



Συσχέτιση των υπερηχογραφικών ευρημάτων με σκιαγραφικό μέσο με παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες στον καρκίνο του μαστού: Συστηματική ανασκόπηση

Βράκα Ειρήνη¹, Γαλάνης Πέτρος²

1. Ακτινοδιαγνώστρια, Εργαστήριο Ακτινολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
2. Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στις γυναίκες και η διαγνωστική προσέγγιση της νόσου έχει σκοπό την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την πρόγνωσή της, προκειμένου να οριστεί το βέλτιστο θεραπευτικό πρωτόκολλο, πλήρως εξειδικευμένο στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου, μεγιστοποιώντας την αποτελεσματικότητα και ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σκοπός: Η διερεύνηση της συσχέτισης των υπερηχογραφικών ευρημάτων με σκιαγραφικό μέσο με παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες στον καρκίνο του μαστού.

Υλικό και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus από την έναρξη λειτουργίας των βάσεων έως τις 15/12/2019, χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις-κλειδιά: contrast-enhanced ultrasound, breast cancer, prognostic factors.

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκαν 13 μελέτες σύμφωνα με τις οποίες υπάρχει ένδειξη για τη σχέση μεταξύ των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών, μετά τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου, (π.χ. βαθμός σκιαγραφικής ενίσχυσης του όγκου, ασαφопоίηση των ορίων του όγκου, εσωτερική ομοιογένεια ή ανομοιογένεια της σκιαγραφικής ενίσχυσης, σκιαγραφική ενίσχυση του λεμφαδένα φρουρού κ.ά.) και των παθολογοανατομικών προγνωστικών παραγόντων στον καρκίνο του μαστού που είναι το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός κακοήθειας, η αδρή νέκρωση, η διήθηση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, οι υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, ο υποδοχέας HER2, καθώς και οι πρωτεΐνες Ki-67 και p53.

Συμπεράσματα: Η χρήση υπερηχογραφήματος με σκιαγραφικό μέσο έχει τα εχέγγυα, ώστε να αποτελέσει μία χρήσιμη, μη επεμβατική και φθηνή διαγνωστική προσέγγιση, μεταξύ των καθιερωμένων διαγνωστικών τεχνικών στις ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Λέξεις Κλειδιά: Υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό μέσο, καρκίνος του μαστού, προγνωστικοί παράγοντες.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Πέτρος Γαλάνης, pegalan@nurs.uoa.gr

Correlation between contrast-enhanced ultrasound findings and pathological prognostic factors in breast cancer: A systematic review

Vraka Irene¹, Galanis Petros²

1. Radiologist, Department of Radiology, Aretaieion Hospital, Department of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
2. Assistant Professor, Nursing Department, Laboratory of Clinical Epidemiology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequent cancer among women and diagnostic imaging aims to reliably define the prognosis for each patient, in order to determinate the best therapeutic protocol, specified to the tumor characteristics, maximizing its effectiveness and minimizing its side effects.

Aim: To investigate the correlation between contrast-enhanced ultrasound findings and pathological prognostic factors in breast cancer.

Material and method: A systematic literature review was conducted on PubMed and Scopus from the onset of

databases due to 15 December 2019 using the following key-words: contrast-enhanced ultrasound, breast cancer, prognostic factors.

Results: We found 13 studies that support the relationship between contrast-enhanced ultrasound findings (e.g. lesion's enhancement degree, blurring lesion margins, internal lesion homogeneity or heterogeneity, sentinel lymph node enhancement etc.) and pathological prognostic factors in breast cancer, such as tumor size, grade of cancer, crude necrosis, progesterone and estrogen receptors, HER2 receptor, and Ki-67 and p53 proteins expression.

Keywords: Contrast-enhanced ultrasound, breast cancer, prognostic factors.

Corresponding Author: Petros Galanis, pegalan@nurs.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι παγκοσμίως ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος, μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα και ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες.¹ Ωστόσο, οι διακυμάνσεις της θνησιμότητας στις διάφορες χώρες είναι μικρότερες από τις διακυμάνσεις στην επίπτωση της νόσου, εξαιτίας της ευνοϊκότερης επιβίωσης των γυναικών των ανεπτυγμένων χωρών, παρά το γεγονός ότι στις χώρες αυτές η επίπτωση της νόσου είναι σημαντικά μεγαλύτερη.² Στην ερμηνεία του φαινομένου κομβικό ρόλο παίζει η πρόωμη διάγνωση και η έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης χημειοθεραπευτικής αγωγής, εξειδικευμένης ως προς τα ιδιαίτερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου.

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκαν σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της παθολογοανατομικής ταξινόμησης του καρκίνου του μαστού. Ειδικότερα, με την χρήση της ανοσοϊστοχημείας, προέκυψαν νέοι δείκτες, οι οποίοι αντικατοπτρίζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου, όπως η επιθετικότητα και η ανταπόκριση σε

διάφορους τύπους θεραπειών.³⁻⁹ Οι συγκεκριμένοι δείκτες αποτελούν τους παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες του εκάστοτε όγκου και καθορίζουν την χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής. Οι πλέον καθιερωμένοι προγνωστικοί παράγοντες είναι οι υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, οι οποίοι προδικάζουν την ανταπόκριση του όγκου στην ορμονοθεραπεία, ο υποδοχέας του ανθρωπίνου επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα HER2, καθώς και η έκφραση των πυρηνικών πρωτεϊνών Ki-67 και p53. Με την ένταξη των τελευταίων στη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής, η αντινεοπλασματική αγωγή προσαρμόζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου, αυξάνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητά της και ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες ενέργειές της.

