

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA**

FACULTY OF MEDICINE

**DEPARTMENT XII – OBSTETRICS AND GYNECOLOGY,
UNIVERSITY CLINIC OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY II**

OANA MARIA BURCIU



PhD THESIS

**PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC IMPACT
OF SCREENING IN BREAST PATHOLOGY**

- ABSTRACT -

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. IOAN SAS

Scientific Coordinator in Cotutorship:

PROF. UNIV. DR. GABRIEL MIHAIL DIMOFTE

**Timișoara
2026**

CONTENT

GENERAL PART	5
SPECIAL PART	9
STUDY 1	10
DETERMINANTS OF DIAGNOSTIC PROGRESSION IN BREAST CANCER SCREENING: EVIDENCE FROM A ROMANIAN POPULATION-BASED COHORT	10
STUDY 2	11
ANALYSIS OF RECEPTOR STATUS, HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATIONS (B1– B5) AND PROCEDURAL CHARACTERISTICS IN A SCREEN-DETECTED BREAST BIOPSY COHORT	11
STUDY 3	12
SOCIO-DEMOGRAPHIC DETERMINANTS OF DIAGNOSTIC TIMELINESS IN BREAST CANCER: A MULTISTAGE ANALYSIS	12
FINAL CONCLUSIONS	13

GENERAL PART

Breast cancer remains the most frequently diagnosed malignancy among women worldwide and a leading cause of cancer-related mortality, with men representing only a small proportion of cases, approximately 1%. In 2022, the World Health Organization reported more than 2.3 million new cases of breast cancer and approximately 670,000 deaths globally, underscoring the substantial public health burden of this disease. Epidemiological trends demonstrate a continuous increase in breast cancer incidence, primarily attributed to population ageing, the expansion of screening programmes, earlier-stage diagnosis, and changes in reproductive patterns as well as lifestyle-related factors. Recent studies suggest that if these trends persist, the global burden of newly diagnosed breast cancer cases will exceed 3 million annually by 2040.

Globally, marked disparities in breast cancer survival rates are evident, with five-year survival approaching 80% in high-income countries but remaining around 50% in low-income countries. For example, survival rates exceed 90% in certain regions of the United States, compared with approximately 40–50% in South Africa and 66–70% in India. Despite recent therapeutic advances and multidisciplinary care, prognosis remains strongly influenced by disease stage at diagnosis, highlighting the central role of screening in breast cancer control.

In Europe, the European Commission Initiative on Breast Cancer recommends biennial mammography for women aged 50–69 years, with conditional extension of screening to additional age groups in selected situations, particularly for women at increased risk. In routine clinical practice, biennial mammography is frequently complemented by annual breast ultrasound.

Breast cancer etiopathogenesis is multifactorial, reflecting complex interactions between genetic susceptibility, hormonal exposure, lifestyle behaviours, and reproductive history. Risk factors can be broadly categorised as non-modifiable and modifiable. Non-modifiable factors include age, female sex, and hereditary predisposition. In contrast, modifiable and partially modifiable factors comprise body mass index, physical activity patterns, smoking, alcohol consumption, and reproductive history, including early menarche, late menopause, parity, and duration of breastfeeding. Hormonal and reproductive factors are associated with breast cancer risk largely through increased lifetime exposure to endogenous estrogen or exogenous estrogen, such as in hormone replacement therapy. Although less commonly utilised in Romania, studies from multiple countries have demonstrated an association between postmenopausal hormone therapy and increased breast cancer risk.

Elevated body mass index is associated with increased breast cancer risk among postmenopausal women, as adipose tissue functions as an active endocrine organ that produces estrogen through aromatisation of androgens, a process that becomes particularly significant following menopause.

Genetic alterations associated with increased breast cancer risk are broadly classified as germline (inherited) or somatic (acquired) mutations. Approximately 5–10% of breast cancer cases are attributed to inherited genetic mutations. Among these, pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes account for approximately 3% of all breast cancers in the general population and represent the most common high-risk mutations. Although a positive family history of breast cancer is a well-established risk factor, heightened awareness among women with known genetic predisposition may influence screening behaviour, potentially leading to increased rates of false-positive findings. Consequently, beyond their role in disease incidence, multiple factors may influence screening outcomes and diagnostic pathways.

From a histopathological perspective, breast carcinomas are generally classified into non-invasive (in situ) and invasive forms. In situ lesions are confined to the ductal–lobular architecture and lack stromal invasion, whereas invasive tumours breach the basement membrane and infiltrate surrounding tissue. The principal in situ lesions include ductal carcinoma in situ (DCIS) and lobular carcinoma in situ (LCIS), while their invasive counterparts are invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC). Notably, LCIS is considered a marker of increased breast cancer risk rather than a direct precursor of invasive disease. Studies indicate that approximately 80% of breast cancer diagnoses consist of invasive ductal carcinoma, while invasive lobular carcinoma accounts for roughly 10–15% of cases.

Advances in molecular characterisation have enabled more detailed tumour classification, leading to the identification of breast cancer molecular subtypes, including luminal A, luminal B, HER2-enriched, and basal-like subtypes. In routine clinical practice, triple-negative breast cancer is commonly used as an immunohistochemical surrogate for the basal-like subtype. Key biomarkers, including estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2, are systematically assessed due to their established prognostic value and their role in predicting response to endocrine and HER2-targeted therapies. The majority of breast cancers (approximately 70–80%) express one or both hormone receptors, making endocrine therapy a central component of management for this substantial patient population. These hormone receptor-positive tumours predominantly correspond to luminal molecular subtypes, which collectively account for approximately 60–70% of breast cancer cases.

