



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Privind teza de doctorat cu titlul:

„Prognostic and therapeutic impact of screening in breast pathology”
/„Impactul prognostic și terapeutic ca urmare a efectuării screeningului în
patologia sânelui”

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Sas Ioan

Conducător de doctorat în cotutelă: Prof. Univ. Dr. Dimofte Gabriel Mihail

Nume, prenume: Burciu Oana Maria

Cancerul mamar reprezintă cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la femei și una dintre principalele cauze de mortalitate prin cancer la nivel mondial. În acest context, depistarea precoce rămâne un element esențial pentru îmbunătățirea prognosticului și reducerea mortalității. Deși progresele terapeutice au contribuit semnificativ la creșterea supraviețuirii, stadiul avansat al bolii la momentul diagnosticului continuă să constituie unul dintre principalii factori ce influențează evoluția clinică și progresia bolii.

Astfel, succesul programelor de screening nu depinde doar de capacitatea de detectare a anomaliilor imagistice, ci și de factori precum caracteristicile socio-demografice ale populației, accesul la servicii medicale și distribuția regională a centrelor de screening. Acești factori pot influența semnificativ parcursul participantelor prin etapele de screening și diagnostic, precum și performanța generală a programului.

În timp ce rezultatele programelor de screening din țările cu venituri ridicate sunt bine documentate în literatura de specialitate, necesitatea prezentei lucrări de doctorat derivă din disponibilitatea redusă a datelor populaționale din România privind performanța programelor de screening pentru cancerul mamar.

În acest context, cercetarea de față analizează retrospectiv o cohortă populațională formată din 58.760 de femei cu vârste cuprinse între 50 și 69 de ani, participante la un program de screening mamar etapizat desfășurat în regiunile Nord, Nord-Vest, Nord-Est și Sud-Est ale României, în perioada 2020–2023. Femeile incluse în cadrul screeningului au fost asimptomatice din punct de vedere al patologiei mamare și nu au efectuat mamografie în ultimele 12 luni de la prezentare. Au fost excluse participantele cu date incomplete, antecedente de cancer mamar, sarcină sau alăptare.

la momentul screeningului ori antecedente de mastectomie bilaterală, programul acordând prioritate femeilor din medii defavorizate, în special celor din zonele rurale.

Obiectivele principale au vizat identificarea factorilor asociați progresiei prin etapele screeningului, caracterizarea profilului biologic și histopatologic al cancerelor detectate și evaluarea factorilor determinanți ai întârzierii diagnostice.

Prin rezultatele obținute, studiul contribuie la consolidarea bazei de dovezi privind screeningul mamar în România și furnizează date utile pentru dezvoltarea unor strategii orientate către creșterea eficienței diagnosticului precoce și îmbunătățirea managementului pacienților cu cancer mamar.

Structura tezei de doctorat:

I. PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Epidemiologia și factorii de risc ai cancerului de sân

- Epidemiologia cancerului de sân
- Factorii de risc ai cancerului de sân
- Factori demografici și biologici
- Factori reproductivi și hormonal
- Factori de stil de viață și de mediu
- Diferențe regionale și factori socio-demografici

Capitolul 2. Fundamente genetice și mecanisme moleculare în cancerul de sân

- Predispoziția genetică a cancerului mamar
- Gene cu penetranță înaltă
- Gene cu penetranță moderată și alte gene de susceptibilitate
- Biomarkeri moleculari și alterări genomice

Capitolul 3. Biologia tumorală și clasificarea patologică a cancerului de sân

- Clasificarea histologică
- Aspecte imunohistochimice
- Subtipuri moleculare cancer mamar
- Micromediul tumoral și angiogeneza
- Receptori, căi de semnalizare și mecanisme de rezistență

Capitolul 4. Detectarea, stadializarea și evaluarea imagistică a cancerului de sân

- Evaluarea axilară și stadializarea TNM
- Metode imagistice și de screening în cancerul mamar

- Mamografia
- Ecografia mamară
- Rezonanța magnetică mamară
- Biopsia ghidată imagistic
- Ghiduri internaționale de screening și sisteme de clasificare imagistică