Από την άλλη πλευρά, η εφαρμογή του σκιαγραφικού μέσου στην υπερηχογραφική απεικόνιση έχει αυξήσει σημαντικά τις πληροφορίες, οι οποίες λαμβάνονται από την

εξέταση, καθώς καθίσταται πλέον δυνατή η ανάδειξη της τριχοειδικής κυκλοφορίας και κατ' επέκταση η χαρτογράφηση της αγγειογένεσης στο εσωτερικό των απεικονιζόμενων αλλοιώσεων.¹⁰⁻¹⁵

Ειδικότερα, τα μελετώμενα ποιοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά μετά από την σκιαγραφική ενίσχυση του όγκου περιλαμβάνουν τον βαθμό της σκιαγραφικής ενίσχυσης, την ασαφοποίηση των ορίων του όγκου, την ομοιογένεια ή μη της σκιαγραφικής ενίσχυσης και άλλα, ενώ συχνά αξιολογείται και ο τρόπος σκιαγραφικής ενίσχυσης του λεμφαδένα φρουρού.¹²⁻¹⁴ Τα αντίστοιχα ποσοτικά χαρακτηριστικά προκύπτουν από την καμπύλη χρόνου-έντασης σήματος (time-intensity curve, TIC) και περιλαμβάνουν την μέγιστη ένταση σήματος (peak intensity, PEAK), τον χρόνο άφιξης του σκιαγραφικού μέσου στην αλλοίωση (arrival time, AT) τον χρόνο που απαιτήθηκε για τη μέγιστη σκιαγράφιση (time to peak, TTP) κ.ά.¹²⁻¹⁴ Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό μέσο έχει χρησιμοποιηθεί ήδη στην προεγχειρητική διαφορική διάγνωση των καλοηθών από τις κακοήθεις αλλοιώσεις.

Με την εξέλιξη της θεραπευτικής στρατηγικής κατά του καρκίνου του μαστού, η πρωιμότερη γνώση του βαθμού επιθετικότητας του όγκου, αλλά και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της κακοήθους

συμπεριφοράς του, καθιστούν εφικτή την έγκαιρη εφαρμογή του ιδανικού και άκρως εξατομικευμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την εκάστοτε ασθενή, από τη στιγμή ακόμη της πρωτοδιάγνωσης, πριν ακόμη εκείνη οδηγηθεί στην αίθουσα του χειρουργείου και σίγουρα πολύ νωρίτερα από την εξαγωγή των τελικών ιστολογικών αποτελεσμάτων. Είναι προφανές πως, παράλληλα με τον χρόνο που μπορεί να κερδηθεί, η ασθενής επωφελείται από την αποφυγή της πρόσθετης ταλαιπωρίας μίας πιθανής προεγχειρητικής βιοψίας ή λήψης προεγχειρητικής χημειοθεραπευτικής αγωγής, λιγότερο εξειδικευμένης ως προς τους ιδιαίτερους χαρακτήρες της δικής της κακοήθειας.

Μια πιθανή σχέση των ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών των υπερηχογραφημάτων με σκιαγραφικό μέσο, με τους παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες, θα καθιστούσε την εφαρμογή του σκιαγραφικού μέσου στην υπερηχογραφική απεικόνιση ένα σημαντικό, μη επεμβατικό, προεγχειρητικό διαγνωστικό εργαλείο στην επιλογή του κατάλληλου εξατομικευμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου.

ΣΚΟΠΟΣ

Η διερεύνηση της συσχέτισης των υπερηχογραφικών ευρημάτων με σκιαγραφικό μέσο με παθολογοανατομικούς

προγνωστικούς παράγοντες στον καρκίνο του μαστού, μέσω της διεξαγωγής συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA¹⁶ στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus από την έναρξη λειτουργίας των βάσεων έως τις 15/12/2019, χρησιμοποιώντας τον εξής αλγόριθμο: “contrast-enhanced ultrasound” AND “breast cancer” AND “prognostic factors”. Η αναζήτηση αφορούσε σε οποιοδήποτε σημείο του άρθρου και τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής:

- Η αγγλική γλώσσα δημοσίευσης.
- Οποιαδήποτε χρονική στιγμή δημοσίευσης έως τις 15/12/2019.
- Ο μελετώμενος πληθυσμός να περιλαμβάνει γυναίκες >18 ετών με καρκίνο του μαστού.
- Οποιοδήποτε είδος μελέτης. Εξαιρέθηκαν οι δημοσιεύσεις που αφορούν σε ανασκοπήσεις, μελέτες περιπτώσεων και κατευθυντήριες οδηγίες.
- Μελέτες που να συμπεριλάμβαναν συσχέτιση των υπερηχογραφικών ευρημάτων με σκιαγραφικό μέσο με παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες.

Το διάγραμμα ροής της ανασκόπησης παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 1 και από 384

αρχικές εγγραφές προέκυψαν 9 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση. Αρχικά ανευρέθηκαν 7 μελέτες στο PubMed και 383 στο Scopus. Μετά τον έλεγχο των διπλοεγγραφών προέκυψαν 378 μελέτες από τις οποίες οι 305 απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση του τίτλου και την περίληψη, εξαιτίας μη συνάφειας με το ερευνητικό ερώτημα. Στη συνέχεια απορρίφθηκαν επιπλέον 64 μελέτες, καθώς δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, δεν αναζητούσαν συσχετίσεις ή δεν είχαν ως έκβαση παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι 9 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση. Μόνο μια μελέτη ήταν προοπτική, ενώ οι υπόλοιπες 8 μελέτες ήταν αναδρομικές. Επτά μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα, μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο και μια μελέτη στην Ελλάδα. Επτά μελέτες βρήκαν συσχέτιση με ποιοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά και έξι μελέτες βρήκαν συσχέτιση με ποσοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά.

