναι το άλλο προαπαιτούμενο για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού με την βοήθεια της MRM. Η υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα είναι απαραίτητη, καθώς μερικά από τα ισχυρότερα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διαφορική διάγνωση των αλλοιώσεων του μαστού βασίζονται στην εκτίμηση της μορφολογίας της βλάβης, και ειδικότερα των ορίων και της εσωτερικής αρχιτεκτονικής. Στην MRM, όσο αυξάνεται η χρονική διακριτική ικανότητα τόσο μειώνεται η χωρική διακριτική ικανότητα. Όλα τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται σήμερα πρέπει να συμβιβάζουν αυτά τα δύο χαρακτηριστικά. Για αμφοτερόπλευρη απεικόνιση των μαστών σε εγκάρσιο ή στεφανιαίο επίπεδο πρέπει να χρησιμοποιείται μήτρα

512X512, ενώ για μονόπλευρη απεικόνιση η μήτρα πρέπει να είναι τουλάχιστον 256X256. Το μέγεθος του pixel πρέπει να ορίζεται σε 0,5X0,5 έως 0,8X0,8 mm και το πάχος τομής να είναι 1-3 mm [110, 189].

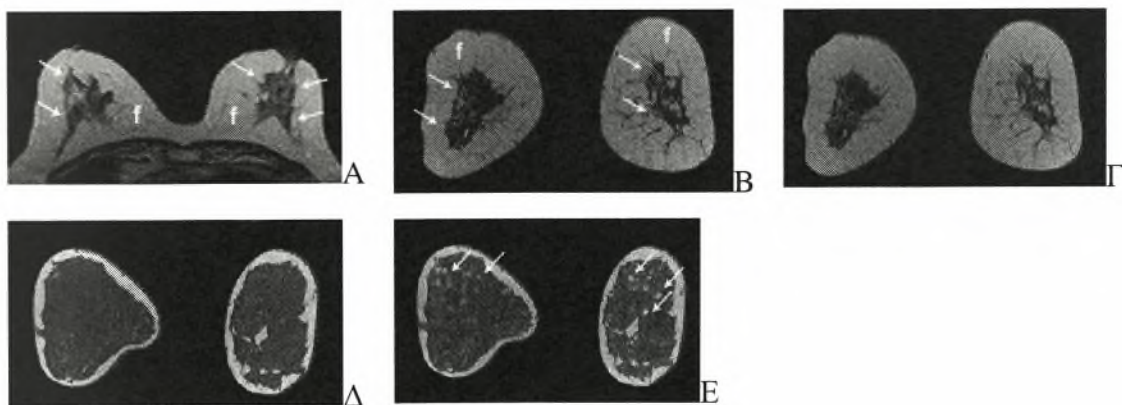
**Δόση του σκιαγραφικού μέσου.** Η χορηγούμενη δόση του σκιαγραφικού μέσου είναι 0.1-0.2 mmol ανά kg βάρους σώματος [110]. Ο Heywang-Kobrunner [211] αναφέρει πως η χορήγηση υψηλής δόσης σκιαγραφικού (0.2 mmol/kg) βελτιώνει την ευαισθησία της εξέτασης. Δεν παρατηρείται περαιτέρω βελτίωση της σκιαγραφικής ενίσχυσης με αύξηση της δόσης πέραν του 0.2 mmol/kg [212].

**Κινητική ανάλυση.** Για την ανάλυση των κινητικών χαρακτηριστικών των αλλοιώσεων, του τρόπου πρόσληψης δηλαδή του σκιαγραφικού μέσου, σχεδιάζονται περιοχές ενδιαφέροντος (region of interest-ROI) επάνω στις εμπλουτιζόμενες βλάβες, προκειμένου να ληφθούν οι καμπύλες χρόνου-έντασης σήματος. Για να διασφαλιστεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, το μέγεθος του ROI πρέπει να είναι το μικρότερο δυνατό (3-4 pixels) και η τοποθέτησή του να γίνεται στο τμήμα της εμπλουτιζόμενης βλάβης που εμφανίζει τον πιο έντονο και ομοιογενή εμπλουτισμό [110].

#### 4.3.4 Απεικονιστικά ευρήματα

##### 4.3.4.1 Ο φυσιολογικός μαστός

Ο μαστός αποτελείται από λίπος και μαζικό ινοαδενικό παρέγχυμα. Το λίπος απεικονίζεται με ενδιάμεση ένταση σήματος στις εικόνες T1 και T2 προσανατολισμού. Το μαζικό παρέγχυμα παρουσιάζει χαμηλής έντασης σήμα στις εικόνες T1 και T2 προσανατολισμού (εικ. 4-9A, B).



**Εικόνα 4-9.** Η MRI απεικόνιση του φυσιολογικού μαστού. Το λίπος (f) απεικονίζεται με ενδιάμεση ένταση σήματος και ο μαζικός αδένας (βέλη) με χαμηλής έντασης σήμα στις εικόνες T2 προσανατολισμού (A) και T1 προσανατολισμού χωρίς σκιαγραφικό (B). (Γ) Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρατηρείται μόλις υποσημεινόμενος εμπλουτισμός του μαζικού παρεγχύματος. (Δ) Γυναίκα 36 ετών, εικόνες T1 προσανατολισμού χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση. (Ε) Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού αναγνωρίζονται πολλαπλές εμπλουτιζόμενες εστίες (βέλη) σε αμφότερους τους μαστούς, οι οποίες αντιστοιχούν σε φυσιολογικό μαζικό αδένα.

Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρατηρείται ήπιος εμπλουτισμός του μαζικού αδένου (εικ. 4-9Γ). Στις νέες γυναίκες συχνά αναγνωρίζονται πολλαπλές εμπλουτιζόμενες εστίες, οι οποίες εξαρτώνται από την φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου. Έτσι, την 1<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> εβδομάδα του κύκλου αναγνωρίζεται μεγάλος αριθμός εμπλουτιζόμενων εστιών διάχυτα στο μαζικό παρέγχυμα αμφοτέρων των μαστών. Την 3<sup>η</sup> εβδομάδα επίσης αναγνωρίζονται εμπλουτιζόμενες εστίες, αλλά σε μικρότερη έκταση. Τέλος, την 2<sup>η</sup> εβδομάδα του κύκλου ο αριθμός των εμπλουτιζόμενων εστιών είναι περιορισμένος κατά πολύ συγκριτικά με τις άλλες φάσεις του κύκλου (εικ. 4-9Ε). Οι εμπλουτιζόμενες εστίες αντιστοιχούν σε ινοαδενικό ιστό και ουσιαστικά αντικατοπτρίζουν την επίδραση των ορμονικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του κύκλου στο φυσιολογικό μαζικό παρέγχυμα [210].

#### 4.3.4.2 Ο παθολογικός μαστός

Η MRM είναι πολύ ευαίσθητη στην ανάδειξη των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού. Η πρόκληση όμως για αυτή τη νεότερη απεικονιστική μέθοδο είναι η διαφορετική διάγνωση των καλοήθων από τις κακοήθεις βλάβες. Για τον λόγο αυτό γίνεται εκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των εμπλουτιζόμενων αλλοιώσεων καθώς και των κινητικών χαρακτηριστικών τους από τις καμπύλες χρόνου-έντασης σήματος.

Η Nunes [213], το 1997, έκανε μία αναλυτική παρουσίαση των καλοήθων και κακοήθων *μορφολογικών χαρακτηριστικών*, και το 2001 παρουσίασε την αναθεωρημένη έκδοση [214]. *Μάζα (mass)* θεωρείται μια εστιακή βλάβη με σαφώς διακριτά όρια. Σε κάθε μάζα εκτιμώνται τα όρια, τα οποία χαρακτηρίζονται ομαλά, λοβωτά, ανώμαλα ή ακτινωτά. Εκτιμάται, επίσης, η παρουσία εσωτερικών διαφραγματίων και η παρουσία ή η απουσία σκιαγραφικού εμπλουτισμού της μάζας. *Ελάχιστος εμπλουτισμός (minimal enhancement)* μιας μάζας θεωρείται ο εμπλουτισμός που είναι μικρότερος ή ίσος από τον εμπλουτισμό του παρακείμενου φυσιολογικού μαζικού παρεγχύματος. Ο όρος *εμπλουτισμός πόρου (duct enhancement)* αναφέρεται στις γραμμοειδείς ή διακλαδιζόμενες εστίες σκιαγραφικού εμπλουτισμού, που πιθανότατα αντιπροσωπεύουν μεμονωμένους πόρους σε ένα DCIS καρκίνωμα ή ένα πορογενές διηθητικό καρκίνωμα. Η *εμπλουτιζόμενη περιοχή (regional enhancement)* είναι μια περιοχή ασαφών ορίων, που εμφανίζει διάχυτο εμπλουτισμό. Αυτό το μορφολογικό μοντέλο για την ερμηνεία και περιγραφή των ευρημάτων της MRM και τη διαφορετική διάγνωση των εστιακών αλλοιώσεων του



μαστού είχε ευαισθησία 91-96%, ειδικότητα 80-82%, θετική προγνωστική αξία (PPV) 71-78%, αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 95-96% και ακρίβεια 85-87%.

Στα **καλοήθη μορφολογικά χαρακτηριστικά** περιλαμβάνονται τα εξής:

- απουσία εστιακών αλλοιώσεων (NPV 92-96%)
- μάζα με ομαλά όρια (NPV 95-100%)
- μάζα με λοβωτά όρια (NPV 87-90%)
- εσωτερικά μη-εμπλουτιζόμενα διαφραγμάτια (NPV 91-95%)
- μάζα χωρίς εμπλουτισμό (NPV 95-100%)
- μάζα με ελάχιστο εμπλουτισμό (NPV 89-92%)
- μάζα με χαμηλής έντασης σήμα στις εικόνες T2 προσανατολισμού (NPV 81%)

Στα **κακοήθη μορφολογικά χαρακτηριστικά** περιλαμβάνονται τα εξής:

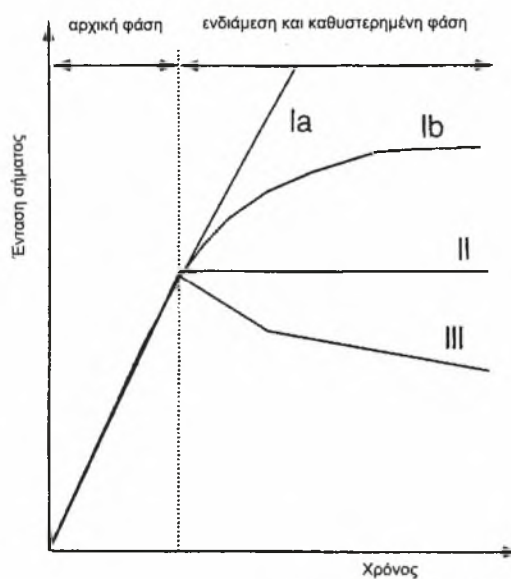
- μάζα με ανώμαλα όρια (PPV 81-84%)
- μάζα με ακτινωτά όρια (PPV 88-91%)
- περιφερικός δακτυλιοειδής εμπλουτισμός μάζας (PPV 79-86%)
- εμπλουτισμός πόρου (PPV 80-85%)

Το 1999, η Kuhl [188], αναφέρει πως τα **κινητικά χαρακτηριστικά** που λαμβάνονται από την ανάλυση της καμπύλης χρόνου-έντασης σήματος είναι σημαντικά για τη διαφορική διάγνωση των καλοήθων από τις κακοήθεις αλλοιώσεις. Δύο παράμετροι αναλύονται στην καμπύλη, ο ρυθμός εμπλουτισμού στην αρχική φάση αμέσως μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού (στο πρώτο λεπτό) και η εξέλιξη του εμπλουτισμού στην ενδιάμεση και καθυστερημένη φάση.

Στην **αρχική φάση μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού** οι κακοήθεις βλάβες εμφανίζουν πιο έντονο σκιαγραφικό εμπλουτισμό από τις καλοήθεις βλάβες. Οι εστιακές αλλοιώσεις του μαστού ταξινομούνται ανάλογα με τον ρυθμό της σκιαγραφικής ενίσχυσης, σε καλοήθεις, όταν ο ρυθμός εμπλουτισμού είναι μικρότερος ή ίσος από 60%, ενδιάμεσες, όταν ο ρυθμός εμπλουτισμού είναι μεγαλύτερος από 60% και μικρότερος ή ίσος από 80%, και τέλος σε κακοήθεις, όταν ο ρυθμός εμπλουτισμού είναι μεγαλύτερος ή ίσος από 80%. Για την παραπάνω ταξινόμηση η ευαισθησία είναι 91%, η ειδικότητα 37%, η PPV 47%, η NPV 87% και η διαγνωστική ακρίβεια 58%.

Στην **ενδιάμεση και καθυστερημένη φάση** η εξέλιξη του εμπλουτισμού εκτιμάται από το σχήμα της καμπύλης χρόνου-έντασης σήματος. Υπάρχουν τρεις τύποι καμπυλών (εικ. 4-10):

- Η **καμπύλη τύπου I (συνεχής - continuous)** είναι ευθεία ή ελαφρώς κεκλιμένη. Στον τύπο 1α παρατηρείται συνεχής αύξηση της έντασης του σήματος μέχρι το τέλος της εξέτασης. Στον τύπο 1β η καμπύλη έχει σχήμα ελαφρώς καμπύλο σχήμα στην καθυστερημένη φάση της εξέτασης, λόγω κορεσμού του σκιαγραφικού μέσου.
- Στην **καμπύλη τύπου II (πλατώ - plateau)** μετά την αρχική έντονη αύξηση της έντασης του σήματος παρατηρείται απότομη διακοπή και το σήμα δημιουργεί ένα πλατώ στην ενδιάμεση και καθυστερημένη φάση.
- Στην **καμπύλη τύπου III (έκπλυση - wash out)** μετά την αρχική αύξηση της έντασης του σήματος παρατηρείται απότομη διακοπή και ακολουθεί μείωση της έντασης του σήματος κατά την ενδιάμεση φάση, λόγω ταχείας απομάκρυνσης του σκιαγραφικού μέσου.



Kuhl CK. Radiology 1999; 211(1): 101-110

**Εικόνα 4-10.** Οι τρεις τύποι καμπύλης χρόνου-έντασης σήματος σύμφωνα με την Kuhl.

Η καμπύλη τύπου I θεωρείται καλοήθης, καθώς υπάρχει πιθανότητα μόλις 6% να σχετίζεται με κακοήθεια. Η καμπύλη τύπου III θεωρείται κακοήθης και η πιθανότητα να σχετίζεται με κακοήθεια είναι 87%. Η καμπύλη τύπου II αναγνωρίζεται τόσο στις καλοήθεις όσο και στις κακοήθεις βλάβες, σε αναλογία 2

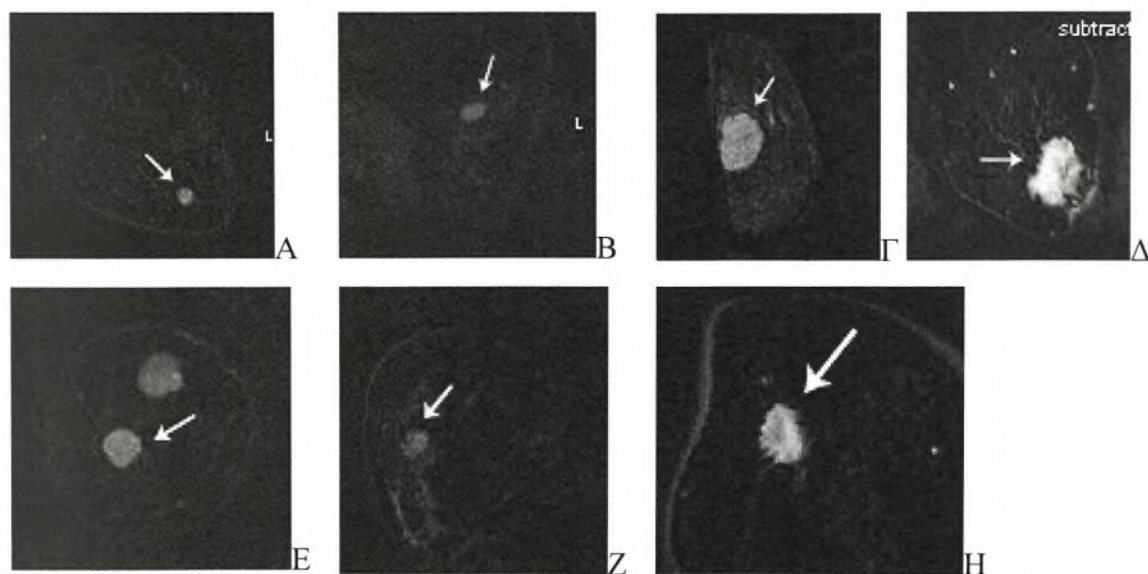
προς 3, και συνεπώς θεωρείται ύποπτη για κακοήθεια. Η καμπύλη τύπου II μπορεί σε ποσοστό 64% να σχετίζεται με κακοήθεια. Η χρησιμοποίηση του σχήματος της καμπύλης χρόνου-έντασης σήματος για τη διαφορική διάγνωση των καλοήθων από τις καλοήθεις βλάβες του μαστού έχει ευαισθησία 91%, ειδικότητα 83%, PPV 77%, NPV 94% και διαγνωστική ακρίβεια 86%.

Το 2003, το American College of Radiology στην τελευταία έκδοση του λεξικού BI-RADS [146] περιέλαβε την ορολογία για την περιγραφή των μορφολογικών και των κινητικών χαρακτηριστικών των αλλοιώσεων που απεικονίζονται στην MRM.

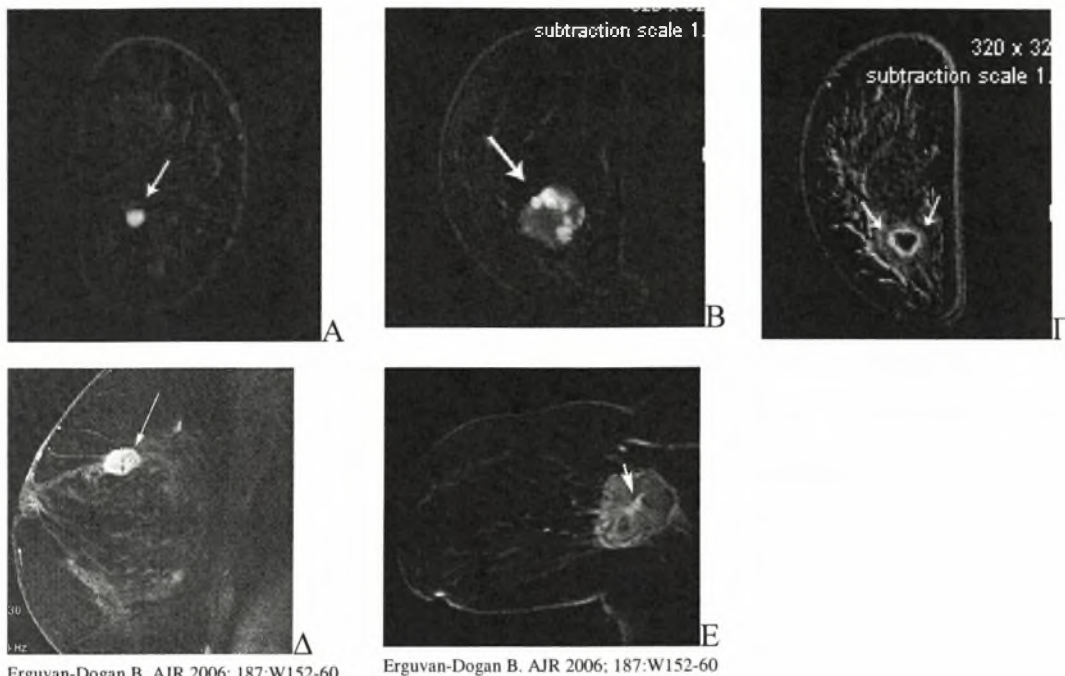
**Εστίες εμπλουτισμού.** Η *εστία (focus)* είναι ένα μικρό μεμονωμένο σημείο εμπλουτισμού, συνήθως μικρότερο από 5 χιλιοστά (εικ. 4-11A). Οι *εστίες (foci)* περιγράφουν πολλά μικρά σημεία εμπλουτισμού που διαχωρίζονται από άφθονο φυσιολογικό παρέγχυμα (εικ. 4-11B).



**Εικόνα 4-11.** Εικόνες αφαίρεσης μαγνητικής τομογραφίας μαστών. (A) Εστία εμπλουτισμού (βέλος). (B) Πολλαπλές εστίες εμπλουτισμού (βέλη).



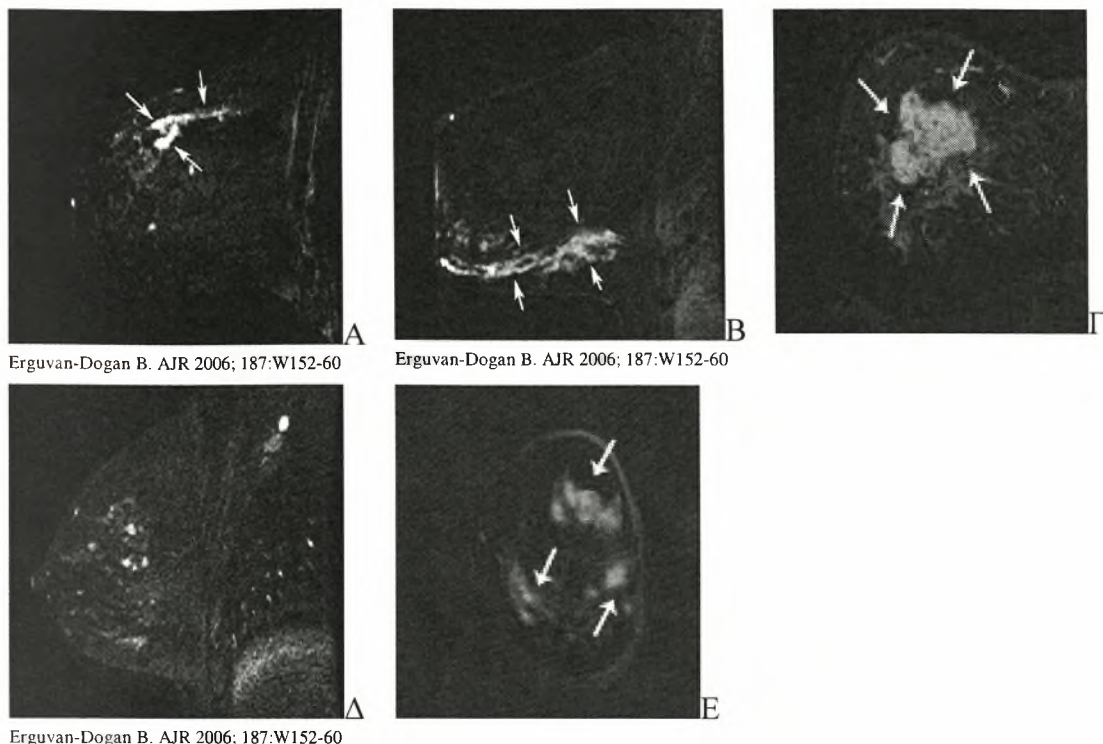
**Εικόνα 4-12.** Το σχήμα μιας μάζας στην μαγνητική μαστογραφία μπορεί να είναι στρογγυλό (A), ωσειδές (B), λοβωτό (Γ), ανώμαλο (Δ). Τα όρια μιας μάζας μπορεί να είναι ομαλά (E), ανώμαλα (Z), ακτινωτά (H).



**Εικόνα 4-13.** Ο εμπλουτισμός μιας μάζας στην μαγνητική μαστογραφία μπορεί να είναι ομοιογενής (Α), ανομοιογενής (Β), δακτυλιοειδής (Γ), να αναγνωρίζονται εσωτερικά διαφραγμάτια χωρίς εμπλουτισμό (Δ), ή εμπλουτιζόμενα εσωτερικά διαφραγμάτια (Ε).

**Μάζα (mass).** Η μάζα είναι μια τρισδιάστατη δομή που χαρακτηρίζεται από διακριτά όρια, σαφώς αφοριζόμενα από το παρακείμενο μαζικό παρέγχυμα. Εκτιμώνται το σχήμα, τα όρια και ο τύπος εμπλουτισμού της μάζας. Το *σχήμα* μπορεί να είναι στρογγυλό, ωοειδές, λοβωτό ή ανώμαλο (εικ. 4-12). Τα *όρια* μπορεί να είναι ομαλά, ανώμαλα ή ακτινωτά (εικ. 4-12). Ο *εμπλουτισμός* μιας μάζας χαρακτηρίζεται ως ομοιογενής, ανομοιογενής, δακτυλιοειδής (rim enhancement) όταν είναι πιο έντονος στην περιφέρεια της μάζας και κεντρικός όταν είναι περισσότερο εκσεσημασμένος στο κέντρο της βλάβης (εικ. 4-13Α-Γ). Για τον χαρακτηρισμό του τύπου εμπλουτισμού εκτιμάται επίσης η παρουσία χαμηλής έντασης σήματος μη-εμπλουτιζόμενων εσωτερικών διαφραγματίων (dark non-enhancing internal septations) ή η παρουσία εμπλουτιζόμενων εσωτερικών διαφραγματίων (enhancing internal septations) (εικ. 4-13Δ, Ε).

**Εμπλουτισμός που δεν σχηματίζει μάζα (non-mass-like enhancement).** Ο εμπλουτισμός που δεν σχηματίζει μάζα, ανάλογα με την κατανομή που εμφανίζει, διακρίνεται στην εστιακή περιοχή, τον γραμμοειδή, του πόρου, τον τμηματικό, τον τοπικό, τις πολλαπλές περιοχές και τον διάχυτο. Η *εστιακή περιοχή (focal area)* περιγράφει μια μικρή περιοχή παθολογικού εμπλουτισμού που δεν σχηματίζει μάζα αλλά ξεχωρίζει από τον παρακείμενο μαζικό αδένα και περιέχει μεμονωμένα σημεία



Erguvan-Dogan B. AJR 2006; 187:W152-60

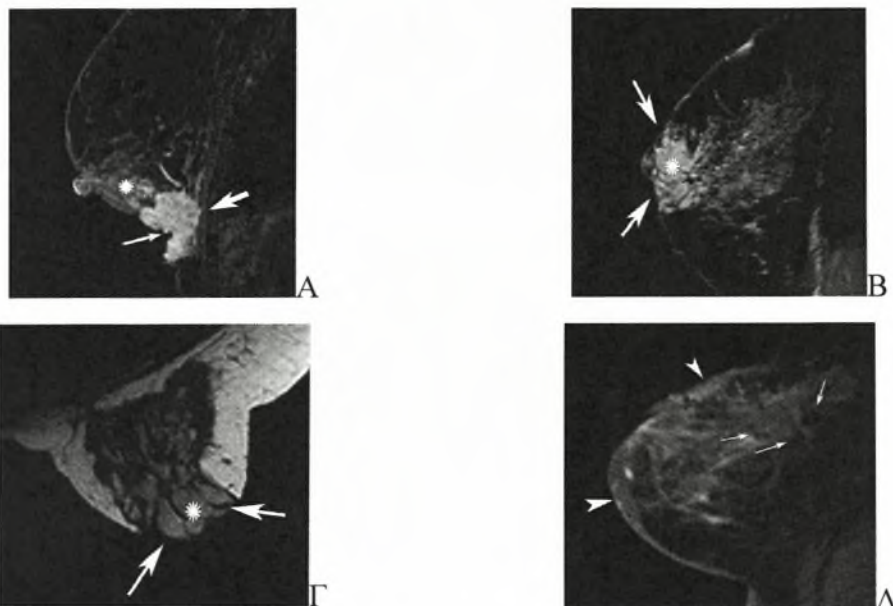
Erguvan-Dogan B. AJR 2006; 187:W152-60

Erguvan-Dogan B. AJR 2006; 187:W152-60

**Εικόνα 4-14.** Ο εμπλουτισμός που δεν σχηματίζει μάζα στην μαγνητική μαστογραφία μπορεί να είναι: εμπλουτισμός πόρου (Α), τμηματικός (Β), τοπικός (Γ), στικτός (Δ), τύπου πλακόστρωτου (Ε).

