

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlul de manuscris

C.Z.U: 618.19-006-073.75

IZBAȘ DOINA

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-IMAGISTICE ALE
PROCESELOR PRECANCEROASE DE GLANDĂ MAMARĂ**

324.01- RADIOLOGIE ȘI IMAGISTICĂ MEDICALĂ

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific:

ROTARU Natalia

dr. hab. șt. med., profesor universitar

Autor:



Doina Izbaș

CHIȘINĂU, 2024

© IZBAŞ DOINA, 2024

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. ASPECTE CONTEMPORANE ÎN STĂRILOR PRECANCEROASE ALE GLANDEI MAMARE	16
1.1. Particularitățile anatomice, histologice și fiziologice ale glandelor mamare în dezvoltarea patologiilor precanceroase de sân.....	16
1.2. Aspecte epidemiologice ale proceselor precanceroase a glandei mamare	24
1.3. Particularități și factori de risc în dezvoltarea leziunilor precanceroase ale glandelor mamare	29
1.4. Manifestările clinico-imagistice ale proceselor precanceroase ale glandelor mamare.....	33
1.5. Analiza metodelor imagistice de diagnostic a stărilor precanceroase ale glandelor mamare	44
1.6. Structura și recomandările internaționale în diagnosticul imagistic al stărilor precanceroase ale glandelor mamare.....	45
1.7. Concluzii la capitolul 1.....	48
2. MATERIAL SI METODE DE CERCETARE	49
2.1. Proiectarea, organizarea, etapele studiului și design-ul metodologic al cercetării	50
2.2. Metode de cercetare aplicate în studiu și metode de acumulare a datelor.....	55
2.3. Metode de investigații utilizate în cercetare	59
2.4. Planul analizei biostatistice a datelor obținute	64
2.5. Caracteristica generală a lotului	67
2.6. Concluzii la capitolul 2.....	71
3. EXAMENUL CLINICO-IMAGISTIC AL STĂRILOR PRECANCEROASE ALE GLANDELOR MAMARE	72
3.1 Analiza rezultatelor examenului clinic al pacientelor cu stări precanceroasă ale glandelor mamare	73
3.2. Analiza datelor anamnestice și antecedentelor fiziologice a pacientelor	75
3.3. Rezultatele examenului imagistic – mamografia.....	79
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	97
4. DIAGNOSTICUL RADIOIMAGISTIC COMPLEX CU SEGREGAREA CONFORM PRINCIPALILOR INDICATORI AI METODELOR DE DIAGNOSTIC	98
4.1. Rezultatele diagnosticului radioimagistic complex	98
4.2. Rezultatele metodelor de diagnostic complex conform principalilor indicatori	105

4.3. Concluzii la capitolul 4.....	115
CONCLUZII GENERALE.....	117
RECOMANDĂRI PRACTICE	119
BIBLIOGRAFIE	120
ANEXE	133
Anexa 1. Certificate de inovator.....	133
Anexa 2. Acte de implementare a rezultatelor științifice	138
Anexa 3. Certificate de participare la manifestări științifice	144
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	176
CV-UL CANDIDATULUI.....	177

ADNOTARE

Izbaș Doina, „Particularitățile clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 150 de titluri, 3 anexe, 119 de pagini de text de bază, 48 figuri, 31 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 12 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: glandă mamară, stări precanceroase, diagnostic clinic și imagistic, ecografie, mamografie, IRM, eficacitate, specificitate.

Scopul lucrării: Cercetarea comparativă a metodelor imagistice pentru optimizarea strategiei de diagnostic a proceselor precanceroase de glandă mamară în vederea monitorizării lor și depistării cancerului glandei mamare în stadii incipiente.

Obiectivele cercetării: 1. Aprecierea manifestărilor și criteriilor clinico-imagistice privind procesele precanceroase ale glandei mamare. 2. Studiarea interrelației benign-malign în funcție de tipul glandei mamare în imagistica medicală. 3. Analiza comparativă a metodelor imagistice utilizate în evaluarea stărilor precanceroase ale glandei mamare. 4. Argumentarea abordării complexe a diagnosticului clinico-imagistic al stărilor precanceroase de glandă mamară cu sporirea eficacității și specificității diagnosticului.

Noutatea și originalitatea științifică: Evaluarea eficacității metodelor imagistice în diagnosticul stărilor precanceroase a glandei mamare, a corelării gradului benign/malign în funcție de tipul glandei mamare, demonstrarea eficienței diagnosticului complex al stărilor precanceroase de glandă mamară și în depistarea precoce a cancerului glandei mamare.

Rezultatul obținut, care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante constă în aprecierea criteriilor imagistice determinante în procesele precanceroase ale glandei mamare, cu argumentarea abordării complexe a diagnosticului imagistic incluzând algoritmul investigațiilor și conduitei etapizate – examen clinic, ecografic, elastografic, mamografic, IRM, abordarea complexă imagistică.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării servesc drept reper teoretic în activitatea specialiștilor imagiști, oncologi, mamologi, ginecologi-obstetricieni și a medicilor de familie. A fost stabilită sensibilitatea, eficacitatea și specificitatea diferitor metode imagistice de diagnostic (ecografie, ultrasonografie cu elastografie, tehnica MicroPure, mamografie, IRM) în estimarea stărilor precanceroase ale glandei mamare și prevenției cancerului glandei mamare. A fost elaborat un algoritm de diagnostic imagistic pentru determinarea interrelației benign/malign în funcție de tipul glandei mamare.

Valoarea aplicativă a lucrării: au fost obținute dovezi referitor la particularitățile clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară în vederea depistării precoce a proceselor precanceroase, tumorilor benigne și a cancerului mamar.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele au fost implementate în activitatea practică a Catedrei Radiologie și Imagistică, în Instituțiile Medico-Sanitare Publice (Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic Chișinău), Instituțiile Medico-Sanitare Private, dar și vor servi în viitor drept reper didactic în procesul EMC a medicilor imagiști, oncologi, mamologi, obstetricieni, ginecologi, medici de familie.

АННОТАЦИЯ

Избаш Дойна, «Клинико-рентгелогические особенности предраковых процессов молочной железы» Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2024.

Структура диссертации: введение, четыре главы, выводы и рекомендации, 150 библиографических источников, 119 страниц основного текста, 48 рисунка, 31 таблиц и 3 приложений. Полученные результаты опубликованы в 12 научных работах.

Ключевые слова: молочная железа, предраковые состояния, клинико-лучевая диагностика, УЗИ, маммография, МРТ, эффективность, специфичность.

Цель работы: сравнительное исследование методов визуализации для оптимизации диагностической стратегии предраковых процессов молочной железы с целью выявления раннего рака молочной железы.

Задачи исследования: 1) Оценка клинико-радиологических проявлений предраковых процессов молочной железы. 2) Исследование степени соотношения доброкачественности-злокачественности по типу молочной железы при медицинском обследовании. 3) Сравнительный анализ радиологических методов, используемых при оценке предраковых исследований молочной железы. 4) Аргументация комплексного подхода к клинико-визуальной диагностике предраковых состояний молочной железы и повышение эффективности и специфичности диагностики.

Научная новизна и оригинальность: Оценка эффективности методов визуализации в диагностике предраковых состояний молочной железы, соотношение степени доброкачественности/злокачественности в зависимости от типа молочной железы, демонстрация комплексной диагностики предраковых состояний молочной железы и

раннего выявления рака молочной железы.

Полученный результат, способствующий решению важной научной проблемы заключается в определении определяющих радиологических критериев при предраковых процессах молочной железы, комплексной лучевой оценке предраковых и опухолевых патологий молочной железы, а также в комплексном подходе к лучевой диагностике, включающем алгоритм этапных исследований и проведение - клинического осмотра, УЗИ, эластография, маммография аргументирована, МРТ, комплексный томографический доступ.

Теоретическое значение. Результаты исследования служат теоретическим ориентиром в деятельности специалистов по радиологии, онкологов, маммологов, гинекологов-акушеров и семейных врачей. Установлены чувствительность, эффективность и специфичность различных радиологических методов (УЗИ, маммография, МРТ, методика Micro Pure) в оценке предраковых состояний молочной железы и профилактике рака молочной железы. Был разработан алгоритм для определения степени корреляции доброкачественности/злокачественности в соответствии с типом молочной железы.

Прикладная ценность работы заключается в получении данных о клинико-радиологических особенностях предраковых процессов молочной железы и раннем выявлении предраковых процессов, доброкачественных опухолей и рака молочной железы.

Внедрение научных результатов. Результаты были внедрены в практическую деятельность Кафедры радиологии, в государственных медико-санитарных учреждениях, частных медико-санитарных учреждениях и в будущем в процессе ЭМС врачей рентгенологов, онкологов, маммологов, акушеров-гинекологов, семейных врачей.

ANNOTATION

Izbaș Doina, „ Clinical-imaging particularities of precancerous processes of mammary gland”. Thesis of doctor in medical sciences, Chisinau, 2024.