Οι Wang et al.,¹⁷ μελέτησαν 187 αλλοιώσεις, εκ των οποίων οι 101 ήταν κακοήθεις, όπως διαπιστώθηκε μετά από την ιστολογική τους ταυτοποίηση. Η μέση ηλικία των γυναικών με καρκίνο του μαστού ήταν τα 53 έτη. Μετά την

έγχυση του σκιαγραφικού μέσου των υπερήχων, 72 από τις αλλοιώσεις (71%) παρουσίασαν ακανόνιστο σχήμα, 73 (72%) είχαν ασαφή όρια και 79 (78%) είχαν διατιτραίνοντα αγγεία. Σε 84 περιπτώσεις (83%) καταγράφηκε ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση, συμπεριλαμβανομένων των 24 αλλοιώσεων (24%) με εστιακά ελλείμματα σκιαγραφικής ενίσχυσης, ενώ η μέση διάμετρος των αλλοιώσεων αυξήθηκε, μετά την εφαρμογή του σκιαγραφικού μέσου, από 24mm ($\pm 10,5$) σε 26,8mm ($\pm 10,4$) ($p < 0,05$). Επιπλέον, οι διηθητικοί καρκίνοι μη ειδικού τύπου είχαν χαμηλή μέση τιμή μέγιστης σκιαγραφικής ενίσχυσης και το 87% αυτών εμφάνισε ετερογενή σκιαγραφική ενίσχυση, ενώ σε αυτόν τον ιστολογικό τύπο ανήκε το 88% των περιπτώσεων με εστιακά ελλείμματα σκιαγραφικής ενίσχυσης, καθώς και οι περισσότεροι όγκοι μεγάλης διαμέτρου. Ωστόσο, τα 17 *in situ* πορογενή καρκινώματα της μελέτης παρουσίασαν τα πιο τυπικά χαρακτηριστικά κακοήθειας, με το 82% αυτών να έχει ακανόνιστο σχήμα και ασαφή όρια και το 94% ετερογενή σκιαγραφική ενίσχυση. Διατιτραίνοντα αγγεία παρατηρήθηκαν στο 88% των περιπτώσεων, ενώ εν αντιθέσει με τα διηθητικά καρκινώματα μη ειδικού τύπου, μόλις σε ένα *in situ* πορογενές καρκίνωμα βρέθηκε έλλειμμα σκιαγραφικής ενίσχυσης. Τέλος, το μέγεθος των *in situ* πορογενών

καρκινωμάτων αυξήθηκε εμφανώς μετά την έγχυση του σκιαγραφικού μέσου ($p = 0,007$). Κατά τη μελέτη των ποσοτικών υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών των δύο ανωτέρω ιστολογικών τύπων, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του χρόνου άφιξης του σκιαγραφικού μέσου στις δύο αυτές κατηγορίες. Εντούτοις, οι τιμές του χρόνου που απαιτήθηκε για τη μέγιστη σκιαγράφιση ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερες στα *in situ* πορογενή καρκινώματα ($p = 0,025$). Στατιστικά σημαντική ήταν και η διαφορά της μέσης μέγιστης τιμής μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,017$), με τις αντίστοιχες τιμές των *in situ* πορογενών καρκινωμάτων να υπερέχουν έναντι εκείνων των καρκινωμάτων μη ειδικού τύπου. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των υπερήχων, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, ποικίλουν στους διάφορους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του μαστού.

Η μελέτη των Wan et al.,¹⁸ περιελάμβανε 74 κακοήθεις αλλοιώσεις μαστού, σε αντίστοιχο αριθμό γυναικών, μέσης ηλικίας 55 ετών και βρήκε ότι η ετερογενής και κεντρομόλος σκιαγραφική ενίσχυση των αλλοιώσεων, καθώς και η παρουσία διατιτραίνοντων αγγείων και περιοχών σκιαγραφικής ενίσχυσης εντός του όγκου είναι συχνότερη σε όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας, ενώ η ετερογενής ενίσχυση και η παρουσία

ελλείμματος σκιαγραφικής ενίσχυσης είναι συχνότερες στους μεγαλύτερους σε μέγεθος όγκους. Το έλλειμμα σκιαγράφησης ήταν η παράμετρος με τη μεγαλύτερη ακρίβεια ως προς τον υψηλό βαθμό κακοηθείας της αλλοίωσης (grade III) ($p=0,012$), την απουσία υποδοχέων οιστρογόνων ($p=0,003$), την έκφραση του υποδοχέα HER2 ($p=0,008$) και την μέγιστη διάμετρο του όγκου ($\geq 2\text{cm}$) ($p=0,012$). Το εύρημα αυτό αποδόθηκε στο γεγονός ότι η ταχεία ανάπτυξη του όγκου δεν καλύπτεται από τη δημιουργία των νεόπλαστων αγγείων από τον όγκο και την υπάρχουσα αιματική ροή, με αποτέλεσμα τη νέκρωση τμήματος του όγκου. Με τον τρόπο αυτόν, η νέκρωση εντός του όγκου υποδηλώνει δυσμενέστερη πρόγνωση, όπως ακριβώς και οι προγνωστικοί παράγοντες με τους οποίους συσχετίστηκε. Επιπρόσθετα, η παρουσία διατιτραινόντων αγγείων σχετίστηκε με την ανίχνευση διήθησης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες ($p=0,008$), ενώ η αυξημένη σκιαγραφική ενίσχυση της αλλοίωσης, συγκριτικά με τον περιβάλλοντα ιστό σχετίστηκε με την έκφραση της πρωτεΐνης p53 ($p=0,029$). Επιπλέον, οι όγκοι με θετική έκφραση της πρωτεΐνης Ki-67 είχαν συχνότερα υψηλότερο PEAK, μεγαλύτερο όγκο του σκιαγραφικού-αίματος που διήλθε από την περιοχή του ενδιαφέροντος (Regional Blood Volume, RBV), καθώς και ταχύτερη έκπλυση του σκιαγραφικού μέσου, εύρημα που αντικατοπτρίζει την αυξημένη