Imaging-based screening remains fundamental to the early detection of breast cancer. Mammography serves as the primary screening modality (gold standard) due to its ability to detect characteristic features such as spiculated masses, amorphous or pleomorphic microcalcifications, and architectural distortion. Contemporary clinical practice employs two principal mammographic approaches: two-dimensional full-field digital mammography and three-dimensional digital breast tomosynthesis. Digital breast tomosynthesis is particularly beneficial in women with dense breast tissue, where tissue overlap in conventional mammography may obscure lesions. Interpretation of mammographic findings is standardised using the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), which provides a common diagnostic framework for communication between radiologists and clinicians. Although mammography demonstrates high sensitivity and specificity in numerous studies, its performance is influenced by breast density, technical parameters, and interobserver variability.

In addition to mammography, breast ultrasound serves as a highly valuable operator-dependent adjunct imaging modality that facilitates detailed lesion characterisation and provides real-time guidance for interventional procedures. Similar to digital breast tomosynthesis, ultrasound is especially useful in women with dense breast tissue, where mammographic sensitivity may be reduced. In a retrospective analysis of small breast tumours (≤ 2 cm), mammographic sensitivity was 65.8% in women with dense breasts compared with 84.5% in those with lower breast density, while overall sensitivity increased to 93.3% when mammography and ultrasound were used complementarily. Mammographic and ultrasonographic findings are categorised according to BI-RADS, and when suspicious features are present, image-guided biopsy represents the optimal initial diagnostic approach, most commonly performed under ultrasound guidance due to its accessibility and real-time visualisation.

Beyond the challenge of identifying radiologically suspicious lesions, an additional issue in breast cancer screening involves achieving timely diagnostic resolution, a topic less frequently addressed in the literature. Several observational cohort studies have attempted to quantify this temporal aspect by dividing the screening pathway into distinct intervals, most commonly assessing the time from abnormal mammography to biopsy or from abnormal imaging to histopathological confirmation. These studies have reported that delays at any stage of this diagnostic continuum are largely attributable to external factors related to population vulnerability, geographic access to screening centres, availability of experienced medical personnel, and processing capacity for biopsy specimens. Such delays are undesirable due to their consequences, including increased patient anxiety, loss to follow-up associated with prolonged waiting times, potential disease progression, and ultimately poorer

prognostic outcomes. Consequently, identifying stages associated with prolonged delays within the diagnostic pathway represents a promising strategy for improving screening efficiency, enhancing quality of care, and reducing regional disparities in breast cancer outcomes.

SPECIAL PART

The doctoral research presented in this thesis is based on a screening cohort from Romania. The studied cohort consisted of 58,760 women aged between 50 and 69 years who participated in a breast cancer screening programme conducted in the West, North-East, North-West, and South-East regions of the country between July 2020 and December 2023. By performing a retrospective cross-sectional analysis of anonymised data derived from the stepwise screening process, the following studies were conducted:

The first study analysed the entire screening cohort. Through the evaluation of continuous variables (body mass index, age at menarche, age at first birth, and age at menopause) and categorical variables (family history of cancer, use of menopausal hormonal therapy, alcohol consumption, smoking status, breastfeeding history and duration, vulnerability status, parity, and daily physical activity), the study aimed to identify predictive factors that may influence progression through the stages of screening. The study also included stratified analyses of these variables and interaction analyses to assess how combined risk profiles influenced mammographic positivity and biopsy outcomes.

The second study focused on participants who underwent breast biopsy (the final stage of the screening pathway). Its objectives were to characterise regional biopsy sampling practices (number of tissue cores obtained per biopsy), hormone receptor status (ER and PR) in malignant cases, and the distribution of histopathological B categories. It further evaluated Ki-67 reporting, BI-RADS classification in relation to biopsy outcomes, as well as regional preferences regarding imaging guidance modality and biopsy needle calibre.

The third study included women who underwent breast biopsy in the North-East and South-East regions. For this study, the diagnostic pathway was divided into consecutive intervals as follows: the period from screening mammography to biopsy (T1), the period from biopsy to histopathological result (T2), and the cumulative interval from mammography to diagnostic confirmation (T3), with the aim of identifying the longest interval. To achieve this objective, categorical and continuous variables were analysed using linear regression and interaction models in order to determine their role as potential determinants of diagnostic delay.

The conclusions below summarise the main results and implications of each study.

STUDY 1

DETERMINANTS OF DIAGNOSTIC PROGRESSION IN BREAST CANCER SCREENING: EVIDENCE FROM A ROMANIAN POPULATION-BASED COHORT

The detection rate obtained from the screening data analysis was 8 per 1,000 women examined, accompanied by a low recall rate of 5.44% and a high biopsy positivity rate of 68.3%, indicating an effective balance between early detection and diagnostic selectivity, comparable to established European screening programmes.

Among the 58,760 women who underwent mammographic screening, 3,197 (5.44%) were recalled for additional diagnostic evaluation following a positive (suspicious) mammographic result. Subsequently, 688 women (1.17%) were referred for breast biopsy after a positive (suspicious) ultrasound finding as the final diagnostic step. Of these, 470 malignancies were confirmed, resulting in a high biopsy positivity rate of 68.3%. Participant progression along the diagnostic pathway demonstrated a structured reduction at each stage, consistent with efficient triage from screening to definitive diagnosis.