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, general conclusions, and practical recommendations, bibliography with 150 titles, 119 pages of basic text, 48 figures, 31 tables and 3 annexes. The obtained results are reflected in 12 scientific publications.

Keywords: mammary gland, precancerous conditions, clinical and imaging diagnosis, ultrasound, mammography, MRI, effectiveness, specificity.

Purpose of the work: comparative research of imaging methods to optimize the diagnostic strategy of precancerous processes of the mammary gland in order to detect early mammary gland cancer.

Objectives of the research: 1) Appreciation of the clinical-imaging manifestations regarding the precancerous processes of the mammary gland. 2) Study of benign-malignant correlation according to the type of mammary gland in medical imaging. 3) Comparative analysis of the imaging methods used in the evaluation of precancerous studies of the mammary gland. 4) Argumentation of the complex approach to the clinical-imaging diagnosis of precancerous conditions of the mammary gland and increasing the effectiveness and specificity of the diagnosis.

Novelty and scientific originality: Evaluation of the effectiveness of imaging methods in the diagnosis of precancerous conditions of the mammary gland, the correlation of the benign/malignant degree depending on the type of mammary gland, the demonstration of the complex diagnosis of precancerous conditions of the mammary gland and the early detection of cancer of the mammary gland.

The result obtained, which contributes to the solution of an important scientific problem consists in determining of imaging criteria in precancerous processes of the mammary gland, the complex imaging score of precancerous and neoplastic pathologies of the mammary gland and the complex approach to imaging diagnosis including the algorithm of staged investigations - clinical examination, ultrasound, elastography, mammography, MRI and complex imaging approach.

The theoretical significance of the work. The results of the research serve as a theoretical benchmark in the activity of imaging specialists, oncologists, mammologists, gynecologists-obstetricians and family doctors. The sensitivity, effectiveness and specificity of different diagnostic imaging methods (ultrasound, mammography, MRI, Micro Pure technique) in the estimation of precancerous conditions of the mammary gland and the prevention of mammary gland cancer were established. It was elaborated an algorithm for determination of the degree for benign/malignant correlation according to the imaging type of the mammary gland.

The applicative value of the work consists in obtaining evidence regarding the clinical-imaging peculiarities of precancerous processes of the mammary gland and the early detection of precancerous processes, benign tumors and breast cancer.

Implementation of scientific results. The results were implemented in the practical activity of the Department of Radiology and Imaging, in Public Medical-Sanitary Institutions,

Private Medical-Sanitary Institutions and will serve, in the future, for EMC process of imaging doctors, oncologists, mammologists, obstetricians, gynecologists, family doctors.

LISTA ABREVIERILOR

CGM – cancerul glandei mamare
DKP – diketopiperazine histidic prolina
EGF – factor de creștere epidermic
ESMO – Societatea Europeană pentru Oncologie medicală
FA – fibroadenom
FAM – fibroadenomatoză mamară
FSH – hormonul foliculo-stimulant
GABA – acid gama aminobutiric
GAP – gonodotropin-releasing-hormone peptid
GH – hormoni hipofizari
GL – ganglionii limfatici
GM – glandă mamară
HDGM – stadiile dishormonale ale glandelor mamare
IgC, IgE, IgM – imunoglobuline
IGFI/II – factori de creștere de tip insulenic
Î – interval de încredere
IRM – imagistica prin rezonanță magnetică nucleară
MDGI – inhibitori de creștere mamară
MFC – maladia fibrochistică
MGd – mamografie digitalizată
PMB – patologia mamară benignă
PRF – prolactin releasing factor
PRL – receptorii hormonilor lactogeni
RE – receptori de estrogeni
RMM – rezonanța magnetică mamară
ROC – curbele, caracteristice speciale
RP – receptori de progesteron
TGF, TGF-alfa, EGF, bFGF – factori de creștere
TR – FiA – enterolactone
TRH – thyrotropin releasing hormone
USG – ultrasonografie
VIP – vasoactive intestinal peptide

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Importanța problemei este argumentată prin morbiditate înaltă a cancerului mamar și depistarea tardivă. Diagnosticul precoce a patologiilor precanceroase de glandă mamară și a cancerului mamar este strategie globală medico-socială. Cancerul mamar este neoplazia cea mai frecventă în rândul femeilor la nivel mondial, reprezentând circa un sfert din toate cazurile de cancer diagnosticate la femei [14, 31, 42]. Maladia ocupă de asemenea locul I între cauzele de deces prin cancer la femei (circa 18% din decesele prin neoplazii), cu peste 1.000.000 de cazuri noi și circa 400.000 de decese anual [15, 31, 42].

Unele variații regionale ale incidenței și ratei mortalității cauzate de neoplaziile mamare sunt legate de diferențe ale factorilor de risc (precum obezitatea, factori genetici, sâni denși, stil de viață, tipul alimentației), disponibilitatea modalităților de diagnostic performante și a tratamentului specializat [13, 21].

Noțiunea de afecțiune „precanceroasă” în premieră a fost utilizată de către cercetătorul V. Babeș în scopul diferențierii unor afecțiuni cu evoluție cronică ce pot evolua în cancer. Transformarea poate fi favorizată de unele premise specifice, cum ar fi tratamentul necorespunzător, inclusiv aplicarea acestuia inefficientă sau tardivă. În grupul leziunilor ce pot evolua în cancer savantul identifică și include unele displazii cutanate, ale mucoaselor sau ale glandei mamare, afecțiunile cronice inflamatoare și/sau iritative.

Leziunile mamare cu comportament malign incert (cunoscute și ca leziuni B3), sunt compuse dintr-o varietate de modificări cu riscuri diferite de malignitate asociată. În ultimii ani, diagnosticul leziunilor B3 a crescut semnificativ odată cu implementarea tot mai intensă a metodelor noi de diagnostic imagistic și a programelor de screening. Leziunile B3 reprezintă aproximativ 3-21% din toate leziunile mamare și prezintă un risc scăzut, dar potențial de malignitate asociată, variind de la 0,2 la 5%. Leziunile B3 sunt considerate precursori neobligați ai malignității deoarece se pot dezvolta în leziuni cu grad înalt de risc, predominant carcinom ductal in situ (DCIS) și mai rar tumori invazive. Unele leziuni B3 funcționează și ca indicatori de risc; de exemplu, femeile diagnosticate cu o boală proliferativă a sânelui cu atipie au un risc de patru ori până la zece ori mai mare de a dezvolta cancer de sân în comparație cu cele fără atipie, în același sân sau în sânul contralateral [25].

Evoluția leziunii precanceroase în cancer este determinată de complexul factorilor patologici și a răspunsului organismului, iar identificarea acestora permite aplicarea măsurilor diagnostice și curative eficiente.

Studii recente indică ca și factor de risc programul de lucru nocturn sau insuficiența de somn, printre efectele posibile fiind enumerate modificări hormonale legate de dereglări ale ritmului circadian și producerea insuficientă de melatonină, hormon al cărui rol este de a "repara" ADN-ul [24, 25]. Conform datelor Societății Europene pentru Oncologie Medicală (ESMO), cancerul de sân reprezintă și principala cauză de deces prin cancer la femeile europene [10, 17, 60].

Republica Moldova nu face excepție, cu peste 1300 de cazuri noi înregistrate anual la o populație de aproximativ 3,5 milioane [42, 101]. Datele epidemiologice publicate de Ministerul Sănătății confirmă că, cancerul glandei mamare reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă la femei în Republica Moldova, ocupând locul I în structura maladiilor oncologice feminine [18, 101]. Raportul de asemenea arată că mortalitatea înaltă în cancerul glandei mamare e determinată, în primul rând, de adresarea pacientelor în stadii tardive, peste 1/3 din cazuri fiind diagnosticate în stadiul tumoral III sau IV și doar 11,3% în stadiul I [18, 101]. Această tendință a unei părți semnificative a populației de a solicita asistență medicală în stadii relativ tardive ale bolii denotă importanța programelor de diagnosticare precoce a stărilor precanceroase și tehnicilor imagistice utilizate. Cancerul mamar se situează pe primul loc în patologia oncologică la femei și în alte state iar incidența acestuia a crescut semnificativ în ultimii 10 ani [8,37,124].

În afara provocării suferințelor fizice și psihice importante, patologia sânelui reprezintă și o sarcină social-economică enormă pentru societate atât în țările industrializate cât și în țările în curs de dezvoltare, în special datorită numărului tot mai mare de femei diagnosticate anual cu cancer mamar ce necesită îngrijiri foarte costisitoare [42]. O parte substanțială a cazurilor de cancer mamar și a deceselor ar putea fi evitată prin aplicarea unor măsuri eficiente de prevenire și utilizarea testelor de diagnostic precoce a proceselor precanceroase [17, 18, 55].

