



ARTICOL DE CERCETARE

Rolul tehnicilor imagistice în evaluarea patologiilor mamare: studiu prospectiv, de cohortă

Doina Izbaș*^{1,2}¹*Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*²*Centrul Medical „Excellence”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 21.11.2017

Data acceptării spre publicare: 23.02.2018

Autor corespondent:

Doina Izbaș, doctorand

Catedra de radiologie și imagistică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: doinaizbas@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

The role of imaging techniques in the evaluation of breast pathology: prospective, cohort study

Doina Izbaș*^{1,2}¹*Chair of radiology and imaging, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*²*Excellence Medical Center, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 21.11.2017

Accepted for publication on: 23.02.2018

Corresponding author:

Doina Izbaș, PhD fellow

Chair of radiology and imaging

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Ștefan cel Mare și Sfânt ave., 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: doinaizbas@yahoo.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

În timp ce mamografia reprezintă o modalitate tradițională utilizată în evaluarea și screening-ul patologiilor mamare, disponibilitatea unor noi metode și tehnici de investigație imagistică oferă noi posibilități de diagnostic. Rolul acestora în protocoalele imagistice necesită, însă, a fi stabilit, în funcție de o serie de factori ca prevalența patologiilor investigate, sistemul național de ocrotire a sănătății, precum și echipamentul disponibil.

Ipoteza de cercetare

Evaluarea performanței modalităților imagistice disponibile în instituțiile medicale din Republica Moldova în depistarea patologiilor mamare și diagnosticul diferențial al acestora în vederea elaborării unor recomandări și protocoale imagistice la nivel național.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă rezultatele obținute cu ajutorul mamografiei, ultrasonografiei, elastografiei, tehnicii *MicroPure* și imagisticii prin rezonanță magnetică în evaluarea patologiilor mamare, precum și diverse aspecte sau detalii imagistice care pot fi obținute cu ajutorul fiecărei tehnici. Recomandări metodice referitor la investigația de primă intenție în funcție de vârsta pacienților, prezentările clinice și patologia suspectată sunt, de asemenea, expuse.

Rezumat

Introducere. Progresul tehnologic, asociat cu apariția a noi tehnici imagistice, oferă noi posibilități diagnostice. Pentru

What is not known yet, about the topic

While mammography is a traditional modality used in the evaluation and screening of breast pathologies, emerging new imaging methods and techniques offer new diagnostic possibilities. Their role in the existing imaging protocols, however, remains to be established depending on a number of factors such as the prevalence of the investigated pathologies, the national health care system and the available equipment.

Research hypothesis

Performance evaluation of the imaging modalities used in the medical institutions in the Republic of Moldova for detecting breast pathologies and their differential diagnosis in order to update the imaging protocols and guideline recommendations at the national level.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents the results obtained using mammography, ultrasonography, elastography, *MicroPure* technique and magnetic resonance imaging in assessing breast pathologies as well as various aspects or imaging details that can be obtained with each technique. Methodical recommendations on first line imaging modality depending on patient age, clinical presentation, and suspected pathology are also provided.

Abstract

Introduction. The technological progress and the advent of new imaging techniques offer new diagnostic possibilities.

o performanță optimă, noile tehnici necesită, însă, încadrare în algoritmurile de diagnostic existente, în funcție de detaliile și informația pe care o pot furniza. Scopul acestui studiu a fost de a evalua performanța modalităților imagistice disponibile în depistarea patologiilor mamare și diagnosticul diferențial al acestora.

Material și metode. Studiul a inclus 150 de paciente cu patologii ale glandelor mamare, la care au fost efectuate mamografia digitală, examenul ultrasonografic asociat cu tehnica *MicroPure* pentru detectarea microcalcificărilor și elastografia. Un total de 35 de paciente a necesitat și efectuarea investigației prin rezonanță magnetică pentru precizarea diagnosticului și determinarea conduitei terapeutice. Diagnosticul definitiv a fost stabilit prin evaluarea complexă a datelor clinice, imagistice, rezultatelor de laborator și examenului histopatologic, în cazul efectuării acestuia. Sensibilitatea și specificitatea tehnicilor imagistice utilizate a fost, de asemenea, calculată.

Rezultate. La examenul mamografic, cel mai frecvent au fost înregistrate densități crescute ale sânului, urmate de micro- sau macrocalcificări, opacități nodulare și distorsiune arhitecturală. În diagnosticul proceselor maligne, mamografia a demonstrat o sensibilitate de 77,3% și o specificitate de 83,8%. Ultrasonografia a relevat informații suplimentare despre dimensiunea, structura și ecogenitatea formațiunilor, iar asocierea elastografiei a facilitat diagnosticul diferențial între tumorile benigne și cele maligne. Tehnica *MicroPure* și-a demonstrat utilitatea în diagnosticul microcalcificărilor, relevând o sensibilitate și o specificitate de peste 95%. Investigația prin rezonanță magnetică a permis o evaluare complexă, având un aport substanțial în determinarea stadiului tumoral și în stabilirea conduitei terapeutice.

Concluzii. Mamografia furnizează informații importante referitor la tipul de glande mamare și diverse modificări patologice, reprezentând investigația de primă intenție la pacientele cu vârsta ≥ 40 de ani. Examenul ultrasonografic relevă informații suplimentare, având o rezoluție înaltă atât în sânii adipoși, cât și în cei denși și poate servi ca o investigație complementară la pacientele cu vârsta ≥ 40 de ani în cazul sânilor denși sau în cazul detectării unor modificări mamografice, precum și ca o investigație de primă intenție la pacientele mai tinere. Investigația prin rezonanță magnetică permite o evaluare mai detaliată a patologiilor mamare când acestea nu pot fi elucidate prin alte metode.

Cuvinte cheie: cancer mamar, mamografie, ultrasonografie mamară, elastografie mamară, tehnica *MicroPure*, rezonanță magnetică a glandelor mamare.

Introducere

Cancerul de sân este cel mai frecvent tip de cancer în rândul femeilor la nivel mondial, reprezentând un sfert din toate cazurile de cancer diagnosticate la femei [1, 2]. Deși, odată considerată o boală întâlnită preponderent în țările occidentale, datele recente relevă că peste jumătate din cazurile de cancer mamar și peste 60% din decesele cauzate de această maladie sunt înregistrate în țările în curs de dezvoltare economică [1, 3]. Conform datelor Societății Europene pentru

For optimal performance, however, the new techniques need to be incorporated into the existing diagnostic algorithms, depending on the information and imaging details they can provide. The purpose of this study was to evaluate the performance of the available imaging modalities in detecting breast pathologies and their differential diagnosis.

Material and methods. The study included 150 patients with breast pathologies who underwent digital mammography, breast ultrasound associated with *MicroPure* technique for detecting microcalcifications and elastography. A total of 35 patients required further investigation by magnetic resonance imaging for clarifying the diagnosis and guiding the treatment strategy. The final diagnosis was established by combined evaluation of clinical and laboratory data, imaging findings as well as histopathology results when biopsy was performed. The sensitivity and specificity of the employed imaging techniques were also determined.

Results. Mammographic examination most frequently revealed breast hyperdensities, followed by micro- or macrocalcifications, nodular opacities and architectural distortion. In diagnosing breast malignancies, mammography demonstrated a sensitivity of 77.3% and a specificity of 83.8%. Ultrasonographic exam revealed additional information about the size, structure and echotexture of the breast lesions, while the association of elastography facilitated the differential diagnosis between benign and malignant tumors. *MicroPure* technique has proven useful in diagnosing microcalcifications, its sensitivity and specificity exceeding 95%. Magnetic resonance imaging allowed a complex evaluation, bringing a substantial contribution towards disease staging and guiding the treatment strategy.

Conclusion. Mammography provides important information about the type of breast tissue density and a variety of pathological changes, representing the first line investigation in patients ≥ 40 years of age. The ultrasound exam reveals additional information, having a high resolution in breasts with both fatty and dense tissue and can serve as a complementary investigation in patients ≥ 40 years of age with dense breasts or detected mammographic abnormalities as well as a first line investigation in younger women. Magnetic resonance imaging allows a more detailed assessment of breast pathologies when these have not been elucidated by other imaging modalities.

Key words: breast cancer, mammography, breast ultrasound, breast elastography, *MicroPure* technique, breast magnetic resonance imaging.

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide, accounting for a quarter of all cancers diagnosed in women [1, 2]. Although once considered a disease most prevalent in Western countries, recent data reveal that more than half of breast cancers and over 60% of deaths from this disease are recorded in developing countries [1, 3]. According to the European Society for Medical Oncology (ESMO) data, breast cancer is also the leading cause of cancer death in European women [4]. The Republic of Moldova is no exception,

Oncologie Medicală (ESMO), cancerul de sân reprezintă și principala cauză de deces prin cancer la femeile europene [4]. Republica Moldova nu face excepție, cu peste 900 de cazuri noi înregistrate anual la o populație de aproximativ 3,5 milioane [5]. Tendința unei părți semnificative a populației locale de a solicita asistență medicală în stadii relativ tardive ale bolii denotă importanța programelor de diagnosticare precoce și tehnicilor imagistice utilizate [5].