αγγειογένεση και συνεπώς αγγειοβρίθεια στους όγκους υψηλού βαθμού κακοηθείας. Η κλίση ανόδου της καμπύλης TIC ήταν το καλύτερο διαχωριστικό κριτήριο για την έκφραση της πρωτεΐνης Ki-67 και κατ' επέκταση για την ανάδειξη της πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας του όγκου ($p=0,001$).

Οι Szabó et al.,¹⁹ μελέτησαν 75 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού, σε γυναίκες μέσης ηλικίας 58 ετών και βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των χαμηλών τιμών TTP, με τον αυξημένο βαθμό κακοηθείας ($p=0,023$), την απουσία έκφρασης προγεστερονικών υποδοχέων από τον όγκο ($p=0,042$) και τη διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων ($p=0,025$). Η ταχεία πλήρωση των όγκων με σκιαγραφικό μέσο αντικατοπτρίζει την αυξημένη βατότητα των αγγείων του όγκου και κατ' επέκταση την αυξημένη διάχυση των σκιαγραφικών μέσων στο εσωτερικό του. Στην προσπάθεια ερμηνείας του φαινομένου από παθολογοανατομικής απόψεως, οι συγγραφείς θεώρησαν ότι όσο πιο επιθετικός είναι ο όγκος, τόσο πιο πολύ αυξάνεται η αγγειογενετική του δραστηριότητα, με σκοπό την ταχεία εξάπλωσή του. Η αυξημένη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός χαοτικού αγγειακού δικτύου, με σχηματισμό πολλαπλών αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αθρόα διήθηση

του όγκου από αίμα και κατ' επέκταση η ταχεία δίοδος του σκιαγραφικού μέσου διαμέσου του παθολογικού μικροαγγειακού δικτύου του όγκου. Παράλληλα, η κλίση καθόδου της καμπύλης στα 21sec βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους όγκους, οι οποίοι ήταν αρνητικοί ως προς την έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων ($p=0,042$), αλλά και των υποδοχέων προγεστερόνης ($p=0,034$). Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν και μεταξύ των χαμηλών τιμών του PEAK ($p=0,031$) και του RBV ($p=0,02$) σε όγκους με συνοδό διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Οι Cao et al.,²⁰ μελέτησαν 45 ασθενείς με καρκίνο του μαστού μη ειδικού τύπου, μέσης ηλικίας 50,3 ετών και βρήκαν ότι οι όγκοι εμφάνισαν μικρότερους χρόνους αύξησης της συγκέντρωσης του σκιαγραφικού μέσου ($p=0,004$) και TTP ($p<0,001$), καθώς και υψηλότερα PEAK και κλίσεις στην καμπύλη πρόσληψης, εν συγκρίσει με τον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό ($p<0,001$). Κατά τη σύγκριση με το εσωτερικό του όγκου, η περιφέρειά του είχε μικρότερο TTP ($p=0,007$) και υψηλότερα PEAK και κλίσεις στην καμπύλη πρόσληψης ($p=0,003$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κεντρομόλου πορείας σκιαγράφησης και της αρνητικής έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων ($p=0,0196$), καθώς επίσης και μεταξύ της παρουσίας διατιτραινόντων αγγείων με το

μέγεθος του όγκου $>20\text{mm}$ ($p=0,0203$) και τον υψηλό βαθμό κακοηθείας αυτού ($p=0,0468$). Παράλληλα, η ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση ήταν πιο συχνή σε όγκους διαμέτρου $>20\text{mm}$ ($p=0,0385$), ενώ ελλείμματα σκιαγραφικής ενίσχυσης απεικονίστηκαν συχνότερα σε όγκους αρνητικούς ως προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς ($p=0,0098$), θετικούς ως προς τον υποδοχέα HER2 ($p=0,0106$) και την έκφραση της πρωτεΐνης Ki-67 ($p=0,0207$), με διάμετρο $>20\text{mm}$ ($p=0,0035$). Συμπερασματικά, η σκιαγράφιση του όγκου δεν εξαρτάται μόνο από την αγγειογένεση στο εσωτερικό του, αλλά και από την πολλαπλασιαστική του ικανότητα.

Οι Zhao et al.,²¹ μελέτησαν 104 κακοήθεις αλλοιώσεις σε αντίστοιχο πληθυσμό γυναικών, μέσης ηλικίας 57,3 ετών και βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κεντρομόλου πρόσληψης του σκιαγραφικού μέσου και της αύξησης της διαμέτρου της αλλοίωσης μετά τη σκιαγραφική ενίσχυση, με την παρουσία υποδοχέων οιστρογόνων ($p=0,028$). Επιπλέον, η απουσία διατιτραινόντων αγγείων σχετίστηκε με απουσία του VEGF ($p=0,022$) και των υποδοχέων οιστρογόνων ($p=0,022$), και η κεντρομόλος πορεία του σκιαγραφικού μέσου σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την απουσία του VEGF ($p=0,033$), ενώ οι υπερηχογενείς αλλοιώσεις διαμέτρου $>20\text{mm}$ εμφανίστηκαν συχνότερα

θετικές ως προς την έκφραση του υποδοχέα HER2 ($p=0,039$).