II. PARTEA SPECIALĂ

Studiul 1

Determinanții progresiei diagnostice în screeningul cancerului de sân: dovezi dintr-o cohortă populațională din România

Studiul 2

Analiza statusului receptorilor, a clasificărilor histopatologice (B1–B5) și a caracteristicilor procedurale într-o cohortă de biopsii mamare detectate prin screening

Studiul 3

Determinanții socio-demografici ai timpului diagnostic în cancerul de sân: o analiză multietapă

CONCLUZII GENERALE

Contribuții personale

Direcții viitoare de cercetare

Bibliografie

Anexe

Contribuții științifice esențiale:

Prezenta teză de doctorat aduce contribuții originale în domeniul screeningului cancerului mamar prin analiza unei cohorte populaționale extinse din România și prin evaluarea integrată a factorilor epidemiologici, histopatologici și socio-demografici implicați în procesul de diagnostic.

Contribuțiile științifice esențiale pot fi sintetizate astfel:

- Evaluarea performanței unui program multiregional de screening pentru cancerul mamar pe o cohortă de 58.760 de femei cu vârste între 50 și 69 de ani. Rezultatele au evidențiat indicatori de performanță comparabili cu cei raportați de programele europene consacrate, inclusiv o rată de detecție de 8 cancere la 1.000 de femei examinate și o rată de pozitivitate a biopsiei de 68,3%.
- Identificarea factorilor asociați progresiei prin etapele screeningului mamar. Analiza a evidențiat rolul vârstei, indicelui de masă corporală, istoricului familial, fumatului, parității și duratei alăptării asupra probabilității de avansare de-a lungul traseului diagnostic.

- Progresia participantelor prin etapele traseului diagnostic a evidențiat o reducere graduală a numărului de cazuri la fiecare nivel de evaluare, sugerând un proces eficient de triaj de la screening la diagnosticul definitiv.
- A fost evidențiată o interacțiune semnificativă între vârstă și IMC asupra rezultatelor mamografice, indicând că influența IMC asupra pozitivității mamografice diferă în funcție de grupa de vârstă
- Caracterizarea distribuției particularităților histopatologice și a markerilor biologici disponibili în cazurile diagnosticate prin screening, evidențiind predominanța tumorilor hormonoreceptor pozitive, sugestivă pentru o prevalență crescută a subtipurilor luminales.
- Evidențierea utilității clasificării BI-RADS în stratificarea riscului de malignitate, precum și a imprevizibilității leziunilor BI-RADS 4, care continuă să reprezinte o categorie de interes în practica clinică și cercetarea oncologică.
- Variații regionale în frecvența leziunilor B3 (clasificarea B), posibil datorate unor diferențe în practicile histopatologice regionale și în sensibilitatea screeningului imagistic.
- Analiza caracteristicilor procedurale ale biopsiei mamare în regiunile investigate, incluzând metodele de ghidaj imagistic utilizate, calibrul acelor de biopsie, variațiile regionale privind numărul de fragmente recoltate și rata redusă a rebiopsierii observată în majoritatea centrelor participante.
- Un alt rezultat al analizelor realizate în cadrul acestei teze a fost caracterizarea practicilor reproductive, a alăptării și a tendințelor de scădere a natalității în România.
- Identificarea factorilor ce influențează întârzierea diagnostică în regiunile de NE și SE, cu evidențierea intervalului dintre mamografia de screening și biopsie ca principal contributor la durata totală a traseului diagnostic.
- Demonstrarea impactului factorilor socio-demografici asupra accesului la diagnostic (regiunile de NE, SE), rezidența în mediul rural și vulnerabilitatea socio-economică fiind asociate cu intervale diagnostice mai lungi, un rezultat așteptat în contextul orientării programului de screening către populațiile defavorizate din mediul rural.
- În final, generarea unor date relevante pentru dezvoltarea și optimizarea viitoarelor programe de screening mamar din România, prin identificarea unor direcții de intervenție orientate către reducerea întârzierilor diagnostice și diminuarea inegalităților de acces la servicii medicale.