Avansurile tehnologiilor imagistice din ultimii ani au transformat esențial practica radiologică prin apariția de noi tehnici de imagistică medicală, inclusiv, în domeniul diagnosticului patologiilor mamare. În timp ce mamografia reprezintă o modalitate tradițională utilizată în evaluarea și screening-ul patologiilor mamare, disponibilitatea unor noi metode de investigare, precum elastografia sau imagistica prin rezonanță magnetică și diverse tehnici ale acestora, oferă noi posibilități de diagnostic. În același timp, noile tehnologii de imagistică și informatică prezintă, adesea, și un nou set de provocări clinice, economice, educaționale, de integrare și de implementare atât pentru medicii imagiști, cât și practicienii de diverse specialități care sunt abordați tot mai frecvent cu noi aplicații imagistice și informatice ce depășesc predecesorii lor în viteză, complexitate și sofisticare [6, 7]. De aceea, elaborarea unor protocoale imagistice pentru aplicarea acestora la nivel național devine esențială atât pentru îmbunătățirea calității serviciilor medicale, cât și pentru alinierea la standardele europene și internaționale în domeniu.

În aceste condiții, scopul prezentului studiu a fost de a evalua performanța modalităților imagistice disponibile în prezent în instituțiile medicale din Republica Moldova în depistarea patologiilor mamare și diagnosticul diferențial al acestora.

Material și metode

Studiul a fost condus în cadrul Catedrei de radiologie și imagistică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a inclus 150 de paciente cu patologii ale glandei mamare, la care a fost solicitată elucidarea diagnosticului.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- persoană adultă (vârsta ≥ 18 ani);
- prezența patologiei mamare cu solicitare pentru precizarea diagnosticului;
- semnarea acordului informat scris de înrolare în studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- refuzul pacientei de a participa în studiu;
- necompletarea chestionarului remis.

La toate pacientele au fost efectuate mamografia digitală, examenul ultrasonografic al glandelor mamare asociat cu tehnica *MicroPure* pentru detectarea microcalcificărilor și elastografia. Un total de 35 de paciente a necesitat și efectuarea investigației prin rezonanță magnetică (IRM) pentru precizarea diagnosticului și determinarea conduitei terapeutice. Toți pacienții au semnat acordul informat de participare în studiu.

Determinarea volumului eșantionului

Calcularea volumului eșantionului a fost efectuată prin una dintre formulele frecvent utilizate în acest scop, derivată din ecuația de eșantionare Cochran [8, 9]:

with over 900 new cases registered annually in a population of approximately 3.5 millions [5]. The tendency of a significant portion of local women to seek medical attention in relatively late stages of the disease denotes the importance of early diagnostic programs and employed imaging techniques [5].

Advances in imaging technologies during the recent years have significantly transformed the radiology practice through the emergence of new medical imaging techniques, including for diagnosing breast pathology. While mammography represents a traditional modality used in the evaluation and screening of breast pathologies, the availability of new methods of investigation such as elastography and magnetic resonance imaging, as well as a variety of newly developed imaging techniques offer new diagnostic possibilities. At the same time, new imaging and computer technologies often present an entirely new set of clinical, economic, educational, integration and implementation challenges for both radiologists and medical practitioners that are increasingly bombarded with new medical imaging and computer applications that surpass their predecessors in speed, complexity, and sophistication [6, 7]. Therefore, the development of new imaging protocols for application at the national level becomes essential for quality improvement of medical services as well as for harmonization with European and international standards.

In these conditions, the aim of the current study was to evaluate the performance of imaging modalities currently available in the medical institutions of the Republic of Moldova for detecting breast pathologies and their differential diagnosis.

Material and methods

The study was conducted within the Chair of radiology and imaging of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy and included 150 patients with breast pathology who were referred for clarification of their diagnosis.

The study inclusion criteria were:

- adult patient (age ≥ 18 years);
- breast pathology referred for further evaluation;
- signing the written informed consent for participation in the study.

The study exclusion criteria were:

- the patient's refusal to participate in the study;
- failing to complete the study questionnaire.

All patients underwent digital mammography, breast ultrasound examination associated with *MicroPure* technique for detection of microcalcifications and elastography. A total of 35 patients also required magnetic resonance imaging (MRI) for clarifying the diagnosis and guiding the treatment strategy. All patients signed the written informed consent to participate in the study.

Sample size calculation

The sample size was calculated by one of the commonly used formulas designed for this purpose that is derived from Cochran's sample size equation [8, 9]:

Variabilele utilizate reprezintă:

- n – volumul eșantionului reprezentativ de cercetare;
- N – volumul colectivității generale sau numărul de cazuri înregistrate anual (212 cazuri înregistrate în 2016);
- t – factorul de probabilitate sau criteriul Student, ce determină precizia rezultatelor și reflectă gradul de corespundere a rezultatelor reale cu cele obținute ($= 1,96$ pentru o precizie de 95%);
- Δx – eroarea limită admisă, egală cu 0,05 (5%);
- p și q – probabilitatea și contra-probabilitatea de apariție sau nu a fenomenului cercetat.

Luând în considerație faptul că volumul eșantionului este maxim când produsul „ $p \times q$ ” este mai mare, că $0 \leq p \leq 1$ și $q = 1 - p$, produsul „ $p \times q$ ” este maxim atunci când $p = q = 0,5$.

Astfel, pentru ca studiul să fie reprezentativ, este necesar de investigat nu mai puțin de 136 de pacienți. După ajustarea la o rată de non răspuns egală cu 10%, obținem: $n = 136 + 13,6 = 149,9$ de cazuri. În acest mod, studiul final a inclus un total de 150 de pacienți.

Caracteristica generală a lotului de studiu

Din totalul de 150 de pacienți incluse în studiu, 74 (49,3%) aveau vârsta între 40-49 ani, 54 (36,0%) aveau vârsta între 50-59 ani, 19 (12,7%) aveau vârsta între 60-69 ani și 3 (2,0%) aveau vârsta între 70-79 ani. Datele denotă că aproape 50% din totalul patologiilor mamare au fost înregistrate la femeile cu vârsta între 40-49 ani, după care, incidența acestora a scăzut, treptat, odată cu înaintarea în vârstă. Cele mai frecvente acuze au fost legate de prezența unor noduli sau formațiuni de volum în una sau ambele glande mamare (75,3% de cazuri), urmate de retracția mameleonului (12,7% de cazuri), edem și hiperemie (8,0% de cazuri) sau ulcerarea mameleonului (2,7% de cazuri) (Tabelul 1). Datele anamnestice și antecedentele fiziologice au relevat o anamneză personală sau heredocolaterală agravată în 47,3% de cazuri, dereglări ale ciclului menstrual – în 32,7% cazuri, precum și diverse traume în regiunea glandelor mamare în antecedente – în 28,7% cazuri (Tabelul 1).

Investigații imagistice

Mamografia a fost efectuată utilizând aparatul digitală ce oferă imagini de o calitate superioară și o vizualizare mai detaliată, în special, în cazul sânilor denși. În cazul perioadei fertile, investigația s-a realizat în prima jumătate a ciclului menstrual, perioada când sunt minime senzațiile de durere în sâni, edemul sau hipersensibilitatea, pentru a nu influența rezultatele cercetării. Examenul ultrasonografic a fost efectuat utilizând un sistem de ultrasunete clasa *Expert* (*Toshiba Aplio XG*) ce încorporează tehnologii de ultimă oră, inclusiv, opțiuni de efectuare a elastografiei pentru determinarea proprietăților elastice ale țesutului glandular și aplicarea tehnicii *MicroPure* pentru optimizarea tabloului imagistic, cu o vizualizare mai detaliată a microcalcinatele. Investigația prin rezonanță magnetică a fost efectuată la un aparat de 1,5 Tesla, utilizând protocoale special elaborate pentru investigarea glandelor mamare, cu ajustarea secvențelor în funcție de patologia pre-

The variables contained in the formula represent:

- n – representative sample size;
- N – population size or the number of cases registered annually (212 cases registered in 2016);
- t – critical probability value, which determines the accuracy of the results and reflects the degree of correspondence between the actual and the obtained results ($= 1.96$ for a 95% accuracy);
- Δx – the estimate of absolute error (uncertainty) = 0.05 (5%).
- p and q – the odds of the studied parameter being present or absent.

Given that $0 \leq p \leq 1$ and $q = 1 - p$, and the fact that the product „ $p \times q$ ” has a maximum value when $p = q = 0.5$, we have chosen the values $p = q = 0.5$, thus ensuring the maximum sample size criteria are met ($p = 0.5$; $q = 0.5$).