Un aspect imperios de important al neoplasmului mamar este întinerirea afecțiunii. Astfel, cu câteva decenii în urmă, neoplasmul glandei mamare era foarte rar diagnosticat la paciente tinere, pe când la etapa actuală patologia este destul de frecvent diagnosticată la femei foarte tinere. Stările precanceroase precum hiperplazia lobulară atipică și carcinomul lobular in situ de tip clasic, cunoscute ca neoplazie lobulară, sunt leziuni proliferative ale sânelui asociate cu un risc crescut de cancer mamar ipsi- și controlateral. Totuși, hiperplazia atipică este o afecțiune precanceroasă, pe când carcinomul in situ este identificat ca neoplazie malignă incipientă. Riscul de dezvoltare a cancerului glandei mamare este identificat în practic orice tip de leziune proliferativă, variind în funcție de tipul proliferării [4].

Patologia precanceroasă a glandei mamare nu este studiată complet în vederea diagnosticului imagistic precoce și sunt prezente un șir de probleme nerezolvate din punct de

vedere al diagnosticului diferențial dintre tumorile benigne, maligne, maladia chistică, displazii, maladii asociate cu secreții mamelonare etc. Rolul depistării precoce și tratamentului în timp util a leziunilor precanceroase ale glandei mamare nu trebuie subestimat. Astfel, oricare modificare, aparent neobișnuită, a formei, dimensiunilor și consistenței glandelor mamare necesită implementarea cât mai rapidă a măsurilor corespunzătoare de diagnostic și tratament. Rezultate durabile sunt obținute în cazul tratamentului adecvat atât al stărilor precanceroase, cât și a primelor două stadii ale cancerului in situ a glandei mamare. Concomitent, este important de diferențiat leziunile precanceroase ale glandei mamare de modificările induse de statutul hormonal specific [54,110].

Dezvoltarea tehnologiilor imagistice din ultimii ani au transformat esențial practica radiologică prin apariția unor noi tehnici de imagistică medicală, inclusiv în domeniul diagnosticului patologiilor mamare. Imagistica multimodală și multiparametrică are un rol tot mai important în acest proces. Deși incidența cancerului mamar este în creștere, mortalitatea în multe țări continuă să scadă datorită atât a perfecționării metodelor imagistice care permit diagnosticarea stărilor precanceroase și a cancerului în stadii incipiente cât și supraspecializării personalului medical [42, 60, 145].

În timp ce mamografia reprezintă metoda imagistică de bază utilizată în evaluarea și screening-ul patologiilor mamare, disponibilitatea unor noi metode de investigație precum ultrasonografia cu elastografie sau imagistica prin rezonanță magnetică și diverse tehnici ale acestora oferă noi posibilități de diagnostic pentru diferențierea neinvazivă între leziunile benigne, premaligne și maligne ale sânilor, stadializarea preoperatorie și stabilirea conduitei terapeutice, diferențierea modificărilor post-terapeutice în recidivele tumorale, precum și evaluarea a diverse patologii la pacientele cu implanturi mamare, crescând semnificativ șansa depistării în stadii incipiente a unui proces neoplazic [16, 66, 68, 138]. Noile tehnici imagistice au permis de asemenea obținerea neinvazivă *in vivo* a unor parametri funcționali ce reflectă structura microscopică, metabolismul și organizarea țesuturilor biologice. Printre acestea pot fi enumerate determinarea nivelului de difuzie (mișcarea browniană liberă microscopică a moleculelor de apă) în țesuturi și cartografierea acestuia, evaluarea detaliată a perfuziei tisulare, determinarea elasticității și diferențelor de elasticitate dintre țesuturile normale și cele patologice, precum și cuantificarea modificărilor biochimice tisulare în regiunea de interes [16, 66, 68, 138].

Rolul acestor tehnici în protocoalele imagistice necesită însă a fi stabilite în funcție de o serie de factori ca prevalența patologiilor investigate, sistemul național de ocrotire a sănătății, precum și echipamentul disponibil. În plus, noile tehnologii de imagistică și informatică adesea prezintă 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 randament [37, 42, 71, 81, 86]. Pentru o performanță optimă, noile tehnici necesită de asemenea încadrate în algoritmi de diagnostic existenți în funcție de detaliile și informația pe care o pot furniza. 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 [42].

Scopul lucrării – Cercetarea comparativă a metodelor imagistice pentru optimizarea strategiei de diagnostic a proceselor precanceroase de glandă mamară în vederea monitorizării lor și depistării cancerului glandei mamare în stadii incipiente.

Obiectivele cercetării:

1. Aprecierea manifestărilor și criteriilor clinico-imagistice privind procesele precanceroase ale glandei mamare.
2. Studiarea interrelației benign-malign în funcție de tipul glandei mamare în imagistica medicală.
3. Analiza comparativă a metodelor imagistice utilizate în evaluarea stărilor precanceroase ale glandei mamare.
4. Argumentarea abordării complexe a diagnosticului clinico-imagistic al stărilor precanceroase de glandă mamară cu sporirea eficacității și specificității diagnosticului.

Sinteza metodologiei de cercetare. Studiul științific și metodologia cercetării care include un număr impunător de metode și metodologii contemporane de cercetare utilizate în lucrarea științifică a permis realizarea scopului și obiectivelor propuse și a determinat obținerea datelor noi, ce au servit drept argumentare a problemei științifice soluționate.

Metodologia cercetării științifice s-a bazat pe concepțiile esențiale:

1. Principiile de bază ale periodicității dezvoltării structural-funcționale a glandei mamare.
2. Principiile de bază a imagisticii (ecografie, mamografie, RMN).
3. Principiile de bază ale eficacității și specificității investigațiilor.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele studiului complinesc cunoștințele teoretice necesare pentru sistemul de instruire medicală, iar în aspect aplicativ sunt semnificative pentru specialiștii din domeniul imagisticii medicale, mamologiei, chirurgiei sânelui, ginecologiei, medicinei de familie.

Rezultatele științifice obținute în lucrare au fost aprobate și prezentate la foruri internaționale și naționale: Al 3-lea Congres Medical Internațional pentru studenți și Tineri doctori „MedEspera 2010”, Chișinău; Conferința anuală a medicilor imagiști din Republica

Moldova 2011, Chișinău; Zilele Universității de Medicină și Farmacie 2011, Chișinău; Congresul European de Radiologie din 2011, Viena, Austria; Conferința 14-ea a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, 2011, Târgu-Mureș; Zilele Oncologiei Ieșene „Terapia cancerului – de la receptor la pacient”, 2011, Iași; Congresul European de Radiologie din 2012, Viena, Austria; A XV-a Conferință națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, 2012, Cluj-Napoca; Congresul III al medicilor imagiști din Republica Moldova, Chișinău, 2012; Conferința națională de senologie imagistică, 2012, Sibiu, România; Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova, Chișinău, 2013; Simpozionul de aplicații inovatoare ale Rezonanței Magnetice în patologiile abdominale, pelviene și musculo-scheletale, Iași, 2013; Conferința 16-a a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, 2013, Oradea; Forumul Național de Radiologie cu participare internațională „Radiologia în Ucraina” 2013, Kiev, Ucraina; Aniversarea Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 2013, Chișinău; la Conferința 17-a a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie 2014, Timișoara; Conferința Națională de imagistică a sânelui, 2015, Sibiu, România; Conferința Națională de imagistică a sânelui 2016, Sibiu, România; Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău 2018; A IV-a ediție a conferinței științifice internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: Studii inter și multidisciplinare” 2021; Conferința națională de imagistică a sânelui 2022, Sibiu, România.

Rezultatele științifice obținute în teză au fost implementate în activitatea practică a Catedrei Radiologie și imagistică medical a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, în Instituțiile Medico-Sanitare Publice, Instituțiile Medico-Sanitare Private în procesul EMC a medicilor imagiști, mamologi, obstetricieni, ginecologi, medici de familie.

Sumarul compartimentelor tezei:

Capitolul 1. „Aspecte contemporane a stărilor precanceroase de glandă mamară” prezintă o analiză a situației în domeniul anatomiei, histologiei și fiziologiei glandei mamare corelată cu dezvoltarea patologiilor precanceroase a sânelui. Sunt analizate aspectele epidemiologice a proceselor precanceroase a glandei mamare, dar și a cancerului mamar, structura morbidității lor pe parcursul ultimilor ani. Sunt evidențiate științific particularitățile și factorii de risc în dezvoltarea leziunilor precanceroase și riscurile malignizării. Sunt descrise manifestările clinico-imagistice privind procesele precanceroase ale glandelor mamare și metodele imagistice de diagnostic (ecografia, mamografia, elastografia, tehnologia Micro Pure). Sunt descrise metodele de diagnostic utilizate la nivelul sistemului de sănătate național, corelate cu datele Protocoalelor Clinice Naționale.