λίπους και φυσιολογικού παρεγχύματος εντός αυτής. Γενικά, η εστιακή περιοχή καταλαμβάνει λιγότερο από το 25% του όγκου ενός τεταρτημορίου του μαστού. Ο γραμμοειδής εμπλουτισμός (*linear enhancement*) περιγράφει εμπλουτισμό σε σχήμα γραμμής που μπορεί να μην αντιστοιχεί σε πόρο. Ο εμπλουτισμός πόρου (*ductal enhancement*) περιγράφει τον παθολογικό εμπλουτισμό με γραμμοειδή κατανομή, που μπορεί να εμφανίζει ομαλά ή ανώμαλα όρια και έχει κατεύθυνση προς τη θηλή, αντιπροσωπεύοντας εμπλουτισμό στους πόρους του μαστού και τους κλάδους τους (εικ. 4-14Α). Ο τμηματικός εμπλουτισμός (*segmental enhancement*) είναι εμπλουτισμός σε ένα σύστημα πόρων που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας κωνικής ή τριγωνικής περιοχής εμπλουτισμού, η κορυφή της οποίας έχει κατεύθυνση προς τη θηλή (εικ. 4-14Β). Ο τοπικός εμπλουτισμός (*regional enhancement*) είναι εμπλουτισμός μιας μεγάλης περιοχής που δεν έχει γεωγραφική κατανομή ανάλογη με την πορεία των πόρων (εικ. 4-14Γ). Οι πολλαπλές περιοχές εμπλουτισμού (*multiple regions of enhancement*) περιγράφουν τον εμπλουτισμό σε τουλάχιστον δύο μεγάλες περιοχές του μαστού που δεν έχουν κατανομή πόρων. Είναι πολλαπλές περιοχές εν είδη πλακόστρωτου (*cobblestone-like enhancement*) (εικ. 4-14Ε). Ο διάχυτος εμπλουτισμός κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλο τον μαστό. Στον εμπλουτισμό που δεν σχηματίζει μάζα εκτιμάται επίσης το πρότυπο του εμπλουτισμού, το οποίο μπορεί να

είναι ομοιογενές (homogeneous), ανομοιογενές (inhomogeneous), στικτό (stippled, punctuate), τύπου πλακόστρωτου (clumped) ή δενδριτικό (reticular, dendritic) (εικ. 4-14Δ, Ε, εικ. 4-15Α).



Erguvan-Dogan B. AJR 2006; 187:W152-60

**Εικόνα 4-15.** Άλλα ευρήματα στην μαγνητική μαστογραφία. (Α) Διήθηση του μείζονος θωρακικού μυός και του θωρακικού τοιχώματος (παχύ βέλος), διήθηση του δέρματος (λεπτό βέλος) και δενδριτικός εμπλουτισμός (αστερίσκος). Διατεταμένοι πόροι (βέλη) και περιοχή υψηλής έντασης σήματος όπισθεν της θηλής σε εικόνας T2 προσανατολισμού (Β) και T1 προσανατολισμού χωρίς σκιαγραφικό (Γ). (Δ) Μετεγχειρητική απεικόνιση του μαστού. Πάχυνση του δέρματος (κεφαλές βελών) και τεχνικά σφάλματα λόγω τοποθέτηση μεταλλικών μετεγχειρητικών ελασμάτων (βέλη).

**Συμμετρία.** Η *συμμετρία* των αλλοιώσεων (εμπλουτισμός και στους δύο μαστούς) ή η *ασυμμετρία* (περισσότερες βλάβες αναγνωρίζονται στον ένα μαστό απ' ό,τι στον άλλο) εκτιμάται μόνο στην απεικόνιση των μαστών με αμφοτερόπλευρο πηνίο.

**Άλλα ευρήματα.** Στα άλλα ευρήματα περιλαμβάνονται η έλξη και η διήθηση της θηλής, το υψηλής έντασης σήμα στους πόρους στις εικόνας πριν την χορήγηση του σκιαγραφικού, η εντοπισμένη ή η διάχυτη πάχυνση και η διήθηση του δέρματος, το οίδημα, η λεμφαδενοπάθεια, η διήθηση του μείζονα θωρακικού μυός, η διήθηση του θωρακικού τοιχώματος, η παρουσία αιματώματος ή αίματος, και οι κύστες (εικ. 4-15).

**Εκτίμηση των κινητικών χαρακτηριστικών.** Η εκτίμηση των κινητικών χαρακτηριστικών των αλλοιώσεων γίνεται από την καμπύλη χρόνου-έντασης σήματος. Εκτιμάται ο ρυθμός του σκιαγραφικού εμπλουτισμού στην *αρχική φάση* όπου μπορεί να είναι αργός, μέτριος ή γρήγορος και στην *καθυστερημένη φάση*, όπου μπορεί να επιμένει, να παρατηρείται πλατώ ή έκπλυση του σκιαγραφικού.

Ο Tozaki [215] αναφέρει πως τα BI-RADS χαρακτηριστικά με την υψηλότερη PPV είναι τα ακτινωτά όρια (100%), ο καθυστερημένος κεντρικός εμπλουτισμός (100%), τα εμπλουτιζόμενα διαφραγμάτια σε καθυστερημένη φάση (97%) και το ανώμαλο σχήμα (97%). Τα χαρακτηριστικά με την υψηλότερη NPV είναι το ωοειδές σχήμα (88%), ο ομοιογενής εμπλουτισμός στην καθυστερημένη φάση (87%) και τα χαμηλής έντασης σήματος μη-εμπλουτιζόμενα εσωτερικά διαφραγμάτια (86%). Τα χαρακτηριστικά με την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια για κακοήθεια είναι τα ακτινωτά όρια (100%), ο ανομοιογενής εμπλουτισμός με έκπλυση του σκιαγραφικού μέσου σε μάζες με ομαλό σχήμα και όρια (100%). Τα BI-RADS αποτελούν ένα διαγνωστικό μοντέλο που συνδυάζει τα μορφολογικά με τα κινητικά χαρακτηριστικά και έχει ευαισθησία 99%, ειδικότητα 89%, PPV 96% και NPV 98%.

Όπως και στις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους έτσι και στη μαγνητική μαστογραφία οι αλλοιώσεις κατατάσσονται σε 6 κατηγορίες (πίνακας 10).

Στην *κατηγορία 1* οι μαστοί είναι συμμετρικοί και δεν αναγνωρίζονται εμπλουτιζόμενες μάζες, αρχιτεκτονική διαταραχή ή ύποπτες εμπλουτιζόμενες περιοχές. Στην *κατηγορία 2* ανήκουν καλοήθεις αλλοιώσεις όπως ινοαδενώματα χωρίς εμπλουτισμό, κύστεις, παλαιές μη-εμπλουτιζόμενες ουλές και βλάβες που περιέχουν λίπος, όπως ελαιώδεις κύστεις, λιπώματα, γαλακτοκήλες, και μικτής υφής αμαρτώματα. Στην *κατηγορία 3* τοποθετούνται οι βλάβες που έχουν εξαιρετικά μικρή πιθανότητα να είναι κακοήθεις και συνιστάται επανέλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα. Στην *κατηγορία 4* ανήκουν οι βλάβες που δεν έχουν την τυπική κακοήθη μορφολογία, αλλά έχουν μέτρια πιθανότητα να είναι καρκίνος και συνιστάται βιοψία. Στην *κατηγορία 5* ανήκουν οι βλάβες που έχουν τυπικά κακοήθη μορφολογία. Στην *κατηγορία 6* ανήκουν οι ιστολογικά επιβεβαιωμένες κακοήθεις βλάβες.

**Πίνακας 10 [146].** Οι BI-RADS κατηγορίες για τις βλάβες που απεικονίζονται με την MRM.

Κατηγορία	Εύρημα	Πιθανότητα κακοήθειας (%)	Συστάσεις
0	Απαιτείται περαιτέρω απεικονιστική διερεύνηση	-	Επιπλέον διερεύνηση με MRI με διαφορετικές ακολουθίες παλμού, ή συσχέτιση με τα ευρήματα της μαστογραφίας και του US
1	Αρνητική	0	Φυσιολογικός επανέλεγχος
2	Καλοήθεια	0	Φυσιολογικός επανέλεγχος
3	Πιθανά καλοήθεια	<2	Επανάλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα
4	Ύποπτη βλάβη	3-94	Βιοψία
5	Πολύ ύποπτη για κακοήθεια	≥95	Αντιμετώπιση κατά περίπτωση
6	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη κακοήθεια	100	Κατάλληλη θεραπεία

#### 4.3.5 Κλινικές εφαρμογές

*Διερεύνηση ύποπτων αλλοιώσεων του μαστού.* Συχνά, αλλοιώσεις του μαστού που απεικονίζονται με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους, την κλασσική μαστογραφία και τον US, χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση για τη διευκρίνιση της φύσης τους. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις, τις οποίες η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διευκρινίσει, είναι η διαφορική διάγνωση μιας επιπλεγμένης κύστης από ένα συμπαγή όγκο, η διαφορική διάγνωση εντοπισμένης ή γενικευμένης ασυμμετρίας χωρίς ύποπτες μικροαποπιτανώσεις, μια εστιακή αλλοίωση που αναγνωρίζεται μόνο σε μία λήψη της κλασσικής μαστογραφίας, η παρουσία πολλαπλών ύποπτων στρογγυλών καλά περιγεγραμμένων μαζών στη μαστογραφία και στον US έλεγχο [216].

*Προεγχειρητική σταδιοποίηση.* Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες τουλάχιστον στο 80% των γυναικών με καρκίνο του μαστού πρέπει να γίνεται χειρουργείο με διατήρηση του μαστού (ογκεκτομή) και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία [217]. Συνεπώς η ακριβής ανάδειξη της έκτασης της νόσου είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η MRM είναι πιο ακριβής στην σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους. Η MRM εκτιμά με μεγαλύτερη ακρίβεια το μέγεθος του όγκου [218, 219] και υπερέχει έναντι της μαστογραφίας στην ανάδειξη ενδοπορικής επέκτασης [220]. Με την MRM εκτιμάται καλύτερα η παρουσία πολυκεντρικής ή πολυεστιακής νόσου. Στο 15-27% των ασθενών με καρκίνο του μαστού αναγνωρίζονται επιπρόσθετες καρκινικές εστίες που δεν αναδείχθηκαν με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους, ενώ στο 3-6% των γυναικών αναγνωρίζεται σύγχρονος καρκίνος στον άλλο μαστό [194, 221]. Επίσης εκτιμάται καλύτερα η διήθηση του μείζονος θωρακικού μυός και του θωρακικού τοιχώματος, που έχει σημαντικό ρόλο στην επιλογή της θεραπείας [222].

Ιδανικά, η MRM πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην προεγχειρητική εκτίμηση όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, πρέπει τουλάχιστον να γίνεται σε επιλεγμένους ασθενούς που έχουν υψηλό κίνδυνο να έχουν θετικά χειρουργικά όρια και να εμφανίσουν υποτροπή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι νέες γυναίκες με πυκνούς μαστούς και οι γυναίκες με συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους καρκίνου όπως το ILC, το DCIS και όγκοι με εκτεταμένο ενδοπορικό στοιχείο [223].



**Εκτίμηση υπολειμματικής νόσου.** Η ανάδειξη υπολειμματικής νόσου μετά από ογκεκτομή έχει μεγάλη σημασία, καθώς σε τέτοια περίπτωση η ασθενής οδηγείται πάλι στο χειρουργείο για μαστεκτομή. Η MRM έχει 92% PPV για την ανάδειξη υπολειμματικού όγκου στο σημείο της ογκεκτομής. Τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ υπολειμματικής νόσου είναι ο έντονος, οζώδης ή ανώμαλος δακτυλιοειδής εμπλουτισμός. Η παρουσία μιας κοιλότητας με ομαλά όρια που εμπλουτίζεται περιφερικά αποτελεί τη φυσιολογική μετεγχειρητική εικόνα [224]. Η MRM πρέπει να γίνεται τουλάχιστον ένα μήνα μετά το χειρουργείο, προκειμένου να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα εμπλουτισμού λόγω των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στο σημείο της επέμβασης [225].

**Εκτίμηση τοπικής υποτροπής.** Η υποτροπή του καρκίνου του μαστού συμβαίνει με ρυθμό 1-2% το χρόνο, και η πρώτη εντόπιση είναι το σημείο της χειρουργικής εκτομής [184]. Η κλασική μαστογραφία αναδεικνύει το 25-15% των περιπτώσεων τοπικής υποτροπής. Η MRM μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά όταν από τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους υπάρχει υπόνοια τοπικής υποτροπής [223]. Στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης αναπτύσσεται ουλώδης ιστός ο οποίος παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση για περισσότερο από 6 μήνες μετεγχειρητικά και μέχρι 18 μήνες μετά από ακτινοθεραπεία. Συνεπώς, η MRM έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάδειξη τοπικής υποτροπής ένα χρόνο μετά το χειρουργείο, προς αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων εξαιτίας της παρουσίας του εμπλουτιζόμενου ουλώδους ιστού [224].

**Διερεύνηση μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.** Κάθε χρόνο περίπου στο 2-7% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου η διάγνωση τίθεται από τη μεταστατική διασπορά τους. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν μεταστατική νόσο στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, ενώ η φυσική εξέταση και η εξέταση με μαστογραφία είναι αρνητικές, ενδείκνυται ο έλεγχος με MRM. Η MRM αναδεικνύει καρκίνο του μαστού στο 90-100% τέτοιων περιπτώσεων. Οι όγκοι είναι συνήθως μικροί σε μέγεθος και δεν μπορούν να εντοπιστούν με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους και την ψηλάφηση [216, 223].

**Εκτίμηση ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία.** Έχει αποδειχθεί πως η χορήγηση χημειοθεραπείας προεγχειρητικά αυξάνει τον αριθμό των ασθενών που αντιμετωπίζονται συντηρητικά με ογκεκτομή, ενώ παράλληλα η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης [226]. Αρκετές μελέτες τονίζουν την αξία της MRM στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία. Τα

ευρήματα που υποδεικνύουν θετική ανταπόκριση είναι η γρήγορη μείωση του μεγέθους του καρκινικού όγκου καθώς και αιμοδυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας [227-229]. Ο ρόλος της MRM είναι σημαντικός και στην εκτίμηση της έκτασης του όγκου μετά την ολοκλήρωση των κύκλων της χημειοθεραπείας . Η MRM υπερτερεί έναντι της φυσικής εξέτασης και των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων στην ανάδειξη της υπολειμματικής νόσου. Το μέγεθος του υπολειμματικού όγκου που υπολογίζεται με την MRM είναι σχεδόν ταυτόσημο με το μέγεθος του όγκου στην παθολογοανατομική εξέταση [230-232].

**Ενθέματα μαστών.** Η εξέταση με MRM σε γυναίκες με ενθέματα μαστών γίνεται για τη διερεύνηση της ακεραιότητας των ενθεμάτων αλλά και για την ανάδειξη καρκίνου γύρω ή πίσω από τα ενθέματα. Για την εκτίμηση της ακεραιότητας των ενθεμάτων δεν απαιτείται η χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, αν και μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία χρόνιων φλεγμονωδών αλλοιώσεων γύρω από τα ενθέματα, λόγω της δημιουργίας ίνωσης. Αντίθετα με την κλασική μαστογραφία, η MRM επιτρέπει τη διάγνωση καρκινικών όγκων που εντοπίζονται πίσω από ένα ένθεμα, ιδίως όταν η τοποθέτηση των ενθεμάτων έχει γίνει εμπρός από το μείζονα θωρακικό μυ [216, 233].

**Προληπτικός έλεγχος με MRM.** Ο προληπτικός έλεγχος με MRM ενδείκνυται σε γυναίκες που έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι γυναίκες με προηγούμενο ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, οι γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, οι γυναίκες με ιστορικό ακτινοθεραπείας στο μεσοθωράκιο για νόσο του Hodgkin και, τέλος, οι γυναίκες με μεγάλο αριθμό συγγενών στην οικογένεια με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών. Ο προληπτικός έλεγχος για τον οικογενειακό και κληρονομικό καρκίνο του μαστού είναι δύσκολος. Πρώτον, ο καρκίνος του μαστού σε αυτές τις γυναίκες εμφανίζεται συνήθως σε μικρή ηλικία. Ο προληπτικός έλεγχος πρέπει να ξεκινά νωρίς, συχνά στην ηλικία των 30 ετών ή νωρίτερα. Στην ηλικία αυτή η πυκνότητα του μαστού είναι αυξημένη. Ο οικογενής καρκίνος του μαστού είναι πιο επιθετικός, που σημαίνει πως ο προληπτικός έλεγχος σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται συχνότερα απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Από την άλλη, η μετάλλαξη του γονιδίου BRCA-1 σχετίζεται με αυξημένη ακτινοευαισθησία, και στις γυναίκες που είναι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου συνιστάται μεγάλη προσοχή στην χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Μέχρι πρόσφατα ο προληπτικός έλεγχος στις γυναίκες υψηλού κινδύνου γινόταν με την κλασική μαστογραφία. Η ευαισθησία της

μαστογραφίας είναι χαμηλή, καθώς η πυκνότητα του μάζικου αδένου στις νεαρές γυναίκες είναι αυξημένη, ενώ η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των προληπτικών ελέγχων είναι υψηλή και φτάνει το 43-60% [234, 235]. Πολλές μελέτες [236-239] εστίασαν στον ρόλο της MRM ως μέθοδο προληπτικού ελέγχου στις γυναίκες υψηλού κινδύνου και τα αποτελέσματά τους έδειξαν πως η MRM έχει υψηλή ευαισθησία (79-100%) στην ανάδειξη καρκίνου του μαστού και υπερέρχει έναντι των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων (ευαισθησία κλασσικής μαστογραφίας και US 13-59% και 13-65% αντίστοιχα).

Το 2007, η American Cancer Society (ACS) [240] δημοσίευσε οδηγίες σχετικά με την χρησιμοποίηση της MRM ως μέθοδο προληπτικού ελέγχου. Η ACS συνιστά τη διενέργεια ετήσιου ελέγχου με MRM συμπληρωματικά στον κλασσικό μαστογραφικό έλεγχο σε γυναίκες υψηλού κινδύνου:

- λόγω γνωστής γενετικής μετάλλαξης,
- με συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού,
- με κίνδυνο 20-25% φορές μεγαλύτερο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό,
- που ακτινοβολήθηκαν στο θώρακα σε ηλικία 10-30 ετών.

Η ACS δεν συνιστά, αλλά δεν αποτρέπει, τον προληπτικό έλεγχο με MRM σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, γυναίκες με πυκνούς μαστούς ή γυναίκες με ιστορικό άτυπης πορογενούς ή λοβιακής υπερπλασίας ή LCIS. Η ACS δεν συνιστά τη διενέργεια προληπτικού ελέγχου σε γυναίκες με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

#### **4.3.6 Νεότερες εφαρμογές**

**Ισχυρά μαγνητικά πεδία.** Πρόσφατες μελέτες σε μαγνητικούς τομογράφους 3.0 Tesla αναφέρουν πως σε τόσο ισχυρό μαγνητικό πεδίο επιτυγχάνεται αυξημένη χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα. Η απεικόνιση στα 3T σχεδόν διπλασιάζει το SNR συγκριτικά με την απεικόνιση σε 1.5T, που σημαίνει πως μπορούν να ληφθούν εικόνες υψηλότερης ανάλυσης σε χρόνους ίσους ή μικρότερους. Τα πλεονεκτήματα της απεικόνισης στα 3T είναι η αυξημένη χωρική διακριτική ικανότητα, η μείωση του χρόνου απεικόνισης και η καλύτερη καταστολή του λίπους, καθώς στα 3T συμβαίνει καλύτερος διαχωρισμός του νερού από το λίπος [241]. Η

Kuhl [242] αναφέρει σημαντική βελτίωση στη διαφορική διάγνωση των εμπλουτιζόμενων βλαβών του μαστού στα 3T συγκριτικά με το 1.5T.

Το 2007 [243], δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη απεικόνισης των διαφόρων συστημάτων του ανθρώπου σε μαγνητικό τομογράφο 7.0 Tesla, με καλά αποτελέσματα.

**Diffusion-Weighted Imaging (DWI).** Η DWI είναι ένας τύπος μαγνητικής τομογραφίας που χρησιμοποιεί βαθμιδωτά πεδία ευαισθητοποιημένα στην κίνηση και κάνει μετρήσεις της κινητικότητας του νερού στους ιστούς. Ενώ η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό εμπλουτισμό αναδεικνύει την αγγείωση των ιστών, η DWI αναδεικνύει τα βιοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των ιστών, όπως η κυτταρική πυκνότητα, η μεμβρανική συνοχή και η μικροδομή, καθώς άλλα χαρακτηριστικά, όπως το οίδημα, τη νέκρωση και την ίνωση. Μελέτες στον μαστό με DWI [244-246] αναφέρουν πως παρατηρείται μειωμένη διάχυση των πρωτονίων και μειωμένες ADC τιμές στους κακοήθεις όγκους, λόγω της αυξημένης κυτταρικής πυκνότητας που παρατηρείται σε αυτούς τους όγκους. Οι συγγραφείς αναφέρουν 93% ευαισθησία της μεθόδου για την ανάδειξη των κακοήθων όγκων του μαστού [244, 246]. Επιπλέον, η DWI δίνει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση των κακοήθων όγκων στη χημειοθεραπεία. Γενικά, τα κύτταρα εμποδίζουν την κίνηση του νερού. Καθώς ο όγκος των καρκινικών κυττάρων μειώνεται λόγω της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, παρατηρείται αύξηση των τιμών ADC. Όταν η θεραπεία είναι επιτυχής, παρατηρείται αύξηση του ADC σε πολύ πρώιμο στάδιο (4-11 μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας) [247, 248].

**Μαγνητική φασματοσκοπία (MRS).** Η MRS είναι μία μέθοδος που διερευνά τις μικρές διαφορές στο μαγνητικό πεδίο μεταξύ των διαφορετικών χημικών συστατικών μετρώντας τη συγκέντρωσή τους στους ιστούς. Η MRS βασίζεται στην ανίχνευση αυξημένων επιπέδων χολίνης, τα οποία αναγνωρίζονται συνήθως στους κακοήθεις όγκους, ενώ στους καλοήθεις όγκους και στον φυσιολογικό μαστικό αδένα τα επίπεδα χολίνης είναι χαμηλά. Με την MRS ανιχνεύονται τρεις μεταβολίτες της χολίνης: η φωσφοχολίνη, η γλυκεροφωσφοχολίνη και η ελεύθερη χολίνη. Μελέτες in vitro σε μαγνητικούς τομογράφους με ισχυρό μαγνητικό πεδίο έδειξαν πως η φωσφοχολίνη είναι το κύριο χημικό συστατικό που αυξάνεται στον καρκίνο του μαστού. Αναφέρεται ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου 70-100% και 67-100% αντίστοιχα [249, 250]. Η παρουσία υψηλών επιπέδων χολίνης στους κακοήθεις όγκους σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και αντικατοπτρίζει την αυξημένη

κυτταρική διαίρεση. Συνεπώς, η μείωση των επιπέδων χολίνης μετά τη χημειοθεραπεία αντανακλά τη μειωμένη βιωσιμότητα του όγκου λόγω της ανταπόκρισης στην θεραπεία [251].

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες και ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, στα δύο φύλα. Η επίπτωσή του είναι υψηλή και αυξάνεται συνεχώς, με περίπου 1,15 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το χρόνο παγκοσμίως [47]. Η επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα, για το έτος 2006, υπολογίστηκε σε 81,8 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και η θνητότητα σε 26,5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού [48].

Η μαστογραφία αποτελεί μέχρι σήμερα την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για τον προληπτικό έλεγχο του μαστού στο γενικό πληθυσμό. Η εφαρμογή συστηματικού προληπτικού ελέγχου έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση της θνητότητας από καρκίνο του μαστού μέχρι και 23% [252]. Ωστόσο, η μαστογραφία διέπεται από αρκετούς περιορισμούς. Ένας σημαντικός περιορισμός είναι η ανάδειξη εστιακών αλλοιώσεων στους ακτινολογικά πυκνούς μαστούς, ιδίως όταν η αλλοίωση έχει μικρό μέγεθος [252-254]. Ακόμη και όταν η μαστογραφία είναι τεχνικώς άρτια, δεν είναι δυνατό να εκτιμήσει και να χαρακτηρίσει τις αλλοιώσεις του μαστού σε όλες τις περιπτώσεις. Συνεπώς, παρατηρείται σημαντικός αριθμός ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, ενώ σε αναδρομική μελέτη αρνητικών μαστογραφιών αποδεικνύεται πως ο καρκίνος ήταν ορατός περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων [255-257]. Η ευαισθησία της μαστογραφίας κυμαίνεται από 69% έως 90% [258, 259] και η ειδικότητά της από 10% έως 40% [205]. Λόγω της χαμηλής ειδικότητας της μεθόδου, πολλές καλοήθειες βλάβες οδηγούνται σε βιοψία, με αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των αρνητικών βιοψιών, με αναλογία αρνητικών προς θετικές βιοψίες 10,1 προς 1 [260]. Η μαστογραφία χρησιμοποιείται επίσης για την παρακολούθηση γυναικών με καρκίνο του μαστού που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Σε αρκετές περιπτώσεις ωστόσο, η κλασική μαστογραφία δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τις μετεγχειρητικές αλλοιώσεις και τις αλλοιώσεις μετά την ακτινοθεραπεία από την ύπαρξη τοπικής υποτροπής της νόσου.