Οι Zhao et al.,²² μελέτησαν 143 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μέσης ηλικίας 49,4 ετών και βρήκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις ανάμεσα στα απεικονιστικά χαρακτηριστικά και τους διάφορους παθολογοανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες. Ειδικότερα, η ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση ήταν πιο συχνή σε όγκους θετικούς ως προς τον υποδοχέα HER2 ($p=0,014$), ενώ η κεντρομόλος σκιαγράφιση της αλλοίωσης απεικονίστηκε πιο συχνά σε όγκους, οι οποίοι δεν είχαν οιστρογονικούς υποδοχείς ($p=0,023$). Επιπρόσθετα, τα διατιτραίνοντα αγγεία παρατηρήθηκαν συχνότερα σε όγκους υψηλού βαθμού κακοηθείας, ενώ τα ελλείμματα σκιαγραφικής ενίσχυσης ήταν πιο συχνά σε όγκους χωρίς οιστρογονικούς υποδοχείς, αλλά θετικούς ως προς την έκφραση του υποδοχέα HER2 και της πρωτεΐνης Ki-67, σε όγκους υψηλού ή μέσου βαθμού κακοηθείας, καθώς και σε όγκους με διάμετρο $>2\text{cm}$.

Οι Wang et al.,²³ διερεύνησαν 167 περιπτώσεις γυναικών με καρκίνο του μαστού, μέσης ηλικίας 58,2 ετών και βρήκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ των διαφορετικών επιπέδων έκφρασης του υποδοχέα HER2 και κάποιων συγκεκριμένων ποιοτικών υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών. Ειδικότερα, όγκοι με υπερέκφραση του υποδοχέα HER2

εμφάνισαν συχνότερα ανομοιογενή πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου ($p=0,001$), διατιτραίνοντα αγγεία και ελλείμματα σκιαγράφησης ($p<0,001$), ενώ αύξησαν το μέγεθός τους μετά την πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου ($p<0,001$). Παράλληλα, στους όγκους στους οποίους παρατηρήθηκε υπερέκφραση του υποδοχέα HER2, το TTP ήταν πιο μικρό, ενώ η κλίση του ανιόντος σκέλους της καμπύλης TIC ήταν αυξημένη, συγκριτικά με τους όγκους με μικρότερα επίπεδα έκφρασης του ογκογονιδίου ($p<0,05$).

Οι Ji et al.,²⁴ μελέτησαν 102 γυναίκες, μέσης ηλικίας 59 ετών και βρήκαν ότι οι τιμές των ποσοτικών υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών TTP και μέσου χρόνου διέλευσης (mean transit time, MTT) των όγκων ήταν μικρότερες συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές του περιβάλλοντος ιστού ($p<0,001$), γεγονός που αποδόθηκε στην παρουσία νεόπλαστων αγγείων υψηλής εσωτερικής ροής, λόγω αρτηριοφλεβικών αναστομών στο εσωτερικό των όγκων, τα οποία συμβάλλουν στην ταχύτερη λήψη και έκπλυση του σκιαγραφικού μέσου. Επιπλέον, η τιμή του PEAK εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των όγκων με αρνητικούς και εκείνων με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, με τιμές 837,2% και 451,2% αντίστοιχα ($p=0,003$), καθώς και μεταξύ των όγκων με αρνητικούς (586,9%)

και εκείνων με θετικούς (438,4%) υποδοχείς προγεστερόνης ($p=0,019$)

Οι Vraka et al.,²⁵ μελέτησαν 34 κακοήθεις αλλοιώσεις σε 32 γυναίκες μέσης ηλικίας 60,6 ετών και βρήκαν ότι η ασαφοποίηση των ορίων της αλλοίωσης σχετίζεται με υψηλό βαθμό κακοηθείας του όγκου, καθώς και με την απουσία έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων από τον όγκο. Το συγκεκριμένο απεικονιστικό χαρακτηριστικό υποδηλώνει έναν ταχύ ρυθμό πολλαπλασιασμού του όγκου, καθώς είναι το αποτέλεσμα της έντονης αγγειογενετικής διαδικασίας στην περιφέρειά του. Με τον τρόπο αυτόν, μπορεί να προδικάσει τον υψηλό βαθμό κακοηθείας αυτού, αλλά και την απουσία έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων, η οποία συχνά απαντάται σε όγκους επιθετικούς και ανθεκτικούς στην προεγχειρητική ορμονοθεραπεία. Επιπρόσθετα, η σκιαγραφική ενίσχυση του ιστού που περιβάλλει άμεσα την αλλοίωση σχετίστηκε με τη θετική έκφραση της πρωτεΐνης Ki-67 και κατ' επέκταση με τον υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Το συγκεκριμένο εύρημα υποδηλώνει ότι οι παράγοντες αγγειογένεσης, οι οποίοι παράγονται από όγκους υψηλής πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας, επιδρούν στον άμεσα περιβάλλοντα ιστό, ενεργοποιώντας την τοπική αγγειογενετική δραστηριότητα, η οποία αναδεικνύεται απεικονιστικά με αυξημένη σκιαγραφική