În **Capitolul 2. „Materiale și metode de cercetare”** sunt descrise etapele logice, proiectarea eșantionului de studiu, determinarea numărului de subiecți ai cercetării, design-ul metodologic al cercetării specificându-se latura teoretică și cea practică, metodele de cercetare aplicate în studiu, metodologia acumulării materialului primar, metodele de investigații aplicate în cercetare (USG, elastografia, mamografia etc.), metodele biostatisticii. Se redă o caracteristică amplă a lotului de studiu.

În **Capitolul 3. „Examenul clinico-imagistic al stărilor precanceroase de glandă mamară”** se analizează rezultatele examenului clinic a pacienților cu patologie precanceroasă a GM, distribuția conform localizării formațiunilor în GM, a lateralității și cadranelor, distribuția conform caracterului ciclului menstrual, a anamnezei, sunt analizate rezultatele examinării imagistice selectiv în raport cu tipurile de GM, distribuția conform diagnosticului de trimitere a bolnavelor incluse în cercetare, conform tabloului mamografic, conform categoriilor caracteristice BI-RADS și ACR.

Capitolul 4. „Diagnosticul radio-imagistic complex cu segregarea conform principalilor indicatori a metodelor de diagnostic” descrie abordarea contemporană științific-argumentată a diagnosticului radio-imagistic complex, randamentul aplicării în examinare a metodei complexe, ce cumulează informația deplină și amplifică eficacitatea diagnosticului imagistic. Se caracterizează rezultatele metodelor de diagnostic complex, conform principalilor indicatori, a curbelor și diagramelor ROC, a specificațiilor și a valorilor predictiv pozitive și negative.

Compartimentul **„Concluzii generale și recomandări”** însumează concluziile ce reflectă analiza rezultatelor obținute și exprimă valoarea practică a lucrării prin recomandările practice înaintate. Este evidențiat rezultatul principal al cercetării expuse, care a contribuit la soluționarea problemei științifice importante în lucrare, datele privind aprobarea, certificatele de inovator și implementarea rezultatelor tezei.

Compartimentul „Bibliografie” include 150 surse citate în teză.

Compartimentul „Anexe” conține certificatele de inovator, actele de implementare, certificatele de participare la manifestări științifice și CV.

Cuvinte cheie: glandă mamară, stări precanceroase, cancer mamar, imagistică, mamografie, ultrasonografie, diagnostic clinic, algoritm, eficacitate, specificitate.

1. ASPECTE CONTEMPORANE A STĂRILOR PRECANCEROASE DE GLANDĂ MAMARĂ

1.1. Particularitățile anatomice, histologice și fiziologice ale glandei mamare în dezvoltarea patologiilor precanceroase de sân.

În timpul embriogenezei umane glanda mamară se dezvoltă în săptămâna a-6-a de gestație de la nivelul mugurelui mamar situat în grosimea ectodermului și se extinde postero-anterior pe fața ventrală a fetusului. Majoritatea mamiferelor dezvoltă o serie de glande mamare pereche de-a lungul acestei creste, dar la om doar o singură pereche de glande se dezvoltă în regiunea pectorală a liniei de lapte până în a 9-a săptămână de gestație. Aici proliferază o masă de celule bazale pentru a forma mugurele mamelonului. Astfel, în săptămâna a-9-a sunt definite pliurile mamare de mugure în aria toracică anterioară și penetrează în profunzime mezenchimul subiacent formând sistemul ramificat ductal rudimentar [67,83].

Celulele scuamoase de la suprafață încep să invadeze mugurii mamelonului în săptămâna a 12-a și în timp ce celulele epiteliale cresc în jos ca canale mamare, terminându-se în muguri lobulari, celulele mezenchimale se diferențiază în mușchiul neted al mamelonului și areola. Din aceste epitelii specializate se formează 15-20 de ramuri care constau mai întâi din cordoane epiteliale solide și apoi, în săptămâna 20-24 de gestație, dezvoltă lumenul interior și în cele din urmă se canalizează pentru a forma canalele galactofore. Aceste țesuturi epiteliale ramificate sunt stimulate să se canalizeze de către hormonii sexuali placentari care intră în circulația fetală pe parcursul celui de-al treilea trimestru de sarcină. Astfel, în ultimele 4-5 săptămâni de gestație, are loc canalizarea cordoanelor epiteliale cu dezvoltarea ramurilor lobulo-alveolare ale structurilor glandulare [67,72,83].

Capetele acestor ramuri se diferențiază în structuri lobulo-alveolare care conțin colostru. Laptele colostru, stimulat de hormonii placentari, poate fi secretat timp de 4-7 zile după naștere atât la nou-născuți de sex masculin, cât și la fetițe („laptele vrăjitoarei”). În ultimele săptămâni de gestație, masa glandei mamare crește constant, iar complexul mamelon-areola se dezvoltă și se pigmentează. Odată cu diminuarea concentrației hormonilor placentari după naștere, secreția colostru se stopează [67,72,83].

Țesutul glandei mamare are o caracteristică aparte, că glanda mamară apare cu o morfologie clară în perioada embrionară și își păstrează structura inițială până la pubertate,

perioadă în care suportă modificări semnificative sub influența prolactinei, estrogenului și progesteronului [67,72,83].

Glanda mamară este un organ dinamic care suferă modificări semnificative de-a lungul vieții, în special în perioada pubertății, sarcinii și alăptării.

Glandele mamare ating dezvoltarea maximă în jurul vârstei de 20 de ani și rămân așa pe întreaga durată a perioadei reproductive. La nivelul sistemului ductal diferențierea glandelor mamare este determinată de către estrogeni, iar sistemul lobular se dezvoltă sub acțiunea progesteronului. Schimbările atroifice debutează aproximativ la 40 de ani și se accelerează mai în timpul menopauzei. Involuția glandelor mamare este determinată de remodelarea tisulară și apoptoză [72].

Relația stromal-epitelială este reglementată de interacțiunile celulă-celulă, interacțiunile dintre matricele extracelulare și celulare, factorii locali de creștere, hormonii circulanți și alți factori locali. Multiple cercetări prezintă date veridice că mutațiile care perturbă reglarea normală a celulelor stem și a celulelor progenitoare timpurii sunt implicate în dezvoltarea cancerului de sân[72].

Glanda mamară suferă procesul de diferențiere terminală în timpul sarcinii și lactației, formând numeroasele structuri lobulo-acinare ce conțin celule alveolare secretante de lapte. Morfologie de până la sarcină este atinsă de către glanda mamară la sfârșitul lactației, și se petrece prin procese dinamice de apoptoză și remodelare tisulară[12, 72].

Unitatea morfofuncțională a glandei mamare adulte este unitatea terminală ducto-lobulară, structuri denumite și lobuli. Acestea reprezintă structuri epiteliale care produc lapte în timpul alăptării; ele sunt, de asemenea, sursa anatomică primară a majorității proceselor precanceroase și carcinoamelor de glandă mamară. Odată cu încheierea fertilității și îmbătrânirea fiziologică, unitatea terminală ducto-lobulara involuează, atât prin reducere numărului de acini per unitate, cât și a numărului total de unități terminale ducto-lobulare. Involuția întârziată poate fi asociată cu risc crescut de cancer de sân[12, 72].

După naștere, structura mamară rudimentară intră într-o fază de repaus morfogenetic. Cu toate acestea, structura mamară rudimentară crește izometric față de restul corpului și ține pasul cu creșterea normală a corpului până la pubertate. În acest stadiu, dezvoltarea rudimentară a glandei mamare feminine nu se distinge de sânul masculin [12]. La femei, debutul pubertății (8-12 ani) cu producția de hormoni steroizi (în principal estrogen, E2) din ovare și hormon de creștere (GH) din hipofizar împreună cu alți factori sistemici promovează o serie de evenimente coordonate care transformă structura mamară rudimentară în glanda mamară. Creșterea alometrică a glandei mamare se datorează alungirii ductale și ramificării secundare cu creștere

atât stromală, cât și epitelială. Acest proces de dezvoltare este mai rapid decât creșterea generală a corpului. La pubertate, creșterea dimensiunii sânilor este cauzată în principal de depunerea crescută a țesutului adipos în glande [12]. Ulterior, la 1-2 ani după debutul menstriei, are loc formarea definitivă a lobulilor. Structurile diferențiate predomină la femeile cu sarcină la termen, pe când la cele nulipare sunt identificate preponderent structuri nediferențiate [121]

Dezvoltarea și creșterea glandei mamare se află sub controlul multilateral al unui șir de factori, inclusiv factori de creștere (FGF – fibroblast growth factor, TGF – transforming growth factor, EGF – epidermal growth factor și IGF – insulin growth factor), hormoni (estrogeni, progesteron, prolactină, tiroidieni, de creștere), factori de micromediu, reprezentați de produse ale activității și interacțiunii celulelor mamare cu funcție autocrină și celor stromale cu funcție paracrină [12].