Contribuții personale:

- Conceperea temei de cercetare și formularea obiectivelor științifice. Doctorandul a participat activ la definirea direcțiilor de cercetare, formularea obiectivelor și ipotezelor de lucru, precum și la elaborarea studiilor incluse în teză.

- Obținerea avizelor de etică necesare pentru accesarea datelor multiregionale cu caracter anonim. Cercetarea prezentată în această teză se bazează pe analize retrospective de tip transversal, realizate pe date colectate prospectiv.

- Doctorandul a realizat analiza statistică utilizând instrumente specifice (software-ul R versiune 4.3.0, RStudio versiune 2023.06.0+421), a interpretat rezultatele și elaborat discuțiile în contextul literaturii de actualitate, respectiv concluziile finale.

- Redactarea integrală a tezei de doctorat. Toate capitolele tezei au fost elaborate de doctorand pe baza unei documentări bibliografice extinse și a rezultatelor generate în cadrul cercetării proprii.

- Diseminarea rezultatelor cercetării. Doctorandul este prim autor a trei articole științifice originale publicate în reviste internaționale indexate (J Clin Med, Cancers, Curr Oncol), contribuind la creșterea vizibilității cercetării în domeniul oncologiei mamare. De asemenea, în calitate de prim autor, a publicat două articole de tip review narativ pe teme relevante pentru cercetarea desfășurată în cadrul tezei de doctorat, în reviste indexate (Int J Mol Sci, Medicina).

- Respectarea normelor etice și a principiilor bune practici în cercetare. Activitatea de cercetare a fost desfășurată cu respectarea principiilor etice, a normelor privind confidențialitatea datelor și a reglementărilor în ce privește utilizarea informațiilor medicale.

Lista de lucrări:

1. **Burciu OM**, Sas I, Merce AG, Cerbu S, Moatar AE, Merce AP, Cobec IM. Comprehensive analysis of predictors and outcomes in breast cancer screening in Romania: insights from demographic, clinical, and lifestyle factors. J Clin Med. 2025;14(5):1415. Impact Factor (as stated by the journal): 3.0.
2. **Burciu OM**, Sas I, Merce AG, Cerbu S, Moatar AE, Eftenoiu AE, Cobec IM. Comprehensive analysis of receptor status, histopathological classifications (B1–B5), and cumulative histological dimensions in breast cancer: predictors of malignancy and diagnostic implications. Cancers (Basel). 2024;16(20):3471. Impact Factor (as stated by the journal): 4.5.
3. **Burciu OM**, Sas I, Popoiu TA, Merce AG, Moleriu L, Cobec IM. Correlations of imaging and therapy in breast cancer based on molecular patterns: an important issue in the diagnosis of breast cancer. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8506. Impact Factor (as stated by the journal): 4.9
4. **Burciu OM**, Merce AG, Cerbu S, Iancu A, Popoiu TA, Cobec IM, Sas I, Dimofte GM. Current endocrine therapy in hormone-receptor-positive breast cancer: from tumor biology to the rationale for therapeutic tuning. Medicina (Kaunas). 2025;61(7):1280. Impact Factor (as stated by the journal): 4.4

5. **Burciu OM**, Gramada T, Gramada-Stefurac S, Plesca R-A, Macuc C, Viforeanu A-L, Sas I, Iancu A, Merce A-G, Cobec IM, et al. Socio-demographic inequalities in diagnostic delays of breast cancer: a multistage time-to-diagnosis analysis. *Curr Oncol*. 2025;32:674. Impact Factor (as stated by the journal): 3.4

Comentariu critic:

Prezenta teză de doctorat abordează o temă de actualitate și de interes major pentru sănătatea publică, în contextul în care implementarea și optimizarea programelor de screening pentru cancerul mamar reprezintă o prioritate la nivel european.

Un punct forte al cercetării îl constituie dimensiunea mare a cohorței analizate, care a permis obținerea unor rezultate robuste și relevante din punct de vedere epidemiologic. Totodată, caracterul multiregional al programului de screening, desfășurat într-o țară cu venituri medii, conferă studiului o valoare deosebită, având în vedere numărul limitat de date disponibile din astfel de contexte. Integrarea factorilor demografici, reproductivi, imagistici, histopatologici și socio-economiци oferă o perspectivă comprehensivă asupra performanței screeningului mamar în România.