Η υπερηχοτομογραφία (US) είναι μία εξαιρετική απεικονιστική μέθοδος για την εκτίμηση των ψηλαφητών βλαβών του μαστού, για τη διαφορική διάγνωση των κυστικών από τις συμπαγείς αλλοιώσεις και για την ταξινόμηση των συμπαγών αλλοιώσεων. Η ανάπτυξη ηχοβολέων υψηλής συχνότητας έχει βελτιώσει τη χωρική διακριτική ικανότητα, έτσι ώστε να είναι δυνατή η ανάδειξη βλαβών με μέγεθος μικρότερο από 1 εκατοστό. Με την χρήση ηχοβολέων υψηλής ευκρίνειας είναι

καλύτερη η εκτίμηση της αγγείωσης των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού με το Color Doppler και Power Doppler. Οι κακοήθεις αλλοιώσεις παρουσιάζουν περισσότερα και πιο ανώμαλα αγγεία από τις καλοήθεις, στοιχείο που βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ τους. Η US επιτρέπει, επίσης, την ακριβή τοποθέτηση της βελόνης για διενέργεια βιοψίας των συμπαγών βλαβών του μαστού. Ωστόσο, ο US έλεγχος έχει περιορισμούς, όπως η δυσχερής ανάδειξη και χαρακτηρισμός των μικροαποτιτανώσεων και η δυσκολία στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ουλής και τοπικής υποτροπής. Το ποσοστό των ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων ποικίλει και κυμαίνεται από 0,3% έως 47% σε ορισμένες μελέτες [163, 261]. Επίσης η US εξέταση των μαστών είναι χρονοβόρα και είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί πως έχουν καλυφθεί όλα τα τμήματα του μαστού, ιδιαίτερα σε μεγάλους μαστούς [163, 261].

Η μαγνητική τομογραφία είναι μια σχετικά νέα μέθοδος στην απεικονιστική διερεύνηση του μαστού καθώς εφαρμόζεται τα τελευταία 20 χρόνια. Η εξαιρετικά καλή διακριτική ικανότητα των μαλακών μορίων σε συνδυασμό με την τομογραφική απεικόνιση που αποτρέπει την αλληλοεπικάλυψη των δομών, η ικανότητα λήψης των εικόνων σε πολλαπλά επίπεδα και η έλλειψη ιονίζουσας ακτινοβολίας κάνουν την μαγνητική τομογραφία μία ελκυστική απεικονιστική μέθοδο. Η αρχική εμπειρία της μαγνητικής τομογραφίας για την εκτίμηση των αλλοιώσεων του μαστού ήταν απογοητευτική, καθώς η ανάδειξη και διαφορική διάγνωση των κακοήθων από τις καλοήθεις βλάβες ήταν εξαιρετικά δύσκολη, επειδή βασιζόταν μόνο στα χαρακτηριστικά του σήματος στις ακολουθίες T1 και T2 προσανατολισμού [174-179]. Επίσης, η χωρική διακριτική ικανότητα ήταν χαμηλή με τη χρησιμοποίηση των body coils. Η ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου και η χρησιμοποίηση επιφανειακών πηνίων (surface coils) βελτίωσε σημαντικά την ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας στην εκτίμηση της παθολογίας του μαστού. Σήμερα η μαγνητική τομογραφία κατέχει σημαντική θέση στη διερεύνηση των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού, καθώς και στη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού, στην εκτίμηση ύπαρξης υπολειμματικής νόσου ή τοπικής υποτροπής στην περιοχή της ογκεκτομής και στη διενέργεια βιοψίας σε ύποπτες βλάβες του μαστού. Στις κλινικές εφαρμογές της μεθόδου περιλαμβάνονται επίσης η διερεύνηση μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας με άγνωστη πρωτοπαθή εστία, η εκτίμηση της ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία, η εκτίμηση των ενθεμάτων του μαστού και ο προληπτικός έλεγχος γυναικών υψηλού κινδύνου.



## 2. Σκοπός της μελέτης

Η ανίχνευση και διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο αποτελεί ένα ζήτημα που έχει απασχολήσει πολύ τους ερευνητές. Οι μέχρι σήμερα ευρέως χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές μέθοδοι, η κλασική μαστογραφία και η US, εμφανίζουν περιορισμούς που μειώνουν την ευαισθησία τους. Επίσης η ειδικότητα των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων, ιδίως της μαστογραφίας, είναι συχνά χαμηλή και αποτυγχάνει ο χαρακτηρισμός των αλλοιώσεων του μαστού.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αξίας της μαγνητικής μαστογραφίας (MRM) στην ανίχνευση και διάγνωση του καρκίνου του μαστού καθώς και στη διαφορική διάγνωση των κακοήθων από τις καλοήθεις βλάβες, καθώς και η σύγκρισή της με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους.

### **3. Πρωτόκολλο της μελέτης**

Σε μια προοπτική συγκριτική μελέτη εξετάστηκαν 100 γυναίκες ηλικίας 34-83 ετών (μέση ηλικία 54,2 έτη) με 111 εστιακές αλλοιώσεις του μαστού. Οι βλάβες ανεβρέθησαν είτε κατά την κλινική εξέταση, είτε μετά από μαστογραφικό έλεγχο ρουτίνας. Στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι γυναίκες αρχικά υποβλήθηκαν σε μαστογραφικό έλεγχο, όπου ελήφθησαν οι κλασσικές κεφαλουραίες και πλάγιες μεσοπλεύριες λήψεις. Όπου κρίθηκε απαραίτητο έγιναν συμπληρωματικές εντοπιστικές ή μεγεθυντικές λήψεις. Αξιολογήθηκε το σχήμα των αλλοιώσεων το οποίο περιγράφηκε ως στρόγγυλο, ωοειδές, λοβωτό ή ανώμαλο, τα όρια των αλλοιώσεων τα οποία περιγράφηκαν ως καλά περιγεγραμμένα, λοβωτά, ασαφή ή ακτινωτά και η πυκνότητα που εμφάνιζαν οι βλάβες η οποία χαρακτηρίστηκε υψηλή, μέση, χαμηλή ή ίση με την πυκνότητα λίπους. Άλλα στοιχεία που αξιολογήθηκαν και καταγράφηκαν ήταν η παρουσία ασύμμετρης σκιερότητας καθώς και η ύπαρξη μικροαποτιτανώσεων, όπου αξιολογήθηκε η μορφολογία τους (αγγειακές, τύπου pop corn, διακλαδιζόμενες, στρογγυλές, τύπου κελύφους αυγού, με ακτινοδιαγαστικό κέντρο, δυστροφικές, στικτές) και η κατανομή τους (διάχυτη, περιοχική, γραμμοειδής, τμηματική, συρρέουσες). Εν συνεχεία έγινε ταξινόμηση των αλλοιώσεων σε μία από τις 5 κατηγορίες σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS [146]: κατηγορία 1 αρνητική, κατηγορία 2 καλοήγη ευρήματα, κατηγορία 3 πιθανά καλοήγη ευρήματα, κατηγορία 4 ύποπτες για κακοήθεια βλάβες και κατηγορία 5 πιθανότατα κακοήθεις βλάβες. Για την περαιτέρω επεξεργασία των αποτελεσμάτων, οι βλάβες που ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες 4 και 5 θεωρήθηκαν θετικές, ενώ οι βλάβες στις κατηγορίες 1 έως 3 θεωρήθηκαν αρνητικές.

Ακολούθησε υπερηχοτομογραφικός έλεγχος και των δύο μαστών με ηχοβολέα Linear 7-15 MHz (Technos, Esaote). Η σάρωση ήταν προσεκτική ώστε να διασφαλιστεί πως δεν υπήρχε τμήμα του μαστού που δεν ελέγχθηκε και γινόταν ακτινωτά με κατεύθυνση από και προς τη θηλή, καθώς και σε εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο. Έγινε προσπάθεια ανάδειξης του ψηλαφητικού ή μαστογραφικού ευρήματος και περαιτέρω χαρακτηρισμός του. Οι κυστικές αλλοιώσεις εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στις συμπαγείς αλλοιώσεις αξιολογήθηκε το σχήμα (ομαλό, στρόγγυλο, ωοειδές, ανώμαλο), τα όρια (καλά περιγεγραμμένα, μικρολοβωτά, ασαφή, ακτινωτά),

ο προσανατολισμός (παράλληλος, αντιπαράλληλος), η εσωτερική ηχοδομή (υποηχοϊκή, ισοηχοϊκή ή υπερηχοϊκή συγκριτικά με το παρακείμενο φυσιολογικό μαζικό παρέγχυμα, ομοιογενής ή ανομοιογενής), και τα οπίσθια ακουστικά φαινόμενα (ακουστική σκιά, ακουστική ενίσχυση). Ακολούθησε ταξινόμηση των αλλοιώσεων σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS για την US σε 5 κατηγορίες αντίστοιχες με αυτές της μαστογραφίας [146].

Στη συνέχεια, έγινε δυναμική μελέτη με μαγνητική τομογραφία μαστών. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο Siemens Vision 1,5 T και μαγνητικό τομογράφο Siemens Avanto 1,5 T. Η εξεταζόμενη βρισκόταν σε πρηνή θέση και χρησιμοποιήθηκε πηνίο για ταυτόχρονη απεικόνιση των δύο μαστών. Αρχικά ελήφθησαν σε εγκάρσιο επίπεδο οι ακολουθίες TURBO SPIN-ECHO T2 προσανατολισμού και TIRM T2 προσανατολισμού με καταστολή λίπους (πίνακας 1, 2).

**Πίνακας 1.** Τεχνικές παράμετροι του πρωτοκόλλου εξέτασης στον μαγνητικό τομογράφο Siemens Vision 1.5T.

	<i>T2 TURBO SPIN ECHO</i>	<i>T2 TIRM</i>	<i>T1 3D FLASH</i>
TR	4200	9128	8.1
TE	90	60	4
TI		150	
Flip angle	180°	180°	20°
Matrix	252X256	242X256	105X256
FOV	350mm	380mm	320mm
Πάχος τομής	5mm	3mm	2.5mm
Αριθμός τομών	25	28	64
Χρόνος απεικόνισης	2min 35sec	3min 29sec	1min

**Πίνακας 2.** Τεχνικές παράμετροι του πρωτοκόλλου εξέτασης στον μαγνητικό τομογράφο Siemens Avanto 1.5T.

	<i>T2 TURBO SPIN ECHO</i>	<i>T2 TIRM</i>	<i>T1 3D FLASH</i>
TR	2700	4700	4.36
TE	109	59	1.39
TI		170	
Flip angle	180°	150°	20°
Matrix	320X320	320X320	320X320
FOV	340mm	340mm	320mm
Πάχος τομής	4mm	4mm	1mm
Αριθμός τομών	32	32	160
Χρόνος απεικόνισης	2min 27sec	2min 41sec	52sec

Για τη δυναμική μελέτη ελήφθησαν έξι ακολουθίες 3D FLASH T1 προσανατολισμού σε στεφανιαίο επίπεδο (πίνακας 1), μία ακολουθία πριν και πέντε μετά την ενδοφλέβια χορήγηση gadopentate dimeglumine (Omniscan, Magnevist) ή οκτώ ακολουθίες 3D FLASH T1 προσανατολισμού σε εγκάρσιο επίπεδο (πίνακας 2), μία ακολουθία πριν και επτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού. Η δόση του χορηγούμενου σκιαγραφικού ήταν 0.2 mmol/kg. Με το πέρας της χορήγησης του σκιαγραφικού ακολουθούσε ενδοφλέβια χορήγηση 10ml φυσιολογικού ορού. Η συνολική διάρκεια της χορήγησης του σκιαγραφικού και του διαλύματος του ορού ήταν 5-8 δευτερόλεπτα.

Μετά τις δυναμικές ακολουθίες, γινόταν ψηφιακή αφαιρετική επεξεργασία των εικόνων πριν και μετά την χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας, για την καλύτερη ανάδειξη των τυχόν ενισχυόμενων βλαβών. Για τον σχεδιασμό της καμπύλης της έντασης του σήματος σε συνάρτηση με το χρόνο τοποθετούνταν περιοχές ενδιαφέροντος (region of interest – ROI), όσο το δυνατό μικρότερου μεγέθους (συνήθως 4-5 pixels), στην περιοχή της ενισχυόμενης βλάβης που παρουσίαζε τον πιο έντονο και ομοιογενή εμπλουτισμό [110].

Για την ανάλυση και τον χαρακτηρισμό των εμπλουτιζόμενων βλαβών υιοθετήθηκε ένα μοντέλο ερμηνείας, που περιγράφηκε από τον Baum [262], και περιλαμβάνει αξιολόγηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών και των κινητικών χαρακτηριστικών, όπως αυτά προκύπτουν από την καμπύλη χρόνου-έντασης σήματος.

Στην αξιολόγηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών συμπεριλήφθηκαν το σχήμα, τα όρια και το πρότυπο του εμπλουτισμού των βλαβών, όπως αυτά ορίζονται στο λεξικό BI-RADS. Αναλυτικότερα, το σχήμα των αλλοιώσεων χαρακτηρίστηκε στρογγυλό/ωοειδές/λοβωτό ή ανώμαλο/δενδριτικό. Τα όρια χαρακτηρίστηκαν ως καλά περιγεγραμμένα ή ασαφώς αφοριζόμενα. Ο εμπλουτισμός ήταν ομοιογενής, ανομοιογενής ή δακτυλιοειδής, όταν ήταν πιο εκσεσημασμένος στην περιφέρεια της βλάβης.

Η ανάλυση των κινητικών χαρακτηριστικών περιελάμβανε τον ρυθμό αύξησης της έντασης του σήματος στην αρχική φάση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού (τα 3 πρώτα λεπτά) και την καταγραφή της μεταβολής της έντασης του σήματος μετά την αρχική φάση (από το 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέχρι το τέλος της εξέτασης). Η αρχική αύξηση της έντασης του σήματος μέχρι τη μέγιστη τιμή της τα πρώτα 3 λεπτά μετά τη χορήγηση του

σκιαγραφικού και η μορφή της καμπύλης από τη μέγιστη τιμή στα πρώτα 3 λεπτά μέχρι το τέλος της εξέτασης υπολογίστηκαν ως εξής:

$$\text{Signal}_{\text{initial}} = (\text{Signal}_{\text{max } 1-3\text{min}} - \text{Signal}_{\text{precontrast}}) : \text{Signal}_{\text{precontrast}} \times 100(\%)$$

$$\text{Signal}_{\text{postinitial}} = (\text{Signal}_{\text{end}} - \text{Signal}_{\text{max } 1-3\text{min}}) : \text{Signal}_{\text{max } 1-3\text{min}} \times 100(\%)$$

$\text{Signal}_{\text{max } 1-3\text{min}}$  είναι η μέγιστη τιμή της έντασης του σήματος στα 3 πρώτα λεπτά μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού,  $\text{Signal}_{\text{precontrast}}$  είναι η τιμή της έντασης του σήματος πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού, και  $\text{Signal}_{\text{end}}$  είναι η τιμή της έντασης του σήματος στο τέλος της εξέτασης.

Η αρχική αύξηση της έντασης του σήματος ταξινομήθηκε σε 3 ομάδες: μικρότερη από 50%, μεταξύ 50% και 100% και μεγαλύτερη από 100%. Από την ανάλυση της καμπύλης της έντασης του σήματος σε συνάρτηση με το χρόνο προέκυψαν 3 τύποι καμπύλης. Στον τύπο I παρατηρούνταν συνεχής αύξηση της έντασης του σήματος (αύξηση >10%), στον τύπο II παρατηρούνταν δημιουργία πλατώ (τιμές μεταξύ +10% και -10%) και στον τύπο III παρατηρούνταν έκπλυση του σκιαγραφικού μέσου (τιμή <-10%).

Κάθε μορφολογική και κινητική παράμετρος των βλαβών λάμβανε βαθμολογία 0, 1 ή 2 (πίνακας 3) και στη συνέχεια αθροίζονταν το σύνολο της βαθμολογίας για την κάθε βλάβη. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνονταν από 0 έως 8. Τέλος, η κάθε βλάβη ταξινομούνταν σε μία από τις πέντε κατηγορίες (πίνακας 4). Οι πέντε κατηγορίες που περιγράφηκαν από τον Baum αντιστοιχούν στις πέντε BI-RADS κατηγορίες για την MRM που περιγράφηκαν από το ACR [146].

**Πίνακας 3 [262].** Το σύστημα βαθμολόγησης των μορφολογικών και κινητικών παραμέτρων των βλαβών που απεικονίζονται με την MRM.

Βαθμοί	0	1	2
Σχήμα	Στρογγυλό/ωσειδές	Ανώμαλο/δενδριτικό	-
Ορια	Καλά περιγεγραμμένα	Ασαφή	-
Εμπλουτισμός	Ομοιογενής	Ανομοιογενής	Δακτυλιοειδής
Αρχική φάση εμπλουτισμού	<50%	50-100%	>100%
Μετά την αρχική φάση εμπλουτισμού	Συνεχής αύξηση	Πλατώ	Έκπλυση

Τέλος, έγινε ιστολογική επιβεβαίωση των εστιακών αλλοιώσεων που αναγνωρίστηκαν με την MRM είτε μετά από βιοψία δια βελόνης tru-cut 14G, ή μετά από χειρουργική αφαίρεση της βλάβης μετά από ογκεκτομή ή μαστεκτομή. Το

ιστολογικό grade των διηθητικών καρκίνων υπολογίστηκε με βάση την ταξινόμηση των Bloom και Richardson. Σημειώθηκε επίσης η παρουσία εκτεταμένου ενδοπορικού στοιχείου στους διηθητικούς καρκίνους.

**Πίνακας 4 [262].** Ταξινόμηση των αλλοιώσεων που απεικονίζονται στην MRM.

<i>Κατηγορία</i>	<i>Βαθμοί</i>	<i>Διαγνωστική αξία</i>
I	0-1	Καλοήθεια
II	2	Πιθανά καλοήθεια
III	3	Πιθανά καλοήθεια
IV	4-5	Υποπτη βλάβη
V	6-8	Ενδεικτική κακοήθειας

## 4. Αποτελέσματα

Εξετάστηκαν 100 γυναίκες με 111 βλάβες του μαστού. Από το σύνολο των 111 βλαβών που εξετάστηκαν ιστολογικά οι 73 ήταν κακοήθεις και οι 38 ήταν καλοήθεις. Σε 9 γυναίκες αναγνωρίστηκαν περισσότερες από μία βλάβες, οι 7 με κακοήθεις βλάβες και οι 2 με καλοήθεις. Στις 4 γυναίκες (2 με καλοήθη ευρήματα και 2 με κακοήθη ευρήματα) η κατανομή των βλαβών ήταν πολυεστιακή, 3 γυναίκες είχαν κακοήθεις βλάβες με πολυκεντρική κατανομή, ενώ σε 2 γυναίκες οι βλάβες παρουσίαζαν πολυκεντρική και πολυεστιακή κατανομή και ήταν κακοήθεις. Η πολυεστιακότητα χαρακτηρίζει την παρουσία πολλαπλών βλαβών στο ίδιο τεταρτημόριο του μαστού, ενώ η πολυκεντρικότητα χαρακτηρίζει την παρουσία βλαβών σε περισσότερα από ένα τεταρτημόρια του μαστού [205].

Οι 73 κακοήθεις βλάβες αποτελούνταν από 61 πορογενή διηθητικά καρκινώματα, στα 12 εκ των οποίων υπήρχε συνοδό *in situ* καρκίνωμα, 7 λοβιακά διηθητικά καρκινώματα, 2 βλεννώδη καρκινώματα, ένα μυελοειδές καρκίνωμα, ένα σωληνώδες καρκίνωμα και έναν φυλλοειδή όγκο χαμηλής κακοήθειας.

**Πίνακας 5.** Τα ευρήματα της ιστολογικής μελέτης των 111 βλαβών του μαστού.

	<i>Ιστολογικό εύρημα</i>	<i>Αριθμός βλαβών</i>
Κακοήθεις βλάβες	Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα	61
	Λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα	7
	Βλεννώδες καρκίνωμα	2
	Σωληνώδες καρκίνωμα	1
	Μυελοειδές καρκίνωμα	1
	Φυλλοειδής όγκος	1
	Καλοήθεις βλάβες	Ινοαδένωμα
Ινοκυστικές αλλοιώσεις		4
Σκληρυντική αδένωση		4
Ίνωση και αδένωση		3
Ενδομαστικός λεμφαδένας		2
Σκληρυντικό αδένωμα		1
Ακτινωτή ουλή		1
Χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις		1
Αδένωση τυφλών πόρων		1

Οι 38 καλοήθεις βλάβες αποτελούνταν από 21 ινοαδενώματα, 4 περιπτώσεις με σκληρυντική αδένωση, 4 περιπτώσεις με ινοκυστικές αλλοιώσεις, 3 περιπτώσεις με ίνωση και αδένωση, 2 φυσιολογικούς ενδομαστικούς λεμφαδένες, ένα

σκληρυντικό αδένωμα, μία ακτινωτή ουλή, μία περίπτωση με χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και μία περίπτωση με αδένωση τυφλών πόρων.

Η κλασσική μαστογραφία ανέδειξε τις 97 από τις 111 βλάβες (87,4%). Υπήρχαν 84 βλάβες που θεωρήθηκαν κακοήθειες, 13 βλάβες που θεωρήθηκαν καλοήθειες και 14 βλάβες που δεν αναδείχθηκαν. Από τις 84 βλάβες που θεωρήθηκαν κακοήθειες οι 63 αποδείχθηκαν κακοήθειες ενώ οι 21 αποδείχθηκαν ότι ήταν ψευδώς θετικές διαγνώσεις. Και οι 13 βλάβες που θεωρήθηκαν καλοήθειες επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά, ενώ από τις 14 βλάβες που η μαστογραφία δεν ανέδειξε καθόλου, οι 5 ήταν κακοήθειες και οι 9 καλοήθειες. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η κλασσική μαστογραφία παρουσίασε ευαισθησία 81,8%, ειδικότητα 38,2%, αρνητική προγνωστική αξία 48,2%, θετική προγνωστική αξία 75% και ακρίβεια 68,5%.

Η υπερηχοτομογραφία ανέδειξε τις 110 από τις 111 βλάβες (99,1%). Υπήρχαν 63 αληθώς θετικά αποτελέσματα, 29 αληθώς αρνητικά, 9 ψευδώς θετικά και 10 ψευδώς αρνητικά. Η βλάβη που δεν αναδείχθηκε ήταν κακοήθης και επρόκειτο για ένα σωληνώδες καρκίνωμα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η υπερηχοτομογραφία παρουσίασε ευαισθησία 86,3%, ειδικότητα 76,3%, αρνητική προγνωστική αξία 73,4%, θετική προγνωστική αξία 87,5% και ακρίβεια 82,9%.

Η μαγνητική μαστογραφία ανέδειξε το σύνολο των 111 βλαβών (100%). Υπήρχαν 70 αληθώς θετικά αποτελέσματα, 13 αληθώς αρνητικά, 25 ψευδώς θετικά και 3 ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η μαγνητική μαστογραφία παρουσίασε ευαισθησία 95,9%, ειδικότητα 34,21%, αρνητική προγνωστική αξία 81,2%, θετική προγνωστική αξία 73,7% και ακρίβεια 74,8%.

Η συνδυασμένη χρήση της κλασσικής μαστογραφίας και της υπερηχοτομογραφίας οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση ( $p < 0.05$ ) της ανάδειξης των κακοήθων αλλοιώσεων συγκριτικά με την μεμονωμένη χρήση της μαστογραφίας. Υπήρχαν 66 αληθώς θετικά αποτελέσματα, 18 αληθώς αρνητικά, 7 ψευδώς αρνητικά και 20 ψευδώς θετικά από το σύνολο των 111 βλαβών. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο συνδυασμός της κλασσικής μαστογραφίας και της υπερηχοτομογραφίας παρουσίασε ευαισθησία 90,4%, ειδικότητα 47,4%, αρνητική προγνωστική αξία 72%, θετική προγνωστική αξία 76,7% και ακρίβεια 75,7%.

Η συνδυασμένη χρήση της κλασσικής μαστογραφίας και της μαγνητικής μαστογραφίας οδήγησε επίσης σε στατιστικά σημαντική βελτίωση ( $p < 0.05$ ) της ανάδειξης των κακοήθων αλλοιώσεων. Στο σύνολο των 111 βλαβών υπήρχαν 71 αληθώς θετικά αποτελέσματα, 12 αληθώς αρνητικά, 26 ψευδώς θετικά και 2 ψευδώς



θετικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο συνδυασμός της κλασσικής μαστογραφίας και της μαγνητικής μαστογραφίας παρουσίασε ευαισθησία 97,3%, ειδικότητα 31,6%, αρνητική προγνωστική αξία 85,7%, θετική προγνωστική αξία 73,2% και ακρίβεια 74,8%.

**Πίνακας 6.** Παρουσίαση των ευρημάτων ανά απεικονιστική μέθοδο και για τους συνδυασμούς τους.

	Αληθώς θετικά	Αληθώς αρνητικά	Ψευδώς θετικά	Ψευδώς αρνητικά
Μαστογραφία (Mx)	63 (56,8)	13 (11,7)	21 (18,9)	14 (12,6)
US	63 (56,8)	29 (26,1)	9 (8,1)	10 (9)
MRM	70 (63)	13 (11,7)	25 (22,5)	3 (2,7)
Mx + US	66 (59,5)	18 (16,2)	20 (18)	7 (6,3)
Mx + MRM	71 (64)	12 (10,8)	26 (23,4)	2 (1,8)

Σημείωση: Οι αριθμοί που βρίσκονται εντός των παρενθέσεων είναι % ποσοστά.

**Πίνακας 7.** Παρουσίαση των ποσοστών ανίχνευσης των βλαβών του μαστού μεταξύ των διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων.