Hence, for a representative study it is necessary to investigate at least 136 patients. After adjusting for a potential dropout rate of 10%, we obtained: $n = 136 + 13.6 = 149.9$ cases. Thus, the final study included a total of 150 patients.

Overall characteristics of the study group

Of the 150 patients included in the study, 74 (49.3%) were aged 40-49 years, 54 (36.0%) were aged 50-59 years, 19 (12.7%) were aged 60-69 years and 3 (2.0%) were aged 70-79 years. The data denote that almost 50% of the recorded breast pathologies were encountered in women aged 40-49 years, after which the incidence gradually declined with age. The reported complaints were most commonly related to the presence of nodules or lumps in one or both breasts (75.3% cases), followed by nipple retraction (12.7% cases), edema or hyperemia (8.0% cases) and nipple ulceration (2.7% cases) (Table 1). Clinical history and risk assessment evaluation revealed a positive family history for breast cancer in 47.3% cases, menstrual disorders in 32.7% cases, as well as prior breast traumas in 28.7% cases (Table 1).

Imaging investigations

Mammography was performed using a digital imaging system that offered superior image quality and a more detailed visualization, especially for dense breasts. For women of reproductive age, the investigation was performed during the first half of the menstrual cycle to minimize the potential influence of any symptoms like breast pain, edema or hypersensitivity on the research results. The ultrasonographic exam was performed using an *Expert* class ultrasound system (*Toshiba Aplio XG*) incorporating state-of-the-art technologies such as elastography for objective assessment of the elastic properties of breast tissue and *MicroPure* technique for image quality optimization and a better visualization of microcalcifications. The magnetic resonance imaging was performed on a 1.5 Tesla MR scanner using special protocols for breast imaging with MR sequence adjustments according to the suspected pathology [5, 10]. All magnetic resonance investigations included intravenous contrast enhancement, digital subtraction imaging and kinetic curve analysis for suspected breast lesions.

zentă [5, 10]. Toate investigațiile prin rezonanță magnetică au inclus administrarea intravenoasă a substanței de contrast, obținerea imaginilor în dinamică cu substrație digitală și analiza curbei cinetice a leziunilor suspecte. Diagnosticul final a fost stabilit prin evaluarea complexă a datelor clinice, imagistice, rezultatelor de laborator și examenului histopatologic, în cazul efectuării acestuia. Numărul total al patologiilor detectate este redat în Tabelul 2. Corelarea acestor date cu rezultatele investigațiilor imagistice a permis, de asemenea, calcularea sensibilității și specificității tehnicilor imagistice utilizate.

Rezultate

Examenul mamografic

Tipurile de glande mamare înregistrate în urma efectuării mamografiei la lotul de paciente incluse în studiu conform clasificării Colegiului American de Radiologie au fost următoarele:

- Tip I (predominat adipos; țesut glandular mai puțin de 25%) – înregistrat la 20 (13,3%) de paciente;
- Tip II (glandular dispersat; țesut glandular între 25-50%) – înregistrat la 27 (18,0%) de paciente;
- Tip III (heterogen dens sau glandular heterogen; țesut glandular între 51-75%) – înregistrat la 49 (32,7%) de paciente;
- Tip IV (intens dens sau glandular omogen; țesut glandular peste 75%) – înregistrat la 54 (36,0%) de paciente.

Astfel, la aproximativ 1/3 dintre paciente, a fost depistat țesut predominant adipos sau glandular dispersat, de tip I sau II, iar la aproximativ 2/3 dintre paciente – țesut dens de tip III sau IV. Aceste date pot fi datorate și faptului că peste 2/3 dintre paciente se aflau în perioada menopauzei sau premenopauzei (Tabelul 1).

Referitor la modificările patologice, cel mai frecvent au fost înregistrate densități crescute ale sânului de diversă etiologie (70,0% din cazuri), urmate de micro- sau macrocalcificări, opacități nodulare sau sectoare pseudonodulare, precum și distorsiune arhitecturală (Tabelul 3). În circa 45% din cazuri au fost înregistrate 3 sau 4 elemente patologice, prezența concomitentă a acestora facilitând, de obicei, diagnosticul. În 2,7% cazuri, însă, mamografia nu a relevat niciun element patologic, precizarea diagnosticului necesitând investigarea prin alte metode imagistice (Tabelul 3). Per total, în cadrul acestui studiu, examenul mamografic a demonstrat o sensibilitate de 77,3% și o specificitate de 83,8% în diagnosticul proceselor neoplazice maligne ale glandei mamare.

Examenul ultrasonografic

O prezentare generală a patologiilor mamare detectate și caracteristicilor ultrasonografice ale acestora este redată în Tabelul 4. Este notabil faptul că diverse formațiuni sau modificări structurale hipoecogene au fost depistate la circa 90% din paciente, în timp ce formațiuni hiperecogene sau izoecogene au fost prezente în doar 5,4% și respectiv 1,4% cazuri. Examenul ultrasonografic a permis și evaluarea structurii formațiunilor mamare ca fiind solidă, lichidiană sau mixtă. Astfel, formațiuni mamare solide au fost depistate la 60,7%

The final diagnosis was established by combined evaluation of clinical and laboratory data, imaging findings as well as histopathology results when biopsy was performed. A summary of the diagnosed breast pathologies according to their final diagnosis is shown in Table 2. Correlation of these data with the results of the imaging investigations allowed estimating the sensitivity and specificity of the employed imaging techniques.

Results

Mammography

Mammography revealed the following parenchymal patterns in breast density according to the American College of Radiology (ACR) classification:

- Type I (predominance of fat tissue; glandular tissue less than 25%) – registered in 20 (13.3%) patients;
- Type II (glandular dispersion; glandular tissue between 25-50%) – registered in 27 (18.0%) patients;
- Type III (heterogeneously dense or heterogeneously glandular; glandular tissue between 51-75%) – registered in 49 (32.7%) patients;
- Type IV (extremely dense or homogeneously glandular; glandular tissue over 75%) – registered in 54 (36.0%) patients.

Thus, approximately 1/3 of patients demonstrated predominantly fatty or dispersed glandular tissue (breast types I or II), while about 2/3 of patients demonstrated heterogeneously dense or extremely dense glandular tissue (breast types III or IV). The recorded data may be also related to the fact that over 2/3 of women were in menopause or perimenopause (Table 1).

Regarding pathological changes, commonly recorded mammographic abnormalities included breast densities of various etiologies (70.0% cases), followed by micro- or macrocalcifications, nodular opacities or pseudonodular regions, as well as architectural distortion (Table 3). Concomitant presence of 3 or 4 pathological elements was recorded in about 45% cases, usually facilitating the diagnostic process. In 2.7% cases, however, mammography did not reveal any relevant changes, the breast abnormalities being detected by other imaging modalities (Table 3). Overall, mammography showed a sensitivity of 77.3% and a specificity of 83.8% in the diagnosis of malignant breast lesions.

Breast ultrasound exam

An overview of detected breast pathologies and their ultrasonographic characteristics are shown in Table 4. It is noteworthy that different hypoechoic lesions or breast changes have been detected in about 90% of patients, while hyperchoic or isoechoic lesions were recorded in only 5.4% and 1.4% of cases respectively. Additionally, the ultrasound examination allowed the assessment of lesion structure as being solid, liquid or mixed. Thus, breast lesions with solid structures were found in 60.7% of patients, with fluid content – in 34% of patients, and containing mixed structures – in 12.7% of patients (Table 4). A number of other characteristics such

din paciente, formațiuni lichidiene – la 34% din paciente și formațiuni cu conținut mixt – la 12,7% din paciente (Tabelul 4). O serie de alte caracteristici precum ecostructura și conturul leziunilor, atenuarea sau accentuarea posterioară a ecoului au fost, de asemenea, obținute. Ca frecvență, doar 16,7% dintre leziunile mamare au avut o structură omogenă, iar 83,3% din leziuni – structură neomogenă. Un contur net a fost descris pentru 42,7% din formațiuni, în timp ce un contur neclar – pentru 57,3% dintre acestea. Circa 2/3 din leziunile detectate au fost asociate cu diverse grade de atenuare posterioară a ecoului, un con distinct de umbră fiind înregistrat în 14% din cazuri. Obținerea acestor caracteristici a permis o evaluare mai amplă a leziunilor, iar în unele cazuri, chiar și stabilirea diagnosticului. De exemplu, fibroadenomatoma difuză a fost diagnosticată prin examenul ultrasonografic la 37 (27,6%) de paciente, iar prin examenul mamografic – la 31 (20,7%) de paciente. În cazul fibroadenomatozei chistice, formațiunile au fost apreciate ca lichidiene în 51 (34%) de cazuri la ultrasonografie și doar în 9 (6%) cazuri – la mamografie.