Analysis of continuous and categorical variables in relation to area of residence revealed distinct associations: participants from rural areas exhibited higher body mass index and more traditional reproductive patterns, characterised by higher parity and longer breastfeeding duration, whereas urban participants showed a higher prevalence of smoking and slightly increased reporting of family history of cancer and menopausal hormone therapy use.

A significant population-level finding indicated a progressive decline in parity among younger generations, consistent with a demographic transition toward smaller family size. Breastfeeding, however, remained highly prevalent across all age groups, exceeding 92% in every cohort, reflecting strong cultural adoption of this practice in Romania and representing another notable population-level characteristic.

Increasing age was significantly associated with a higher likelihood of progression from ultrasound assessment to biopsy, with odds increasing by approximately 8% for each additional year of age. This finding is clinically relevant and supported by existing literature linking advancing age to increased breast cancer risk.

Across regions, mammographic and ultrasonographic positivity rates varied substantially, likely reflecting differences in radiological interpretation practices and risk

stratification approaches. In contrast, biopsy positivity remained largely comparable, indicating greater stability in diagnostic confirmation at later stages despite variability in earlier screening steps.

Stratified analyses further demonstrated that mammographic positivity aligned with established risk patterns, including family history of cancer, smoking, lower parity, and shorter breastfeeding duration, consistent with findings reported in contemporary studies.

The observed interaction between age and body mass index suggests that BMI influences mammographic outcomes differently across age groups, likely reflecting age-related changes in breast composition and lesion visibility.

STUDY 2

ANALYSIS OF RECEPTOR STATUS, HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATIONS (B1–B5) AND PROCEDURAL CHARACTERISTICS IN A SCREEN-DETECTED BREAST BIOPSY COHORT

Analysis of this biopsy cohort demonstrated that malignant lesions were predominantly hormone receptor–positive, with a predominance of estrogen receptor positivity and frequent progesterone receptor expression following immunohistochemical assessment. These findings indicate a predominance of luminal biological phenotypes among screen-detected cancers, suggesting a high proportion of tumours with potential responsiveness to endocrine therapy.

Biopsy specimens were classified according to histopathological characteristics and malignant potential using the B classification system. Within this system, B1 represents unsatisfactory or normal tissue only, indicating a non-diagnostic sample; B2 corresponds to benign lesions; B3 includes lesions of uncertain malignant potential, subdivided into B3a (lesions without epithelial atypia) and B3b (lesions with epithelial atypia). B4 lesions are considered suspicious for malignancy, while B5 denotes malignant lesions and is further subdivided into B5a (carcinoma in situ), B5b (invasive carcinoma), and B5c (malignant lesions not further assessable).

In the regional distribution analysis of B classification categories, the West region demonstrated a slightly distinctive pattern characterised by increased detection of B3 lesions.

This finding may reflect both a more cautious regional histopathological approach and heightened sensitivity of imaging-based screening. Multiple studies have highlighted the heterogeneity of B3 lesions, and current guidelines support ultrasound-guided biopsy as the initial step in their evaluation.

Ki-67 assessment demonstrated statistically significant interregional variability, being performed in 65.7% of cases in the North-East region, 55.3% in the North-West region, and 42.4% in the South-East region.

Among malignant cases, BI-RADS 5 represented the predominant category across all regions. In contrast, among non-malignant cases, BI-RADS 4 constituted the dominant category, accounting for more than 85% of benign biopsy results. This finding is notable, as BI-RADS 4 lesions demonstrated a nearly equal distribution between benign and malignant outcomes (53.9% versus 46.1%), reflecting the intended intermediate-risk nature of this category.

The number of cores obtained per biopsy exhibited moderate regional variation without statistical significance, with median values ranging from three to five across regions.

In this cohort, reusable automatic biopsy devices were used in 81.5% of procedures; with respect to needle calibre, 14-gauge needles predominated, being utilised in 89.1% of biopsies, while ultrasound guidance for lesion targeting was applied in 90.8% of cases. Re-biopsy occurred in only 5.1% of cases, indicating that initial tissue sampling was generally sufficient for definitive diagnosis.

STUDY 3

SOCIO-DEMOGRAPHIC DETERMINANTS OF DIAGNOSTIC TIMELINESS IN BREAST CANCER: A MULTISTAGE ANALYSIS

The first interval (T1) accounted for the majority of the total diagnostic pathway duration, with a median length of approximately 3–4 weeks (25 days). In contrast, the second interval (T2) was significantly shorter, with a median duration of 8 days. When histopathological examination confirmed malignancy, T2 was slightly longer compared with benign cases (9 days versus 5 days), likely reflecting additional processing and reporting requirements. Together, these intervals resulted in a median cumulative diagnostic time (T3) of 32 days.

Rural residence and sociodemographic vulnerability were associated with longer diagnostic intervals in univariate analyses, with rural residence remaining the most consistent predictor of cumulative delay. Given that socioeconomically vulnerable populations constituted a primary target of the screening programme, this association was not unexpected; nevertheless, persistent structural barriers to timely access, including greater travel distances and limited service availability, likely continue to contribute to diagnostic delays within these groups.

Histopathological malignancy was associated with modestly longer T2 intervals, likely reflecting additional diagnostic processing requirements; however, its contribution to overall delay was substantially smaller than that of T1.