Glandele mamare sunt localizate pe părțile anterioare și parțial laterale ale toracelui. Fiecare sân se extinde superior până la a doua coastă, inferior celui de-al șaselea cartilaj costal, medial față de stern și lateral de linia mediaxilară. Partea supero-laterală a glandei mamare se extinde spre axilă, de-a lungul marginii inferioare a pectoralului mare, formând coada axilară a lui Spence. Forma și mărimea sânilor depind de factori genetici, rasiali și dietetici, precum și de vârsta, paritatea și starea de menopauză a individului. Cea mai mare parte a țesutului mamar este de obicei localizată în cadranul său exterior superior. Acesta este cadranul cel mai des implicat în cancerul de sân și în majoritatea leziunilor benigne ale sânului [11, 47].

De-a lungul suprafeței sale profunde, sânul se află pe fascia pectorală profundă, care, la rândul său, se suprapune pe pectoralul mare și pe cel anterior, iar în partea inferioară, oblicul extern și aponevroza sa, deoarece acesta din urmă formează peretele anterior al tecii rectului abdominal. Fascia pectorală superioară, cu stratul anterior, învelește sânul ventral și un strat posterior dorsal. Stratul superficial se află imediat sub derm și permite disecția lambourilor cutanate din masa glandulară a sânului rapid și într-un plan relativ avascular. Stratul profund al fasciei pectorale superficiale este mai gros decât componenta subcutanată și se află pe partea posterioară la suprafața sânului. Între aceasta și fascia pectorală profundă există un strat de țesut areolar filmat (bursa retroamamară). Aceasta este identificabilă în timpul mastectomiei și permite un plan de disecție fără sânge. De asemenea, permite sânului să se miște liber pe învelișul fascial subiacent al pectoralului mare și al dințatului anterior. Infiltrarea profundă a carcinoamelor prin acest spațiu în fascia pectorală subiacentă produce semnul tipic al legăturii profunde a unei mase maligne. Conectând aceste două straturi fasciale se formează ligamentele suspensive ale lui Cooper, care oferă un anumit cadru structural parenchimului. Aceste ligamente au un grad de laxitate, ceea ce permite mobilitatea sânilor, menținând în același timp integritatea

structurală. Contrakția acestui țesut prin infiltrare malignă are ca rezultat aspectul caracteristic al pielii la suprafața, a unui carcinom de glandă mamară [11].

Structura glandulară este formată din două componente majore: țesut glandular și țesut conjunctiv. Țesutul glandular este format din lobuli și acini. Adânc în glande, canalele mamare diverg, se anastomozează între lobuli și continuă în canalele intralobulare, la capetele cărora se află acinii. Canalele intralobulare împreună cu lobulii glandulari formează unitatea ductală lobulară terminală, din care apar majoritatea cancerelor de sân [20]. Țesutul fibroglandular, sau parenchimul, al sânului, este împărțit în 15-20 de canale lactifere care provin din adâncul lobulilor mamari și converg la mamelon într-un aranjament radial. Jumătatea superioară a sânului, în special cadranul exterior superior, conține de obicei mai mult țesut glandular decât restul sânului. Fiecare duct definește un lob format din 20-40 de lobuli, fiecare constând din 10-100 de alveole. Canalul principal din fiecare lob se deschide separat pe vârful mamelonului și posedă un sinus dilatat chiar înainte de terminarea sa în țesutul subareolar. Unitatea ductal-lobulară este unitatea funcțională a sânului. Canalele sunt căptușite cu epiteliu scuamos stratificat și trec treptat la un strat dublu, apoi un singur strat de celule cuboidale spre mamelon [11].

Vasele de sânge ale glandei mamare - arterele zonei mamare provin din: artera toracică internă (mamară internă), artera toracică laterală (mamară externă) și ramurile arterei intercostale. Glanda mamară nu are teritoriu vascular dependent de arterele individuale [56, 148].

1. Artera toracică internă (artera mamară internă) își are originea sub artera subclavie, lângă artera vertebrală. Trece prin spatele venei subclavia, coboară paralel și la 8-10 mm de la marginea sternului, până la nivelul cartilajului al VI-lea costal, unde se ramifică în ramuri terminale. Artera mamară internă furnizează cea mai profundă parte a glandei și pielea treimii mediale a glandei, iar ramurile ramului intercostal se ramifică larg pe suprafața posterioară a glandei. Existența unor conexiuni între diverse surse vasculare, cu excepția regiunii mamelon-areola, este în discuție și se argumentează că excizia extinsă în cadranul extern superior sau suprafața profundă a sânului echivalează cu perturbarea vascularizării acestei regiuni. Însoțește venele mamare interne și lanțul ganglionar mamar intern. Se găsește în țesutul subpleural (endotoracic); posterior se referă la pleura parietală, iar anterior la coaste, mușchii intercostali și inserțiile costale și sternale ale pectoralului mare. Dintre ramurile laterale, primele 4 ramuri perforante participă eficient la vascularizarea glandei mamare. Ele traversează peretele toracic prin spațiile intercostale lângă marginea sternului, trec prin pectoralul mare și ajung la nivelul marginii mediale a glandei mamare. De asemenea, de la ea mai derivă mici ramuri cutanate anterioare care trec prin primele 6 spații intercostale, pătrund în pectoralul major și se termină la pielea acestei regiuni [56, 148].

2. Toracica laterală (mamară externă) începe de la artera axilară, în spatele micului pectoral, apoi coboară prin dinții mușchiului dințat anterior până la nivelul spațiului intercostal al V-lea sau al VI-lea. Vascularizează partea externă a glandei mamare. Ramurile arterei mamare externe, care furnizează sânge glandei mamare, trec oblic de sus în jos și din exterior spre interior, iar ramurile arterei mamare interne merg de sus în jos și în exterior, ceea și determină dereglări de vascularizare mai mici la efectuarea inciziilor radiale comparativ cu cele transversale [56, 148].

3. Ramurile mamare ale arterelor intercostale aortale sunt mai puțin importante și se ramifică posterior glandei

4. „Ramurile cutanate ale arterei axilare irigă pielea regiunii mamare în afara regiunii areolo-mamelonare. În afara acestor 4 surse arteriale principale care participă la irigația sânului, mai există și alte ramuri arteriale, cu o frecvență inconstantă: a) artera toracică superioară, ramura din artera axilară, care merge de la prima porțiune a arterei axilare la peretele toracic deasupra marginii superioare a pectoralului mic; b) ramură pectorală a arterei toraco-abdominale, coboară între mușchii pectoral mare și mic; este artera principală a pectoralului mare pe care după ce-l perforază, dă unele ramuri care ajung până la fata profundă a glandei mamare; c) artera pectoralului mic pornește din a 2-a porțiune a arterei axilare, la 1-2 cm lateral de originea trunchiului toraco-acromial sau ca ramură a trunchiului toraco-acromial; încrucișează vena axilară și merge în jos abordând fața profundă a mușchiului. Secționarea acesteia permite mai ușor accesul spre vena axilară ; d) artera subscapulară, cea mai voluminoasă ramură colaterală a arterei axilare, ia naștere din a 3-a porțiune a acesteia, la nivelul marginii inferioare a mușchiului subscapular. Se îndreaptă oblic în jos și înapoi, dă câte ramuri pentru mușchiul subscapular și se divide în 2 ramuri, artera circumflexă a scapulei și toraco-dorsala, care îi continuă traiectul între dorsalul mare și dințatul anterior” [56, 147].

„Circulația venoasă a glandei mamare este dispusă sub formă a 2 rețele : una superficială și alta profundă. Rețeaua superficială e situată subcutanat, centrată de mamelon, formează în jurul areolei o rețea anastomotică, numită cercul nos Haller și se varsă în venele superficiale ale regiunilor vecine” [56, 149].

„Rețeaua venoasă profundă colectează sângele mamelei și al peretelui toracic, apoi se dirijează în trei direcții, vărsându-se astfel: medial în vena mamară internă; lateral în vena mamară externă; posterior în venele intercostale” [56].

„Vena axilară poate fi uneori dublă sau poate prezenta alte anomalii (ca grosime, colaterale etc). În toate cazurile, când se efectuează îndepărtarea ganglionilor limfatici, vena axilară trebuie să apară în plaga de la vârful axilei, imediat sub claviculă, mergând până spre braț, depășind

tendonul marelui pectoral. Ganglionii limfatici axilari sunt dispuși de jur împrejurul venei, îndepărtarea lor completă obliga la disecția venei. Se recomandă, pentru evitarea edemului de la braț, ca evidarea ganglionilor să se facă de jur împrejurul venei dar să se păstreze o mică punte de țesut grăsos în tot lungul ei pe marginea postero-superioara a acestuia, pentru ca să aibă un suport trofic, evitându-se astfel tromboza ei. Colateralele venei trebuie secționate și în cea mai mare parte extirpate, deoarece în jurul lor se găsesc capilare limfatice. În cancerul sânului se constată destul de frecvent metastaze la distanță. Aceste metastazări, evident pe cale sangvină, pot fi explicate prin dispoziția sistemului venos: pe calea venei ca în plămâni, prin venele bazivertebrale în corpii vertebrali, iar prin plexurile vertebrale longitudinale în restul scheletului (craniu, vertebre, bazin, femur, humerus etc.)” [56].