Elastografia

Elastografia asociată examenului ultrasonografic a permis vizualizarea proprietăților elastice ale țesutului glandular. Tehnica a facilitat diagnosticul diferențial între tumorile maligne și cele benigne, bazându-se pe faptul că țesutul tumoral este mai dur și mai puțin compresibil sub efectul ultrasunetelor. Leziunile benigne tind să fie mai moi comparativ cu cele maligne și nu invadează structurile din jur, care rămân cu elasticitate normală, spre deosebire de leziunile maligne, care infiltrază și rigidizează țesuturile adiacente. Rezultatele obținute au fost evaluate conform sistemului de clasificare lezională de tip UENO-INOH, ce include 5 tipuri de leziuni (Tabelul 5), dintre care, primele trei tipuri reflectă un substrat anatomo-patologic benign, iar tipurile 4 și 5 sugerează malignitatea tumorii. În cadrul acestui studiu, circa 80% din paciente au demonstrat scoruri UENO între 1-3, iar circa 20% din paciente au demonstrat scoruri UENO de tip 4 sau 5 (Tabelul 5). Rezultatele sunt în concordanță cu diagnosticul definitiv stabilit ulterior, 21,3% dintre paciente prezentând neoplazii mamare maligne (Tabelul 2).

Tehnică MicroPure

Asocierea tehnicii *MicroPure* examenului ultrasonografic a avut, de asemenea, o contribuție semnificativă pentru optimizarea tabloului imagistic și o vizualizare mai detaliată, în special, a microcalcinatele. Astfel, utilizarea tehnicii *MicroPure* a crescut vizualizarea prezenței microcalcinatele de la 35 (23,3%) la 48 (32,0%) de paciente, demonstrând o sensibilitate de 97,4% și o specificitate de 96,5% în diagnosticul microcalcinatele mamare. Luând în considerație faptul că prezența microcalcinatele reprezintă un criteriu important în diagnosticul tumorilor maligne, utilizarea metodei a fost justificată, facilitând diagnosticul în cazurile respective.

Investigația prin rezonanță magnetică

Din totalul a 35 de paciente cărora li s-a efectuat examenul IRM, 28 (80%) au fost diagnosticate cu tumori maligne,

as lesion echotexture and outline, posterior attenuation of the acoustic transmission (“shadowing”) and posterior acoustic enhancement have also been obtained. Overall, only 16.7% of breast lesions had a homogeneous structure, while 83.3% of lesions were heterogeneous. The breast lesions demonstrated well-demarcated contours in 42.7% cases, while in 57.3% cases the border was not well-defined. About 2/3 of detected breast lesions were associated with various degrees of posterior attenuation of the acoustic transmission, a distinct cone of posterior acoustic shadowing being recorded in 14% cases. The indicated parameters allowed a more detailed assessment of breast lesions, and in some cases even establishing the diagnosis. For example, diffuse fibroadenomatosis was diagnosed by breast ultrasound in 37 (27.6%) patients, while by mammography – in only 31 (20.7%) patients. In cystic fibroadenomatosis, the lesions were estimated as being fluid-filled in 51 (34%) cases by breast ultrasound and in only 9 (6%) cases by mammography.

Elastography

The elastography associated with the ultrasound examination allowed the estimation of the elastic properties of the breast tissue. The technique has facilitated the differential diagnosis between malignant and benign tumors, based on the fact that tumor tissue is harder and less compressible upon the effects of ultrasound. Benign lesions tend to be softer compared to malignant lesions and do not invade surrounding structures, which maintain their normal elasticity. This is contrary to the malignant lesions, which infiltrate and stiffen adjacent tissues. The obtained results were evaluated according to the UENO-ITO lesion classification system that includes 5 types of lesions (Table 5), the first three reflecting a benign anatomopathological substrate, whilst types 4 and 5 suggest tumor malignancy. In this study, about 80% of patients demonstrated UENO scores of 1-3, and about 20% of patients demonstrated UENO scores of 4-5 (Table 5). The results are in agreement with the final diagnosis, 21.3% patients presenting malignant breast tumors (Table 2).

MicroPure technique

The *MicroPure* technique incorporated into the breast ultrasound exam has made a significant contribution towards optimizing the imaging quality and a more detailed visualization, with a special emphasis on revealing microcalcifications. Thus, the use of *MicroPure* technique has increased the detection of microcalcifications from 35 (23.3%) to 48 (32.0%) cases. Overall, the technique demonstrated a sensitivity of 97.4% and a specificity of 96.5% in detecting breast microcalcifications. Taking into account that the presence of microcalcifications represents an important criterion in the diagnosis of malignant tumors, the usage of the technique was justified and facilitated the differential diagnosis in many patients.

Magnetic Resonance Imaging

Of the total of 35 patients who underwent magnetic resonance imaging, 28 (80%) were diagnosed with malignant breast tumors and 7 (20%) were diagnosed with benign con-

Tabelul 1. Acuze și date anamnestice înregistrate la lotul de paciente incluse în studiu.**Table 1.** Medical complaints and clinical history data registered in the study patients.

Acuze <i>Medical complaints</i>	n (%)	Date anamnestice <i>Clinical history</i>	n (%)
formațiuni de volum <i>breast lump</i>	113 (75,3%)	anamneză agravată / <i>family history of cancer</i>	71 (47,3%)
▪ difuză / <i>diffuse</i>	43 (28,7%)	faza reproductivă / <i>reproductive age</i>	33 (22,0%)
▪ localizată / <i>localized</i>	31 (20,7%)	menopauză de 0-5 ani / <i>menopause for 0-5 years</i>	27 (18,0%)
▪ dură, relativ imobilă / <i>firm, relatively fixed</i>	32 (21,3%)	menopauză de 5-10 ani / <i>menopause for 5-10 years</i>	19 (12,7%)
▪ moale, mobilă / <i>soft, movable</i>	7 (4,7%)	menopauză de peste 10 ani / <i>menopause for over 10 years</i>	71 (47,3%)
sindrom algic/ <i>breast pain</i>	48 (32,0%)	vârsta menarhei / <i>age of menarche</i>	
modificări ale mamelonului/ <i>nipple changes</i>	23 (15,3%)	▪ până la 14 ani / <i>before 14 years of age</i>	64 (42,7%)
▪ retracția mamelonului/ <i>nipple retraction</i>	19 (12,7%)	▪ 15-16 ani / <i>at 15-16 years of age</i>	71 (47,3%)
▪ ulcerarea mamelonului / <i>nipple ulceration</i>	4 (2,7%)	▪ după 16 ani / <i>after 16 years of age</i>	15 (10,0%)
modificări tegumentare/ <i>breast skin changes</i>	21 (14,0%)	ciclu menstrual dereglat / <i>irregular menstrual cycle</i>	49 (32,7%)
edem și/sau hiperemie/ <i>edema and/or hyperemia</i>	12 (8,0%)	traume în regiunea mamară / <i>breast traumas</i>	43 (28,7%)

Tabelul 2. Patologiile înregistrate la lotul de studiu conform diagnosticului final.**Table 2.** Breast pathologies recorded in the study group according to the final diagnosis.

Diagnostic final <i>Final diagnosis</i>	Pacienți <i>Patients</i>	Diagnostic final <i>Final diagnosis</i>	Pacienți <i>Patients</i>
Fibroadenomatoză (FAM) <i>Fibroadenomatosis (FAM)</i>		Fibroadenom <i>Fibroadenoma</i>	17 (11,3%)
▪ chistică <i>cystic</i>	111 (74,0%)	Chistadenopapilom <i>Cystadenopapilloma</i>	9 (6,0%)
▪ localizată <i>localized</i>	43 (28,7%)	Lipogranulom <i>Lipogranuloma</i>	7 (4,7%)
▪ difuză <i>diffuse</i>	31 (20,7%)	Tumori maligne <i>Malignant tumors</i>	32 (21,3%)
▪ mixtă <i>mixed</i>	69 (46,0%)	Ductectazii <i>Duct ectasia</i>	19 (12,7%)

iar 7 (20%) – cu tumori benigne. La 4 (11,4%) paciente au fost, de asemenea, documentate metastaze ganglionare. Datele obținute prin aplicarea a diverse secvențe cu posibilitatea supresiei anumitor țesuturi, subtracția digitală și analiza curbelor cinetice ale leziunilor suspecte după administrarea substanței de contrast a permis o evaluare complexă și o descriere detaliată a patologiilor mamare prezente, fapt ce a avut un aport substanțial și pentru stabilirea conduitei terapeutice.