Multivariable models explained a limited proportion of variance, indicating that unmeasured systemic factors, such as referral coordination, service capacity, and scheduling infrastructure, likely play a significant role in determining diagnostic timeliness.

Interaction analyses further suggested that rural residence was consistently associated with longer cumulative delays across all vulnerability and age groups, with the greatest rural–urban disparity observed among younger participants.

FINAL CONCLUSIONS

Overall, Study 1 represents a robust population-based descriptive analysis that highlights associations among multiple variables characterising the screening population, as well as significant relationships with rural–urban residence, regional origin, and biopsy outcomes. This study also identifies factors influencing progression along the stratified diagnostic pathway and demonstrates the cancer detection capacity of the cohort, as reflected by recall rates and biopsy positivity comparable to those reported by established European breast cancer screening programmes.

Overall, Study 2 characterises breast cancers detected through screening within the biopsy cohort, demonstrating a predominance of hormone receptor–positive tumours, suggestive of a luminal-type cancer population. The results highlight BI-RADS as a valuable tool for malignancy risk stratification, notable correlations in the regional distribution of biopsied lesions classified according to the B categories (B1–B5), and a lesion distribution pattern consistent with appropriate biopsy practices.

Overall, Study 3 identifies the mammography-to-biopsy interval as the longest component of the diagnostic timeline and reports rural residence and vulnerability status as significant predictors of diagnostic delay. Malignancy was also associated with a longer T2 interval, although this association was less pronounced than the delay observed in the first diagnostic interval.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XII – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE, CLINICA
UNIVERSITARĂ DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE II**

OANA MARIA BURCIU



TEZA DE DOCTORAT

**IMPACTUL PROGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC CA URMARE A
EFECTUĂRII SCREENINGULUI ÎN PATOLOGIA SÂNULUI**

- REZUMAT -

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. IOAN SAS

Conducător științific în cotutelă:

PROF. UNIV. DR. GABRIEL MIHAIL DIMOFTE

**Timișoara
2026**

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ.....	5
PARTEA SPECIALĂ.....	9
STUDIUL 1	10
DETERMINANȚII PROGRESIEI DIAGNOSTICE ÎN SCREENINGUL CANCERULUI DE SÂN: DOVEZI DINTR-O COHORTĂ POPULAȚIONALĂ DIN ROMÂNIA	10
STUDIUL 2	11
ANALIZA STATUSULUI RECEPTORILOR, A CLASIFICĂRILOR HISTOPATOLOGICE (B1–B5) ȘI A CARACTERISTICILOR PROCEDURALE ÎNTR-O COHORTĂ DE BIOPSII MAMARE DETECTATE PRIN SCREENING.....	11
STUDIUL 3	12
DETERMINANȚII SOCIO-DEMOGRAFICI AI TIMPULUI DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL DE SÂN: O ANALIZĂ MULTIETAPĂ.....	12
CONCLUZII FINALE.....	13

PARTEA GENERALĂ

Cancerul mamar rămâne cea mai frecvent diagnosticată malignitate în rândul femeilor la nivel mondial și o cauză principală de deces prin cancer, și într-un procent mult mai redus la bărbați, aproximativ 1% dintre cazuri. În anul 2022, Organizația Mondială a Sănătății a raportat peste 2,3 milioane de cazuri noi de cancer mamar și aproximativ 670.000 de decese la nivel global, subliniind povara semnificativă asupra sistemelor de sănătate publică a acestei boli la nivel mondial. Tendința epidemiologică demonstrează o creștere continuă a incidenței cancerului de sân, atribuită în principal îmbătrânirii naturale a populației, dezvoltării programelor de screening, diagnosticării într-un stadiu mai precoce precum și modificărilor tiparelor reproductive și a altor factori externi ce țin de stilul de viață. Studiile recente sugerează că, dacă aceste tendințe continuă, povara globală a cazurilor nou diagnosticate de cancer mamar va depăși 3 milioane anual până în anul 2040. Tot la nivel global, sunt evidente discrepanțe în ceea ce privește rata de supraviețuire a cancerului de sân. Astfel, rata de supraviețuire la cinci ani apropiindu-se de 80% în țările cu potențial economic ridicat, dar rămânând în jur de 50% în țările cu potențial economic redus. Un exemplu concret este o rată de supraviețuire ce depășește 90% în anumite zone ale Statelor Unite, comparativ cu o rată de aproximativ 40–50% în Africa de Sud și 66–70% în India.

În ciuda progreselor terapeutice recente și a îngrijirii multidisciplinare, prognosticul este puternic influențat de stadiul bolii la diagnostic, subliniind rolul central al screeningului în cancerul de sân. În Europa, *Inițiativa Comisiei Europene pentru Cancerul de Sân* recomandă efectuarea mamografiei bianuale pentru femeile cu vârste între 50 și 69 de ani, cu extinderea intervalului de vârstă pentru screening în anumite situații (paciente cu risc crescut). De asemenea, în practica clinică curentă mamografia bianuală este completată de ecografie mamară anuală.