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	NPV <sup>a</sup> (%)	PPV <sup>b</sup> (%)	Ακρίβεια (%)
Μαστογραφία (Mx)	81,8	38,2	48,2	75	68,5
US	86,3	76,3	73,4	87,5	82,9
MRM	95,9	34,2	81,2	73,7	74,8
Mx + US	90,4	47,4	72	76,7	75,7
Mx + MRM	97,3	31,6	85,7	73,2	74,8

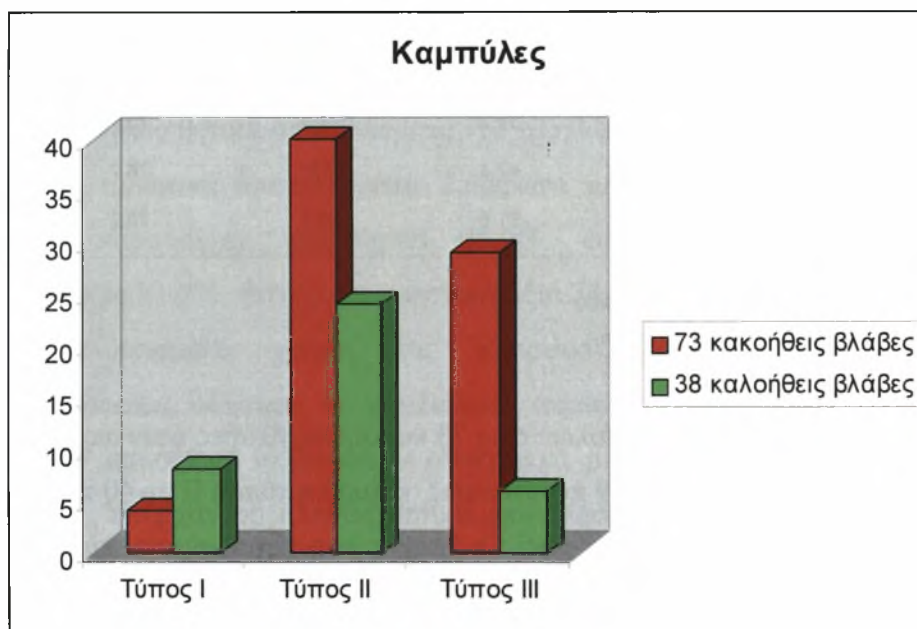
<sup>a</sup>NPV, αρνητική προγνωστική αξία

<sup>b</sup>PPV, θετική προγνωστική αξία

Η κατανομή των καμπυλών στις 73 κακοήθειες βλάβες ήταν ως εξής: καμπύλη τύπου III παρατηρήθηκε σε 29 περιπτώσεις, καμπύλη τύπου II σε 40 περιπτώσεις και καμπύλη τύπου I σε 4 περιπτώσεις. Οι βλάβες που παρουσίασαν καμπύλη τύπου I ήταν 2 βλεννώδη καρκινώματα, ένα πορογενές διηθητικό καρκίνωμα και ένας φυλλοειδής όγκος. Στις βλάβες που παρουσίασαν καμπύλη τύπου II περιλαμβάνονταν 35 πορογενή διηθητικά καρκινώματα, 4 λοβιακά διηθητικά καρκινώματα και ένα σωληνώδες καρκίνωμα. Οι βλάβες που εμφάνισαν καμπύλη τύπου III ήταν 25 πορογενή διηθητικά καρκινώματα, 3 λοβιακά διηθητικά καρκινώματα και ένα μυελοειδές καρκίνωμα.

Η κατανομή των καμπυλών στις 38 καλοήθειες βλάβες ήταν ως εξής: καμπύλη τύπου I παρατηρήθηκε σε 8 περιπτώσεις, καμπύλη τύπου II σε 24 περιπτώσεις και καμπύλη τύπου III σε 6 περιπτώσεις. Οι βλάβες που εμφάνισαν καμπύλη τύπου I ήταν 6 ινοαδενώματα, μία περίπτωση με ινοκυστικές αλλοιώσεις και μία περίπτωση με σκληρυντική αδένωση. Στις βλάβες που παρουσίασαν καμπύλη τύπου II ανήκαν 13 ινοαδενώματα, 3 περιπτώσεις με σκληρυντική αδένωση, 3 περιπτώσεις με ινοκυστικές αλλοιώσεις, 3 περιπτώσεις ίνωσης και αδένωσης, μία περίπτωση αδένωσης τυφλών πόρων και ένας ενδομαστικός λεμφαδένας. Καμπύλη τύπου III παρουσίασαν 2 ινοαδενώματα, ένα σκληρυντικό αδένωμα, μία ακτινωτή ουλή, ένας λεμφαδένας και μία περίπτωση με χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, η καμπύλη τύπου I παρατηρήθηκε στο 5,5% των κακοηθειών και στο 21% των καλοηθειών, η καμπύλη τύπου II παρατηρήθηκε στο 54,8% των κακοηθειών και στο 63,2% των καλοηθειών ενώ η καμπύλη τύπου III παρατηρήθηκε στο 39,7% των κακοηθειών και στο 15,8% των καλοηθειών (γράφημα 1).

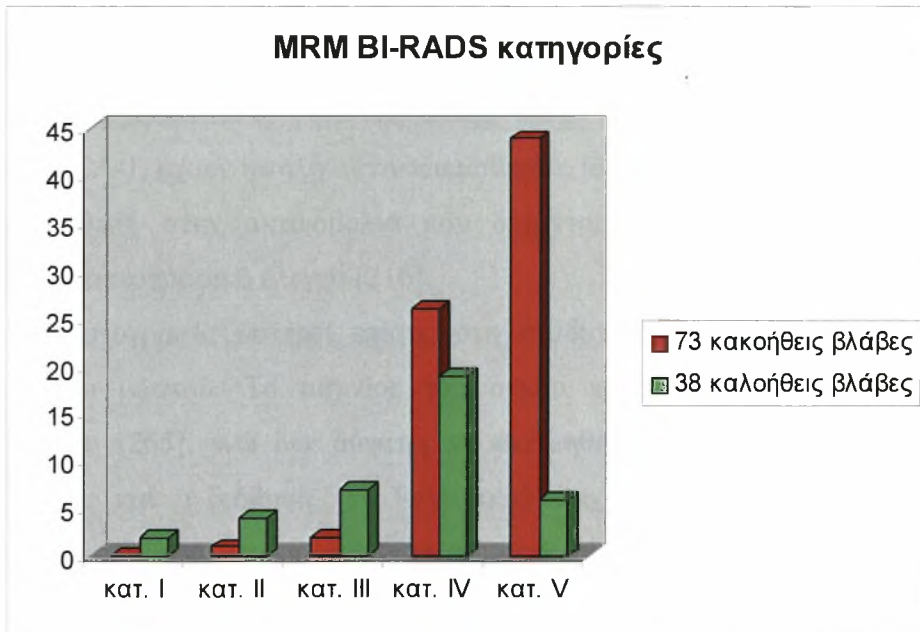


**Γράφημα 1.** Κατανομή των 3 τύπων των καμπυλών χρόνου-έντασης σήματος στις 111 κακοήθειες και καλοήθειες βλάβες που απεικονίστηκαν με την MRM.

Η ταξινόμηση των κακοήθων αλλοιώσεων στις κατηγορίες BI-RADS ήταν ως εξής: Στην κατηγορία II ανήκε μία βλάβη, που αντιστοιχούσε στον φυλλοειδή όγκο. Στην κατηγορία III περιλαμβάνονταν δύο βλάβες, ένα πορογενές και ένα λοβιακό

διηθητικό καρκίνωμα. Στην κατηγορία IV περιλαμβάνονταν 23 πορογενή διηθητικά καρκινώματα, 2 βλεννώδη καρκινώματα και ένα λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα. Στην κατηγορία V ταξινομήθηκαν 37 πορογενή διηθητικά καρκινώματα, 6 λοβιακά διηθητικά καρκινώματα, ένα σωληνώδες καρκίνωμα και ένα μυελοειδές καρκίνωμα.

Η ταξινόμηση των καλοήθων αλλοιώσεων στις κατηγορίες BI-RADS ήταν ως εξής: Στην κατηγορία I ανήκαν δύο βλάβες, ένα ινοαδένωμα και μία περίπτωση με ινοκυστικές αλλοιώσεις. Στην κατηγορία II ταξινομήθηκαν 4 βλάβες, δύο ινοαδενώματα και δύο περιπτώσεις με ίωση και αδένωση. Στην κατηγορία III περιλαμβάνονταν 7 βλάβες, 6 ινοαδενώματα και μία περίπτωση σκληρυντικής αδένωσης. Στην κατηγορία IV περιλαμβάνονταν 11 ινοαδενώματα, δύο περιπτώσεις με ινοκυστικές αλλοιώσεις, δύο περιπτώσεις σκληρυντικής αδένωσης, δύο ενδομαστικοί λεμφαδένες, μία περίπτωση ίωσης και αδένωσης και μία περίπτωση με αδένωση τυφλών πόρων. Στην κατηγορία V περιλαμβάνονταν 6 βλάβες, ένα ινοαδένωμα, μία περίπτωση ινοκυστικών αλλοιώσεων, μία περίπτωση σκληρυντικής αδένωσης, ένα σκληρυντικό αδένωμα, μία ακτινωτή ουλή και μία περίπτωση με χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις.



**Γράφημα 2.** Ταξινόμηση των 111 κακοήθων και καλοήθων βλαβών που απεικονίστηκαν με την MRM στις BI-RADS κατηγορίες.

Στην κατηγορία I ανήκε το 5,3% των καλοηθειών και καμία κακοήθεια. Στην κατηγορία II ανήκε το 10,5% των καλοηθειών και το 1,4% των κακοηθειών, στην

κατηγορία III περιλαμβάνονταν το 18,4% των καλοηθειών και το 2,7% των κακοηθειών, στην κατηγορία IV ταξινομήθηκε το 50% των καλοηθειών και το 35,6% των κακοηθειών, και τέλος στην κατηγορία V κατατάχθηκε το 15,8% των καλοηθειών και το 60,3% των κακοηθειών (γράφημα 2).

## 5. Συζήτηση

Η ανάδειξη του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο της απεικόνισης του μαστού. Η μαστογραφία είναι μία χρήσιμη απεικονιστική μέθοδος για την εκτίμηση των ύποπτων βλαβών του μαστού και παραμένει η πρωταρχική μέθοδος για τον προληπτικό έλεγχο του πληθυσμού. Επιτρέπει τη διάγνωση του ασυμπτωματικού καρκίνου του μαστού σε αρχικό στάδιο, συμπεριλαμβανομένου του 80% όλων των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων με *in situ* πορογενές καρκίνωμα (DCIS) [263].

Η μαστογραφία, ωστόσο, διέπεται από διάφορους περιορισμούς που μειώνουν τη διαγνωστική της ακρίβεια. Ένας από αυτούς είναι η ακτινολογική πυκνότητα των μαστών, η οποία επιπλέον αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [62, 63]. Η διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας είναι αυξημένη στους λιπώδεις μαστούς και μειώνεται όσο αυξάνεται η πυκνότητα των μαστών [147, 264]. Στους εξαιρετικά πυκνούς μαστούς, κατηγορίας ACR 4, μόνο το 30-48% των καρκινικών όγκων απεικονίζονται με τη μαστογραφία [253]. Ο προληπτικός έλεγχος με μαστογραφία των γυναικών υψηλού κινδύνου είναι επίσης περιοριστικός, καθώς συνήθως η εμφάνιση του καρκίνου του μαστού σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα γίνεται σε νεαρή ηλικία, όπου η πυκνότητα των μαστών είναι αυξημένη. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες αυτές, ιδίως οι φορείς της μετάλλαξης του γονιδίου BRCA-1, έχουν υψηλή ακτινοευαισθησία, με αποτέλεσμα να προβληματίζει η συχνή έκθεση στην ακτινοβολία που δέχονται με την υποβολή σε ετήσιο προληπτικό μαστογραφικό έλεγχο [216].

Η μαστογραφία υστερεί επίσης στη σταδιοποίηση του νεοδιαγνωσθέντος καρκίνου του μαστού. Το μέγεθος του όγκου και η πολυεστιακότητα συχνά υποεκτιμώνται [265], ενώ δεν δύναται να εκτιμηθεί η ενδοπορική επέκταση του όγκου, καθώς και η διήθηση του θωρακικού τοιχώματος και της μασχάλης. Η διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας μειώνεται επίσης από την παρουσία μετεγχειρητικών αλλοιώσεων ή ενθεμάτων των μαστών.

Η υπερηχοτομογραφία (US) είναι η δεύτερη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την απεικόνιση του μαστού. Η US είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση των κυστικών από τις συμπαγείς βλάβες του μαστού, καθώς και στην εκτίμηση και απεικόνιση των ψηλαφητών βλαβών του μαστού [163]. Επιπρόσθετα, με την US καθοδήγηση διευκολύνεται η διενέργεια διαδερμικής βιοψίας των

συμπαγών βλαβών καθώς και η αναρρόφηση με βελόνη των κυστικών αλλοιώσεων. Η εφαρμογή ηχοβολέων υψηλής ευκρίνειας επιτρέπουν την καλύτερη εκτίμηση των χαρακτηριστικών των συμπαγών αλλοιώσεων και την πιο ακριβή διαφορική διάγνωση των κακοήθων αλλοιώσεων από τις καλοήθεις. Η US είναι μια απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνά συμπληρωματικά στον περαιτέρω έλεγχο των αδιευκρίνιστων ευρημάτων της μαστογραφίας. Ωστόσο, πολλές φορές, η φύση των US ευρημάτων παραμένει αδιευκρίνιστη, ενώ παράλληλα η αξία της μεθόδου στην ανάδειξη πολυεστιακής νόσου είναι περιορισμένη [205].

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι μία προηγμένη απεικονιστική μέθοδος που εφαρμόστηκε για τη διερεύνηση της παθολογίας των διάφορων συστημάτων του ανθρώπου και παρουσίασε εξαιρετικά αποτελέσματα σε συστήματα όπως το κεντρικό νευρικό και το μυοσκελετικό. Η χρησιμοποίηση της MRI για την απεικόνιση του μαστού έγινε τη δεκαετία του 1980 [175, 178]. Τα αρχικά αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά καθώς παρατηρούνταν μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των χαρακτηριστικών των κακοήθων και των καλοήθων αλλοιώσεων. Η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου βελτίωσε σημαντικά την ανάδειξη και τον χαρακτηρισμό των εστιακών αλλοιώσεων του μαστού [180, 182]. Οι καρκινικοί όγκοι παρουσιάζουν έντονο σκιαγραφικό εμπλουτισμό, καθώς τα νεοαγγεία που διαθέτουν έχουν τοιχώματα με αυξημένη διαπερατότητα που επιτρέπουν την γρήγορη είσοδο του σκιαγραφικού μέσα στον όγκο [206, 209]. Με τη μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό εμπλουτισμό είναι δυνατή η έμμεση εκτίμηση της αγγειογένεσης των κακοήθων όγκων, η οποία δεν είναι δυνατή με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους [188].

Στις κλινικές εφαρμογές της MRI περιλαμβάνονται ο χαρακτηρισμός των εστιακών βλαβών του μαστού, η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού και η εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής συντηρητικής χειρουργικής θεραπείας, η ανάδειξη πιθανής τοπικής υποτροπής μετά από ογκεκτομή, η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας, η ανάδειξη καρκίνου του μαστού με γνωστές μεταστάσεις στους μασχαλαίους λεμφαδένες, η διενέργεια καθοδηγούμενης βιοψίας αδιευκρίνιστων αλλοιώσεων του μαστού και τέλος ο προληπτικός έλεγχος για συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού, ιδίως σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων [216, 240, 241].

Η MRI με σκιαγραφικό εμπλουτισμό είναι μία συμπληρωματική απεικονιστική μέθοδος με αναφερόμενη ευαισθησία έως 100% στην ανάδειξη

διηθητικού καρκίνου του μαστού και 40-100% για την ανάδειξη του DCIS [266]. Η MRI αναδεικνύει επιπρόσθετες βλάβες οι οποίες δεν αναδεικνύονται με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους σε ποσοστό 16-37%, και μεγαλύτερη έκταση του καρκίνου από ότι εκτιμήθηκε με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους σε ποσοστό 34% [185]. Ωστόσο, η ειδικότητα της MRI για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι μέτρια και στη βιβλιογραφία αναφέρεται μεταξύ 65% και 79% [186, 267]. Διάφορες τεχνικές προτάθηκαν για τη βελτίωση της ειδικότητας της μεθόδου, χωρίς να έχουν ωστόσο ικανοποιητικά αποτελέσματα [268].

Δύο τάσεις εμφανίστηκαν για την εκτίμηση των ευρημάτων της MRM, αυτή που αξιολογούσε τα κινητικά χαρακτηριστικά και αυτή που αξιολογούσε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά.

Τα πρώτα πρωτόκολλα της MRM βασίζονταν στην εκτίμηση του σκιαγραφικού εμπλουτισμού των βλαβών. Ο Heywang [269] έκανε σύγκριση της μέγιστης αύξησης της έντασης του σήματος στις εμπλουτιζόμενες βλάβες με το σήμα του λιπώδους ιστού που τις περιέβαλλε. Ο Kaiser [270] θεώρησε ύποπτη για κακοήθεια την αύξηση της έντασης του σήματος μεγαλύτερη από 90% στο πρώτο λεπτό μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού. Ο Harms [186] αναφέρει μικρή ειδικότητα 37% όταν εκτιμάται μόνο ο εμπλουτισμός της βλάβης στην αρχική φάση μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού.

Άλλα πρωτόκολλα απεικόνισης της MRM καθόρισαν συγκεκριμένους τύπους καμπυλών βασισμένους σε μετρήσεις των δυναμικών χαρακτηριστικών των βλαβών [188, 271, 272]. Η μελέτη των δυναμικών χαρακτηριστικών γινόταν σε δύο συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα: στην αρχική φάση (initial phase) δηλαδή στα 3 πρώτα λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού και στην καθυστερημένη φάση (postinitial phase) από το τρίτο λεπτό μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέχρι το τέλος της εξέτασης. Ο βαθμός της αρχικής αύξησης της έντασης του σήματος καθώς και η πορεία της καμπύλης στην καθυστερημένη φάση του εμπλουτισμού αξιολογήθηκαν χωριστά. Ορισμένοι συγγραφείς όρισαν συγκεκριμένους τύπους καμπυλών αξιολογώντας όλη την πορεία της καμπύλης από τη χορήγηση του σκιαγραφικού έως το τέλος της εξέτασης, ενώ άλλοι αξιολόγησαν ξεχωριστά την αρχική και την καθυστερημένη φάση του σκιαγραφικού εμπλουτισμού στην καμπύλη έντασης σήματος-χρόνου. [188, 271]. Η Kuhl [188] περιέγραψε 3 τύπους καμπυλών ανάλογα με το σκιαγραφικό εμπλουτισμό στην καθυστερημένη φάση. Την καμπύλη τύπου I όπου παρατηρείται συνεχής αύξηση της έντασης του

σήματος, την καμπύλη τύπου II όπου παρατηρείται πλατώ και την καμπύλη τύπου III όπου παρατηρείται μείωση της έντασης του σήματος στην καθυστερημένη φάση. Η ειδικότητα όσον αφορά την συμπεριφορά του σήματος όπως αυτή ερμηνεύεται από την ανάλυση των καμπυλών κυμαίνεται από 35% έως 83% [188, 271].

Η δεύτερη ομάδα των ερευνητών επικεντρώθηκε στην ανάλυση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των εμπλουτιζόμενων βλαβών του μαστού. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν πρωτόκολλα με υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα προκειμένου να βελτιωθεί η ειδικότητα της μεθόδου. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που αξιολογήθηκαν ήταν το σχήμα, τα όρια και ο τρόπος του σκιαγραφικού εμπλουτισμού. Οι κακοήθεις όγκοι χαρακτηρίζονταν από σχήμα δενδριτικό ή ανώμαλο και ανώμαλα ή ασαφή όρια. Η παρουσία δακτυλιοειδούς περιφερικού εμπλουτισμού σε μια συμπαγή βλάβη σχετίστηκε με κακοήθεια, ενώ η παρουσία μη-εμπλουτιζόμενων εσωτερικών διαφραγματίων ήταν στοιχείο ενδεικτικό ινοαδενώματος [213, 214, 273, 274].

Το 1993, παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Fischer [271] ένα νέο πρωτόκολλο για την εκτίμηση των ευρημάτων της MRM, το οποίο περιλάμβανε την συναξιολόγηση των μορφολογικών και των δυναμικών χαρακτηριστικών των εμπλουτιζόμενων αλλοιώσεων. Γινόταν ανάλυση της αρχικής αύξησης της έντασης του σήματος, της συμπεριφοράς της καμπύλης στην καθυστερημένη φάση, του τρόπου σκιαγραφικού εμπλουτισμού, του σχήματος και των ορίων της κάθε βλάβης, και τέλος η κάθε βλάβη βαθμολογούνταν με 0 έως 8 βαθμούς.

Το πρωτόκολλο της δικής μας μελέτης βασίστηκε σε αυτή την αρχική μελέτη του Fischer, καθώς και στη μελέτη του Baum [262] ο οποίος όρισε 5 ομάδες που περιγράφουν την πιθανότητα κακοήθειας των εμπλουτιζόμενων βλαβών. Οι κατηγορίες αυτές βασίζονται στο σύστημα BI-RADS για τη μαγνητική τομογραφία που συστήθηκε από το ACR [146].

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν πως ο χαρακτηρισμός των βλαβών του μαστού ήταν πιο ακριβής με τη χρησιμοποίηση του ερμηνευτικού μοντέλου που λάμβανε υπόψη τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και τα κινητικά χαρακτηριστικά, παρά με την ανάλυση μόνο των κινητικών χαρακτηριστικών των βλαβών, ιδίως για τις περιπτώσεις που οι βλάβες εμφάνιζαν καμπύλη τύπου II.

Το πλεονέκτημα του πρωτοκόλλου της μελέτης μας είναι το γεγονός πως η ταξινόμηση των βλαβών σε 5 κατηγορίες επιτρέπει μια ενιαία στρατηγική στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των βλαβών του μαστού. Για τις βλάβες



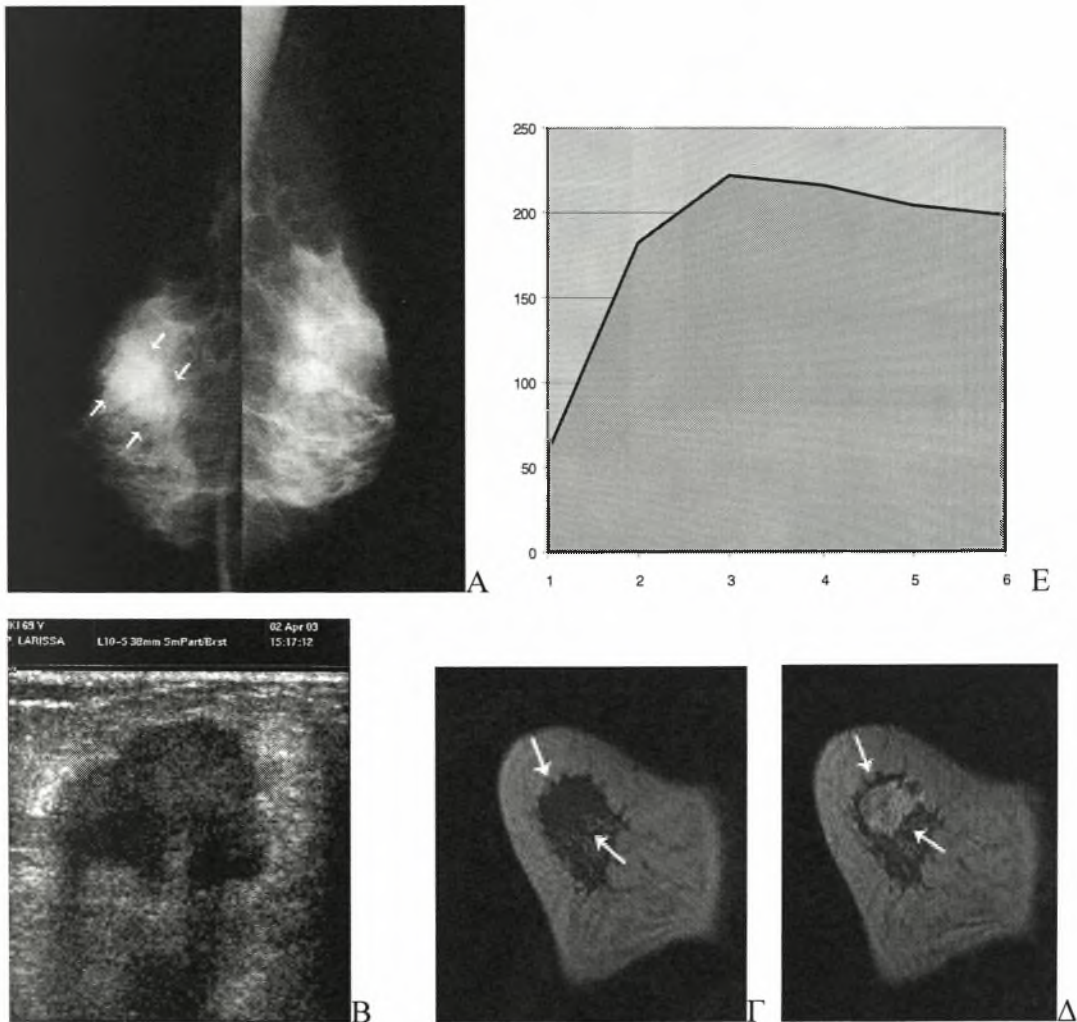
που κατατάσσονται στις ομάδες I και II δεν απαιτείται επανέλεγχος. Για τις αλλοιώσεις που ταξινομούνται στις ομάδες IV και V απαιτείται διενέργεια βιοψίας καθώς τα ποσοστά κακοήθειας σε αυτές τις ομάδες είναι υψηλά. Για τις βλάβες της ομάδας III δεν μπορούν να δοθούν σαφείς κατευθύνσεις. Χρειάζεται συναξιολόγηση των ευρημάτων των άλλων απεικονιστικών μεθόδων και ακολουθεί είτε επανέλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα ή διενέργεια βιοψίας. Η δική μας προσέγγιση για τις βλάβες της ομάδας III ήταν η ιστολογική μελέτη μετά από τη διενέργεια βιοψίας. Στην τελευταία έκδοση των BI-RADS που δημοσιεύτηκε το 2003, περιλαμβάνεται η πρώτη έκδοση του λεξικού της ορολογίας για την μαγνητική τομογραφία του μαστού, ωστόσο δεν υπάρχει ένα συστηματοποιημένο σύστημα ταξινόμησης. Η χρησιμοποίηση του παραπάνω συστήματος ταξινόμησης σε προοπτικές μελέτες επιτρέπει την εκτίμηση των βλαβών με βάση τα μορφολογικά και κινητικά χαρακτηριστικών.