Sistemul limfatic al glandei mamare - „reprezintă o rețea limfatică superficială care colectează limfa de la nivelul pielii și a țesutului subcutanat ce acoperă glanda mamară și o rețea limfatică profundă (a glandei mamare propriu-zise)” [56].

„Între aceste două teritorii (rețeaua limfatică superficială și cea profundă) există două tipuri de anastomoze limfatice, una la nivelul areolei mamare și a doua la periferia glandei. Prin aceste anastomoze se produce invadarea cu celule neoplazice a rețelei superficiale. Din aceste motive chirurgii susțin că areola și o zonă tegumentară periareolară trebuie inclusă în tegumentele extirpate în operațiile radicale” [56].

„Din punct de vedere limfatic zona areolo-mamelonară aparține rețelei limfatice profunde a glandei mamare. La periferia sânului plexul superficial se anastomozează larg cu limfaticele cutanate și subcutanate ale regiunilor vecine, ceea ce ar explica diseminările cutanate extinse la pielea toracelui sau chiar a abdomenului în unele forme de cancer. Cea mai mare parte a limfei parenchimului mamar are o scurgere centripetă spre plexul superficial (areolar și subareolar), iar de aici se îndreaptă centrifug spre periferia glandei mamare prin limfaticele circumareolare, care se anastomozează cu plexul fascial, ce aparține mușchiului pectoral. Există o fină rețea limfatică pe fascia pectorală și se consideră că nu ar participa la răspândirea precoce a cancerului de sân, din cauza dimensiunilor foarte mici ale acestor vase limfatice. De aceea în orice operație care presupune păstrarea mușchilor pectorali (Patey, Madden), este obligatorie extirparea fasciei de înveliș a mușchiului pectoral, prin care circulă aceste capilare limfatice, posibil cu conținut de celule tumorale” [56].

„La periferia glandei, vasele limfatice se grupează schematic într-un număr de căi aferente care merg spre nodulii limfatici regionali. Există două căi principale și mai multe căi accesorii” [56].

„1. Calea principală axilară reprezintă după majoritatea autorilor cel mai important „canal” de drenare a limfei mamare spre axilă. Această cale axilară este formată din două trunchiuri limfatice mari care iau naștere, de la periferia plexului subareolar, unul lateral, care adună colateralele de la jumătatea superioară a sânului și altul care colectează limfa de la marginea internă și inferioară a plexului subareolar, se îndreaptă în jos, circumscrie areola, îndreptându-se spre axilă. Ambele trunchiuri trec pe fața anterioară a pectoralului mare, apoi înconjoară marginea inferioară a acestuia, nivel la care se găsește uneori intercalat un nodul limfatic (Sorgius) străbătut de fascia axilară și se termină în diversele grupe ganglionare axilare, de obicei în nodulii mamari externi care constituie, de cele mai multe ori, primul releu ganglionar” [56].

2. ”Calea principală mamară internă este formată din vasele colectoare limfatice care drenează limfa cadranelor central și medial ale sânului. Ele însoțesc vasele sangvine perforante, traversează dinainte înapoi mușchiul marele pectoral în partea internă a regiunii mamare și se varsă în lanțul ganglionar mamar intern.” [56].

Căile limfatice eferente accesorii sunt următoarele[56]:

„A. Calea transpectorală (Mornard) sau accesorie subclaviculară este formată din câteva vase limfatice care pleacă din partea superioară a glandei mamare, perforează marele pectoral, însoțesc apoi ramura pectorală a arterei acromio-toracice și se varsă direct în ganglionii subclaviculari. Rotter a constatat câțiva noduli limfatici cu metastaze neoplazice în acest spațiu dintre pectorali. Deseori pentru a putea extirpa acești ganglioni, care se afla în hilul vasculo-nervos al marelui pectoral, atât vasele cât și nervul acestui mușchi trebuie extirpați în bloc împreună cu adenopatia” [56].

„B. Calea retropectorală în 35% există 2-3 trunchiuri limfatice care pleacă din porțiunea superioară și internă a sânului, înconjoară lateral marginea liberă a pectoralului mare, trec prin spațiul inter-pectoral sau pe sub micul pectoral și se varsă în grupul ganglionar subclavicular” [56].

„C. Calea axilară controlaterală uneori se evidențiază existența câtorva vase limfatice care trec presternal, se anastomozează cu cele ale sânului opus și se varsă în ganglionii axilei controlaterale, dar nu există suficiente dovezi anatomice care să o justifice. Totuși, ea ne oferă explicația metastazărilor în axila opusă și sânul opus și apare atunci când un carcinom mamar, care se propagă în toate direcțiile, a reușit să blocheze, prin metastaze, restul căilor de drenaj limfatic” [56].

„E. Calea accesorie inferioară este formată din câteva trunchiuri limfatice ce pleacă de la marginea infero-internă a sânului, acompaniază ramurile vaselor epigastrice superioare, străbat

fascia și mușchiul drept abdominal, vărsându-se în ganglionii pre-pericardici anteriori, situați pe diafragm, în vecinătatea ligamentului falciform.” [56].

„F. Calea limfatică a mușchilor peretelui cutiei toracice situați sub mamelă se face în general, în direcția vaselor sanguine care irigă regiunea respectivă. Mușchii intercostali externi, prin 2-3 colectoare situate în fiecare spațiu intercostal, însoțesc vasele intercostale și se varsă în ganglionii intercostali posteriori (paravertebrali). Ganglionii intercostali (1-3) se găsesc pe fața internă a peretelui toracic, aproape de capetele coastelor și primesc eferente de la ganglionii mamari interni, pleura parietală, vertebre și mușchii spinali. Aceste legături ne explică posibilitatea invadării retrograde a embolilor carcinomatoși în vertebre sau pleură” [56,108,134]. „Limfaticile mușchilor intercostali interni se drenează în calea mamară internă împreună cu cele ale pleurei parietale” [56]. Limfonodulii axilari – sunt situați „între peretele toracic și porțiunea superioară a humerusului, având o formă de piramidă patrulateră, orientată de sus în jos și se descriu o bază, un vârf și patru pereți, ce delimitează o zonă în care se găsește pachetul vasculo-venos axilar și o cantitate variabilă de țesut celulo-adipos” [56, 108].

Descrierea anatomică cea mai simplă și logică a limfonodulilor axilari îi aparține lui Poirier și Cuneo[56] , care îi împart în 5 grupe:

1. Ganglionii mamari externi (în număr de 4-8).
2. Ganglionii laterali (ai venei axilare) în număr de 4-6.
3. Ganglionii scapulari, în număr de 5-12.
4. Ganglionii centrali (4-6 ganglioni) sunt cei mai mari dintre ganglionii axilari și sunt cel mai ușor de explorat prin palpare.
5. Ganglionii apicali (subclaviculari), în număr de 6-12. [56].

„Fiziologia glandei mamare – relația dintre glanda mamară și cea a organelor genitale interne se face, în primul rând, prin intermediul ovarului, hipofizei și în mai mică măsură prin glandele suprarenală, epifiza și placenta. Hormonii ovarieni care influențează dezvoltarea glandei mamare sunt: foliculina și progesteronul. Foliculina are o acțiune directă asupra dezvoltării și proliferării sistemului canalicular al glandei mamare, iar complexul hormonal (foliculina + progesteron) determină dezvoltarea lobulo-alveolară completă. Cei doi hormoni ovarieni au o acțiune combinată asupra glandei mamare, asocierea lor făcându-se în condiții precise de timp și de doză, acțiunile lor având un caracter de succesiune și de asociere. Hipofiza anterioară intervine în procesul de lactație prin prolactina. Secreția prolactinei este inhibată de foliculină și testosteron” [56].