Discuții

O scădere treptată a mortalității cauzată de cancerul mamar în țările dezvoltate, înregistrată în ultimele decenii, este atribuită, în mare parte, diagnosticului precoce și programelor de screening prin mamografie [11]. Mamografia are, însă, și unele limitări bine cunoscute, iar progresul tehnologic înre-

ditions. In 4 (11.4%) patients, regional nodal metastases were also documented. The information obtained by applying various MRI sequences with the possibility of tissue suppression, digital subtraction following intravenous contrast administration and kinetic curves analysis of suspicious breast lesions allowed a comprehensive assessment and a detailed description of the visualized breast pathologies, playing also a key role in disease staging and guiding the treatment strategy.

Discussion

A gradual decline in mortality from breast cancer in developed countries over the last decades is largely attributable to early diagnosis and mammography screening programs [11]. Mammography, however, has well-recognized limitations, and recent technological progress has led to the rapid emergence

gistrat în ultimul timp a dus la apariția rapidă de noi metode imagistice și diverse tehnici ale acestora. Prin urmare, recomandările pentru evaluarea imagistică a patologiilor mamare au devenit din ce în ce mai complexe. De exemplu, recomandările actualizate ale Colegiului American de Radiologie, publicate în anul 2017, includ ghiduri separate pentru imagistica pacientelor cu mase palpabile ale sânului [12], cu dureri în regiunea sânului [13], sau cu secreții mamelonare [14]. Deși majoritatea formațiunilor mamare sunt benigne, o nouă masă palpabilă în regiunea sânului necesită a fi evaluată imagistic pentru excluderea unui proces neoplazic. Opțiunile recomandate în aceste cazuri includ mamografia și/sau ultrasonografia glandelor mamare în funcție de vârsta pacientului și gradul de suspiciune a caracteristicilor formațiunii [12]. Durerea de sân (sau sensibilitatea) este un simptom relativ comun, întâlnit până la 80% dintre femei la un moment dat. Cu toate acestea, durerea de sân rămâne o cauză relativ frecventă pentru solicitarea investigațiilor imagistice. Recomandările, în acest caz, depind de natura și focalitatea durerii, precum și de vârsta pacientului. Evaluarea imagistică nu este indicată, de obicei, dacă durerea este ciclică sau non-focală. În cazul durerilor focale, non-ciclice, ultrasonografia reprezintă investigația de primă intenție pentru evaluarea femeilor cu vârsta sub 30 de ani. Pentru femeile cu vârsta ≥ 30 de ani, însă, mamografia, tomosinteza mamară și ultrasonografia pot fi utilizate în egală măsură, în funcție de gradul de suspiciune a genezei simptomelor clinice și patologiilor asociate [13]. Evaluarea imagistică a pacientelor cu secreții mamelonare depinde de natura secrețiilor. Investigațiile imagistice, de obicei, nu sunt indicate în cazul secrețiilor fiziologice. În cazul secrețiilor mamelonare patologice, la femeile cu vârsta ≥ 40 de ani, mamografia reprezintă investigația de primă intenție, iar ultrasonografia poate servi ca o investigație complementară [14]. Pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 39 de ani și secreții mamelonare patologice, mamografia sau ultrasonografia pot fi utilizate ca investigație inițială în funcție de preferințele sau protocoalele instituționale, iar pentru femeile cu vârsta < 30 de ani, ultrasonografia este recomandată ca investigație de primă intenție [14]. Notabil este faptul că protocoalele imagistice recomandate în diverse țări pot varia în funcție de o serie de factori, precum sistemul național de ocrotire a sănătății, tipul asigurărilor medicale, prevalența patologiilor investigate, precum și

of new imaging modalities and a variety of new imaging techniques. Therefore, the recommendations for imaging assessment of breast pathologies have become increasingly complex. For example, the updated guidelines of the American College of Radiology published in 2017 include separate guidelines and appropriateness criteria for imaging patients with palpable breast masses [12], patients with breast pain [13], and patients with nipple discharge [14]. Although most breast lesions are benign, a new palpable mass in the breast region requires imaging evaluation to exclude a neoplastic process. The recommended options in such cases include mammography and/or breast ultrasound examination depending on the age of the patient and the clinical suspicion of the underlying origin of the breast lesion [12]. Breast pain (or tenderness) is a relatively common symptom, encountered in up to 80% of women at some point in their lives. It also represents a common cause of referral for diagnostic breast imaging investigations. Appropriate workup depends on the nature and focality of the pain, as well as on the patient's age. Imaging evaluation is usually not indicated if the pain is cyclic or nonfocal [13]. For focal, noncyclic pain, ultrasound can be the initial examination used to evaluate women under 30 years of age. For women ≥ 30 years old, however, diagnostic mammography, breast tomosynthesis, and ultrasound may all serve as appropriate initial investigations depending on the clinical suspicion of the underlying origin of the breast pain and associated pathologies [13]. The imaging evaluation of patients with nipple discharge depends on the nature of the discharge. Imaging investigations are usually not indicated for women with physiologic nipple discharge. For evaluation of pathologic nipple discharge in women ≥ 40 years of age, mammography should be the initial examination, while breast ultrasonography can serve as a complementary investigation [14]. For women age 30 to 39, both mammogram or breast ultrasonography may be used as an initial examination depending on the institutional preference and imaging protocols, while for women under 30 years of age – breast ultrasonography should be the first line investigation [14]. It is also noteworthy that the guideline recommendations and imaging protocols in different countries may vary depending on a number of factors such as the national health care system, the type of medical insurance, the prevalence of the investigated pathologies, and the available

Tabelul 3. Date imagistice obținute la mamografie.

Table 3. Imaging data obtained by mammography.

Modificări detectate (elemente patologice) <i>Detected changes (pathological elements)</i>	Număr pacienți <i>Number of patients</i>	Combinajii ale elementelor patologice detectate <i>Combinations of detected pathological elements</i>	Număr pacienți <i>Number of patients</i>
Densitate crescută a sânului <i>Increased breast density</i>	105 (70,0%)	4 elemente prezente <i>4 elements present</i>	8 (5,3%)
Micro- sau macrocalcificări <i>Micro- or macrocalcifications</i>	72 (48,0%)	3 elemente prezente <i>3 elements present</i>	60 (40,0%)
Opacitate nodulară <i>Nodular opacity</i>	66 (44,0%)	2 elemente prezente <i>2 elements present</i>	53 (35,3%)
Sector pseudonodular <i>Pseudonodular sector</i>	65 (43,3%)	1 element prezent <i>1 element present</i>	25 (16,7%)
Distorsiune arhitecturală <i>Architectural distortion</i>	34 (22,7%)	0 elemente prezente <i>0 elements present</i>	4 (2,7%)

Tabelul 4. Date imagistice obținute la ultrasonografie.**Table 4.** Imaging data obtained by breast ultrasound.

Modificări detectate <i>Detected changes</i>	Pacienți <i>Patients</i>	Modificări detectate <i>Detected changes</i>	Pacienți <i>Patients</i>
Formațiune hipocogenă <i>Hypochoic lesions</i>	136 (90,7%)	Formațiune solidă <i>Solid lesions</i>	91 (60,7%)
Formațiune transonică <i>Trasonic lesions</i>	63 (42,0%)	Formațiune lichidiană <i>Fluid-filled lesions</i>	51 (34,0%)
Formațiune hiperecogenă <i>Hyperechoic lesions</i>	8 (5,4%)	Formațiune mixtă <i>Mixed lesions</i>	19 (12,7%)
Formațiune izoecogenă <i>Isoechoic lesions</i>	2 (1,4%)		

echipamentul disponibil. Elaborarea unor protocoale imagistice pentru implementarea lor la nivel național necesită, însă, efectuarea prealabilă a unor studii reprezentative în acest domeniu.

În cadrul studiului respectiv, mamografia digitală a furnizat informații importante referitor la tipul de glande mamare conform clasificării Colegiului American de Radiologie și diverse modificări patologice, precum densități crescute, micro- sau macrocalcificări, distorsiune arhitecturală, opacități nodulare și sectoare pseudonodulare etc. Mai mult decât atât, prezența concomitentă a câtorva elemente patologice a facilitat diagnosticul, examenul mamografic demonstrând o sensibilitate de 77,3% și o specificitate de 83,8% în depistarea proceselor neoplazice maligne. Datele sunt în concordanță cu rezultatele altor studii obținute pe plan internațional. De exemplu, un studiu recent, efectuat de Khanduri S. *et al.* (2017) pe un lot de 212 paciente cu formațiuni palpabile ale sânilor, raportează o sensibilitate a mamografiei de 78,1% și o specificitate de 83,3% în diagnosticul proceselor maligne [15]. Combinația mamografiei cu examenul ultrasonografic, însă, a relevat o sensibilitate de 97,4% [15]. Datorită acestui fapt, autorii sugerează utilizarea combinată a mamografiei și ultrasonografiei în regiunile cu acces limitat la metodele de investigație de înaltă performanță, precum localitățile rurale [15]. Un alt studiu efectuat recent de Brown A. *et al.* (2017) pe un lot de 861 de pacienți cu formațiuni mamare, care a fost publicat în revista *American Journal of Roentgenology (AJR)*, confirmă utilitatea efectuării mamografiei pentru evaluarea formațiunilor mamare [16].