Etiopatogeneza cancerului de sân este multifactorială, reflectând interacțiuni complexe între susceptibilitatea genetică, expunerea hormonală, comportamentele de stil de viață și istoricul reproductiv. Factorii de risc pot fi împărțiți în două mari categorii: nemodificabili și modificabili. Factorii de risc nemodificabili includ: vârsta, sexul feminin și predispoziția ereditară. În contrast, factorii de risc modificabili și parțial modificabili cuprind: indicele de masă corporală, tiparele de activitate fizică, fumatul, consumul de alcool și istoricul reproductiv (menarha precoce, menopauza la o vârstă înaintată, numărul de nașteri duse la termen), durata alăptării. Factorii hormonal și istoricul reproductiv sunt asociați cu riscul de cancer mamar, în mare parte prin creșterea expunerii pe parcursul vieții la estrogen endogen (istoricul reproductiv și hormonal) sau estrogen exogen (în cazul terapiei hormonale). Deși o

practică mai puțin consacrată în România, studii din diverse țări au evidențiat o legătură între terapia hormonală în perioada de postmenopauză și riscul ridicat de cancer de sân.

Un indice de masă corporală (IMC) crescut este asociat cu un risc elevat de cancer mamar la femeile aflate în postmenopauză, întrucât țesutul adipos funcționează ca un organ endocrin activ care produce estrogen prin aromatizarea androgenilor, proces care devine deosebit de semnificativ după menopauză.

Mutațiile genetice ce determină creșterea riscului de cancer de sân sunt clasificate în două mari categorii: mutații germinale (moștenite) sau somatice (dobândite). Ca procent, doar aproximativ 5–10% dintre cazurile de cancer de sân sunt atribuite mutațiilor genetice moștenite. Dintre acestea, mutațiile ce codifică genele BRCA1 și BRCA2 reprezintă aproximativ 3% din toate cazurile de cancer mamar din populația generală și constituie cele mai frecvente mutații ce cresc riscul de cancer mamar. Deși istoricul familial pozitiv de cancer mamar este un factor de risc bine stabilit, nivelul crescut de conștientizare în rândul femeilor cu istoric genetic cunoscut poate modela comportamentul de screening, ducând la o probabilitate crescută de rezultate fals pozitive. În consecință, dincolo de rolul lor în incidența bolii, multipli factori pot influența rezultatele și parcursul etapelor de screening mamar.

Din punct de vedere histopatologic, carcinoamele mamare sunt, în general, clasificate în forme non-invazive (in situ) și invazive. Leziunile in situ sunt limitate la arhitectura ducto-lobulară și nu prezintă extensie la nivelul stromei înconjurătoare, în timp ce tumorile invazive traversează membrana bazală și infiltrează țesutul adiacent. Principalele leziuni in situ includ carcinomul ductal in situ (DCIS) și carcinomul lobular in situ (LCIS), iar omologii lor invazivi sunt reprezentați de carcinomul ductal invaziv (IDC) și carcinomul lobular invaziv (ILC). Menționăm faptul că, LCIS este considerat un marker al riscului crescut de cancer mamar mai degrabă decât un precursor direct al bolii invazive. Studiile au arătat că, aproximativ 80% dintre diagnosticele de cancer mamar sunt reprezentate de carcinomul ductal invaziv, în timp ce aproximativ 10–15% dintre cazuri sunt reprezentate de carcinomul lobular invaziv, cu unele studii raportând un interval de 5–15% la cel din urmă.

Progresele în caracterizarea moleculară au permis o clasificare tumorală mai detaliată, conducând la identificarea subtipurilor moleculare de cancer mamar: luminal A, luminal B, HER2-enhanced și subtipul bazal-like. În practica clinică de rutină, cancerul mamar triplu negativ este frecvent utilizat ca substitut imunohistochimic pentru subtipul bazal. Biomarkerii cheie, inclusiv receptorul estrogenic (ER), receptorul progesteronic (PR) și HER2, sunt evaluați sistematic datorită valorii lor prognostice bine stabilite și rolului lor în predicția răspunsului la terapiile endocrine și țintite anti-HER2. Majoritatea cancerelor mamare (aproximativ 70–80%) exprimă unul sau ambii receptori hormionali, făcând ca terapia

endocrină să reprezinte o componentă centrală a managementului pentru această populație substanțială de pacienți. Aceste tumori pozitive pentru receptori hormonali se aliniază predominant categoriilor moleculare luminale, care împreună cuprind aproximativ 60–70% dintre cazurile de cancer mamar.

Screeningul imagistic rămâne fundamental pentru detectarea precoce a cancerului de sân. Mamografia servește drept metodă principală de screening (gold-standard) datorită capacității sale de a detecta caracteristici tipice precum masele spiculate, microcalcificările amorse sau pleomorfe și distorsiunea arhitecturală. În practica clinică contemporană sunt utilizate două abordări mamografice principale: mamografia digitală bidimensională cu câmp complet și tomosinteza digitală mamară tridimensională. Tomosinteza digitală mamară este deosebit de benefică la femeile cu țesut mamar dens, unde suprapunerea tisulară în mamografia convențională poate masca leziunile. Interpretarea constatărilor mamografice este standardizată prin Sistemul de Raportare și Date Imagistice Mamare (BI-RADS), care oferă un cadru diagnostic comun pentru comunicarea între radiologi și clinicieni. Deși mamografia demonstrează sensibilitate și specificitate ridicate în numeroase studii, performanța sa este influențată de densitatea mamară, parametrii tehnici și variabilitatea interobservator.