ενίσχυση στην περιοχή. Τέλος, η ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση του φρουρού λεμφαδένα σχετίστηκε με την ιστολογική ταυτοποίηση διήθησής του από τη νόσο, εύρημα που αποδίδεται σε διαφορές στην μικροαγγειακή πυκνότητα στο εσωτερικό του διηθημένου λεμφαδένα, καθώς, αντίστοιχα με τους πρωτοπαθείς όγκους, παρατηρούνται περιοχές ταχέως πολλαπλασιασμού στο εσωτερικό τους, όπου το αγγειακό δίκτυο που τις υποστηρίζει εμφανίζει μια ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη νέκρωσή τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τις μελέτες που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση βρέθηκε ότι υπάρχει ένδειξη για την ύπαρξη σχέσεων μεταξύ των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών, μετά τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου και των καθιερωμένων παθολογοανατομικών προγνωστικών παραγόντων σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, 7 μελέτες^{17,18,20-23,25} βρήκαν συσχέτιση των παθολογοανατομικών προγνωστικών παραγόντων με ποιοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά και 6 μελέτες^{17-20,23,24} βρήκαν συσχέτιση των παθολογοανατομικών προγνωστικών παραγόντων με ποσοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά. Μετά-ανάλυση²⁶ 16 μελετών για τη διερεύνηση της διαγνωστικής ικανότητας του υπερηχογραφήματος μετά τη χρήση του

σκιαγραφικού μέσου σε ασθενείς με καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του καρκίνου του μαστού κατέληξε σε θετικά ευρήματα ως προς τη συγκεκριμένη διαγνωστική δοκιμασία. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος μετά τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου για τη διάγνωση κακοηθών παθήσεων του καρκίνου του μαστού ήταν 86% (95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 83-89%) και η ειδικότητα ήταν 79% (95% ΔΕ: 75-83%).

Σε μετά-ανάλυση²⁷ 9 μελετών βρέθηκε επίσης ότι είναι σημαντική η συνεισφορά του υπερηχογραφήματος μετά τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με κακοήθεις παθήσεις του καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης, η ευαισθησία ήταν 87% (95% ΔΕ: 81-92%), η ειδικότητα ήταν 84% (95% ΔΕ: 74-91%), ο θετικός λόγος πιθανοφανειών ήταν 5,5 (95% ΔΕ: 3,3-9,2) και ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών ήταν 0,15 (95% ΔΕ: 0,10-0,23). Ακόμη πιο σημαντική φάνηκε να είναι η συνεισφορά του υπερηχογραφήματος μετά τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου σε συνδυασμό με την ελαστογραφία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με κακοήθεις παθήσεις του καρκίνου του μαστού.²⁸ Στην περίπτωση αυτή, η διαγνωστική ικανότητα (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική

προγνωστική αξία) του υπερηχογραφήματος σε συνδυασμό με την ελαστογραφία είναι η μεγαλύτερη δυνατή.

Επισημαίνεται, εξάλλου, και η σημαντική συνεισφορά του υπερηχογραφήματος μετά τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου στην περίπτωση διαγνώσεων που αφορούν σε άλλα όργανα εκτός του μαστού, όπως είναι η χοληδόχος κύστη,²⁹ το ήπαρ³⁰ και το πάγκρεας³¹.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, υπήρχαν και ορισμένοι περιορισμοί, όπως ο περιορισμένος αριθμός μελετών, καθώς επίσης και ο σχετικά μικρός αριθμός κακοηθών νεοπλασιών που περιλαμβάνονται στις μελέτες, με τις παραμέτρους αυτές να αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για την εξαγωγή έγκυρων και αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Για τον λόγο αυτόν, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, οι οποίες θα βοηθήσουν στην καλύτερη τυποποίηση της συγκεκριμένης απεικονιστικής μεθόδου, με στόχο την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων, με σαφή επαναληψιμότητα, γεγονός που θα την καταστήσει εφαρμόσιμη σε ευρεία κλίμακα.

Συμπερασματικά, η χρήση του υπερηχογραφήματος με σκιαγραφικό μέσο στις ασθενείς με καρκίνο του μαστού μπορεί να αποτελέσει μία χρήσιμη, μη επεμβατική και φθηνή διαγνωστική μέθοδο, σε μια προσπάθεια να γίνει η θεραπεία του καρκίνου

περισσότερο στοχευμένη, γεγονός που θα καταστήσει τις αξιόπιστες προεγχειρητικές πληροφορίες πιο καθοριστικές, τόσο προεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά. Επιπλέον, η χρήση του υπερηχογραφήματος με σκιαγραφικό μέσο στις ασθενείς με καρκίνο του μαστού θα βοηθούσε ιδιαίτερα τόσο στον σχεδιασμό της επικείμενης χειρουργικής παρέμβασης, όσο και στην έγκαιρη εφαρμογή της κατάλληλα εξατομικευμένης προεγχειρητικής θεραπείας, με σημαντικό όφελος τόσο για τις ίδιες τις ασθενείς, όσο και για τις ιατρικές και φαρμακευτικές δαπάνες. Επομένως, η εκτενέστερη έρευνα σε αυτόν τον τομέα έχει σαφή ένδειξη και συγκεκριμένες κλινικές εφαρμογές, γεγονός που την καθιστά απόλυτα δικαιολογημένη και επιτακτική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