Este cunoscut faptul că detectabilitatea mamografică a cancerului mamar depinde de o serie de factori precum dimensiunea și localizarea tumorii, tipul histopatologic, tipul de creștere, invazia țesutului mamar adiacent leziunii, precum și tipul parenchimului mamar. Astfel, cancerul este mai greu de depistat la mamografie într-un sân dens, opac, în special, dacă nu există alte semne indirecte precum microcalcificări sau distorsiune arhitecturală, care să atragă atenția asupra unui proces malign. De aceea, sensibilitatea globală a mamografiei este mai mare în sânul adipos și redusă în sânul de tip dens, glandular. Unii autori indică chiar la o sensibilitate a mamografiei de 98% în sânii de tip adipos și de doar de 50% în sânii foarte denși [17, 18]. Adicional, densitatea crescută a sânului reprezintă un factor de risc independent, incidența cancerului mamar fiind de 4-6 ori mai mare la femeile cu sânii de tip dens. În acest

imaging equipment. Therefore, the development of any guideline recommendations and imaging protocols for implementation at the national level requires representative studies in this field.

In this study, digital mammography provided important information about the parenchymal patterns of breast density according to the American College of Radiology classification as well as about a variety of pathological changes such as breast hyperdensities, micro- or macrocalcifications, architectural distortion, nodular opacities, pseudonodular sectors etc. The concomitant detection of several pathological elements facilitated the diagnosis, the mammographic examination demonstrating a sensitivity of 77.3% and a specificity of 83.8% for diagnosing breast malignancies. The data are in agreement with the results of other international studies. For example, a recent study by Khanduri S. *et al.* (2017) on a cohort of 212 patients with palpable breast masses reported that mammography had a sensitivity of 78.1% and a specificity of 83.3% for diagnosing breast malignancies [15]. The combination of mammography with the ultrasound examination, however, revealed a sensitivity of 97.4% [15]. Because of this, the authors suggest that the combined use of mammography and breast ultrasonography should be considered in rural settings and in regions with limited access to high-performance imaging modalities [15]. Another recent study conducted by Brown A. *et al.* (2017) on a group of 861 patients with breast lumps that was published in the *American Journal of Roentgenology (AJR)* confirms the utility of mammography for the assessment of breast lesions [16].

It is well-known that breast cancer detection on mammography depends on a number of factors such as tumor size and location, histopathological type, growth character, adjacent breast tissue invasion, and type of breast parenchyma. Thus, breast cancer is more difficult to detect on mammographic examinations in women with dense, opaque breasts, especially when there are no other indirect signs of malignancy such as microcalcifications or architectural distortions. Therefore, the overall sensitivity of mammography is higher in breasts with adipose tissue and lower in breasts in the dense, fibroglandular tissue. Some authors even report mammography sensitivities as high as 98% in adipose fat-replaced breasts and as low as 50% in very dense fibroglandular breasts [17, 18]. Additionally, increased breast density is an independent risk factor

studiu, peste 2/3 din totalul pacientelor au demonstrat sâni de tip III sau IV (heterogen dens sau intens dens), fapt ce, probabil, a afectat într-o oarecare măsură și sensibilitatea mamografiei.

Remarcabil este faptul că toate pacientele incluse în studiu au avut vârsta de peste 40 de ani, utilizarea mamografiei ca metodă de primă intenție fiind, în acest caz, în concordanță și cu recomandările recente ale Colegiului American de Radiologie [12-14]. Mamografia este, de asemenea, recomandată ca metodă de screening femeilor începând cu vârsta de 40 de ani de către Societatea Americană împotriva Cancerului (*American Cancer Society*), Colegiul American de Radiologie (*American College of Radiology*) și Colegiul American al Chirurșilor (*American College of Surgeons*) [19].

Examenul ultrasonografic este o altă modalitate frecvent utilizată pentru diagnosticul cancerului de sân. Modalitatea poate furniza informații valoroase despre dimensiunea, forma, structura și ecogenitatea formațiunilor în diverse planuri, precum și despre prezența microcalcificărilor, haloului, zonelor transonice și a vascularizației, demonstrând o rezoluție înaltă atât în sâni adipoși, cât și în cei denși. O tehnică mai recentă, complementară ultrasonografiei, este elastografia, ce permite evaluarea neinvazivă a consistenței sau elasticității țesuturilor. Diverse tehnici de elastografie cu ultrasunete au fost elaborate, precum *strain elastography* (SE), *acoustic radiation force impulse* (ARFI) *imaging*, *transient elastography* (TE), *point shear wave elastography* (pSWE), *shear wave elastography* (SWE) etc [20, 21]. În general, aceste modalități pot fi divizate în tehnici de elastografie „strain”, care utilizează stimuli de compresie directă asupra țesuturilor pentru estimarea elasticității acestora și tehnici de elastografie „shear wave” [precum *shear wave elastography* (SWE) sau *supersonic shear-wave imaging* (SSWI)], care utilizează impulsuri în spectrul ultra- sau supersonic pentru estimarea elasticității tisulare, fiind mai puțin dependente de operator [21].

Sistemul de ultrasunete de clasa *Expert* (*Toshiba Aplio XG*), utilizat în acest studiu, a permis aplicarea a diverse module de lucru, inclusiv, a modulului SWE (*shear wave elastography*). La lotul de paciente incluse în studiu, examenul ultrasonografic a furnizat informații adiționale referitor la ecostructura și conturul leziunilor, atenuarea sau accentuarea posterioară a ecoului, precum și consistența formațiunilor mamare (solidă, lichidiană sau mixtă). După cum a fost menționat anterior, în 4 (2,7%) cazuri, mamografia nu a relevat niciun element patologic (Tabelul 3), precizarea diagnosticului necesitând investigarea prin ultrasonografie. Utilizarea tehnicii *MicroPure* a contribuit la optimizarea tabloului imagistic și la o vizualizare mai detaliată a microcalcinatelelor, demonstrând o sensibilitate și o specificitate de peste 95%. Asocierea elastografiei a permis gruparea leziunilor în 5 categorii, conform sistemului de clasificare lezională de tip UENO-ITOH [22], facilitând diagnosticul diferențial dintre tumorile benigne și cele maligne. De notat este, însă, faptul că elastografia a avut un aport substanțial în diagnosticul diferențial al leziunilor de tip BI-RADS 3 și BI-RADS 4 (conform clasificării *Breast Imaging-Reporting and Data System*, BI-RADS) [23], fără a modifica clasificarea leziunilor de tip BI-RADS 1, BI-RADS 2 și BI-RADS 5.

for malignancy, the incidence of breast cancer being 4-6 times higher in women with extremely dense breast tissue. In this study, over 2/3 of patients demonstrated breast tissue types III or IV (heterogeneously dense or extremely dense), which might have lowered the sensitivity of mammography reported in our results.

It is also noteworthy that all patients included in our study were over 40 years of age, the use of mammography as a first line imaging modality in this situation being consistent with the recent recommendations of the American College of Radiology [12-14]. Mammography is also recommended as a method of screening women for breast cancer from the age of 40 by the American Cancer Society, the American College of Radiology and the American College of Surgeons [19].

Breast ultrasound examination is another commonly used method for diagnosing breast cancer. The modality can provide valuable information about the size, shape, structure and echotexture of breast lesions in different planes, as well as about the presence of microcalcifications, transonic areas, lesion halo and vascularization, demonstrating a high resolution in both adipose fat-replaced and dense fibroglandular breasts. A more recent technique complementary to ultrasonography is elastography, which allows non-invasive evaluation of tissue elasticity. Various ultrasound elastography techniques have been developed, such as *strain elastography* (SE), *acoustic radiation force impulse* (ARFI) *imaging*, *transient elastography* (TE), *point shear wave elastography* (pSWE), *shear wave elastography* (SWE) etc [20, 21]. Generally, these modalities can be divided into strain imaging methods that use internal or external compression stimuli, and shear wave imaging methods (such as *shear wave elastography* (SWE) or *supersonic shear-wave imaging* (SSWI)) that use traveling shear wave stimuli in the ultra- or supersonic spectrum to estimate tissue elasticity, being less operator-dependent [21].