Ένα ζήτημα που έχει απασχολήσει αρκετά τους ερευνητές είναι η αντιμετώπιση των βλαβών που απεικονίζονται με τη μαστογραφία και ταξινομούνται ως BI-RADS 3. Η πιθανότητα κακοήθειας για τις BI-RADS 3 βλάβες είναι μικρότερη από 2% [275-277]. Μόνο σε ποσοστό 5% αυτών των αλλοιώσεων παρατηρείται σημαντική αλλαγή στους επαναληπτικούς απεικονιστικούς ελέγχους, ώστε να απαιτείται διερεύνηση με βιοψία. Επίσης, σχεδόν όλοι οι καρκίνοι που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία είναι σε αρχικό στάδιο και έχουν καλή πρόγνωση [276, 277]. Η συνήθης πρακτική για τις βλάβες BI-RADS 3 στη μαστογραφία είναι βραχυπρόθεσμος επανέλεγχος μετά από 6 μήνες με μαστογραφία. Αν η βλάβη παραμένει σταθερή για 2 χρόνια στους συνεχείς επανελέγχους, δεν συστήνεται βιοψία. Επίσης, μπορεί να γίνει περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με US. Αν τα ευρήματα από τον US έλεγχο είναι ενδεικτικά κακοήθειας συστήνεται βιοψία της βλάβης [278]. Η δική μας θέση είναι πως στις βλάβες της κατηγορίας BI-RADS 3 μπορεί να γίνει περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία η οποία μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες. Οι απόψεις των μελετητών για τη ρόλο της MRM στη διερεύνηση των βλαβών BI-RADS 3 δίστανται. Ο Gokalp [279] αναφέρει πως η MRM έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία της για τις βλάβες της κατηγορίας αυτής και η κλινική αντιμετώπιση των αλλοιώσεων δεν επηρεάζεται σημαντικά από τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας. Με βάση τα αποτελέσματά μας η θετική και αρνητική διαγνωστική ακρίβεια της MRM σε συνδυασμό με την κλασική μαστογραφία για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι 73,2% και 85,7%

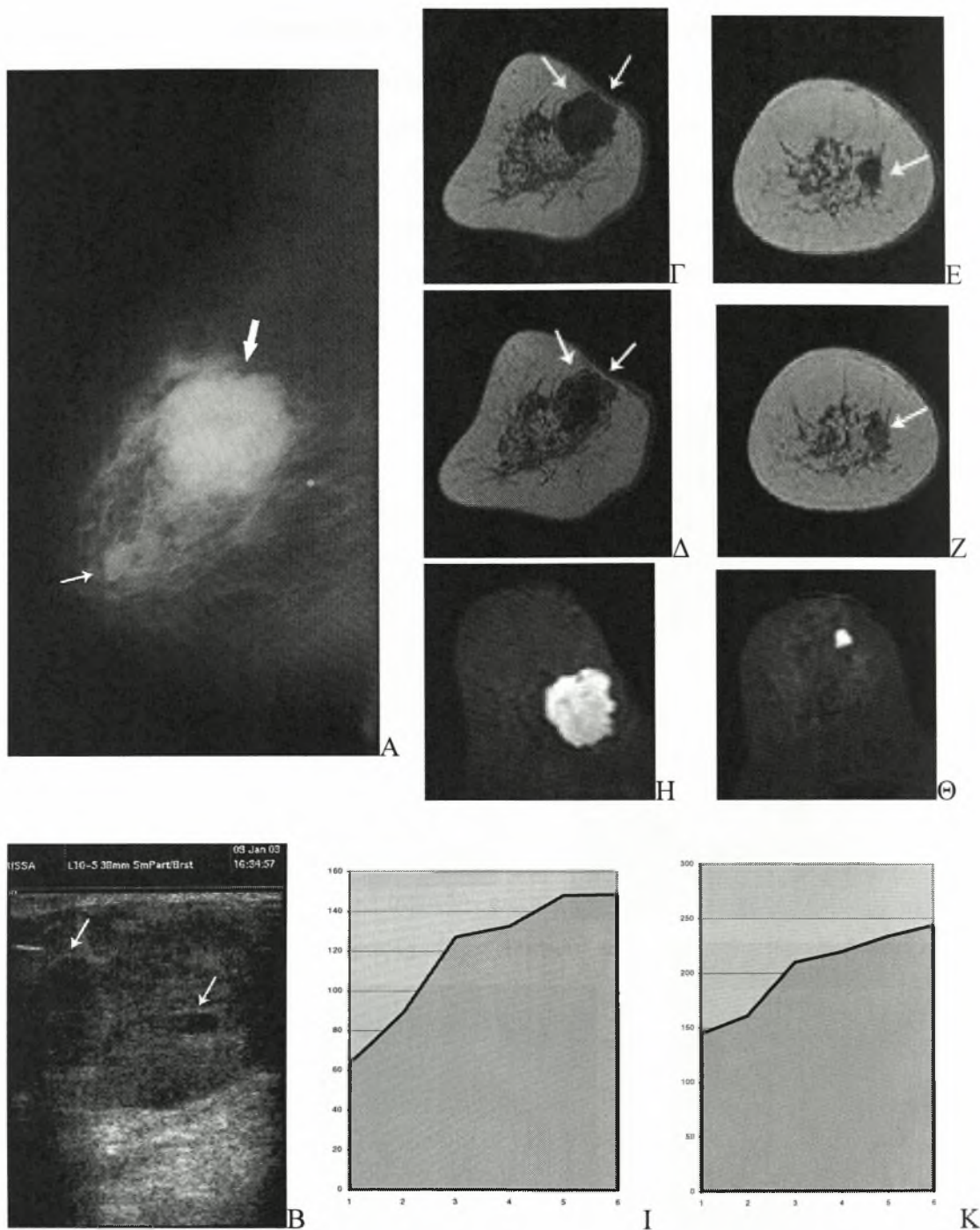
αντίστοιχα. Συνεπώς, η συνδυασμένη χρήση της MRM και της μαστογραφίας μπορεί να οδηγήσει σε διάγνωση για τις βλάβες που ανήκουν στην κατηγορία BI-RADS 3, αντί για τη διενέργεια επαναληπτικών μαστογραφικών ελέγχων, ειδικά στις περιπτώσεις ευπαθών ομάδων, όπως γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού λόγω οικογενειακού ιστορικού ή γονιδιακών μεταλλάξεων και γυναίκες νεαρής ηλικίας. Αυτός ο αλγόριθμος μπορεί να μειώσει τον αριθμό των άσκοπων βιοψιών που δίνουν αρνητικά αποτελέσματα, και οι συστάσεις για βιοψία να γίνονται για πιο ύποπτες περιπτώσεις.

Στη μελέτη μας υπήρχαν έξι γυναίκες με διηθητικό λοβιακό καρκίνο (ILC). Η μία από αυτές είχε πολυεστιακή νόσο, καθώς αναγνωρίστηκαν δύο βλάβες. Στη γυναίκα αυτή η μαστογραφία ανέδειξε μόνο τη μία από τις δύο βλάβες, ως περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας. Ο US έλεγχος ανέδειξε και τις δύο βλάβες. Η πρώτη βλάβη απεικονίστηκε ως υποηχοϊκή μάζα με κατά τόπους ασαφή όρια, ευρήματα δηλαδή που συνηγορούσαν υπέρ κακοήθειας, ενώ η δεύτερη βλάβη είχε καλοήθη μορφολογικά χαρακτηριστικά. Η MRM στην πρώτη περίπτωση ανέδειξε μια βλάβη με κακοήθη μορφολογία και καμπύλη τύπου III, ενώ η δεύτερη βλάβη είχε καλοήθη μορφολογικά χαρακτηριστικά (ομαλά όρια, ωοειδές σχήμα και ομοιογενή εμπλουτισμό) και καμπύλη τύπου II. Ωστόσο η συνολική βαθμολογία της βλάβης την κατέταξε στην κατηγορία III, δηλαδή ως πιθανά καλοήθη. Η απεικόνιση των υπολοίπων ILC στη μαστογραφία ήταν εικόνα ασαφώς αφοριζόμενης σκίασης, περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας με ή χωρίς μικροαποτιτανώσεις, ενώ σε μία περίπτωση αναγνωρίστηκαν πλειόμορφες μικροαποτιτανώσεις με τμηματική κατανομή. Στον US έλεγχο στις περισσότερες περιπτώσεις αναγνωρίστηκε υποηχοϊκή μάζα με κατά τόπους ασαφή όρια και ενίοτε οπίσθια ακουστική σκιά, ενώ σε μία περίπτωση αναγνωρίστηκε διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής με παρουσία υποηχοϊκών ογκόμορφων βλαβών. Στην MRM, με εξαίρεση την δεύτερη βλάβη στη γυναίκα με την πολυεστιακή νόσο, η απεικόνιση των ILC ήταν μάζες με κακοήθη μορφολογικά χαρακτηριστικά (ανώμαλα ή δενδριτικά όρια, συχνά ασαφή όρια), ανομοιογενή εμπλουτισμό και καμπύλες τύπου II και III. Οι έξι βλάβες ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες IV και V. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα ILC συχνά δεν αναγνωρίζονται στη μαστογραφία. Όταν απεικονίζονται η εικόνα τους είναι μάζα με ασαφή όρια, διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας, όπως και στις περιπτώσεις της μελέτης μας [129]. Η ευαισθησία της μαστογραφίας στην ανάδειξη του ILC είναι χαμηλή, μεταξύ 57% και 76% [280]. Ο

US είναι πιο χρήσιμος στην ανάδειξη του ILC αλλά η ευαισθησία του είναι επίσης χαμηλή (25-77%) [281]. Στο 14-31% των περιπτώσεων ILC αναγνωρίζονται πολυεστιακές βλάβες στον ίδιο μαστό ή παρουσία βλαβών και στον ετερόπλευρο μαστό. Η MRM είναι μία μέθοδος με υψηλή ευαισθησία στην ανάδειξη της πολυεστιακής νόσου και υπερέχει έναντι των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων στη σταδιοποίηση του ILC και στον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης [282].



**Εικόνα 1.** Μία γυναίκα 68 ετών προσήλθε για διερεύνηση ψηλαφητού μορφώματος στο άνω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού. Στη μαστογραφία (A, πλάγιες λήψεις) αναγνωρίστηκε περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας στο άνω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού (βέλη). Στον US έλεγχο (B) απεικονίστηκε μία υποχοϊκή μάζα με ανώμαλα όρια και κατά τόπους οπίσθια ακουστική σκιά. Στην MRM μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (Δ) αναδείχθηκε μια βλάβη με ανώμαλο σχήμα και όρια, που παρουσίαζε ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλη). (Γ) Η βλάβη σε εικόνα T1 προσανατολισμού πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού (βέλη). (Ε) Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου III (έκπλυση του σκιαγραφικού μετά το 3<sup>ο</sup> λεπτό από τη χορήγηση του σκιαγραφικού), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη ταξινομήθηκε στην κατηγορία V. Δεν αναδείχθηκαν άλλες αλλοιώσεις στην MRM. Η ιστολογική μελέτη έδειξε πως επρόκειτο για ένα λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα.

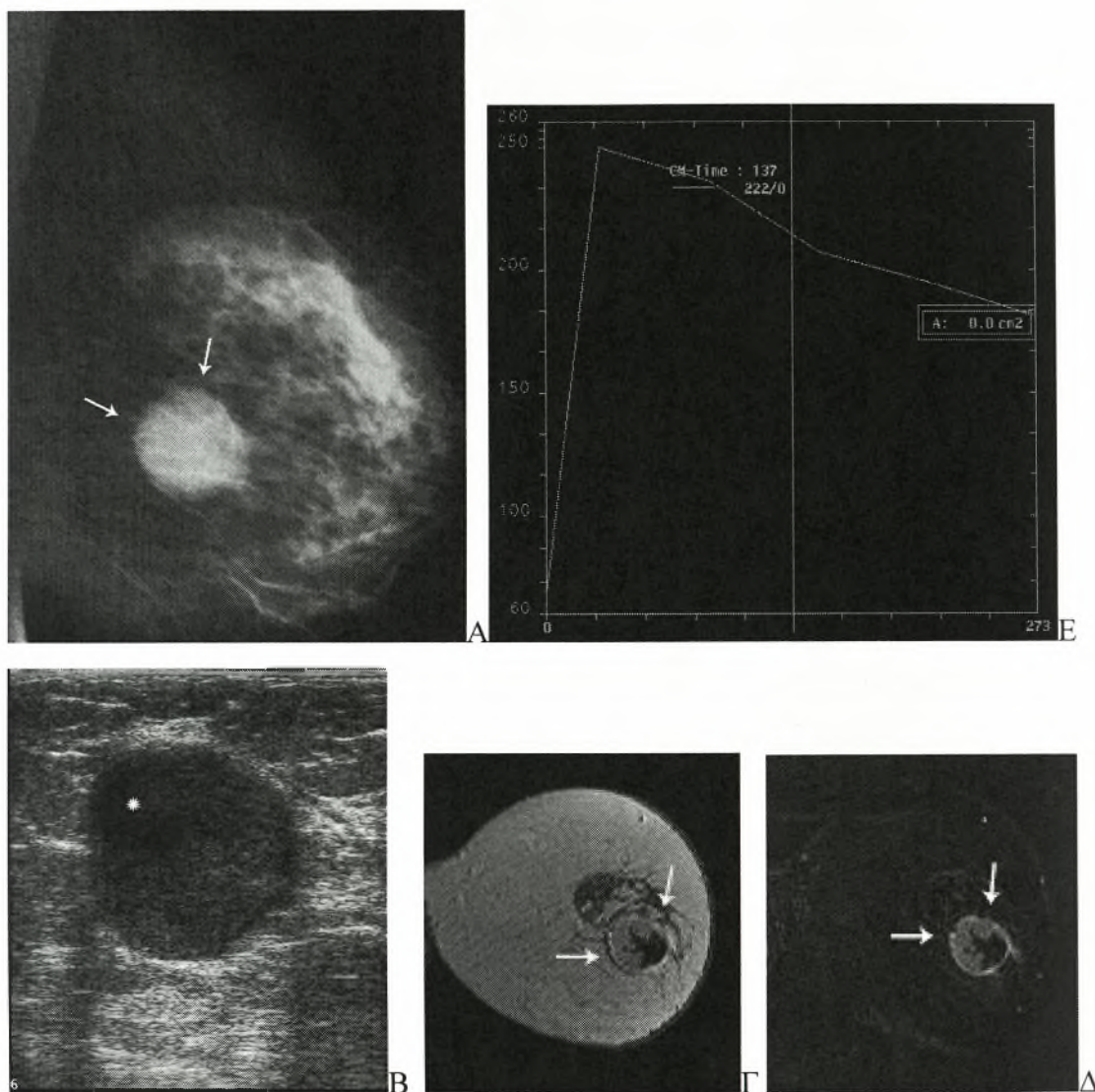


**Εικόνα 2.** Μία γυναίκα 66 ετών προσήλθε για διερεύνηση ψηλαφητού μορφώματος στο άνω-έσω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού. Στη μαστογραφία (A) η ψηλαφητή βλάβη (μεγάλο βέλος) απεικονίστηκε με λοβωτή παρυφή και κατά τόπους ασαφή όρια, ενώ αναγνωρίστηκε και δεύτερη βλάβη (μικρό βέλος) με ομαλά και σαφή όρια με μία αποτιτάνωση. Στον US έλεγχο (B) η ψηλαφητή βλάβη απεικονίστηκε υποηχοϊκή με λοβωτά σαφώς περιγεγραμμένα όρια και παρουσία κυστικών περιοχών (βέλη). Η δεύτερη βλάβη απεικονίστηκε υποηχοϊκή με ομαλά και σαφή όρια. Στην MRM μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού η ψηλαφητή βλάβη παρουσίαζε λοβωτά όρια και ήπιο ανομοιογενή εμπλουτισμό (Δ) και καμπύλη τύπου I (συνεχί εμπλουτισμό) με τιμή >100% της αύξησης της έντασης του σήματος στην αρχική φάση (I). Η δεύτερη βλάβη είχε ωσειδές σχήμα, ομαλά όρια και ήπιο δακτυλιοειδή εμπλουτισμό (Z), ενώ η κινητική ανάλυση έδειξε ήπια αύξηση της έντασης του σήματος (50-100%) στην αρχική φάση και καμπύλη τύπου I (K). Και οι δύο βλάβες ταξινομήθηκαν στην κατηγορία IV. Εικόνα πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού της ψηλαφητής βλάβης (Γ) και της δεύτερης βλάβης (Ε). Χαρακτηριστική είναι η πολύ υψηλή ένταση σήματος που εμφανίζουν στις εικόνες T2 προσανατολισμού (H, Θ). Η ιστολογική μελέτη επιβεβαίωσε τη διάγνωση δύο εστιών βλεννώδους διηθητικού καρκίνου.

Τα δύο βλεννώδη καρκινώματα που υπάρχουν στη μελέτη μας αναγνωρίστηκαν σε μία γυναίκα, η οποία υποβλήθηκε σε μαστογραφικό έλεγχο λόγω μίας ευμεγέθους ψηλαφητής μάζας. Στη μαστογραφία η ψηλαφητή μάζα απεικονίστηκε με σχετικά σαφή και λοβωτά όρια, ενώ αναγνωρίστηκε και δεύτερη βλάβη με καλοήγη μορφολογία. Στον US έλεγχο η πρώτη μάζα ήταν συμπαγής με λοβωτά και κατά τόπους ανώμαλα όρια και παρουσία κυστικών περιοχών, και η δεύτερη βλάβη απεικονίστηκε με καλοήγη μορφολογία. Στην MRM τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και των δύο βλαβών ήταν καλοήγη, αλλά το πρότυπο εμπλουτισμού των βλαβών ήταν συμβατό με κακοήθεια (ανομοιογενής και δακτυλιοειδής). Και οι δύο βλάβες εμφάνισαν καμπύλη τύπου I, ενώ η συνολική τους βαθμολογία συνηγορούσε υπέρ κακοήθειας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα βλεννώδη καρκινώματα είναι σπάνιοι όγκοι που αναπτύσσονται με αργό ρυθμό και έχουν συνήθως μεγάλο μέγεθος κατά τη διάγνωση. Στη μαστογραφία απεικονίζονται συνήθως ευμεγέθεις μάζες με καλά περιγεγραμμένα, συχνά λοβωτά όρια [139, 140]. Στον US έλεγχο χαρακτηριστική είναι η παρουσία μιας συμπαγούς μάζας με κυστικές περιοχές που αντιστοιχούν σε περιοχές συγκέντρωσης βλέννης [140]. Στην MRI τα βλεννώδη καρκινώματα έχουν συνήθως καλοήγη μορφολογικά χαρακτηριστικά (λοβωτά όρια), ο τρόπος εμπλουτισμού τους όμως συνηγορεί υπέρ κακοήθειας. Η δυναμική μελέτη δείχνει πως οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν σταδιακή και συνεχόμενη αύξηση της έντασης του σήματος, καθώς λόγω της παρουσίας μεγάλης ποσότητας βλέννης καθυστερεί η διάχυση του σκιαγραφικού μέσου μέσα στον όγκο, γι' αυτό και η καμπύλη εμπλουτισμού τους είναι τύπου I. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα των βλεννώδων καρκίνων είναι το έντονα υψηλό σήμα που εμφανίζουν στις εικόνες T2 προσανατολισμού [283, 284]. Τα βλεννώδη καρκινώματα είναι όγκοι που στις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους συχνά μιμούνται τις καλοήθεις βλάβες του μαστού, αλλά η MRI, με την εκτίμηση των μορφολογικών και κινητικών χαρακτηριστικών αλλά και της έντασης του σήματος στις T2 ακολουθίες, μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση της κακοήθειας.

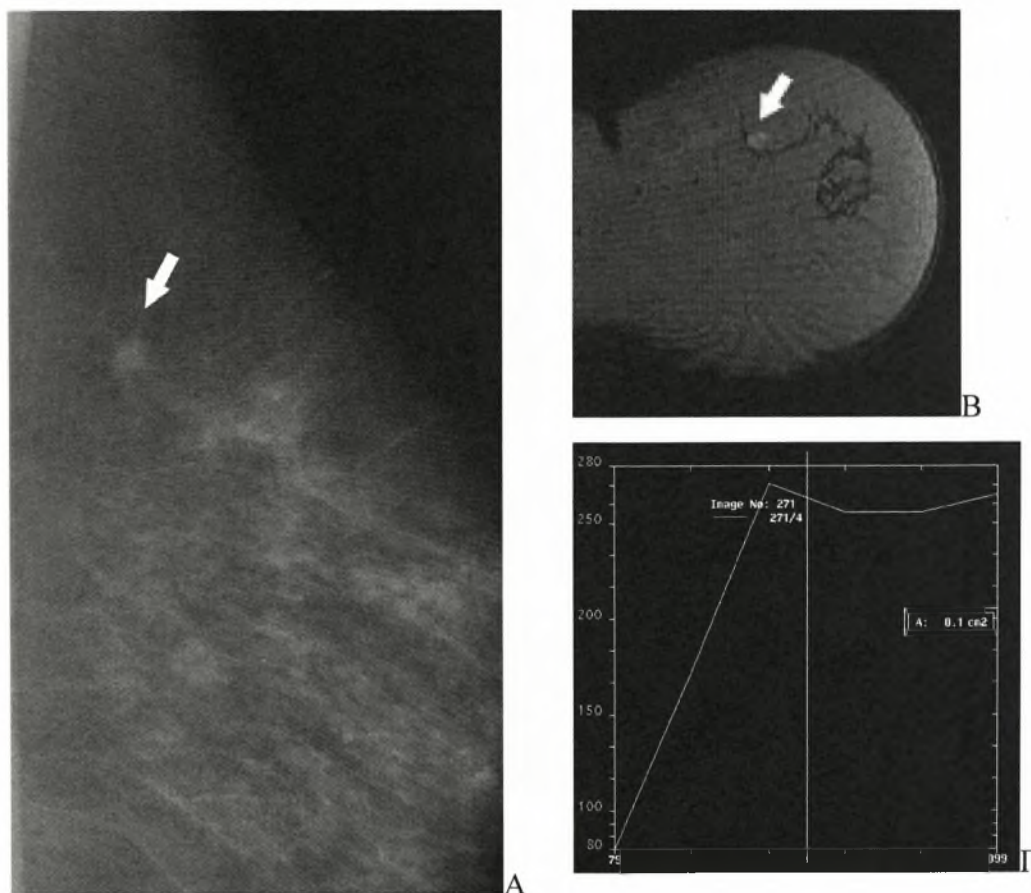
Η μία περίπτωση μυελοειδούς καρκινώματος της μελέτης μας είχε κακοήγη ευρήματα στη μαστογραφία (μάζα με κατά τόπους ασαφή όρια) και καλοήγη απεικόνιση στον US έλεγχο, ενώ στην MRM παρουσίασε καλοήγη μορφολογικά χαρακτηριστικά (ομαλά και σαφή όρια), αλλά τα ευρήματα του εμπλουτισμού (δακτυλιοειδής) και της δυναμικής μελέτης (καμπύλη τύπου III) συνηγορούσαν υπέρ κακοήθειας. Οι μυελοειδείς καρκίνοι είναι όγκοι συνήθως μεγάλου μεγέθους, που στη

μαστογραφία απεικονίζονται με καλά περιγεγραμμένα όρια, στρογγυλού ή ωοειδούς σχήματος, ενώ στον US αναγνωρίζονται συμπαγείς, καλά περιγεγραμμένες μάζες με κυστικές περιοχές λόγω νέκρωσης και κυστικής εκφύλισης [138]. Στην MRI έχουν συνήθως ομαλά όρια και λοβωτό περίγραμμα, εμφανίζουν ομοιογενή ή ανομοιογενή εμπλουτισμό και καθυστερημένο περιφερικό εμπλουτισμό, ενώ στην καμπύλη συνήθως παρατηρείται πλατώ ή έκπλυση του σκιαγραφικού [285], ευρήματα συμβατά με αυτά της μελέτης μας.



**Εικόνα 3.** Μία γυναίκα 47 ετών παρουσιάστηκε με ψηλαφητό μόρφωμα στο κάτω-έξω τεταρτημόριο του αριστερού μαστού. Στη μαστογραφία (A) αναγνωρίστηκε μία στρογγυλή μάζα με ομαλά και σαφή όρια, υψηλής πυκνότητας (βέλη). Ο US έλεγχος (B) ανέδειξε μία στρογγυλή υποχοϊκή μάζα με ομαλά και σαφώς περιγεγραμμένα όρια. Η μάζα ήταν κατά κύριο λόγο συμπαγής, με παρουσία κυστικού τμήματος (αστερίσκος), ενώ παρατηρείται οπίσθια ακουστική ενίσχυση. Στην MRM, η δυναμική εικόνα (Γ) και (Δ) η εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού απεικόνισαν μια βλάβη με στρογγυλό σχήμα, ομαλά όρια και δακτυλιοειδή εμπλουτισμό (βέλη). (Ε) Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου III (έκπλυση του σκιαγραφικού), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη ταξινομήθηκε στην κατηγορία V. Η ιστολογική μελέτη μετά από βιοψία με βελόνη tru-cut έδειξε πορογενές διηθητικό καρκίνωμα grade 3, αλλά μετά την ευρεία εκτομή του όγκου, η διάγνωση που τέθηκε ήταν μυελοειδές καρκίνωμα grade 3.

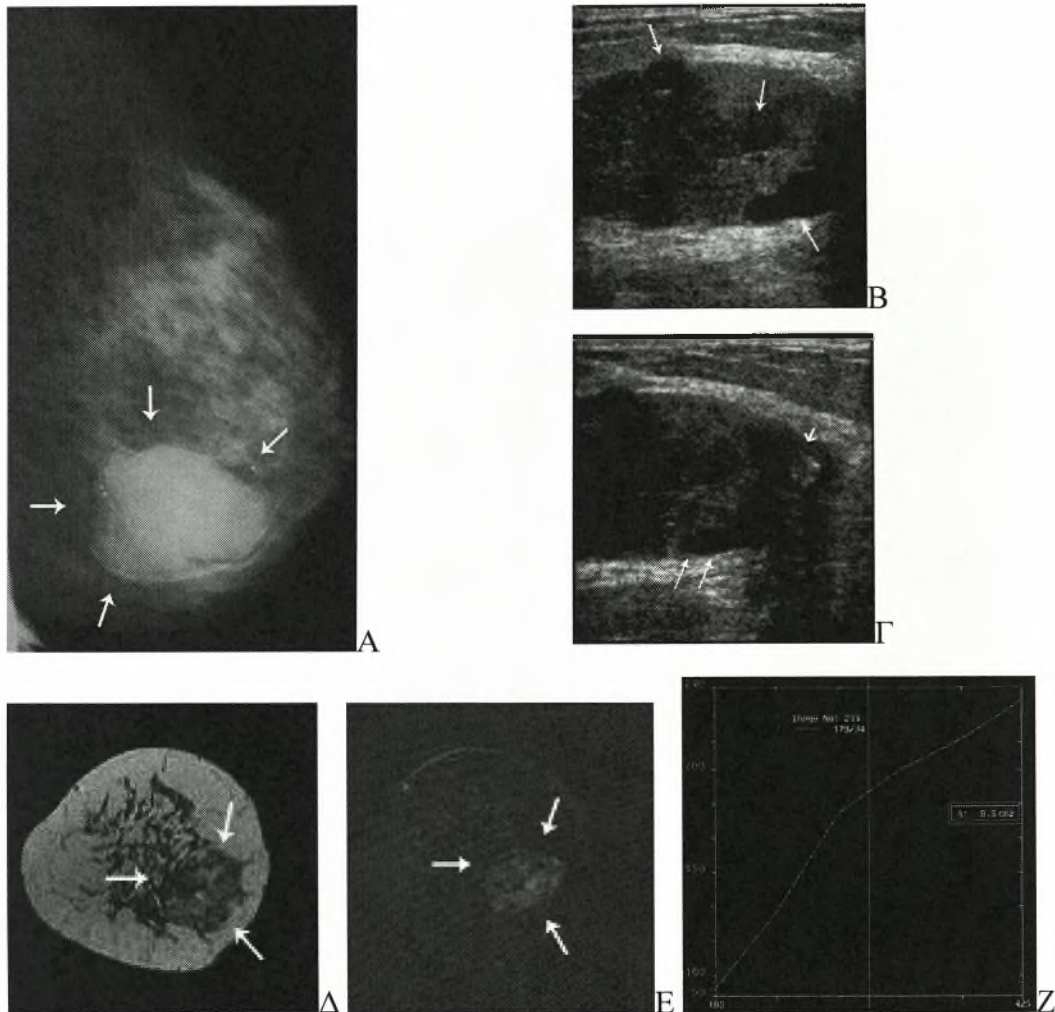
Το σωληνώδες καρκίνωμα που περιλαμβάνεται στη μελέτη μας στη μαστογραφία είχε κακοήγη απεικόνιση με παρουσία μάζας με ακτινωτές προσεκβολές, ενώ δεν αναδείχθηκε με την US εξέταση. Η MRM ανέδειξε μια μάζα με κακοήγη μορφολογικά (ανώμαλο σχήμα, δακτυλιοειδή εμπλουτισμό) και καμπύλη τύπου II. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία τα σωληνώδη καρκινώματα είναι συνήθως μικρού μεγέθους όγκοι με ακτινωτές προσεκβολές στη μαστογραφία και ανώμαλα όρια και οπίσθια ακουστική σκιά στον US [135]. Χαρακτηριστικό εύρημα στην MRI είναι η παρουσία δακτυλιοειδούς εμπλουτισμού, ενδεικτικό της επεκτατικής ανάπτυξης του όγκου [286].