„Acești hormoni, în acțiunea lor, se succed și se asociază în așa fel, încât progesteronul nu este activ decât dacă este precedat și asociat cu foliculina; prolactina nu acționează decât dacă

organismul interesat suferă acțiunea prealabilă a hormonilor ovarieni. Începând din viața embrionară și până la moarte glanda mamară suferă modificări epiteliomezenchimatoase continue și lente (pubertatea și menopauza), peste care se suprapun modificări profunde, rapide și discontinue (menstruația și puerperalitatea). Glandele mamare sunt supuse modificărilor ciclice. În faza foliculinică se produce o proliferare a canalelor glandulare; în cursul fazei progestative are loc dezvoltarea acinilor însoțită de o creștere a sânilor, o senzație de tensiune și chiar dureri, pe care femeile le semnalează, fie în timpul perioadei de ovulație (ziua 14,15), fie, mai ales, cu câteva zile înaintea hemoragiei menstruale. După menstruație, toate aceste reacții glandulare, conjunctive, edematoase, precum și senzațiile subiective ce le acompaniază, regresează complet. În perioada puerperală glanda mamară trece prin mai multe faze” [56]:

„A. faza proliferativă, când parenchimul secretor crește foarte mult, canalele galactofore se alungesc și se multiplică, numărul acinilor glandulari crește mult, ei se dezvoltă din mugurii epiteliali de la extremitățile și laturile canalelor galactofore. Stroma glandei regresează, între acini se găsește o mică cantitate de țesut conjunctiv;” [56]

„B. Faza secretorie (colostrogenă). Glanda mamară începe să producă lapte spre sfârșitul celei de-a 3-a sau începutul celei de-a 4-a luni a gravidității; aceasta secreție este reprezentată de colostru și conține celule caracteristice foarte luminoase - corpusculii Donne. Această fază durează până în a 8-a sau a 10-a zi după naștere;” [56]

„C. Faza lactogenă durează din ziua a 8-a la a 10-a, tot timpul perioadei de alăptare;” [56]

„D. perioada înțărării se însoțește de reducerea numărului și volumului acinilor și de diminuarea canalelor” [56].

„La menopauză are loc dispariția progresivă a acinilor și transformarea fibroasă a mezenchimului. Canalele excretorii sunt singurele care persistă. Mamela suferă un proces de involuție și, ca și în perioada prepubertară, glanda este atrofică” [56].

1.2 Aspecte epidemiologice ale proceselor precanceroase, respectiv evoluția lor în cancer de glandă mamară.

Leziunile precanceroase ale glandei mamare, reprezintă în ultima decadă, o problemă extrem de discutată în cercurile științifice specializate, iar povara bolii în rândul populației este tot mai acut resimțită. Totodată, cancerul mamar este cea mai frecventă tumoră malignă întâlnită la femei, cu mortalitate și morbiditate în continuă creștere, chiar dacă ultimii ani au înregistrat progrese remarcabile în stabilirea diagnosticului și în conduita terapeutică. În ultimele decenii a existat o preocupare continuă în sensul depistării precoce a cancerului mamar și a dezvoltării

unor modalități eficiente de tratament care să ducă la un declin al deceselor prin cancer mamar și la o îmbunătățire a calității vieții în cazul femeilor care luptă cu această boală [17, 18, 22, 42].

Incidența specifică a cancerului mamar este de aproximativ circa 22% din toate tipurile de cancer depistate la femei. În țările dezvoltate acest indice este mai mare, atingând valori de până la 26%. Incidența cancerului mamar se dublează la fiecare 10 ani anterior instalării menopauzei, iar la atingerea acesteia se determină o scădere progresivă a indicelui [60, 74].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, incidența cancerului mamar variază mult de la o regiune la alta, având cea mai scăzută incidență în țările slab dezvoltate și cea mai mare incidență în țările cu nivel socio-economic ridicat (67,8 la 100 000 de femei în Europa, Australia, Noua Zeelandă, America de Nord) [42, 60].

Potrivit American Cancer Society (2005, 2022) în Statele Unite, cancerul glandei mamare constituie 1 din 3 cancere diagnosticate la femei. Potrivit cercetătorilor, debutul creșterii incidenței are loc în anii 80 ai sec. XX, odată cu implementarea diagnosticului prin utilizarea mamografiei și înregistrează o creștere continuă în anii '90. În același timp s-a determinat scăderea ratei mortalității femeilor cu vârsta de până la 50 ani [2].

Leziunile mamare cu comportament malign incert, cunoscute ca și leziuni B3, sunt compuse dintr-o varietate de patologii cu riscuri diferite de malignitate asociată. În ultimii ani, diagnosticul leziunilor B3 a crescut semnificativ odată cu implementarea tot mai intensă a programelor de screening și apariția unor noi metode de diagnostic imagistic. Procesele precanceroase reprezintă aproximativ 3-21% din toate leziunile mamare și prezintă un risc scăzut, dar cu potențial de malignitate asociată, variind de la 0,2 la 5%. Sunt considerate precursori neobligati ai malignității deoarece se pot dezvolta în leziuni de grad de risc înalt, predominant carcinom ductal in situ (DCIS) și mai rar tumori invazive. Unele leziuni funcționează și ca indicatori de risc; de exemplu, femeile diagnosticate cu o boală proliferativă a sânului cu atipie au un risc de 4 până la 10 ori mai mare de a dezvolta cancer de sân în comparație cu cele fără atipie, în același sân sau în sânului contralateral [21,25].

Principalele leziuni ale sânului cu risc ridicat din punct de vedere histologic sunt [21,23,25,73]:

- Hiperplazia ductală atipică - este una dintre cele mai frecvente leziuni precanceroase ale sânului și cu cel mai mare risc de transformare malignă, fiind considerat un precursor neobligat al cancerului invaziv. Poate fi găsită la periferiile unei leziuni papilare și chiar în interiorul unui fibroadenom. Este diagnosticată în 12–17% din biopsiile percutanate la pacienți atât tineri cât și la cei cu vârste înaintate.

- Neoplazia lobulară (inclusiv subcategoriile carcinom lobular in situ și hiperplazia lobulară atipică) - este considerată atât un indicator de risc, cât și un precursor neobligat pentru cancerul de sân. Se regăsește în 0,5-4% din biopsiile de sân altfel benigne și poate fi observată la orice vârstă, dar cel mai frecvent la femeile aflate în premenopauză. Leziunea este multicentrică în 85% din cazuri și bilaterală în până la 67% din cazuri. Este considerat un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a carcinomului invaziv la fiecare sân.
- Atipie epitelială plată – este o alterare neoplazică intraductală a sânului cu incidența de aproximativ 1-2% din biopsiile benigne de sân, identificându-se adesea în asocieri cu alte leziuni ale sânului cu risc sporit.
- Cicatrice radiară și leziune sclerozantă complexă - este o leziune a sânului care poate imita carcinomul invaziv datorită configurației sale stelate. Cicatricea radiară este un focar mai mic de 10 mm, în timp ce leziunea sclerozantă complexă se referă la o leziune care este mai mare de 10 mm și care are caracteristici mai complexe. Sunt clasic nepalpabile. Patogenia este necunoscută: cauzele posibile - reacția inflamatorie locală și ischemia cronică. Cicatricile radiare sunt mai puțin frecvente la femeile mai tinere de 30 de ani și sunt observate cel mai frecvent la femeile de 30-60 de ani.
- Leziuni papilare – reprezintă aproximativ 3% din toate tumorile ale sânului. Sunt observate cel mai frecvent la femeile cu vârsta cuprinsă între 30-50 de ani, rareori raportate la adolescenți. Leziunile papilare pot fi clasificate ca papiloame intraductale solitare, papiloame intraductale multiple, papiloame cu atipie, papiloame cu DCIS și carcinoame papilare invazive.
- Tumora filodă - este o tumoră rară care reprezintă mai puțin de 1% din toate tumorile mamare și 2-3% din neoplazmele fibroepiteliale. Deși este adesea caracterizată printr-o dimensiune mare și/sau creștere rapidă, poate prezenta și un model de creștere lentă. În mod obișnuit, această tumoră apare la femeile cu vârsta cuprinsă între 40-51 de ani, deși în țările asiatice, vârsta medie de apariție este de aproximativ 25-30 de ani. Doar 20% dintre toate tumorile filode sunt de tip borderline sau maligne.

În literatura de specialitate din rep. Moldova, prezintă date referitor la cercetările privind modificările dishormonale și a mastopatiilor fibrochistice, dar într-un număr restrâns (figura 1.1). Unii autori argumentează o frecvență diferită a dishormonozelor, așadar, se subliniază faptul că,

odată cu vârsta cresc și disfuncțiile hormonale – de la 23,7% la femeile sub 25 de ani până la 30,8% la cele de 36-45 ani și după 65 de ani scad la 1,3% ($p < 0,05$) [78,121].