The *Expert* class ultrasound system (*Toshiba Aplio XG*) used in this study allowed the application of various work modules, including the SWE (*shear wave elastography*) module. In the cohort of patients included in the study, the ultrasonographic examination provided additional information related to the echotexture and contours of the breast lesions, posterior attenuation of the acoustic transmission (“shadowing”), posterior acoustic enhancement, as well as related to the lesion content as being solid, liquid or mixed. As already mentioned previously, in 4 (2.7%) cases mammography did not reveal any pathological changes (Table 3), the abnormalities being subsequently detected on ultrasound investigation. The use of *MicroPure* technique has also contributed to the optimization of the imaging quality and a more detailed visualization of microcalcifications, demonstrating a sensitivity and a specificity of over 95%. The association of elastography allowed grouping the breast lesions into 5 categories according to the UENO-ITOH lesion classification system [22], facilitating differential diagnosis between benign and malignant tumors. It should be noted, however, that elastography had a relevant contribution to the differential diagnosis of BI-RADS 3 and BI-RADS 4 lesions (according to the Breast Imaging Reporting and Data

Rezultatele obținute prin examenul ultrasonografic, practic, sunt în concordanță cu protocoalele și recomandările utilizate actualmente de majoritatea instituțiilor pe plan internațional, inclusiv, cu recomandările Colegiului American de Radiologie (*American College of Radiology*), Societății Americane împotriva Cancerului (*American Cancer Society*) și Colegiului American al Chirurgilor (*American College of Surgeons*), unde mamografia reprezintă investigația de primă intenție la femeile cu vârsta de ≥ 40 de ani, iar ultrasonografia asociată cu diverse tehnici, precum elastografia sau tehnica *MicroPure* pot servi ca investigații complementare, în funcție de patologia prezentă la mamografie și detaliile ce necesită a fi elucidate [12-14, 19]. Conform aceluiași recomandări, ultrasonografia este examinarea de primă intenție a sânelor la pacientele tinere sau de vârsta pediatrică.

Investigația prin rezonanță magnetică (IRM) este o metodă imagistică modernă, de înaltă performanță, care poate fi folosită în investigarea sânelor ca o metodă de diagnosticare complementară procedurilor uzuale principale cum ar fi mamografia și ultrasonografia. IRM oferă informații suplimentare în diverse situații pentru elucidarea diagnosticului sau strategiei terapeutice. Un studiu recent, efectuat de Kaiser C. *et al.* (2017), relevă că efectuarea preoperatorie a examenului IRM a demonstrat noi focare neoplazice canceroase în sânul afectat la 20,2% dintre paciente și în sânul contralateral – la 2,5% dintre paciente [24]. Un alt studiu prospectiv, randomizat, multicentric, efectuat în Suedia, care a inclus 440 de pacienți cu cancer mamar, publicat de Gonzalez V. *et al.* (2014), relevă că efectuarea examenului IRM preoperator a generat informații suplimentare în 38% de cazuri, modificând strategia terapeutică în 18% cazuri, inclusiv, înlocuirea rezecțiilor parțiale și procedurilor reconstructive planificate cu mastectomia în 15% cazuri [25]. Grupul supus examenului IRM preoperator a fost, de asemenea, asociat cu mai puține re-intervenții chirurgicale (5% dintre pacienți necesitând re-intervenții), comparativ cu grupul de control, la care intervenția chirurgicală a fost efectuată fără examen IRM preoperator (15% dintre pacienți necesitând re-intervenții) [25]. IRM este o investigație informativă pentru diagnosticul diferențial al microcalcificărilor mamografice benigne de cele maligne, în cazul când etiologia acestora rămâne neelucidată, reducând necesitatea biopsiilor inutile [26].

În studiul nostru, IRM a fost efectuată în 35 de cazuri, investigația fiind necesară pentru precizarea diagnosticului și stadiului tumoral sau stabilirea conduitei terapeutice. Datele obținute prin aplicarea a diverse secvențe și analiza curbilor cinetice ale leziunilor suspecte după administrarea substanței de contrast au permis o evaluare complexă, contribuind substanțial atât la elucidarea diagnosticului și determinarea stadiului tumoral, cât și la stabilirea conduitei terapeutice. Studii recente indică, însă, la apariția continuă de noi modalități și tehnici de diagnostic, printre acestea enumerându-se și elastografia prin rezonanță magnetică [27-29]. Protocoale IRM, destinate screening-ului cancerului mamar, utilizând secvențe cu un timp de achiziție < 10 min au fost, de asemenea, elaborate [30], implementarea acestora necesită, însă, noi studii în domeniu. O revizuire periodică a tehnicilor

System (BI-RADS) classification) [23], without affecting the classification of BI-RADS 1, BI-RADS 2 and BI-RADS 5 lesions.

The results obtained by ultrasound examination are in agreement with the guideline recommendations and imaging protocols currently used by leading international institutions, including with the appropriateness criteria and guideline recommendations of the American College of Radiology, the American Cancer Society and the American College of Surgeons, where mammography is the first line investigation for women aged 40 and over, while breast ultrasound associated with various techniques such as elastography or *MicroPure* technique can serve as complementary investigations depending on the pathology detected on mammography and the details needed to be elucidated [12-14, 19]. According to the same guidelines, breast ultrasound should be considered as the first line investigation in younger or pediatric patients.

Magnetic resonance imaging (MRI) is a modern, high-performance imaging modality that can be used for breast investigation as a diagnostic method complementary to other imaging modalities such as mammography and ultrasound. MRI can provide additional information in a variety of clinical situations to elucidate the diagnosis and to guide the treatment strategy. Thus, a recent study conducted by Kaiser C. *et al.* (2017) revealed that the preoperative MRI investigation demonstrated additional neoplastic malignant foci in the affected breast in 20.2% of patients and in the contralateral breast in 2.5% of patients [24]. Another prospective, randomized, multicenter study including 440 breast cancer patients that was conducted in Sweden by Gonzalez V. *et al.* (2014) revealed that preoperative MRI provided additional information in 38% cases, altering the therapeutic strategy in 18% cases with a change from intended breast conservation surgery to mastectomy in 15% patients [25]. The study group undergoing preoperative MRI was also associated with fewer surgical re-interventions (5% of patients requiring re-intervention) compared to the control group without a preoperative MRI (15% of patients requiring re-intervention) [25]. Breast MRI is also an informative diagnostic tool that can be used to accurately distinguish benign from malignant mammographic microcalcifications and may thus be helpful to reduce unnecessary breast biopsies [26].

In our study, breast MRI was performed in 35 patients, the investigation being usually requested for diagnostic clarifications and tumor staging as well as for guiding the therapeutic strategy. The information obtained after applying various magnetic resonance sequences and kinetic curve analysis of suspicious breast lesions following intravenous contrast administration allowed a complex evaluation, bringing a substantial contribution towards differential diagnosis, initial tumor staging and chosen therapeutic strategies. At the same time, recent studies point out towards the continuous emergence of new diagnostic modalities and imaging techniques, including various options for breast stiffness quantification using magnetic resonance elastography [27-29]. MRI protocols for breast cancer screening using sequences with a total acquisition time of less than 10 minutes have also been de-

Tabelul 5. Date obținute la elastografie conform sistemului de clasificare lezională de tip UENO-ITOH.**Table 5.** Data obtained by elastography according to the UENO-ITOH lesion classification system.

Scor UENO <i>UENO score</i>	Caracteristicile leziunilor <i>Characteristics of breast lesions</i>	Pacienți <i>Patients</i>
I	Leziuni elastice (elasticitatea leziunii similară cu elasticitatea țesutului mamar adiacent) <i>Elastic lesions (lesion elasticity appears similar to the elasticity of adjacent breast tissue)</i>	28 (18,7%)
II	Leziuni cu elasticitate neomogenă (leziuni predominant moi, conținând zone cu rigiditate crescută) <i>Lesions with non-homogeneous elasticity (predominantly soft lesions, containing areas of increased stiffness)</i>	63 (42,0%)
III	Leziuni elastice la periferie cu sectoare mai rigide în centru <i>Lesions that are elastic at the periphery with stiffer central region</i>	28 (18,7%)
IV	Leziuni dure (leziuni cu rigiditate semnificativ crescută, țesutul mamar adiacent rămânând însă elastic) <i>Stiff lesions (lesions with prominently increased stiffness; however, the adjacent breast tissue remains elastic)</i>	9 (6,0%)
V	Leziuni și țesut mamar dure (leziuni totalmente dure, inclusiv țesutul mamar adiacent) <i>Stiff lesions with stiff adjacent breast tissue (extensively stiff lesions, including adjacent breast tissue)</i>	22 (14,6%)

și protocoalele imagistice utilizate pentru ajustarea lor la standardele internaționale capătă o importanță deosebită în aceste condiții.

Concluzii

Rezultatele studiului și corelarea acestora cu datele publicate în literatură permit formularea următoarelor concluzii și recomandări:

1) Mamografia digitală a furnizat informații importante referitor la tipul de glande mamare și diverse modificări patologice, precum densități crescute, micro- sau macrocalcificări, opacități nodulare, distorsiune arhitecturală etc. La pacientele cu vârsta de ≥ 40 de ani, mamografia reprezintă investigația de primă intenție, iar ultrasonografia poate servi ca o investigație complementară.