Pe lângă mamografie, ecografia mamară servește drept metodă imagistică adjuvantă extrem de valoroasă, operator-dependentă, ce facilitează caracterizarea detaliată a leziunilor și oferă ghidaj în timp real pentru procedurile intervenționale. Similar tomosintezei mamare 3D, ecografia este deosebit de utilă la pacientele cu țesut mamar dens, unde sensibilitatea mamografiei poate fi redusă. Într-o analiză retrospectivă a tumorilor mamare mici (≤ 2 cm), sensibilitatea mamografică a fost de 65,8% la femeile cu sâni denși comparativ cu 84,5% la cele cu densitate mamară scăzută, iar sensibilitatea globală a crescut la 93,3% atunci când mamografia și ecografia mamară au fost utilizate complementar. Evaluarea mamografică și ultrasonografică mamară este încadrată conform Clasificării BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). În cazul unei leziuni suspecte mamografic și ultrasonografic, biopsia ghidată imagistic constituie abordarea diagnostică inițială optimă, fiind cel mai frecvent efectuată sub ghidaj ecografic datorită accesibilității sale și capacității de vizualizare în timp real.

O provocare în ce privește screeningul cancerului de sân pe lângă bineînțeles, stabilirea unei suspiciuni înalte imagistice la nivel mamar, este și obținerea unei rezoluții diagnostice în timp util, aspect mai puțin discutat în literatura de specialitate. Mai multe studii de cohortă observaționale au încercat să cuantifice acest aspect temporal prin împărțirea traseului de screening în intervale distincte, cel mai frecvent evaluând timpul de la mamografia

anormală până la biopsie sau timpul de la mamografia anormală până la confirmarea histopatologică. Aceste studii au raportat că, întârzierile în orice etapă a acestui continuum diagnostic se datorează în mare parte mai multor factori externi, ce țin de vulnerabilitatea populației și accesul la cel mai apropiat centru de screening, suficient personal medical cu experiență pentru efectuarea screeningului și prelucrarea materialelor biopsiate. Aceste întârzieri nu sunt însă de dorit datorită urmărilor pe care le presupun și anume: creșterea nivelului de anxietate a pacientelor, neprezentarea acestora datorită unui timp crescut de așteptare, ce pot duce la progresia bolii și posibil la un prognostic mai nefavorabil în timp. În consecință, identificarea etapei cu timp crescut din cadrul traseului diagnostic reprezintă o strategie promițătoare pentru îmbunătățirea eficienței screeningului, creșterea calității îngrijirii și reducerea discrepanțelor în rezultatele cancerului de sân la nivel regional sau chiar la o scară mai mare.

PARTEA SPECIALĂ

Cercetarea doctorală prezentată în această teză se bazează pe un lot de screening din România. Cohorta studiată a fost formată din 58.760 de femei cu vârste cuprinse între 50 și 69 de ani care au participat la un program de screening pentru cancer mamar desfășurat în regiunile Vest, Nord-Est, Nord-Vest și Sud-Est ale țării în perioada iulie 2020 – decembrie 2023. Prin efectuarea unei analize transversale retrospective a datelor cu caracter anonim, din cadrul screeningului etapizat, s-au efectuat următoarele studii:

Primul studiu a analizat întreaga cohortă de screening. Prin analiza variabilelor numerice (indice de masă corporală, vârsta la menarhă, vârsta la prima naștere și vârsta la menopauză) și a variabilelor categoricale (istoricul familial de cancer, utilizarea terapiei hormonale la menopauză, consumul de alcool, statutul de fumător, istoricul și durata alăptării, statutul de vulnerabilitate, paritatea și nivelul zilnic de activitate fizică) studiul a avut ca și obiectiv identificarea factorilor predictivi care pot influența înaintarea în etapele screeningului. Studiul a inclus, de asemenea, analize stratificate ale acestor variabile și analize de interacțiune pentru a evalua modul în care profilurile combinate de risc au influențat pozitivitatea mamografică și rezultatele biopsiei.

Al doilea studiu s-a concentrat asupra participantelor ce au efectuat biopsie mamară (ultima etapă a screeningului). Acest studiu a avut ca și obiective: caracterizarea practicilor regionale de prelevare a probelor (numărul de piese recoltate per biopsie), a statusului receptorilor hormoni (ER și PR) în cazurile maligne și a distribuției categoriilor histopatologice B. De asemenea, a evaluat raportarea Ki-67, clasificarea BI-RADS în relație cu rezultatele biopsiei, precum și preferințele regionale privind modalitatea de ghidaj imagistic și calibrul acului de biopsie.

Al treilea studiu a vizat femeile care au efectuat biopsie mamară în regiunile Nord-Est și Sud-Est. Pentru acest studiu traseul diagnostic a fost descompus în intervale consecutive astfel: perioada de la efectuarea mamografiei de screening până la efectuarea biopsiei (T1), perioada dintre efectuarea biopsiei și rezultatul histopatologic (T2) și intervalul cumulativ de la mamografie până la confirmarea diagnostică (T3), cu scopul de a identifica intervalul cu durata cea mai mare. Pentru acest obiectiv, au fost analizate, prin modele de regresie liniară și de interacțiune, variabile categoricale și continue pentru a stabili rolul lor ca și posibili determinanți ai întârzierii diagnostice.

Concluziile de mai jos sintetizează principalele rezultate și implicații ale fiecărui studiu.