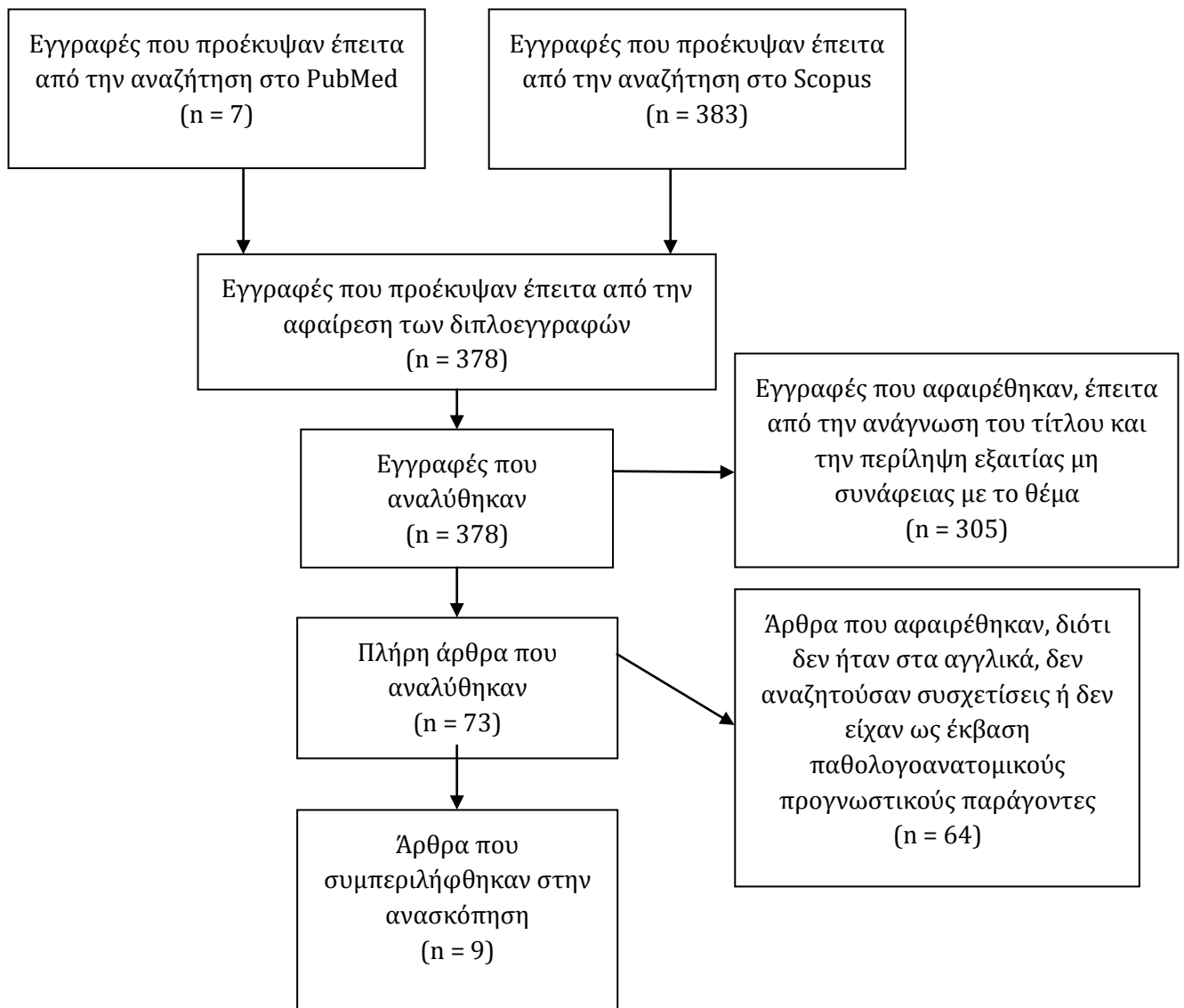
1. International Agency for Research on Cancer. Πρόσβαση 11/06/2019. Διαθέσιμο από: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. American Cancer Society. Πρόσβαση 11/06/2019. Διαθέσιμο από: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
3. Sapino A, Goia M, Recupero D, Marchiò C. Current challenges for HER2 testing in diagnostic pathology: state of the art and controversial issues. *Front Oncol* 2013; 3:129
4. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, Mcshane LM, Allison KH et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013
5. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(5):595-601
6. Zemmouri Y, DE Croze D, Salomon A, Rouzier R, Bonneau C. Molecular characterization of breast cancer in clinical practice. *Gynecol Obstet Fertil* 2016; 44(5):285-292
7. Polley M, Leung SCY, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JM et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol* 2015;28(6):778-786
8. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-1546.

9. Yamamoto M, Hosoda M, Nakano K, Jia S, Hatanaka KC, Takakuwa E et al. p53 accumulation is a strong predictor of recurrence in estrogen receptorpositive breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Cancer Sci* 2014;105(1):81-88
10. Dindyal S, Kyriakides C. Ultrasound microbubble contrast and current clinical applications. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2011;6(1): 27-41
11. Leen E, Moug SJ, Horgan P. Potential impact and utilization of ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 2004;14(8):S16-24
12. Feinstein SB, Coll B, Staub D, Adam D, Schinkel AFL, Cate FJ et al. Contrast enhanced ultrasound imaging. *J Nucl Cardiol* 2010;17(1):106-115
13. Cosgrove D. Future prospects for SonoVue and CPS. *Eur Radiol* 2004;14(8): S116-124
14. Correas JM, Bridal L, Lesavre A Méjean A, Claudon M, Hélénon O. Ultrasound contrast agents: Properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001;11(8): 1316-1328
15. Pitt WG, Hussein GA, Staples BJ. Expert opinion on ultrasound drug delivery-A general review. *Expert Opin Drug Deliv* 2004;1(1):37-56
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097
17. Wang X, Xu P, Wang Y, Grant EG. Contrast-enhanced ultrasonographic findings of different histopathologic types of breast cancer. *Acta Radiol* 2011;52(3):248-255.
18. Wan C, Du J, Fang H, Li F, Zhu JS, Liu Q. Enhancement patterns and parameters of breast cancers at contrast-enhanced US: correlation with prognostic factors. *Radiology* 2012;262(4):450-459.
19. Szabó BK, Saracco A, Tánzos E, Aspelin P, Leifland K, Wilczek B et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasound kinetics with prognostic factors in invasive breast cancer. *Eur Radiol* 2013;23(12):3228-3236.
20. Cao XL, Bao W, Zhu SG, Wang LH, Sun MH, Wang L et al. Contrast-enhanced ultrasound characteristics of breast cancer: correlation with prognostic factors. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(1):11-17.
21. Zhao LX, Liu H, Wei Q, Xu G, Wu J, Xu HX et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography Features of Breast Malignancies with Different Sizes: Correlation with Prognostic Factors. *Biomed Res Int* 2015;ID:613831.
22. Zhao YX, Liu S, Hu YB, Ge YY, Lv DM. Diagnostic and prognostic values of contrast-enhanced ultrasound in breast