2) Examenul ultrasonografic a relevat informații suplimentare despre dimensiunea, structura și ecogenitatea formațiunilor în diverse planuri, demonstrând o rezoluție înaltă atât în sânii adipoși, cât și în cei denși. Asocierea tehnicii *MicroPure* și-a demonstrat utilitatea în diagnosticul microcalcificărilor, relevând o sensibilitate și o specificitate de peste 95%. Ultrasonografia glandelor mamare poate servi drept o investigație complementară mamografiei la pacientele cu vârsta de ≥ 40 de ani în cazul sânilor denși, cu țesut glandular bine reprezentat, sau în cazul detectării unor modificări mamografice, precum și ca o investigație de primă intenție la pacientele mai tinere.

3) Elastografia a facilitat diagnosticul diferențial între tumorile benigne și cele maligne, în special, în cazul leziunilor mamare de tip BI-RADS 3 și BI-RADS 4. Utilizarea metodei, însă, nu a modificat clasificarea leziunilor de tip BI-RADS 1, BI-RADS 2 și BI-RADS 5.

4) Investigația prin rezonanță magnetică a permis o evaluare complexă și o descriere detaliată a patologiilor mamare atunci când acestea nu au putut fi elucidate prin alte metode, contribuind substanțial și la stabilirea conduitei terapeutice.

Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa conflictului de interese, financiare sau nonfinanciare, asociate cu această lucrare.

veloped [30], their implementation requiring new studies in this area. A periodic review of employed imaging techniques and diagnostic protocols for adjusting them to international standards is of particular importance in these circumstances.

Conclusions

The results of this study and their correlation with the data published in the literature allowed the formulation of the following conclusions and recommendations:

1) Digital mammography has provided important information about the parenchymal patterns of breast density as well as about a variety of pathological changes such as breast hyperdensities, micro- or macrocalcifications, nodular opacities, architectural distortion etc. In patients aged ≥ 40 years, mammography represents the first line investigation, while ultrasonography can serve as a complementary examination.

2) The ultrasound examination revealed additional information about the size, structure and echotexture of breast lesions in various planes, demonstrating a high resolution in both adipose fat-replaced and dense fibroglandular breasts. The addition of *MicroPure* technique has proven useful in diagnosing microcalcifications, its sensitivity and specificity exceeding 95%. Breast ultrasound can serve as an adjunctive tool to mammography in patients ≥ 40 years of age with dense breasts and well-represented glandular tissue or with mammographic abnormalities as well as a first-line investigation in younger patients.

3) Elastography facilitated the differential diagnosis between benign and malignant tumors, especially in patients with BI-RADS 3 and BI-RADS 4 lesions. At the same time, the technique has not affected the classification of BI-RADS 1, BI-RADS 2 and BI-RADS 5 lesions.

4) Magnetic resonance imaging allowed a comprehensive assessment and a detailed description of breast lesions when these could not be elucidated by other modalities, playing also a key role in disease staging and guiding the treatment strategy.

Declaration of conflicting interests

The author declares lack of any conflict of interests, financial or nonfinancial, associated with this study.

Referințe / references

- DeSantis C., Bray F., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Anderson B., Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2015; 24: 1495-1506.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015; 136: E359-386.
- Torre L., Bray F., Siegel R., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 2015; 65: 87-108.
- Cancerul de sân: ghid pentru pacienți. Informații bazate pe ghidurile de practică ESMO. 2013. Disponibil la adresa: <http://oncohelp.ro/docs/ESMO-ACF-Cancerul-de-San-Ghid-Pentru-Pacienti.pdf> (Accesat la: 11.11.2017).
- Crivceanschi M. MRI evaluation of breast cancer: imaging strategies for initial diagnosis and post-therapy follow-up. *European Society of Radiology*, 2017; C-1053. Disponibil la adresa: http://posterng.net-key.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=137791&searchkey (Accesat la: 11.11.2017).
- Reiner B., Siegel E., Siddiqui K. Evolution of the digital revolution: a radiologist perspective. *J. Digit. Imaging*, 2003; 16: 324-330.
- Rotaru N., Maliga O., Codreanu I. Armonizarea managementului educațional în radiologie și imagistica medicală în Republica Moldova cu standardele internaționale. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2017; 13 (3):66-78.
- Tintiuc D. Testarea matematică a formulelor de calcul al esanționului reprezentativ. Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemitanu”. Chisinau, 2015. Disponibil la adresa: <http://stomatologie.usmf.md/wp-content/blogs.dir/72/files/sites/72/2015/01/Nota-de-curs-1.pdf> (Accesat la 11.11.2017).
- Cochran W. G. Sampling Techniques, New York: John Wiley and Sons, 1963.
- Crivceanschi M., Punga J., Codreanu I. Optimization of clinical breast MR imaging on 1.5-T system: adjusting scanning sequences to suspected pathology for shortening imaging time. *Радіологічний вісник*, 2017; 1-2 (62-63): 47-48.
- Lee C., Dershaw D., Kopans D. *et al.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2010; 7: 18-27.
- Moy L., Heller S., Bailey L., D'Orsi C., DiFlorio R., Green E., Holbrook A., Lee S., Lourenco A. *et al.* Expert Panel on Breast Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2017; 14: S203-S224.
- Jokich P., Bailey L., D'Orsi C. *et al.* Expert Panel on Breast Imaging ACR Appropriateness Criteria®. Breast Pain. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2017; 14: S25-S33.
- Lee S., Trikha S., Moy L. *et al.* Expert Panel on Breast. ACR Appropriateness Criteria®. Evaluation of Nipple Discharge. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2017; 14: S138-S153.
- Khanduri S., Chaudhary M., Sabharwal T. *et al.* A low-cost, low-skill model for efficient breast cancer screening in low resource rural settings of a developing country. *Cureus*, 2017; 9: e1571.
- Brown A., Phillips J., Slanetz P., Fein-Zachary V., Venkataraman S., Dialani V., Mehta T. Clinical value of mammography in the evaluation of palpable breast lumps in women 30 years old and older. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2017; 209: 935-942.
- Dandolu V., Hernandez E. Mammographic breast density. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1885-87.
- Neal L., Tortorelli C., Nassar A. Clinician's guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease. *Mayo Clin. Proc.*, 2010; 85: 274-279.
- Brem R., Lenihan M., Lieberman J., Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2015; 204: 234-240.
- Guo R., Lu G., Qin B., Fei B. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review. *Ultrasound Med Biol*, 2017; doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012. [Epub ahead of print]
- Sigrist R., Liau J., Kaffas A., Chammas M., Willmann J. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, 2017; 7: 1303-1329.
- Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T., Yamakawa M., Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*, 2006; 239: 341-350.
- Shikhman R., Keppke A. Breast, imaging, reporting and data system (BI RADS). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*, 2017; Disponibil la adresa: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shikhman+R%2C+Keppke+AL%3A+Brest%2C+Imaging%2C+Reporting+and+Data+System+\(BI+RADS\)+In+StatPearls](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shikhman+R%2C+Keppke+AL%3A+Brest%2C+Imaging%2C+Reporting+and+Data+System+(BI+RADS)+In+StatPearls). (Accesat la 11.11.2017).
- Kaiser C., Kehr C., Keyver-Paik M. *et al.* Preoperative breast MRI-examination for all patients with histologically proven breast cancer? A concept for a prospective multicenter trial. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 2017; doi: 10.1515/hmbci-2017-0041. [Epub ahead of print].
- Gonzalez V., Sandelin K., Karlsson A., Aberg W., Lofgren L., Iliescu G., Eriksson S., Arver B. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J. Surg.*, 2014; 38: 1685-1693.
- Baltzer P., Bennani-Baiti B., Stottinger A., Bumberger A., Kapetas P., Clauser P. Is breast MRI a helpful additional diagnostic test in suspicious mammographic microcalcifications? *Magn. Reson. Imaging*, 2017; 46: 70-74.
- Siegmann K., Xydeas T., Sinkus R., Kraemer B., Vogel U., Claussen C. Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast: initial clinical results. *Eur. Radiol.*, 2010; 20: 318-325.
- Hawley J., Kalra P., Mo X., Raterman B., Yee L., Kolipaka A. Quantification of breast stiffness using MR elastography at 3 Tesla with a soft sternal driver: a reproducibility study. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2017; 45: 1379-1384.
- Balleyguier C., Lakhdar A., Dunant A., Mathieu M., Delalogue S., Sinkus R. Value of whole breast magnetic resonance elastography added to MRI for lesion characterization. *NMR Biomed.*, 2017; doi: 10.1002/nbm.3795. [Epub ahead of print].
- Dogan B., Scoggins M., Son J., Wei W., Candelaria R., Yang W., Ma J. American College of Radiology: compliant short protocol breast MRI for high-risk breast cancer screening: a prospective feasibility study. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2017; 1-8.