STUDIUL 1

DETERMINANȚII PROGRESIEI DIAGNOSTICE ÎN SCREENINGUL CANCERULUI DE SÂN: DOVEZI DINTR-O COHORTĂ POPULAȚIONALĂ DIN ROMÂNIA

Rata de detecție obținută după analiza datelor de screening a fost de 8 la 1.000 de femei examinate, o rată scăzută de rechemare de 5,44% și o rată ridicată de pozitivitate a biopsiei de 68,3%, indicând un echilibru eficient între detectarea precoce și selectivitatea diagnostică, comparabil cu programele europene consacrate.

Dintre cele 58.760 de femei examinate mamografic, 3.197 (5,44%) au fost rechemate pentru evaluare diagnostică suplimentară în urma unui rezultat mamografic pozitiv (suspect), în continuare 688 (1,17%) au fost rechemate în urma unui rezultat ecografic pozitiv (suspect) pentru efectuarea unei biopsii mamare ca ultimă etapă. Dintre acestea, 470 de malignități au fost confirmate, rezultând o rată ridicată de pozitivitate a biopsiei de 68,3%. Progresia participantelor de-a lungul traseului diagnostic a prezentat o reducere structurată la fiecare etapă, în concordanță cu un triaj eficient de la screening la diagnosticul definitiv.

Analiza variabilelor continue și categoriale în relație cu mediul de proveniență au produs diferite asocieri: participantele din mediul rural au prezentat un IMC mai ridicat și tipare reproductive mai tradiționale, caracterizate prin paritate mai mare și durată mai lungă a alăptării, în timp ce participantele din mediul urban au prezentat o prevalență mai mare a fumatului și o raportare ușor crescută a istoricului familial și a utilizării terapiei hormonale în menopauză.

Un rezultat semnificativ la nivel populațional al studiului sugerează un declin progresiv al parității în rândul generațiilor mai tinere, în concordanță cu o tranziție demografică către familii mai mici. Alăptarea însă, a rămas extrem de prevalentă în toate grupele de vârstă, depășind 92% în fiecare cohortă, indicând adoptarea culturală susținută a acestei practici în România, un alt aspect semnificativ populațional.

Creșterea vârstei a fost asociată semnificativ cu o probabilitate mai mare de a progresa de la evaluarea ecografică la biopsie, șansele crescând cu aproximativ 8% pentru fiecare an suplimentar de vârstă. Acest rezultat este semnificativ și este, susținut de datele din literatura actuală care leagă îmbătrânirea de riscul de cancer mamar.

Între regiuni, ratele de pozitivitate mamografică și ecografică au variat substanțial, reflectând probabil diferențe în practicile radiologice de interpretare și de stratificare a riscului.

În contrast, pozitivitatea biopsiei a rămas în linii mari comparabilă, indicând o stabilitate mai mare în confirmarea diagnostică din etapele finale, în pofida variabilității din etapele inițiale.

Analizele stratificate au arătat, de asemenea, că pozitivitatea mamografică s-a aliniat tiparelor de risc consacrate, incluzând istoricul familial, fumatul, paritatea mai scăzută și durata mai scurtă a alăptării, rezultate aliniate la studii curente.

Interacțiunea observată între vârstă și IMC indică faptul că IMC influențează rezultatele mamografice diferit între grupele de vârstă, reflectând probabil modificările legate de vârstă ale compoziției sânului și vizibilității leziunilor.

STUDIUL 2

ANALIZA STATUSULUI RECEPTORILOR, A CLASIFICĂRILOR HISTOPATOLOGICE (B1–B5) ȘI A CARACTERISTICILOR PROCEDURALE ÎNTR-O COHORTĂ DE BIOPSII MAMARE DETECTATE PRIN SCREENING

Analiza acestei cohorte de biopsii a demonstrat faptul că, leziunile maligne au fost predominant pozitive pentru receptorii hormonali, cu predominanța pozitivării receptorului estrogenic și expresie frecventă a receptorului progesteronic în urma efectuării imunohistochemiei. Aceste constatări indică o predominanță a fenotipurilor biologice luminales în rândul cancerelor detectate prin screening, sugerând o proporție ridicată de tumori cu potențial de răspuns la terapia endocrină.

Specimenele bioptice au fost clasificate în funcție de caracteristicile histopatologice și potențialul de malignitate utilizând sistemul de clasificare B. În cadrul acestui sistem, categoria B1 reprezintă țesut nesatisfăcător sau țesut normal, indicând un eșantion nedeterminant din punct de vedere diagnostic; B2 corespunde leziunilor benigne; B3 include leziuni cu potențial malign incert, fiind subdivizată în B3a, care reprezintă leziuni fără atipie epitelială, și B3b, care reprezintă leziuni cu atipie epitelială. Leziunile B4 sunt considerate suspecte pentru malignitate, iar categoria B5 desemnează leziunile maligne, fiind împărțită în B5a (carcinom in situ), B5b (carcinom invaziv) și B5c (leziuni maligne care nu pot fi evaluate suplimentar).

În analiza distribuției regionale a cazurilor conform clasificării B, regiunea Vest a demonstrat un tipar ușor distinctiv caracterizat printr-o detecție crescută a leziunilor B3. Acest rezultat poate fi datorat unei abordări mai prudente histopatologice regionale cât și unei

sensibilități ridicate a screeningului imagistic. Multiple studii reflectă heterogenitatea leziunilor B3, iar ghidurile actuale susțin punctia biopsie eco-ghidată ca și etapă inițială în evaluarea acestor leziuni.