**Εικόνα 4.** Στον έλεγχο ρουτίνας με μαστογραφία (A) σε γυναίκα ηλικίας 57 ετών, αναγνωρίστηκε στο άνω ημιμόριο του αριστερού μαστού μια μικρή ωοειδής σκίαση με κατά τόπους ασαφή όρια και λίγες ακτινωτές προσεκβολές (βέλος). Στην εξέταση με US δεν υπήρχε κάποιο εύρημα. Η MRM (B) μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού απεικόνισε μια ωοειδή βλάβη με καλά περιγεγραμμένα όρια και δακτυλιοειδή εμπλουτισμό (βέλος). (C) Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου II (πλατώ), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη ταξινομήθηκε στην κατηγορία V. Η ιστολογική μελέτη επιβεβαίωσε ένα σωληνώδες καρκίνωμα.

Στη μελέτη μας υπάρχει ένας φυλλοειδής όγκος με κακοήγη δυναμική ο οποίος συμπεριλήφθηκε στις κακοήθεις βλάβες. Τα ευρήματα της μαστογραφίας και

της US συμφωνούν με τα απεικονιστικά ευρήματα των φυλλοειδών όγκων όπως αυτά αναφέρονται στη βιβλιογραφία [38, 40]. Στη μαστογραφία αναγνωρίστηκε μία ευμεγέθους μάζα με λοβωτά όρια, και ολιγάριθμες αποπιτανώσεις, ενώ στην US εξέταση απεικονίστηκε μια συμπαγής, καλά περιγεγραμμένη, λοβωτή μάζα με κυστικές περιοχές.

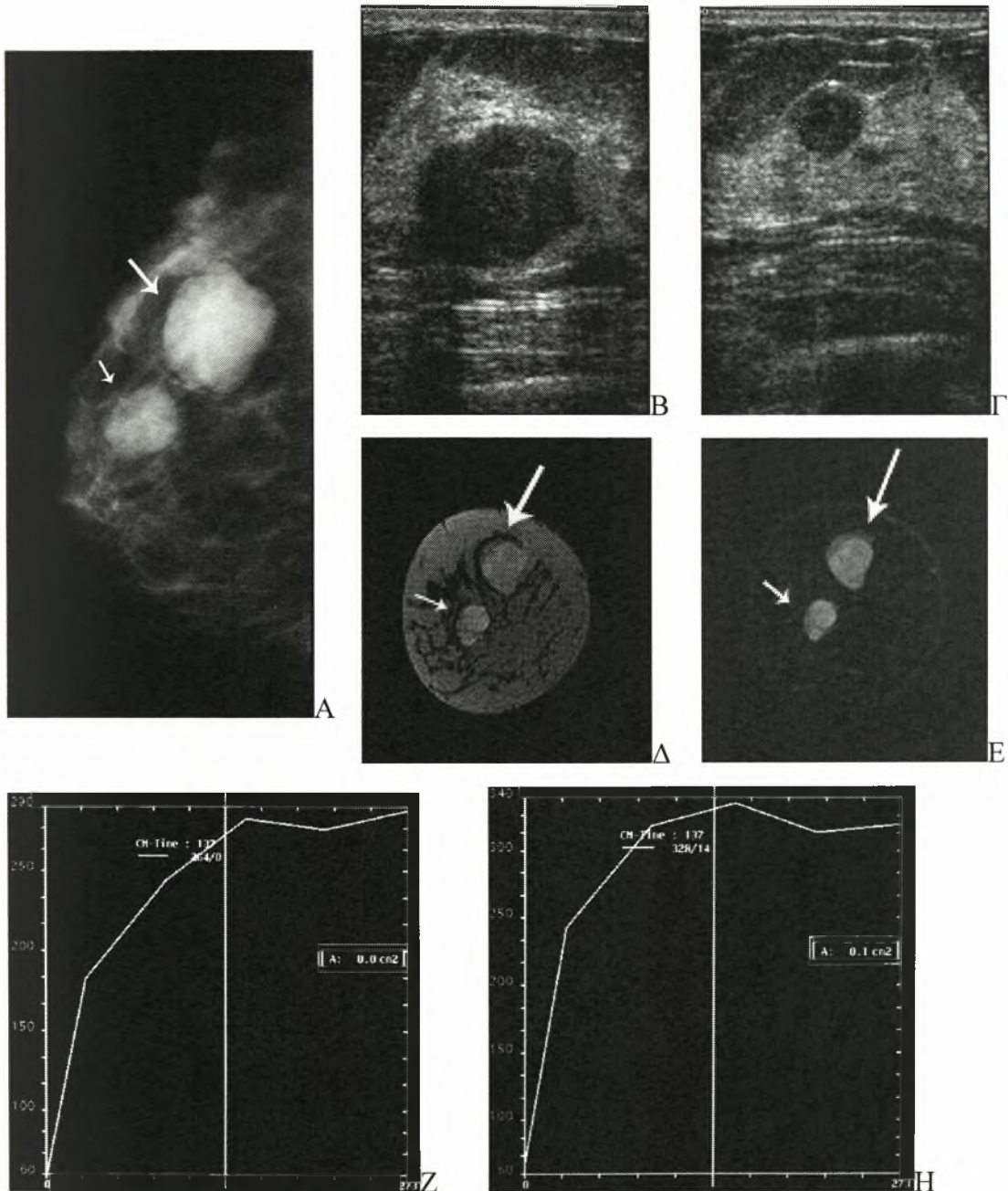


**Εικόνα 5.** Μία γυναίκα 57 ετών παρουσιάστηκε με μία ευμεγέθη ψηλαφητή ευκίνητη μάζα στο κάτω-έξω τεταρτημόριο του αριστερού μαστού. Στη μαστογραφία (**A**) αναγνωρίστηκε μία ωοειδής μάζα με λοβωτά και κατά τόπους ασαφή όρια, υψηλής πυκνότητας, με ολιγάριθμες περιφερικές αποπιτανώσεις (βέλη). Ο US έλεγχος (**B, Γ**) ανέδειξε μία συμπαγή μάζα με λοβωτά, σαφώς περιγεγραμμένα όρια, παρουσία κυστικών περιοχών (μεγάλα βέλη) και αποπιτανώσεων με ακουστική σκιά (μικρό βέλος). Στην MRM, η δυναμική εικόνα (**Δ**) και (**E**) η εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού απεικόνισε μια βλάβη με λοβωτά, σαφή όρια και ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλη). (**Z**) Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου I (συνεχής), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση ήταν μέτριος (50-100%). Η βλάβη ταξινομήθηκε στην κατηγορία II. Η ιστολογική μελέτη έθεσε τη διάγνωση φυλλοειδούς όγκου χαμηλής κακοήθειας.

Λίγες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με την απεικόνιση των φυλλοειδών όγκων με τη μαγνητική τομογραφία [287, 288]. Οι φυλλοειδείς όγκοι απεικονίζονται με καλά περιγεγραμμένα όρια, σχήμα στρογγυλό ή λοβωτό και



ανομοιογενή εσωτερική δομή, ενώ στο ένα τρίτο των όγκων αναγνωρίζεται υψηλής έντασης σήμα στις εικόνες T2 προσανατολισμού. Συχνά η διαφορική διάγνωση των φυλλοειδών όγκων από τα ινοαδενώματα είναι δύσκολη με την MRI.

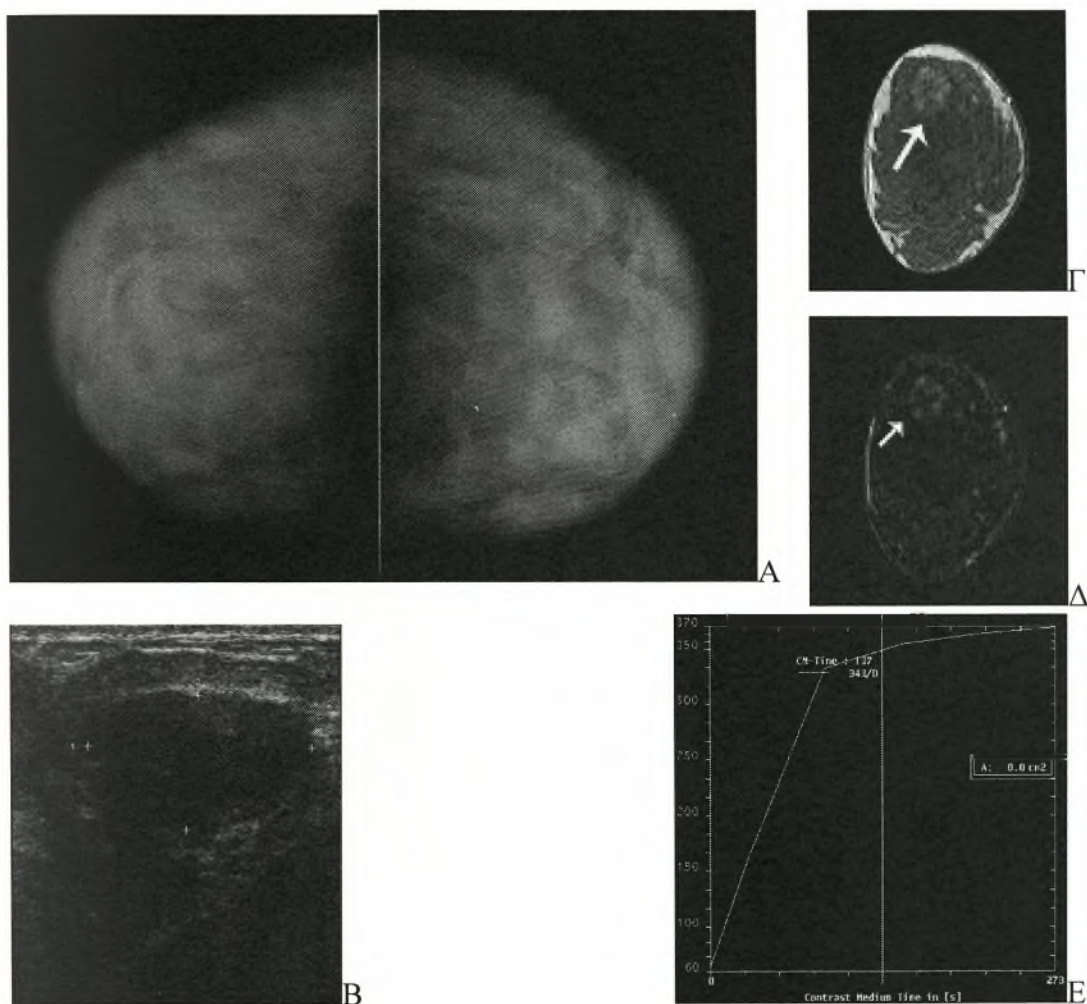


**Εικόνα 6.** Μία γυναίκα 40 ετών παρουσιάστηκε με δύο ψηλαφητά ευκίνητα οζίδια στο δεξιό μαστό. Στη μαστογραφία (A) αναγνωρίστηκαν δύο ωοειδείς μάζες με λοβωτά, σαφή όρια και υψηλή πυκνότητα (βέλη). Στην εξέταση με US (B, Γ) οι βλάβες είχαν λοβωτά, καλά περιγεγραμμένα όρια, ομοιογενή ηχοδομή και η μεγαλύτερη από τις δύο εμφάνιζε οπίσθια ακουστική ενίσχυση. Στην MRM, σε δυναμική εικόνα (Δ) και (Ε) εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού αναγνωρίστηκαν δύο μάζες με λοβωτά, σαφή όρια και ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλη). (Ζ, Η) Και οι δύο βλάβες εμφάνισαν καμπύλη τύπου II (πλατώ), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση ήταν έντονος (>100%). Οι αλλοιώσεις ταξινομήθηκαν στην κατηγορία IV. Η ιστολογική μελέτη έδειξε πως επρόκειτο για ινοαδενώματα.

Τα περισσότερα από τα ινοαδενώματα που υπήρχαν στη μελέτη μας θεωρήθηκαν κακοήθη από την MRI, καθώς ταξινομήθηκαν στην κατηγορία IV ή V. Ενώ τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους ήταν καλοήθη (λοβωτά όρια, σαφώς περιγεγραμμένα, ωοειδές σχήμα), η πλειοψηφία αυτών παρουσίαζε έντονο ανομοιογενή ή δακτυλιοειδή εμπλουτισμό, με αποτέλεσμα την αύξηση της συνολικής βαθμολογίας και την ταξινόμησή τους σε κατηγορία IV ή μεγαλύτερη. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [21, 110] η απεικόνιση των ινοαδενωμάτων στην MRI ποικίλει και εξαρτάται από την κυτταροβρίθειά τους. Τα σκληρυντικά ινοαδενώματα απεικονίζονται με πολύ χαμηλής έντασης σήμα στις εικόνες T2 προσανατολισμού, ενώ τα μυξωματώδη ινοαδενώματα έχουν πολύ υψηλό σήμα στις εικόνες T2 προσανατολισμού. Σημαντικές διαφοροποιήσεις εμφανίζονται και στην πρόσληψη του σκιαγραφικού από τα ινοαδενώματα. Τα μυξωματώδη ινοαδενώματα παρουσιάζουν έντονο και γρήγορο εμπλουτισμό, παρόμοιο με αυτόν που εμφανίζουν οι κακοήθειες όγκοι, όπως συνέβη και στη μελέτη μας, ενώ τα σκληρυντικά ινοαδενώματα παρουσιάζουν ελάχιστο ή και καθόλου εμπλουτισμό. Η Nunes [289] αναφέρει πως ένα χαρακτηριστικό εύρημα των ινοαδενωμάτων, που μπορεί να είναι και παθογνωμονικό είναι η παρουσία εσωτερικών μη-εμπλουτιζόμενων διαφραγματίων. Ωστόσο, τα εσωτερικά διαφραγμάτια αναδεικνύονται μόνο στο 39-64% των ινοαδενωμάτων [289, 290]. Κανένα από τα ινοαδενώματα που εξετάσαμε δεν έφερε εσωτερικά διαφραγμάτια.

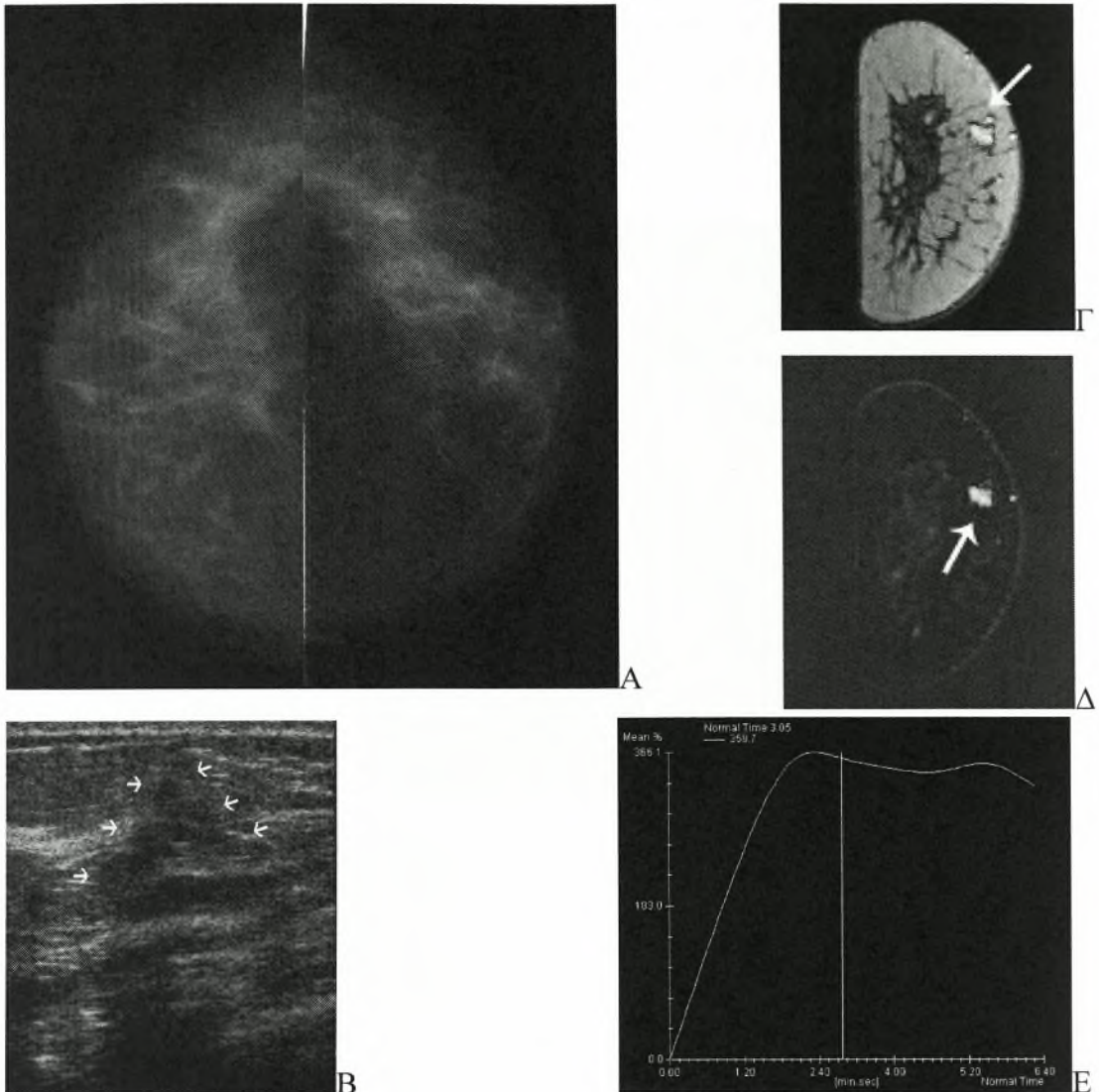
Στη μελέτη μας υπήρχαν 4 περιπτώσεις σκληρυντικής αδένωσης. Η μαστογραφία ήταν αρνητική στις δύο από αυτές, λόγω της πυκνής υφής των μαστών, στην τρίτη περίπτωση τα ευρήματα είναι καλοήθη, ενώ στην τέταρτη περίπτωση η απεικόνιση ήταν κακοήθης καθώς αναγνωρίστηκε μία μάζα με ασαφή όρια και μικροαποτιτανώσεις. Τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με αυτά της βιβλιογραφίας, όπου αναφέρεται ποικίλη απεικόνιση της σκληρυντικής αδένωσης από καλοήθη μορφολογία (μάζα με ομαλά και σαφή όρια) έως και κακοήθη απεικόνιση με παρουσία ακτινωτών προσεκβολών και μικροαποτιτανώσεων. Τα US ευρήματα στις περισσότερες περιπτώσεις της μελέτης μας ήταν συμβατά με καλοήθεια. Στην MRM η μορφολογία των αλλοιώσεων ήταν είτε καλοήθης (ομαλά όρια, ομοιογενής εμπλουτισμός) είτε κακοήθης (ανώμαλο σχήμα, ασαφή όρια, ανομοιογενής ή δακτυλιοειδής εμπλουτισμός). Η κινητική ανάλυση όμως έδειξε έντονο εμπλουτισμό (αρχικός εμπλουτισμός >100%) σε όλες τις περιπτώσεις και οι καμπύλες στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν τύπου II, με αποτέλεσμα το συνολικό άθροισμα στις

περισσότερες περιπτώσεις να είναι υπέρ κακοήθειας. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές αναφορές για την MRI απεικόνιση της σκληρυντικής αδένωσης. Αναφέρεται πως συχνά έχουν ανώμαλα όρια και έντονο εμπλουτισμό [291].



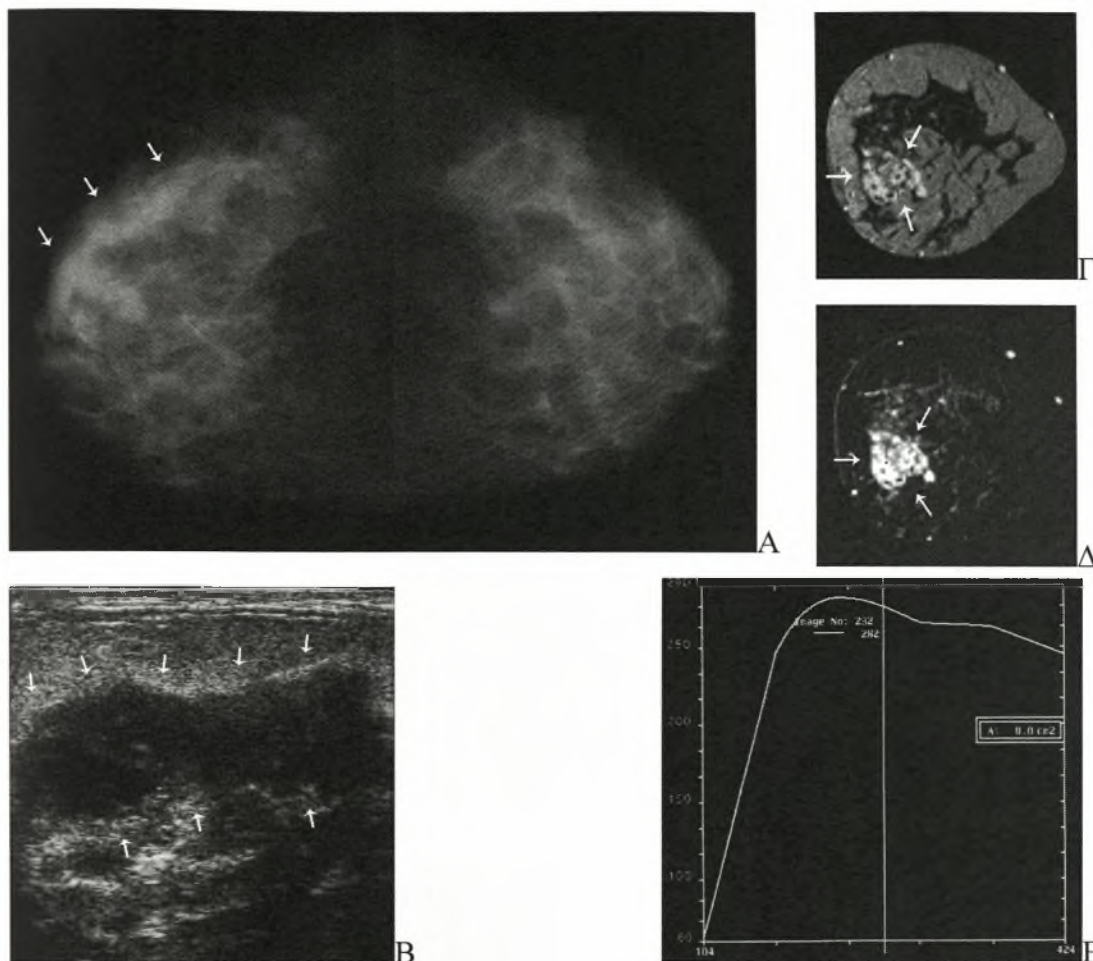
**Εικόνα 7.** Μία γυναίκα 42 ετών παρουσιάστηκε με ένα ψηλαφητό ογκίδιο στο άνω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού. Στη μαστογραφία **(Α)** η πυκνότητα των μαστών ήταν ιδιαίτερα αυξημένη, ACR 4, και δεν αναγνωρίστηκε εστιακή αλλοίωση. **(Β)** Στον US έλεγχο απεικονίστηκε μία υποηχοϊκή μάζα με σαφή, ελαφρώς λοβωτά όρια και ομοιογενή ηχοδομή. Στην MRM, σε δυναμική εικόνα **(Γ)** και **(Δ)** εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναγνωρίστηκε μία βλάβη με λοβωτά, σαφή όρια και ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλος). **(Ε)** Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου II (πλατώ), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη κατατάχθηκε στην κατηγορία IV. Η ιστολογική μελέτη έδειξε πως επρόκειτο για αλλοιώσεις σκληρυντικής αδένωσης.

Στη μελέτη μας υπήρχε μία ακτινωτή ουλή. Η μαστογραφία δεν έδειξε κάποια σαφή διαταραχή, ενώ ο US έλεγχος ανέδειξε μια υποηχοϊκή περιοχή με ασαφή όρια, συμβατή με κακοήθεια. Στην MRM τόσο τα μορφολογικά όσο και τα κινητικά χαρακτηριστικά της ακτινωτής ουλής ήταν κακοήθη. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ακτινωτή ουλή συχνά μοιάζει με καρκίνωμα στις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους [22] αλλά και στην MRI [21]. Η διάγνωση τίθεται πάντα ιστολογικά.



**Εικόνα 8.** Μία γυναίκα 42 ετών παρουσιάστηκε με ένα ψηλαφητό ογκίδιο στο άνω-έσω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού. Στη μαστογραφία **(Α)** δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα. **(Β)** Στον US έλεγχο απεικονίστηκε μία υποηχοϊκή μάζα με πολύ ασαφή και ανώμαλα όρια (βέλη). Στην MRM, σε δυναμική εικόνα **(Γ)** και **(Δ)** εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναγνωρίστηκε μία βλάβη με ανώμαλα, ασαφή όρια και ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλος). **(Ε)** Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου III (έκπλυση), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη κατατάχθηκε στην κατηγορία V. Η ιστολογική μελέτη έθεσε τη διάγνωση ακτινωτής ουλής.