- cancer: a retrospective study. *Onco Targets Ther* 2017;10:1123-1129.
23. Wang XY, Hu Q, Fang MY, He Y, Wei HM, Chen XX et al. The correlation between HER-2 expression and the CEUS and ARFI characteristics of breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0178692.
24. Ji CL, Li XL, He YP, Li DD, Gu XG, Xu HX. Quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in breast invasive ductal carcinoma: The correlation with pathological prognostic factors. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;66(4):333-345.
25. Vraka I, Panourgias E, Sifakis E, Koureas A, Galanis P, Dellaportas D et al. Correlation between contrast-enhanced ultrasound characteristics (qualitative and quantitative) and pathological prognostic factors in breast cancer. *In Vivo* 2018; 32(4):945-954.
26. Hu Q, Wang XY, Zhu SY, Kang LK, Xiao YJ, Zheng HY. Meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Acta Radiol* 2015;56(1):25-33.
27. Jia K, Li L, Wu XJ, Hao MJ, Xue HY. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating the pathologic response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(4):e14258.
28. Wang B, Jiang T, Huang M, Wang J, Chu Y, Zhong L et al. Evaluation of the response of breast cancer patients to neoadjuvant chemotherapy by combined contrast-enhanced ultrasonography and ultrasound elastography. *Exp Ther Med* 2019;17(5):3655-3663.
29. Cheng Y, Wang M, Ma B, Ma X. Potential role of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of malignant and benign gallbladder lesions in East Asia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11808.
30. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17(16):1-243.
31. Ran L, Zhao W, Zhao Y, Bu H. Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP): A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(28):e7463.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΙΚΟΝΑ 1: Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συνοπτική περιγραφή των 9 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

Συγγραφείς (έτος)	Χώρα διεξαγωγής	Αριθμός κακοηθών νεοπλασιών	Είδος μελέτης	Εύρεση συσχέτισης με ποιοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά	Εύρεση συσχέτισης με ποσοτικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά
Wang et al. (2011)	Κίνα	101	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Ακανόνιστο σχήμα - Ασαφή όρια - Διατιτραίνοντα αγγεία - Ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση 	<ul style="list-style-type: none"> - Μέγιστη σκιαγραφική ενίσχυση
Wan et al. (2012)	Κίνα	74	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση - Κεντρομόλος σκιαγραφική ενίσχυση - Διατιτραίνοντα αγγεία 	<ul style="list-style-type: none"> - PEAK - RBV - Έκπλυση σκιαγραφικού μέσου - TIC
Szabó et al. (2013)	Ηνωμένο Βασίλειο	75	Προοπτική		<ul style="list-style-type: none"> - PEAK - RBV - TTP - Κλίση καμπύλης
Cao et al. (2014)	Κίνα	45	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση - Κεντρομόλος σκιαγραφική ενίσχυση - Διατιτραίνοντα 	<ul style="list-style-type: none"> - PEAK - TTP - Κλίση καμπύλης - Χρόνος αύξησης της

				<ul style="list-style-type: none"> αγγεία - Έλλειμμα σκιαγραφικής ενίσχυσης 	<ul style="list-style-type: none"> συγκέντρωσης του σκιαγραφικού μέσου
Zhao et al. (2015)	Κίνα	104	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Κεντρομόλος σκιαγραφική ενίσχυση - Διατιτραίνοντα αγγεία 	
Zhao et al. (2017)	Κίνα	143	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Κεντρομόλος σκιαγραφική ενίσχυση - Ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση - Διατιτραίνοντα αγγεία - Έλλειμμα σκιαγραφικής ενίσχυσης 	
Wang et al. (2017)	Κίνα	167	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση - Διατιτραίνοντα αγγεία - Έλλειμμα σκιαγραφικής ενίσχυσης 	<ul style="list-style-type: none"> - TTP - Κλίση καμπύλης
Ji et al. (2017)	Κίνα	102	Αναδρομική		<ul style="list-style-type: none"> - PEAK - MTT - TTP
Vraka et al. (2018)	Ελλάδα	34	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> - Ασαφή όρια - Ετερογενής σκιαγραφική ενίσχυση 	



				- Κεντρομόλος σκιαγραφική ενίσχυση	
--	--	--	--	--	--

RBV (regional blood volume): όγκος του σκιαγραφικού-αίματος που διήλθε από την περιοχή του ενδιαφέροντος

PEAK (peak intensity): μέγιστη τιμή σκιαγραφικής ενίσχυσης

TIC (time-intensity curve): καμπύλη χρόνου-έντασης σήματος

TTP (time to peak): χρόνος που απαιτήθηκε για τη μέγιστη σκιαγράφιση

MTT (mean transit time): μέσος χρόνος διέλευσης