Evaluarea Ki-67 a demonstrat o variabilitate interregională semnificativă statistic fiind evaluat în 65,7% dintre cazuri în regiunea Nord-Est, în 55,3% în regiunea Nord-Vest și în 42,4% în regiunea Sud-Est.

În rândul cazurilor maligne, BI-RADS 5 a reprezentat categoria predominantă în toate regiunile. În contrast, în rândul cazurilor non-maligne, BI-RADS 4 a constituit categoria dominantă, fiind responsabilă pentru peste 85% dintre rezultatele biopsice benigne. Acest lucru este semnificativ, deoarece reflectă imprevizibilitatea leziunilor BI-RADS 4, au prezentat o distribuție aproape egală între cazurile benigne și maligne (53,9% față de 46,1%). Această distribuție aproape egală reflectă natura de risc intermediar a acestei categorii.

Numărul de fragmente per biopsie a prezentat o variație regională moderată, fără semnificație statistică. Mediana numărului de fragmente per biopsie a variat între 3 și 5 între regiuni.

În această cohortă, dispozitivele automate reutilizabile pentru biopsie cu ac gros au fost utilizate în 81,5% dintre proceduri; în ceea ce privește calibrul acului, acele de 14G au predominat, fiind folosite în 89,1% dintre biopsii, iar ghidajul ecografic pentru țintirea leziunii a fost aplicat în 90,8% dintre cazuri. Rebiopsierea a fost prezentă doar în 5,1% din cazuri, indicând faptul că prelevarea inițială a țesutului a fost, în general, suficientă pentru diagnosticul definitiv.

STUDIUL 3

DETERMINANȚII SOCIO-DEMOGRAFICI AI TIMPULUI DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL DE SÂN: O ANALIZĂ MULTIETAPĂ

Primul interval (T1) a reprezentat majoritatea duratei totale a traseului diagnostic, cu o durată mediană de aproximativ 3–4 săptămâni (25 de zile). În contrast, al doilea interval (T2) a fost semnificativ mai scurt, având o durată de 8 zile. Atunci când examenul histopatologic a confirmat malignitatea, T2 a fost ușor mai lung comparativ cu cazurile benigne (9 zile versus 5 zile), probabil reflectând necesitatea unor proceduri suplimentare de procesare și raportare. Împreună, aceste intervale au condus la o durată mediană cumulativă a traseului diagnostic (T3) de 32 de zile.

Rezidența în mediul rural și vulnerabilitatea socio-demografică au fost asociate cu intervale diagnostice mai lungi în analizele univariabile, rezidența rurală rămânând cel mai consistent predictor al întârzierii cumulative. Având în vedere că populațiile socio-demografic vulnerabile au reprezentat o țintă principală a programului de screening, această asociere nu a fost neașteptată; cu toate acestea, barierele structurale persistente în accesul la timp util, inclusiv distanțele mai mari de deplasare și disponibilitatea redusă a serviciilor, continuă probabil să contribuie la întârzierea diagnostică în cadrul acestor grupuri.

Malignitatea histopatologică a fost asociată cu intervale T2 modest mai lungi, reflectând probabil cerințe suplimentare de procesare diagnostică, însă contribuția sa la întârzierea globală a fost substanțial mai redusă decât cea a T1.

Modelele multivariabile au explicat o proporție limitată din variație, indicând faptul că factori sistemici necuantificați, precum coordonarea trimiterilor, capacitatea serviciilor și infrastructura de programare, joacă probabil un rol semnificativ în configurarea promptitudinii diagnostice.

Analizele de interacțiune au sugerat suplimentar faptul că rezidența rurală a fost asociată în mod constant cu întârzieri cumulative mai lungi în toate grupele de vulnerabilitate și vârstă, iar cea mai mare discrepanță rural–urban fiind observată în rândul participantelor mai tinere.

CONCLUZII FINALE

Per ansamblu, Studiul 1 reprezintă o analiză descriptivă robustă, populațională, care evidențiază asocieri între multiple variabile ce caracterizează populația de screening și asocieri semnificative ale acestora cu mediul de proveniență rural-urban, asocieri în funcție de regiunea de proveniență și nu în ultimul rând cu rezultatul biopsiei. Totodată, acest studiu identifică factorii care influențează progresia de-a lungul traseului diagnostic stratificat și demonstrează capacitatea de detecție a cancerului în cohorta studiată, reflectate prin ratele de rechemare și pozitivitate a biopsiei, comparabile cu cele raportate de programele europene consacrate de screening pentru cancerul de sân.

Per ansamblu, Studiul 2 caracterizează cancerul mamare detectate prin screening în cadrul cohortei de biopsii, demonstrând o predominanță a tumorilor pozitive pentru receptorii hormonal, sugestivă pentru o populație de cancer de tip luminal. Rezultatele evidențiază : BI-RADS ca instrument util de stratificare a riscului de malignitate, corelații notabile în distribuția regională a leziunilor biopsiate, clasificate conform clasificării B(B1-B5). Totodată, distribuția

În cadrul coortei a leziunilor biopsiate și clasificate B(B1-B5), reflectă practici adecvate de biopsiere.

Per ansamblu, Studiul 3 identifică intervalul de timp cu durata cea mai mare ca fiind intervalul mamografie–biopsie, totodată raportează rezidența în mediul rural și vulnerabilitatea ca predictor semnificativi ai întârzierii diagnostice. Malignitatea a fost și ea asociată cu un interval T2 mai lung, însă a fost un rezultat mai puțin semnificativ față de întârzierea din primul interval.