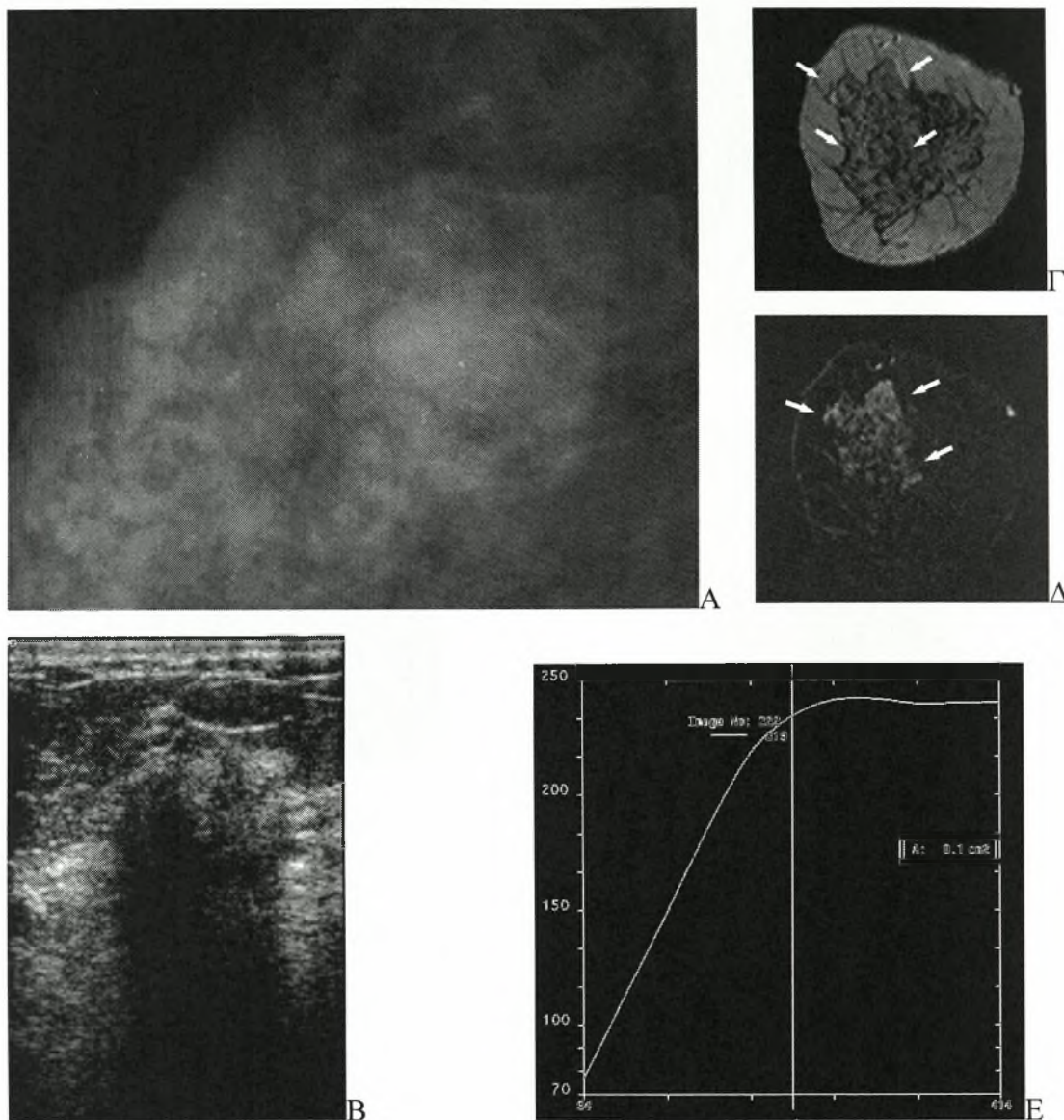
Οι χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις συχνά μιμούνται κακοήθεια απεικονιστικά. Στη μαστογραφία απεικονίζονται μάζες ασαφώς περιγεγραμμένες, ή περιοχή ασύμμετρης σκιερότητας [292], όπως στην περίπτωση που υπάρχει στη μελέτη μας. Στον US έλεγχο αναγνωρίζονται υποηχοϊκές μάζες με κατά τόπους ακουστική σκιά [293], όπως και στη δική μας περίπτωση. Στην MRI οι χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις συνήθως εμπλουτίζονται έντονα με έκπλυση του σκιαγραφικού μέσου στην καθυστερημένη φάση [21]. Στη δική μας περίπτωση η βλάβη εμφάνιζε έντονο ανομοιογενή εμπλουτισμό και καμπύλη τύπου III, και ταξινομήθηκε στην κατηγορία V.



**Εικόνα 9.** Μία γυναίκα 59 ετών με ιστορικό μαστίπιδας προ εξαμήνου παρουσιάστηκε με μία ψηλαφητή σκληρία στο κάτω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού, χωρίς κλινικά σημεία φλεγμονής. Στη μαστογραφία **(Α)** αναγνωρίστηκε ασύμμετρη σκιερότητα στο κάτω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού (βέλη). **(Β)** Στον US έλεγχο απεικονίστηκε μία υποηχοϊκή μάζα με ασαφή και ανώμαλα όρια και ανομοιογενή εσωτερική ηχοδομή (βέλη). Στην MRM, σε δυναμική εικόνα **(Γ)** και **(Δ)** εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναγνωρίστηκε μία βλάβη με ανώμαλα, σχετικά ασαφή όρια και ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλη). **(Ε)** Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου III (έκπλυση), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη κατατάχθηκε στην κατηγορία V. Η ιστολογική μελέτη έδειξε χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις.

Η Malur [294] αναφέρει πως η MRI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανάδειξη του διηθητικού πορογενούς καρκινώματος (IDC) από την μαστογραφία και την US, αν και η MRI δεν είναι καλύτερη όταν οι δύο συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό. Τα αποτελέσματα της δική μας μελέτης έδειξαν πως η MRM είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος στην ανάδειξη των βλαβών του μαστού από τη μαστογραφία και την US, τόσο κατά την χρήση τους ξεχωριστά όσο και μετά από τη συνδυασμένη χρήση τους. Ωστόσο, τη μεγαλύτερη ευαισθησία εμφάνισε ο συνδυασμός της MRM με τη μαστογραφία. Με τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σύμφωνη και η μελέτη της Berg [295], στην οποία αναφέρεται πως η MRI και η US είναι πιο ευαίσθητες από τη μαστογραφία στην ανάδειξη του

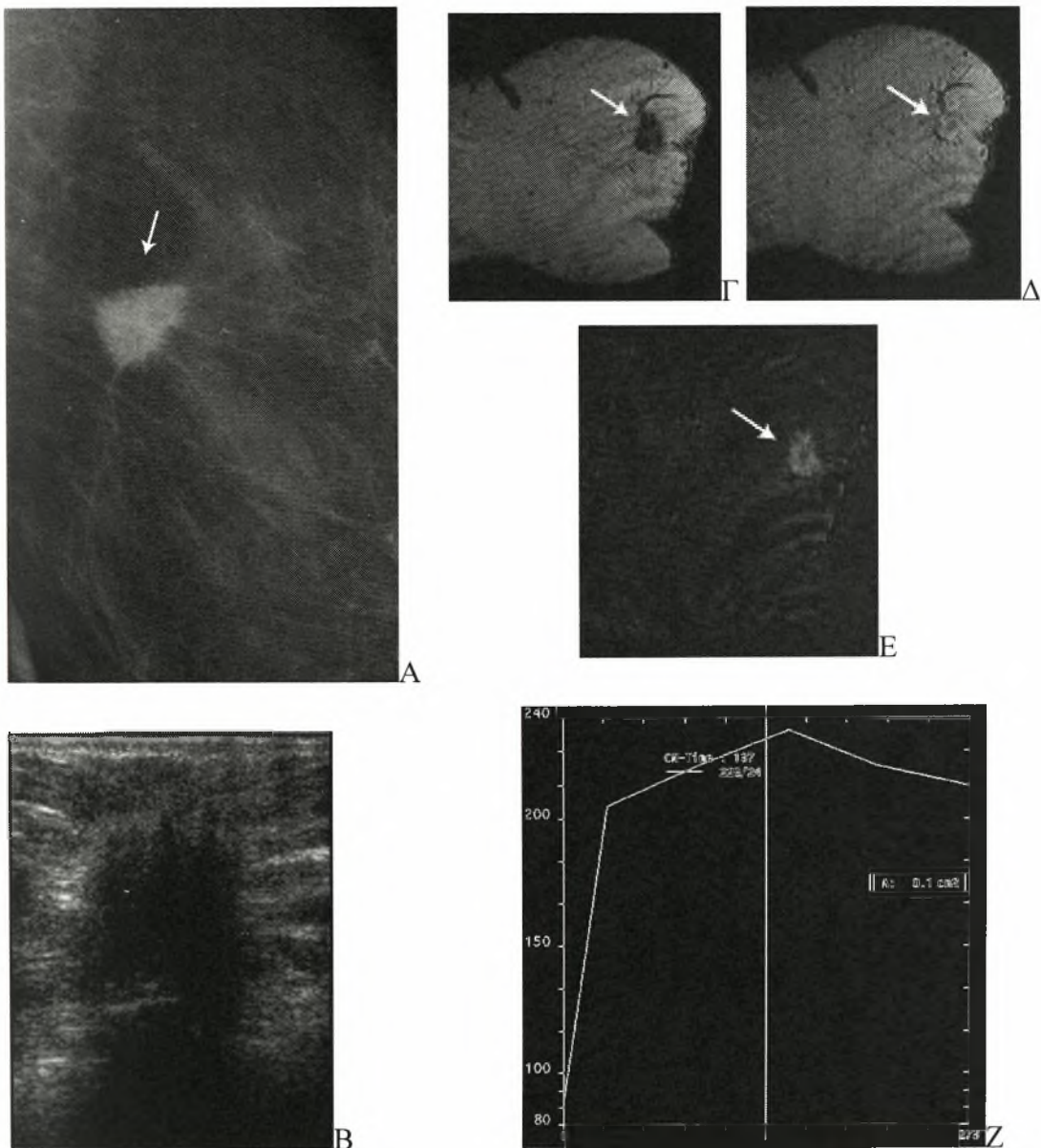
καρκίνου του μαστού, αλλά τα καλύτερα αποτελέσματα λαμβάνονται μετά από συνδυασμό της κλινικής εξέτασης, της μαστογραφίας και της MRI.



**Εικόνα 10.** Μία γυναίκα 51 ετών παρουσιάστηκε με μία ψηλαφητή σκληρία στο άνω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού και έκκριμα από τη θηλή. Στη μαστογραφία (Α) αναγνωρίστηκε ασύμμετρη σκιερότητα στο άνω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού με παρουσία πολλαπλών διάσπαρτων πλειόμορφων μικροαποτιτανώσεων. (Β) Στην US εξέταση παρατηρήθηκε διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του μαστικού αδένα, με παρουσία διάσπαρτων ασαφώς αφοριζόμενων υποηχοϊκών περιοχών με ακουστική σκιά. Η βιοψία της βλάβης έδειξε πως επρόκειτο για DCIS. Έγινε MRM για την εκτίμηση της έκτασης της βλάβης. Σε δυναμική εικόνα (Γ) και (Δ) εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναγνωρίστηκε μία εκτεταμένη περιοχή με ανώμαλα και ασαφή όρια και ανομοιογενή εμπλουτισμό (βέλη). (Ε) Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου II (πλατώ), ενώ ο εμπλουτισμός στην αρχική φάση ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη κατατάχθηκε στην κατηγορία V. Η γυναίκα υποβλήθηκε σε μαστεκτομή. Στην ιστολογική μελέτη μετά τη μαστεκτομή αναγνωρίστηκε πολύ εκτεταμένο DCIS αλλά και μία μικρή εστία διηθητικού πορογενούς καρκινώματος.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως η MRI είναι πιο ακριβής από τη μαστογραφία και την US στην εκτίμηση του μεγέθους των διηθητικών καρκινικών

όγκων [260]. Στη μελέτη μας, τα ποσοστά ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού με την MRM και την US παρέμειναν σταθερά, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου, ενώ το ποσοστό ανίχνευσης με την μαστογραφία μειωνόταν όσο μειωνόταν και το μέγεθος του όγκου, καθώς η διάγνωση βασιζόταν μόνο σε μορφολογικά κριτήρια. Με την MRM οι μικροί όγκοι αναδεικνύονταν το ίδιο καλά με τους μεγάλους όγκους, επειδή η διάγνωση βασιζόταν στο συνδυασμό των μορφολογικών χαρακτηριστικών και των ευρημάτων της δυναμικής μελέτης [296].



**Εικόνα 11.** Μία γυναίκα 81 ετών παρουσιάστηκε με ένα ψηλαφητό όγκο στο άνω-έξω τεταρτημόριο του αριστερού μαστού και εισολκή του δέρματος. Στη μαστογραφία (A) αναγνωρίστηκε μια μάζα υψηλής πυκνότητας με ακτινωτά όρια. (B) Στον US έλεγχο απεικονίστηκε μια έντονα υποηχοϊκή μάζα με ασαφή και ανώμαλα όρια και οπίσθια ακουστική σκιά. Στην MRM σε δυναμική εικόνα (Δ) και (E) εικόνα αφαίρεσης στο 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναγνωρίστηκε μία μάζα με ανώμαλο σχήμα και ακτινωτές προσεκβολές με δακτυλιοειδή εμπλοπισμό (βέλος). (Z) Η καμπύλη της βλάβης ήταν τύπου II (πλατώ), ενώ ο εμπλοπισμός στην αρχική φάση ήταν έντονος (>100%). Η βλάβη ταξινομήθηκε στην κατηγορία V. (Γ) Εικόνα T1 προσανατολισμού πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού. Η ιστολογική μελέτη έδειξε πως επρόκειτο για διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

Στη μελέτη μας υπήρχαν δύο γυναίκες με πολυεστιακή κακοήθη νόσο και πέντε γυναίκες με πολυκεντρική κακοήθη νόσο. Πολυεστιακές και πολυκεντρικές βλάβες παρατηρούνται στο 9-75% των ασθενών με καρκίνο του μαστού [280]. Οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να αναδείξουν μόνο το 0-46% αυτών των εστιών [266]. Η MRI είναι πιο ευαίσθητη στην ανάδειξη πολυεστιακής και πολυκεντρικής νόσου με ανάδειξη επιπρόσθετων καρκινικών εστιών στο 37% των ασθενών με καρκίνο του μαστού [258]. Η αναφερόμενη επίπτωση του σύγχρονου αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού είναι 3-6% [185]. Τα αναφερόμενα ποσοστά καρκίνου του μαστού που αναδεικνύει η MRI στον ετερόπλευρο μαστό, και δεν αναγνωρίζονται με τη μαστογραφία ή την κλινική εξέταση κυμαίνονται μεταξύ 5,7% και 24% [194, 297].

Υποστηρίχθηκε πως η αδυναμία της MRI να διευκρινίσει με αξιοπιστία όλες τις κακοήθεις βλάβες του μαστού, σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος για την κάθε εξέταση, υπερείχαν έναντι των πιθανών πλεονεκτημάτων της. Το Technology Evaluation Center (TEC), μετά από μία μελέτη μεγάλης κλίμακας, κατέληξε πως η MRI δεν ενδείκνυται για τη διάγνωση των αλλοιώσεων του μαστού στο γενικό πληθυσμό [298]. Η προσέγγιση αυτή δεν λαμβάνει υπόψη την κλινική εκτίμηση του ασθενή. Η βιοψία είναι η τελική εξέταση πριν τη χειρουργική επέμβαση και η MRI έχει συμβάλλει στην αποτελεσματική ανίχνευση και χαρακτηρισμό μεγάλου μέρους των ύποπτων αλλοιώσεων του μαστού. Συνεπώς, προέκυψε η ανάγκη για τη διενέργεια περισσότερων μελετών προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της MRI στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Με βάση τη δική μας μελέτη, η συνολική υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της MRI μπορεί να αποκλείσει την κακοήθεια σε περιπτώσεις ύποπτων αλλοιώσεων του μαστού και συνεπώς να περιορίσει την ανάγκη για τη διενέργεια ανώφελων βιοψιών του μαστού.



## **6. Συμπεράσματα**

Η συνδυασμένη χρήση της κλασσικής μαστογραφίας και της MRM φαίνεται να προσφέρει την καλύτερη μη-επεμβατική απεικονιστική προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό των κακοήθων αλλοιώσεων του μαστού. Η χρήση της μαστογραφίας ως κύρια απεικονιστική μέθοδος για τον προληπτικό έλεγχο είναι αδιαμφισβήτητη. Η παρουσία μιας ύποπτης για κακοήθεια βλάβης ή μιας βλάβης η οποία χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση μπορεί να συμπληρωθεί με μία εξέταση MRM. Η συμβολή της US στην εκτίμηση των ύποπτων αλλοιώσεων του μαστού είναι σημαντική αλλά μικρότερη από την αξία της MRM και μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε ένα ερευνητικό σχήμα που περιλαμβάνει πολλές απεικονιστικές μεθόδους για μια αρχική διαφορική διάγνωση ύποπτης βλάβης, στην εκτίμηση ψηλαφητών αλλοιώσεων του μαστού σε νέες γυναίκες, στην καθοδήγηση των βιοψιών του μαστού, ή στον ενδιάμεσο (ανά 6μηνο) έλεγχο του μαστού σε περιπτώσεις παρακολούθησης γυναικών υψηλού κινδύνου.

## 7. Περίληψη

**Χαρακτηρισμός των αλλοιώσεων του μαστού με πολυπαραγοντική μορφολογική και κινητική ανάλυση της Μαγνητικής Τομογραφίας με σκιαγραφικό εμπλουτισμό: σύγκριση με τη συμβατική μαστογραφία και την υψηλής ανάλυσης υπερηχοτομογραφία**

**Σκοπός:** Η εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας της μαγνητικής μαστογραφίας και η σύγκριση με τη συμβατική μαστογραφία και την υπερηχοτομογραφία στις περιπτώσεις γυναικών με ύποπτες αλλοιώσεις του μαστού.

**Υλικό και Μέθοδος:** Εκατό γυναίκες ηλικίας 34-83 ετών με 111 εστιακές βλάβες του μαστού εξετάστηκαν με μαστογραφία, υπερηχοτομογραφία και δυναμική μαγνητική μαστογραφία. Οι βλάβες σε κάθε διαγνωστική μέθοδο ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το λεξικό BI-RADS του American College of Radiology. Ιστολογική μελέτη ήταν διαθέσιμη για όλες τις βλάβες μετά από βιοψία ή χειρουργική εξαίρεση αυτών.

**Αποτελέσματα:** Η παθολογοανατομική εξέταση επιβεβαίωσε 73 κακοήθεις βλάβες και 38 καλοήθεις βλάβες. Η συμβατική μαστογραφία εκτίμησε πως 84/111 βλάβες ήταν κακοήθεις με 63 αληθώς θετικές, η υπερηχοτομογραφία εκτίμησε πως 92/111 βλάβες ήταν κακοήθεις με 63 αληθώς θετικές και η μαγνητική μαστογραφία εκτίμησε τις 83/111 βλάβες ως κακοήθεις με 70 αληθώς θετικές βλάβες. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής μαστογραφίας στη διάγνωση του καρκίνου ήταν 95,9 % και 34,2%, της συμβατικής μαστογραφίας 81,8% και 38,2% και της υπερηχοτομογραφίας 86,3% και 76,3%. Η αρνητική προγνωστική αξία για την μαγνητική μαστογραφία ήταν 81,2%, για την υπερηχοτομογραφία 73,4% και για την μαστογραφία 48,2% για τις κακοήθειες.

**Συμπέρασμα:** Η μαγνητική μαστογραφία έχει την υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία συγκριτικά με τη μαστογραφία και την υπερηχοτομογραφία στις περιπτώσεις αλλοιώσεων του μαστού ύποπτων για κακοήθεια. Ο συνδυασμός κριτηρίων μορφολογικών και σκιαγραφικού εμπλουτισμού μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ικανότητα της μαγνητικής μαστογραφίας στον χαρακτηρισμό των αλλοιώσεων του μαστού.

## 8. Summary

### **Characterization of breast lesions with CE-MR multimodal morphological and kinetic analysis: comparison with conventional mammography and high-resolution ultrasound**

**Objective:** Evaluation of the diagnostic value of magnetic resonance mammography and comparison with conventional mammography and ultrasonography in cases of women with suspicious breast lesions.

**Subjects and Methods:** A hundred women (age range 34-83 years) with 111 focal breast lesions were examined with mammography, ultrasonography and dynamic magnetic resonance mammography. The lesions were classified according to the BI-RADS lexicon of the American College of Radiology for each diagnostic method. Histological reports were available after biopsy or surgical excision of the lesions.

**Results:** Pathological examination confirmed that 73 lesions were malignant and 38 benign. Conventional mammography estimated a total of 84/111 lesions as malignant with 63 true positive lesions, ultrasonography estimated a total of 92/111 lesions as malignant with 63 true positive lesions and magnetic resonance mammography estimated a total of 83/111 lesions as malignant with 70 true positive lesions. Sensitivity and specificity of magnetic resonance mammography in the diagnosis of malignancy was 95.9 % and 34.2%, of conventional mammography 81.8% and 38.2% and of ultrasonography 86.3% and 76.3%. Negative predictive value for magnetic resonance mammography was 81.2%, for ultrasonography 73.4% and for mammography 48.2% for malignancies.

**Conclusion:** Magnetic resonance mammography has the highest negative predictive value compared with mammography and ultrasound in cases of suspicious breast lesions. The combination of morphologic and enhancement criteria can improve the diagnostic capability of MRM in breast lesion characterization.

## 9. Ανακοινώσεις - Δημοσίευση

Με υλικό από την παρούσα διατριβή παρουσιάστηκαν μία ανακοίνωση σε ελληνικό συνέδριο, τρεις ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια και μία δημοσίευση σε ξενόγλωσσο περιοδικό.

### Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια

1. Ελεύθερη ανακοίνωση στο *13<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό συνέδριο*, στις 6-9 Νοεμβρίου 2003 στη Θεσσαλονίκη: «*Η συμβολή της μαγνητικής μαστογραφίας στην προεγχειρητική εκτίμηση των ύποπτων αλλοιώσεων στο μαστό*»

### Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

1. Ελεύθερη ανακοίνωση στο *20<sup>ο</sup> συνέδριο της European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB)* στις 18-21 Σεπτεμβρίου 2003 στο Ρότερνταμ, Ολλανδία: “*Phyllodes tumor of the breast*”
2. Αναρτημένη ανακοίνωση στο *2<sup>ο</sup> Κυπροελλαδικό συνέδριο*, στις 29-30 Απριλίου 2006 στη Λευκωσία, Κύπρος: «*Σύγκριση της μαγνητικής μαστογραφίας με την κλασική μαστογραφία και την υπερηχοτομογραφία στην εκτίμηση εστιακών αλλοιώσεων του μαστού*»
3. Ελεύθερη ανακοίνωση στο *23<sup>ο</sup> συνέδριο της European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB)* στις 21-23 Σεπτεμβρίου 2006 στη Βαρσοβία, Πολωνία: “*Diagnostic value of magnetic resonance mammography in the evaluation of suspicious breast lesions and comparison with conventional mammography and ultrasonography*”

### Δημοσίευση σε ξενόγλωσσο περιοδικό

1. Vassiou K, Kanavou T, Vlychou M, Poultzidi A, Athanasiou E, Arvanitis DL, Fezoulidis IV. *Characterization of breast lesions with CE-MR multimodal morphological and kinetic analysis: comparison with conventional mammography and high-resolution ultrasound*. Eur J Radiol, 2008 Feb 21

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Howard BA, Gusterson BA: Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5(2): 119-37.
2. Moore: *The developing human; Clinically oriented embryology*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988.
3. Williams: *Gray's Anatomy*, 38th ed. New York. : Churchill Livingstone, 1995.
4. DeGroot LJ: *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.
5. Sternlicht MD: Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res* 2006; 8(1): 201.
6. Larsen PR: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003.
7. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, et al.: The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58(2): 163-70.
8. Kopans DB: *Breast Imaging*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
9. Rosen: *Rosen's breast pathology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
10. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, et al.: Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10(4): 325-35.
11. Hughes LE: Classification of benign breast disorders. The ANDI classification based on physiological processes within the normal breast. *Br Med Bull* 1991; 47(2): 251-7.
12. Sandison AT: An autopsy study of the adult human breast: with special reference to proliferative epithelial changes of importance in the pathology of the breast. *Natl Cancer Inst Monogr* 1962; 4: 1-145.
13. Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 275-85.
14. Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 146-51.
15. Goehring C, Morabia A: Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev* 1997; 19(2): 310-27.

16. Guray M, Sahin AA: Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006; 11(5): 435-49.
17. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ: Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987; 2(8571): 1316-9.
18. Pasqualini JR, Cortes-Prieto J, Chetrite G, Talbi M, Ruiz A: Concentrations of estrone, estradiol and their sulfates, and evaluation of sulfatase and aromatase activities in patients with breast fibroadenoma. *Int J Cancer* 1997; 70(6): 639-43.
19. Friedenreich C, Bryant H, Alexander F, Hugh J, Danyluk J, Page D: Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000; 29(4): 637-44.
20. Gunhan-Bilgen I, Memis A, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y: Sclerosing adenosis: mammographic and ultrasonographic findings with clinical and histopathological correlation. *Eur J Radiol* 2002; 44(3): 232-8.
21. Iglesias A, Arias M, Santiago P, Rodriguez M, Manas J, Saborido C: Benign breast lesions that simulate malignancy: magnetic resonance imaging with radiologic-pathologic correlation. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007; 36(2): 66-82.
22. Pojchamarnwiputh S, Muttarak M, Na-Chiangmai W, Chaiwun B: Benign breast lesions mimicking carcinoma at mammography. *Singapore Med J* 2007; 48(10): 958-68.
23. Koerner FC: Epithelial proliferations of ductal type. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21(1): 10-7.
24. Page DL, Rogers LW: Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10): 1095-7.
25. Pinder SE, Ellis IO: The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--current definitions and classification. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5): 254-7.
26. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR: The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5): 258-62.
27. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Jr., Simpson JF: Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9352): 125-9.
28. Kennedy M, Masterson AV, Kerin M, Flanagan F: Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *J Clin Pathol* 2003; 56(10): 721-4.

29. Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, Hill P, Balasubramaniam G, Henderson M: Fourteen-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars: is excision necessary? *Cancer* 2003; 97(2): 345-51.
30. Jacobs TW, Schnitt SJ, Tan X, Brown LF: Radial scars of the breast and breast carcinomas have similar alterations in expression of factors involved in vascular stroma formation. *Hum Pathol* 2002; 33(1): 29-38.
31. Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, Mokbel K: Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3: 1.
32. Mulligan AM, O'Malley FP: Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol* 2007; 14(2): 108-19.
33. Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ: Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 2001; 115(5): 736-42.
34. Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, Craciun I, Libson E, Mally B: Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1): 214-8.
35. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A: Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25(6): 1547-59.
36. Skaane P, Engedal K: Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(1): 109-14.
37. El-Wakeel H, Umpleby HC: Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast* 2003; 12(5): 302-7.
38. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF: Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 2003; 13(1): 88-93.
39. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM: Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003; 12(1): 27-37.
40. Jorge Blanco A, Vargas Serrano B, Rodriguez Romero R, Martinez Cendejas E: Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 1999; 9(2): 356-60.
41. Mokbel K, Price RK, Mostafa A, Wells CA, Carpenter R: Phyllodes tumour of the breast: a retrospective analysis of 30 cases. *Breast* 1999; 8(5): 278-81.
42. Son EJ, Oh KK, Kim EK: Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J* 2006; 47(1): 34-42.

43. Sumkin JH, Perrone AM, Harris KM, Nath ME, Amortegui AJ, Weinstein BJ: Lactating adenoma: US features and literature review. *Radiology* 1998; 206(1): 271-4.
44. Arrigoni MG, Dockerty MB, Judd ES: The identification and treatment of mammary hamartoma. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133(4): 577-82.
45. Gatti G, Mazzarol G, Simsek S, Viale G: Breast hamartoma: a case report. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(2): 145-7.
46. Tse GM, Law BK, Ma TK, et al.: Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 951-4.
47. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
48. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-92.
49. Vlachonikolis IG, Aletra TJ, Georgoulas V: Incidence of breast cancer on Crete, 1994-1995. *Eur J Cancer* 2002; 38(4): 574-7.
50. Tsakraklides V, Apostolikas N, Gourgoulis K, Agnantis N: Breast cancer status in Greece: 35-years experience. *Breast J* 2002; 8(5): 323-4.
51. Cariati M, Purushotham AD: Stem cells and breast cancer. *Histopathology* 2008; 52(1): 99-107.
52. Farnie G, Clarke RB: Breast stem cells and cancer. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2006; 5: 141-53.
53. Farnie G, Clarke RB: Mammary stem cells and breast cancer--role of Notch signalling. *Stem Cell Rev* 2007; 3(2): 169-75.
54. Gonzalez-Sarmiento R, Perez-Losada J: Breast cancer, a stem cell disease. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008; 3(1): 55-65.
55. Lynch MD, Cariati M, Purushotham AD: Breast cancer, stem cells and prospects for therapy. *Breast Cancer Res* 2006; 8(3): 211.
56. Petersen OW, Celis JE: [Pathogenesis of breast cancer]. *Ugeskr Laeger* 2007; 169(36): 2968-72.
57. Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A, Hsieh CC, Laggiou P: Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer* 2008; 122(3): 481-5.
58. Adami HO, Signorello LB, Trichopoulos D: Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 1998; 8(4): 255-62.



59. Singletary SE: Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237(4): 474-82.
60. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G: Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol* 2002; 10(4): 183-92.
61. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr.: Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988; 6(3): 245-54.
62. Martin LJ, Boyd NF: Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): 201.
63. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al.: Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 2007; 9(6): 217.
64. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al.: Relationship between Menopausal Hormone Therapy and Risk of Ductal, Lobular, and Ductal-Lobular Breast Carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(1): 43-50.
65. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA: Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71(5): 800-9.
66. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al.: Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *Jama* 2007; 297(23): 2587-95.
67. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al.: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117-30.
68. Kataki A, Gomatos I, Pararas N, et al.: Identification of germline BRCA1 and BRCA2 genetic alterations in Greek breast cancer moderate-risk and low-risk individuals--correlation with clinicopathological data. *Clin Genet* 2005; 67(4): 322-9.
69. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, et al.: Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002; 39(4): 225-42.
70. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr.: Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158(2): 220-35.
71. Boice JD, Jr., Monson RR: Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59(3): 823-32.

72. Morin Doody M, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE: Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 2000; 25(16): 2052-63.
73. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al.: Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3361-6.
74. Boice JD, Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT: Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(12): 781-5.
75. Haffty BG: Radiation therapy and the risk of contralateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4): 920-1.
76. Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H: Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(5): 868-72.
77. Cianfrocca M, Goldstein LJ: Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(6): 606-16.
78. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW: An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(3): 309-30.
79. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al.: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-7.
80. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L: Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2090-100.
81. Bloom HJ, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11(3): 359-77.
82. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S: Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1239-51.

- 83.** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-717.
- 84.** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-67.
- 85.** Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al.: The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984; 312(5994): 513-6.
- 86.** Lin A, Rugo HS: The role of trastuzumab in early stage breast cancer: current data and treatment recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8(1): 47-60.
- 87.** Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M: Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *Bmj* 2000; 320(7233): 474-8.
- 88.** van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP: Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol* 2004; 57(7): 675-81.
- 89.** Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY: Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res* 2004; 64(9): 2941-55.
- 90.** Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kasajima T: Angiogenesis and blood vessel invasion as prognostic indicators for node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(3): 203-15.
- 91.** Meunier-Carpentier S, Dales JP, Djemli A, et al.: Comparison of the prognosis indication of VEGFR-1 and VEGFR-2 and Tie2 receptor expression in breast carcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26(4): 977-84.
- 92.** Harbeck N, Kates RE, Look MP, et al.: Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16): 4617-22.
- 93.** van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al.: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871): 530-6.
- 94.** Rebner M, Raju U: Noninvasive breast cancer. *Radiology* 1994; 190(3): 623-31.
- 95.** Leonard GD, Swain SM: Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(12): 906-20.

96. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al.: Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(20): 1546-54.
97. Jaffer S, Bleiweiss JJ: Histologic classification of ductal carcinoma in situ. *Microsc Res Tech* 2002; 59(2): 92-101.
98. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80(9): 1798-802.
99. Tsikitis VL, Chung MA: Biology of ductal carcinoma in situ classification based on biologic potential. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(3): 305-10.
100. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW: Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 170(2): 411-5.
101. Ikeda DM, Andersson I: Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989; 172(3): 661-6.
102. Ranieri E, D'Andrea MR, D'Alessio A, et al.: Ultrasound in the detection of breast cancer associated with isolated clustered microcalcifications, mammographically identified. *Anticancer Res* 1997; 17(4A): 2831-5.
103. Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG: US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics* 2002; 22(2): 269-80; discussion 280-1.
104. Bazzocchi M, Zuiani C, Panizza P, et al.: Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(6): 1723-32.
105. Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, et al.: Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(1): 9-14.
106. Kuhl CK: MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10(1): 46-58.
107. Nakahara H, Namba K, Fukami A, et al.: Three-dimensional MR imaging of mammographically detected suspicious microcalcifications. *Breast Cancer* 2001; 8(2): 116-24.
108. Trecate G, Tess JD, Vergnaghi D, et al.: Breast microcalcifications studied with 3D contrast-enhanced high-field magnetic resonance imaging: more accuracy in the diagnosis of breast cancer. *Tumori* 2002; 88(3): 224-33.
109. Uematsu T, Yuen S, Kasami M, Uchida Y: Dynamic contrast-enhanced MR imaging in screening detected microcalcification lesions of the breast: is there any value? *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103(3): 269-81.

- 110.** Kuhl C: The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007; 244(2): 356-78.
- 111.** Harris EE, Solin LJ: The Diagnosis and Treatment of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J* 2000; 6(2): 78-95.
- 112.** Olivotto I, Levine M: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update). *Cmaj* 2001; 165(7): 912-3.
- 113.** Tang P, Hajdu SI, Lyman GH: Ductal carcinoma in situ: a review of recent advances. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(1): 63-7.
- 114.** Cornil V: Les tumeurs du sein. Paris, France: Librairie Germs Bailliers, 1908.
- 115.** Foote FW, FW S: Lobular carcinoma in situ. A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-496.
- 116.** Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW: Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22(12): 1232-9.
- 117.** Reis-Filho JS, Pinder SE: Non-operative breast pathology: lobular neoplasia. *J Clin Pathol* 2007; 60(12): 1321-7.
- 118.** Henry-Tillman RS, Klimberg VS: In situ breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1(3): 199-209.
- 119.** Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA: Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(4): 949-54.
- 120.** Hanby AM, Hughes TA: In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology* 2008; 52(1): 58-66.
- 121.** Stalsberg H, Thomas DB: Age distribution of histologic types of breast carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 54(1): 1-7.
- 122.** Moinfar F: Essentials of diagnostic breast pathology. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2007.
- 123.** Kalogeraki A, Tamiolakis D, Kozoni V, et al.: Nuclear grading in invasive ductal breast carcinomas. *Cancer Detect Prev* 2000; 24(3): 224-7.
- 124.** Newstead GM, Baute PB, Toth HK: Invasive lobular and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology* 1992; 184(3): 623-7.

- 125.** Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3): R149-56.
- 126.** Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE: Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama* 2003; 289(11): 1421-4.
- 127.** Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW: Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982; 91(2): 234-40.
- 128.** Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, et al.: Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* 1992; 185(3): 705-8.
- 129.** Uchiyama N, Miyakawa K, Moriyama N, Kumazaki T: Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast. *Radiat Med* 2001; 19(1): 19-25.
- 130.** Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C: 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 Res Treat* 2008; 107(1): 1-14.
- 131.** Tabar L: The impact of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Falun Conference, Falun, Sweden, March 1996, 1996.
- 132.** Shin HJ, Kim HH, Kim SM, et al.: Pure and mixed tubular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic differential features. *Korean J Radiol* 2007; 8(2): 103-10.
- 133.** Jaffe E: World Health Organization classification of tumours: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
- 134.** Leibman AJ, Lewis M, Kruse B: Tubular carcinoma of the breast: mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160(2): 263-5.
- 135.** Sheppard DG, Whitman GJ, Huynh PT, Sahin AA, Fornage BD, Stelling CB: Tubular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic features. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(1): 253-7.
- 136.** Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, et al.: Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007; 9(2): R24.
- 137.** Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V: Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977; 40(4): 1365-85.

- 138.** Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D: Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology* 1989; 170(1 Pt 1): 79-82.
- 139.** Wilson TE, Helvie MA, Oberman HA, Joynt LK: Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(2): 285-9.
- 140.** Lam WW, Chu WC, Tse GM, Ma TK: Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(4): 1069-74.
- 141.** Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E: A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2007.
- 142.** Lam WW, Tang AP, Tse G, Chu WC: Radiology-Pathology conference: papillary carcinoma of the breast. *Clin Imaging* 2005; 29(6): 396-400.
- 143.** Ibarra JA: Papillary lesions of the breast. *Breast J* 2006; 12(3): 237-51.
- 144.** Stines J, Tristant H: The normal breast and its variations in mammography. *Eur J Radiol* 2005; 54(1): 26-36.
- 145.** Wolfe J: A study of breast parenchyma by mammography in the normal woman and those with benign and malignant disease of the breast. *Radiology* 1967; 89: 201.
- 146.** ACR: Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 4th edition. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
- 147.** Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R: BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol* 2007; 61(2): 192-4.
- 148.** Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E: Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 2005; 15(5): 1027-36.
- 149.** D'Orsi CJ, Newell MS: BI-RADS decoded: detailed guidance on potentially confusing issues. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 751-63, v.
- 150.** Sickles EA: The spectrum of breast asymmetries: imaging features, work-up, management. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 765-71, v.
- 151.** Shtern F: Digital mammography and related technologies: a perspective from the National Cancer Institute. *Radiology* 1992; 183(3): 629-30.
- 152.** Cole E, Pisano ED, Brown M, et al.: Diagnostic accuracy of Fischer Senoscan Digital Mammography versus screen-film mammography in a diagnostic mammography population. *Acad Radiol* 2004; 11(8): 879-86.

- 153.** Skaane P, Young K, Skjennald A: Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study. *Radiology* 2003; 229(3): 877-84.
- 154.** Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al.: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1773-83.
- 155.** Pisano ED, Zuley M, Baum JK, Marques HS: Issues to consider in converting to digital mammography. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 813-30, vi.
- 156.** Ackerman LV, Watt AC, Shetty P, et al.: Breast lesions examined by digital angiography. Work in progress. *Radiology* 1985; 155(1): 65-8.
- 157.** Watt AC, Ackerman LV, Windham JP, et al.: Breast lesions: differential diagnosis using digital subtraction angiography. *Radiology* 1986; 159(1): 39-42.
- 158.** Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, et al.: Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology* 2003; 228(3): 842-50.
- 159.** Dromain C, Balleyguier C, Muller S, et al.: Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(5): W528-37.
- 160.** Rafferty EA: Digital mammography: novel applications. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 831-43, vii.
- 161.** Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ: Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology* 2003; 229(1): 261-8.
- 162.** Stavros TA: *Breast Ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- 163.** Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA: Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196(1): 123-34.
- 164.** Yang W, Dempsey PJ: Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 845-61, vii.
- 165.** Giuseppetti GM, Baldassarre S, Marconi E: Color Doppler sonography. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: S254-8.
- 166.** Bude RO, Rubin JM: Power Doppler sonography. *Radiology* 1996; 200(1): 21-3.
- 167.** Kook SH, Park HW, Lee YR, Lee YU, Pae WK, Park YL: Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 1999; 27(5): 231-7.



- 168.** Baz E, Madjar H, Reuss C, Vetter M, Hackeloer B, Holz K: The role of enhanced Doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(5): 377-82.
- 169.** Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO: Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11(4): 675-89.
- 170.** Stuhmann M, Aronius R, Schietzel M: Tumor vascularity of breast lesions: potentials and limits of contrast-enhanced Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(6): 1585-9.
- 171.** Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al.: Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239(2): 341-50.
- 172.** Hiltawsky KM, Kruger M, Starke C, Heuser L, Ermert H, Jensen A: Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(11): 1461-9.
- 173.** Krouskop TA, Younes PS, Srinivasan S, Wheeler T, Ophir J: Differences in the compressive stress-strain response of infiltrating ductal carcinomas with and without lobular features--implications for mammography and elastography. *Ultrason Imaging* 2003; 25(3): 162-70.
- 174.** Heywang SH, Bassermann R, Fenzl G, et al.: MRI of the breast--histopathologic correlation. *Eur J Radiol* 1987; 7(3): 175-82.
- 175.** Kaiser W: MRI of the female breast. First clinical results. *Arch Int Physiol Biochim* 1985; 93(5): 67-76.
- 176.** Lamarque JL, Rodiere MJ, Prat X, et al.: Breast pathology in MRI. First results. *Eur J Radiol* 1986; 6(1): 42-7.
- 177.** El Yousef SJ, Alfidi RJ, Duchesneau RH, et al.: Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7(2): 215-8.
- 178.** McSweeney MB, Small WC, Cerny V, Sewell W, Powell RW, Goldstein JH: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast disease: use of transverse relaxation times. *Radiology* 1984; 153(3): 741-4.
- 179.** Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA: Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology* 1982; 143(1): 195-205.

- 180.** Revel D, Brasch RC, Paaanen H, et al.: Gd-DTPA contrast enhancement and tissue differentiation in MR imaging of experimental breast carcinoma. *Radiology* 1986; 158(2): 319-23.
- 181.** Davis PL, McCarty KS, Jr.: Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur Radiol* 1997; 7 Suppl 5: 289-98.
- 182.** Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al.: MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(2): 199-204.
- 183.** Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C: Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24(2): 94-108.
- 184.** Morris EA: Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(3): 443-66.
- 185.** Orel SG, Schnall MD: MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220(1): 13-30.
- 186.** Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, et al.: MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187(2): 493-501.
- 187.** Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al.: MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994; 193(3): 777-81.
- 188.** Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, et al.: Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; 211(1): 101-10.
- 189.** Rausch DR, Hendrick RE: How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. *Radiographics* 2006; 26(5): 1469-84.
- 190.** Schorn C, Fischer U, Doler W, Funke M, Grabbe E: Compression device to reduce motion artifacts at contrast-enhanced MR imaging in the breast. *Radiology* 1998; 206(1): 279-82.
- 191.** Kuhl CK LC, Mielcarek P, Gieseke J, Schild HH: Breast compression interferes with lesion enhancement in contrast-enhanced breast MRI (abstr). *Radiology* 1997; 205: 538.
- 192.** Warren R: *Breast MRI in Practice*. London: Martin Dunitz Ltd, 2002.

- 193.** Fischer U, Kopka L, Grabbe E: Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213(3): 881-8.
- 194.** Liberman L, Morris EA, Kim CM, et al.: MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2): 333-41.
- 195.** Bitar R, Leung G, Perng R, et al.: MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26(2): 513-37.
- 196.** Yen YF, Han KF, Daniel BL, et al.: Dynamic breast MRI with spiral trajectories: 3D versus 2D. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11(4): 351-9.
- 197.** Forrai G, Polgar C, Zana K, et al.: The role of STIR MRI sequence in the evaluation of the breast following conservative surgery and radiotherapy. *Neoplasma* 2001; 48(1): 7-11.
- 198.** Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, et al.: Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* 2007; 14(9): 1077-83.
- 199.** Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L: Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J* 2005; 11(4): 236-41.
- 200.** Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L: Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology* 2003; 228(1): 63-9.
- 201.** Hulka CA, Edmister WB, Smith BL, et al.: Dynamic echo-planar imaging of the breast: experience in diagnosing breast carcinoma and correlation with tumor angiogenesis. *Radiology* 1997; 205(3): 837-42.
- 202.** Niitsu M, Tohno E, Itai Y: Fat suppression strategies in enhanced MR imaging of the breast: comparison of SPIR and water excitation sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18(3): 310-4.
- 203.** Delfaut EM, Beltran J, Johnson G, Rousseau J, Marchandise X, Cotten A: Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radiographics* 1999; 19(2): 373-82.

- 204.** Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al.: Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; 191(3): 625-31.
- 205.** Rankin SC: MRI of the breast. *Br J Radiol* 2000; 73(872): 806-18.
- 206.** Degani H, Chetrit-Dadiani M, Bogin L, Furman-Haran E: Magnetic resonance imaging of tumor vasculature. *Thromb Haemost* 2003; 89(1): 25-33.
- 207.** Nitz WR, Reimer P: Contrast mechanisms in MR imaging. *Eur Radiol* 1999; 9(6): 1032-46.
- 208.** Schneider BP, Miller KD: Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(8): 1782-90.
- 209.** Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, et al.: Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(3): 260-6.
- 210.** Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, et al.: Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997; 203(1): 137-44.
- 211.** Heywang-Kobrunner SH, Haustein J, Pohl C, et al.: Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994; 191(3): 639-46.
- 212.** Marklund M, Christensen R, Torp-Pedersen S, Thomsen C, Nolsoe CP: Signal intensity of normal breast tissue at MR mammography on midfield: Applying a random coefficient model evaluating the effect of doubling the contrast dose. *Eur J Radiol* 2007.
- 213.** Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al.: Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology* 1997; 202(3): 833-41.
- 214.** Nunes LW, Schnall MD, Orel SG: Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 2001; 219(2): 484-94.
- 215.** Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K: Positive and negative predictive values of BI-RADS-MRI descriptors for focal breast masses. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5(1): 7-15.
- 216.** Kuhl CK: Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244(3): 672-91.

- 217.** O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, et al.: European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. European Breast Cancer Working Group. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(1): 110-2.
- 218.** Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al.: Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *Jama* 2004; 292(22): 2735-42.
- 219.** Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T: The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192(2): 172-8.
- 220.** Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, et al.: MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 273-82.
- 221.** Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al.: MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1295-303.
- 222.** Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, et al.: Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience. *Radiology* 2000; 214(1): 67-72.
- 223.** Morris EA: Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 863-80, vii.
- 224.** Vandermeer FQ, Bluemke DA: Breast MRI: state of the art. *Cancer Invest* 2007; 25(6): 384-92.
- 225.** Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM: MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(6): 1577-84.
- 226.** Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001(30): 96-102.
- 227.** Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al.: Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78(1): 51-8.

- 228.** Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, et al.: Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83(1): 67-76.
- 229.** Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW: Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91(1): 1-10.
- 230.** Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R: Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2): 145-52.
- 231.** Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM: Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(5): 1193-9.
- 232.** Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al.: Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(5): 1275-82.
- 233.** Gorczyca DP, Gorczyca SM, Gorczyca KL: The diagnosis of silicone breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(7 Suppl 1): 49S-61S.
- 234.** Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, et al.: The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 2004; 100(10): 2079-83.
- 235.** Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, et al.: A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102(1): 91-5.
- 236.** Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al.: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5): 427-37.
- 237.** Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al.: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8469-76.
- 238.** Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al.: Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007; 244(2): 381-8.
- 239.** Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al.: Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 2007; 242(3): 698-715.

- 240.** Saslow D, Boetes C, Burke W, et al.: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2): 75-89.
- 241.** Demartini W, Lehman C, Partridge S: Breast MRI for cancer detection and characterization a review of evidence-based clinical applications. *Acad Radiol* 2008; 15(4): 408-16.
- 242.** Kuhl CK, Jost P, Morakkabati N, Zivanovic O, Schild HH, Gieseke J: Contrast-enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience. *Radiology* 2006; 239(3): 666-76.
- 243.** Theysohn JM, Maderwald S, Kraff O, Moenninghoff C, Ladd ME, Ladd SC: Subjective acceptance of 7 Tesla MRI for human imaging. *Magma* 2007.
- 244.** Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al.: Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16(2): 172-8.
- 245.** Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M: Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(2): 319-24.
- 246.** Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al.: ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 2005; 4(1): 35-42.
- 247.** Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW: Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 2006; 24(7): 843-7.
- 248.** Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, et al.: Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 2004; 6(6): 831-7.
- 249.** Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, et al.: Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: preliminary study. *Radiology* 2006; 239(3): 686-92.
- 250.** Tse GM, Cheung HS, Pang LM, et al.: Characterization of lesions of the breast with proton MR spectroscopy: comparison of carcinomas, benign lesions, and phyllodes tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(5): 1267-72.
- 251.** Tozaki M: Proton MR spectroscopy of the breast. *Breast Cancer* 2008.
- 252.** Schnall MD: Application of magnetic resonance imaging to early detection of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001; 3(1): 17-21.

- 253.** Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225(1): 165-75.
- 254.** Osako T, Iwase T, Takahashi K, et al.: Diagnostic mammography and ultrasonography for palpable and nonpalpable breast cancer in women aged 30 to 39 years. *Breast Cancer* 2007; 14(3): 255-9.
- 255.** Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al.: 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353(9168): 1903-8.
- 256.** Patel MR, Whitman GJ: Negative mammograms in symptomatic patients with breast cancer. *Acad Radiol* 1998; 5(1): 26-33.
- 257.** Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, et al.: The visibility of cancer on earlier mammograms in a population-based screening programme. *Eur J Cancer* 1999; 35(7): 1118-22.
- 258.** Boetes C, Mus RD, Holland R, et al.: Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197(3): 743-7.
- 259.** Weinreb JC, Newstead G: MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196(3): 593-610.
- 260.** Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekoek-Doll P, Dunser M: Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21(4): 325-36.
- 261.** Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK: Whole-breast US imaging: four-year follow-up. *Radiology* 1985; 157(2): 505-7.
- 262.** Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E: Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 2002; 12(5): 1087-92.
- 263.** Julian TB: MRI: a role in clinical trials. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(6): 837-41.
- 264.** Leconte I, Feger C, Galant C, et al.: Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(6): 1675-9.



- 265.** Pain JA, Ebbs SR, Hern RP, Lowe S, Bradbeer JW: Assessment of breast cancer size: a comparison of methods. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(1): 44-8.
- 266.** Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al.: Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(5): 501-7.
- 267.** Sardanelli F, Iozzelli A, Fausto A, Carriero A, Kirchin MA: Gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging breast vascular maps: association between invasive cancer and ipsilateral increased vascularity. *Radiology* 2005; 235(3): 791-7.
- 268.** Kuhl CK, Bieling H, Gieseke J, et al.: Breast neoplasms: T2\* susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging. *Radiology* 1997; 202(1): 87-95.
- 269.** Heywang SH, Fenzl G, Beck R, et al.: [Use of Gd-DTPA in the nuclear magnetic resonance study of the breast]. *Rofo* 1986; 145(5): 565-71.
- 270.** Kaiser WA, Zeitler E: MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989; 170(3 Pt 1): 681-6.
- 271.** Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R, Vieweg I, Grabbe E: [Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast]. *Rofo* 1993; 158(4): 287-92.
- 272.** Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, et al.: Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997; 205(1): 209-13.
- 273.** Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al.: Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(3): 421-30.
- 274.** Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A: Peripheral enhancement and spatial contrast uptake heterogeneity of primary breast tumours: quantitative assessment with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(1): 35-46.
- 275.** Hall FM: Follow-up of probably benign breast lesions. *Radiology* 2000; 217(1): 303-5.
- 276.** Varas X, Leborgne JH, Leborgne F, Mezzera J, Jaumandreu S, Leborgne F: Revisiting the mammographic follow-up of BI-RADS category 3 lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(3): 691-5.

277. Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, et al.: Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. *Radiology* 2001; 219(2): 475-83.
278. Leung JW, Sickles EA: The probably benign assessment. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5): 773-89, vi.
279. Gokalp G, Topal U: MR imaging in probably benign lesions (BI-RADS category 3) of the breast. *Eur J Radiol* 2006; 57(3): 436-44.
280. Ikeda DM, Baker DR, Daniel BL: Magnetic resonance imaging of breast cancer: clinical indications and breast MRI reporting system. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(6): 975-83.
281. Rissanen T, Tikkakoski T, Autio AL, Apaja-Sarkkinen M: Ultrasonography of invasive lobular breast carcinoma. *Acta Radiol* 1998; 39(3): 285-91.
282. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, et al.: MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(2): 399-406.
283. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al.: MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(1): 179-83.
284. Okafuji T, Yabuuchi H, Sakai S, et al.: MR imaging features of pure mucinous carcinoma of the breast. *Eur J Radiol* 2006; 60(3): 405-13.
285. Tominaga J, Hama H, Kimura N, Takahashi S: MR imaging of medullary carcinoma of the breast. *Eur J Radiol* 2008.
286. Kitagawa K, Sakuma H, Ishida N, Hirano T, Ishihara A, Takeda K: Contrast-enhanced high-resolution MRI of invasive breast cancer: correlation with histopathologic subtypes. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1805-9.
287. Farria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, Sinha S, Bassett LW: Benign phyllodes tumor of the breast: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(1): 187-9.
288. Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, et al.: Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185(5): 1317-21.
289. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, et al.: Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(2): 409-15.
290. Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA, White LN: Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 1997; 204(1): 123-9.

- 291.** Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW: MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? *Radiology* 1998; 207(3): 675-81.
- 292.** Sabate JM, Clotet M, Gomez A, De Las Heras P, Torrubia S, Salinas T: Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *Radiographics* 2005; 25(2): 411-24.
- 293.** Mesurolle B, Ariche-Cohen M, Mignon F, Guinebretiere JM, Tardivon A, Goumot PA: Small focal areas of acoustic shadowing in the breast. *J Clin Ultrasound* 2002; 30(2): 88-97.
- 294.** Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A: Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res* 2001; 3(1): 55-60.
- 295.** Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al.: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233(3): 830-49.
- 296.** Hata T, Takahashi H, Watanabe K, et al.: Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004; 198(2): 190-7.
- 297.** Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB: Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2002; 8(3): 145-8.
- 298.** Flamm CR, Ziegler KM, Aronson N: Technology Evaluation Center assessment synopsis: use of magnetic resonance imaging to avoid a biopsy in women with suspicious primary breast lesions. *J Am Coll Radiol* 2005; 2(6): 485-7.