Originalitatea tezei constă în analiza etapizată a traseului diagnostic și în identificarea factorilor asociați progresiei participantelor prin diferitele etape ale procesului de screening.

Un alt rezultat important al cercetării îl reprezintă evidențierea impactului factorilor socio-demografici asupra întârzierilor diagnostice, subliniind necesitatea dezvoltării unor intervenții orientate spre reducerea inegalităților de acces la serviciile medicale, în special în rândul populațiilor vulnerabile și defavorizate.

Totodată, cercetarea prezintă și anumite **limitări** inerente designului utilizat:

1. **Caracterul retrospectiv al studiilor**, care limitează posibilitatea stabilirii unor relații cauzale directe.
2. **Programul a avut ca țintă femeile cu vârsta între 50 și 69 de ani**, conform recomandărilor pentru screeningul populațional al femeilor cu risc mediu, limitând extrapolarea rezultatelor la femeile mai tinere, paciente cu susceptibilitate genetică sau alte caracteristici asociate unui risc crescut de cancer mamar.
3. **Absența unor date complete privind evoluția pe termen lung a pacientelor**, ceea ce nu permite evaluarea directă a impactului screeningului asupra supraviețuirii.
4. **Posibila influență a diferențelor regionale privind organizarea serviciilor medicale, practici de biopsiere**, ce ar putea, posibil, influența comparabilitatea unor rezultate.
5. **Existența unor factori adiționali nemăsurați** ar fi putut influența asocierile observate și afecta generalizabilitatea rezultatelor. Totodată, o proporție

importantă a variabilității rămâne neexplicată, sugerând că deciziile de trimitere sunt influențate și de alți factori de natură clinică, imagistică sau organizațională.

În pofida acestor limitări, teza reprezintă o contribuție științifică solidă, oferind rezultate relevante atât pentru practica clinică, cât și pentru dezvoltarea actualelor politici de sănătate publică în domeniul screeningului cancerului de sân.

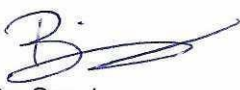
Concluzii:

- Programul de screening analizat a demonstrat performanțe comparabile cu cele ale programelor europene consacrate, reflectate în principal prin rata de detecție, rata de rechemare și rata de pozitivitate a biopsiei.
- Vârsta, istoricul familial, indicele de masă corporală, fumatul, paritatea și durata alăptării influențează progresia prin etapele screeningului și probabilitatea identificării leziunilor suspecte.
- Cancerale detectate prin screening au prezentat predominant un profil biologic luminal, rezultat comparabil cu date din literatura de specialitate.
- Rezultatele obținute se aliniază dovezilor existente din literatura de specialitate, evidențiind utilitatea clasificării BI-RADS în stratificarea riscului de malignitate mamară.
- Intervalul de timp între efectuarea mamografiei de screening și biopsierea unei leziuni suspecte constituie principala sursă de întârziere diagnostică și reprezintă o țintă importantă pentru optimizarea traseului pacientelor.
- Rezidența în mediul rural și vulnerabilitatea socio-demografică sunt asociate cu întârzieri diagnostice semnificative, evidențiind existența unor inegalități, diferențe regionale și sociale în ce privește accesul la servicii medicale.
- Rezultatele obținute susțin necesitatea dezvoltării unor programe de screening adaptate particularităților populației și orientate către reducerea acestor diferențe.
- Cercetarea oferă dovezi științifice relevante pentru fundamentarea strategiilor viitoare de prevenție, diagnostic precoce și management personalizat al cancerului de sân în România.

Nume, prenume: Burciu Oana Maria


Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Sas Ioan

(Semnătura)


medie, sef sectie
obstetrica, ginecologie
Cod 09667

Conducător de doctorat în cotutela: Prof. Univ. Dr. Dimofte Gabriel Mihail

(Semnătura)


Prof. Dr. DIMOFTE GABRIEL
Med. chirurgie generala
COD: 708502