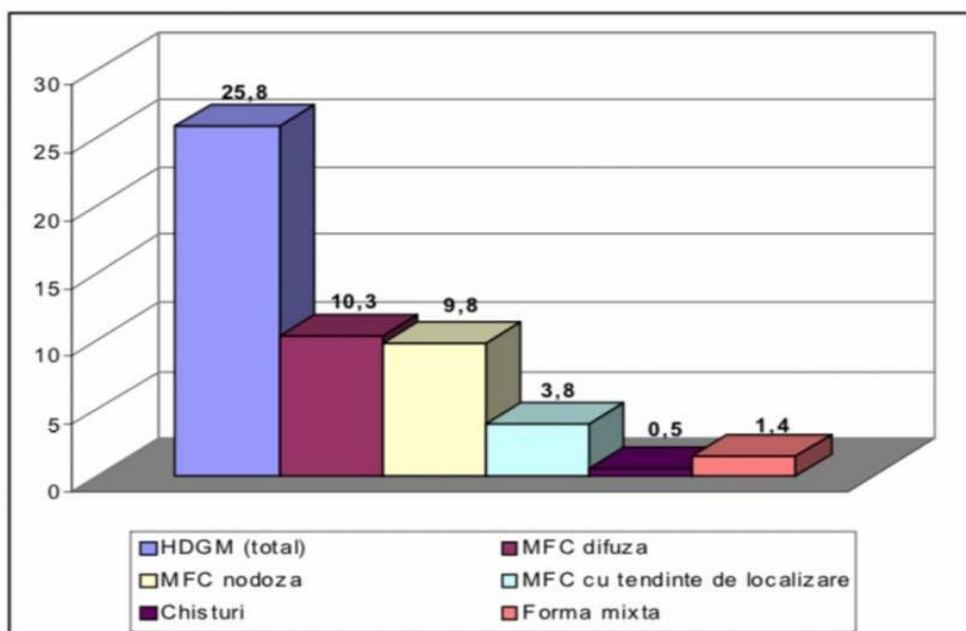


Figura. 1.1. Frecvența și structura HDGM (hiperplazii dishormonale ale glandelor mamare) (%) în populația feminină rurală.

Alți autori descriu și argumentează că mastopatiile difuze au fost depistate mai frecvent la vârsta de 20-29ani – 65,7%, și la 30-39 ani – 1,6% [78, 121].

În Cancer Registrul Național sunt înregistrate femeile cu cancer mamar confirmat histopatologic din toate IMSP și Private. Pentru stările precanceroase, tumorile benigne, nu există un asemenea Registru, evidențiem acești bolnavi, efectuându-se investigații la medici specialiști și din arhivele personale ale medicilor imagiști (USG, radiologi etc.).

Pe exemplele pacienților în Protocolul clinic național „Maladiile benigne ale glandei mamare”(PCN. ediția I, 2008), au fost evidențiate cu forma nodulară a maladii fibrochistice – 505 bolnave (32,5%); cu fibroadenoame – 516 (33,5%).

La începutul cercetării am realizat o descriere a patologiei glandei mamare, înregistrate în anii 2013-2014 în cadrul Serviciului oncologic din Republica Moldova. Astfel în perioada vizată sunt descrise următoarele cazuri prezente, ilustrate în figură 1.2.

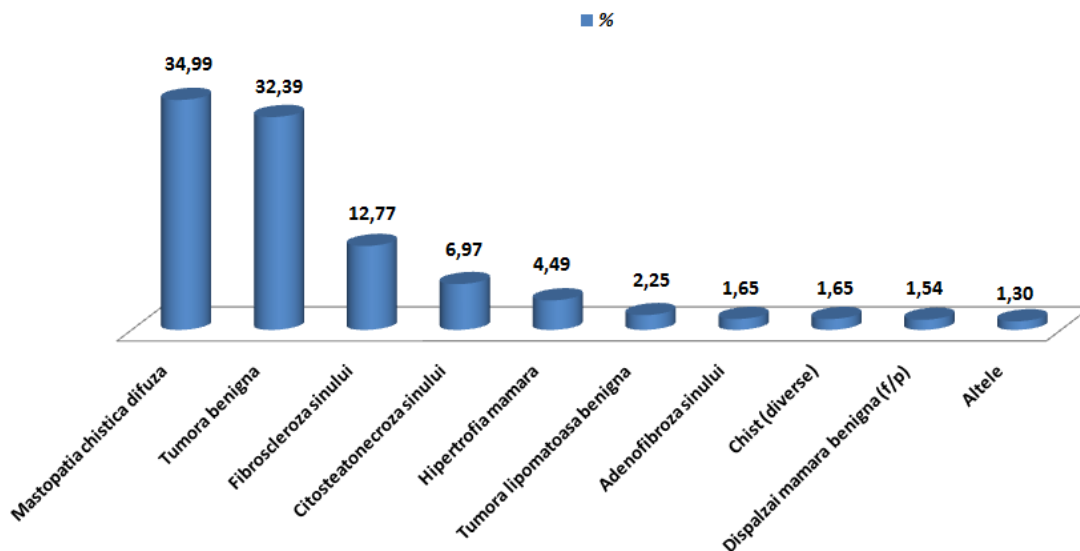


Figura 1.2. Structura maladiilor și stărilor non-canceroase a glandei mamare în Republica Moldova .

La o analiză segregată a localizărilor afecțiunilor non-canceroase a glandei mamare, se observă o majoritate simplă de circa 35% a mastopatiei chistice difuze, urmate de formațiunile benigne a glandelor mamare, circa 32% și pe poziția a treia - fibroscleroza glandei mamare, cu circa 13% de cazuri înregistrate. La polul opus, cu puțin sub 2% se plasează adenofibroza glandei mamare, chisturi (diverse) și displazia mamară benignă fără precizare.

La o primă cercetare, ale acelorași date, pentru anul 2014, primul indicator de menționat este creșterea cu circa 22% a formațiunilor glandei mamare, altele decât tumori maligne. O reprezentare detaliată este redată în figură 1.3.

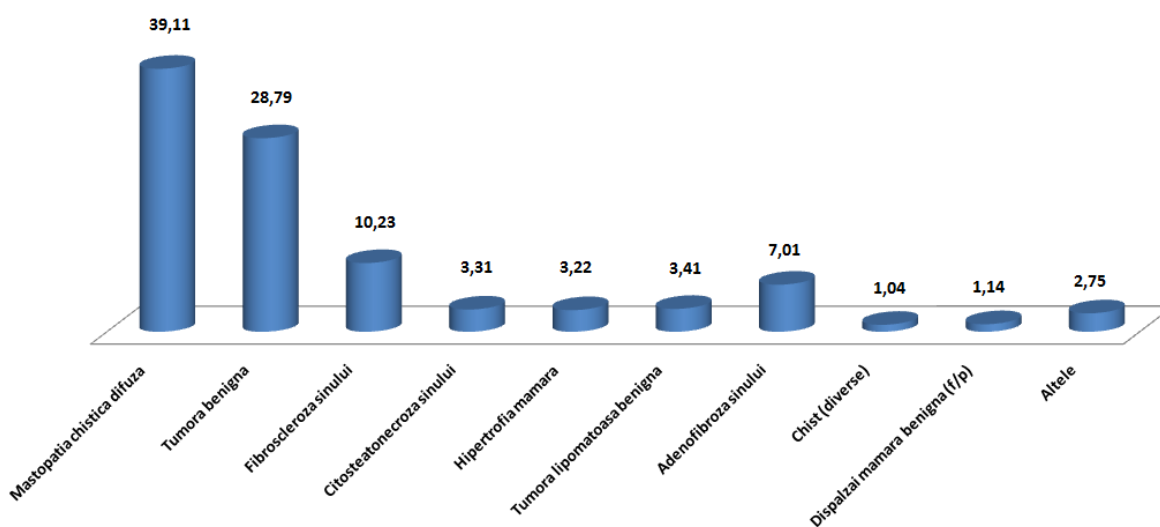


Fig. 1.3. Structura maladiilor și stărilor non-canceroase a glandei mamare în Republica Moldova .

La o analiză segregată a localizărilor afecțiunilor non-canceroase a glandei mamare, pentru anul 2014, comparativ cu anul 2013, se observă aceeași prevalență, circa 39% a maladiei fibrochistice difuze, care înregistrează o creștere considerabilă, atât ca valoare direct procentuala cât și raportată la creșterea cu 1/5 a numărului absolut. Pe poziția a doua se plasează tumorile benigne a glandei mamare circa 29%, iar pe poziția a treia - fibroscleroza glandei mamare, cu circa 10% de cazuri înregistrate. La polul opus, cu circa 1% se plasează chisturi (diverse) și displazia mamară benignă fără precizare. Adenofibroza sânului are o creștere considerabilă, atingând valoarea de puțin peste 7%, iar tumora lipomatoasă benignă crește de la 2,25% la 3,41%.

1.3. Particularități și factori de risc în dezvoltarea leziunilor precanceroase ale glandelor mamare

Numeroase cercetări publicate din domeniu, au reperat multipli factori implicați în riscul sporit de apariție a patologiei glandei mamare, implicit a proceselor precanceroase și a cancerului de glandă mamară. Un număr semnificativ dintre acești factori sunt folosiți ca reper în practică pentru aprecierea riscului de îmbolnăvire.

1. Sexul și vârsta – factorii de risc cel mai des încredințați în dezvoltarea patologiei mamare și a cancerului mamar, având o pondere mai mică la femeile sub 40 de ani, iar rata de depistare crescând considerabil peste vârsta de 40 ani. Între numărul total de paciente, care prezintă cancer de sân și vârsta înaintată este o interrelație bimodală. Primul „vârf” fiind la vârsta de +/-50 de ani și al doilea aproximativ în jurul vârstei de 70 de ani [22, 25, 36]. Această „relație bimodală” oglindește influența vârstei asupra diferitor subtipuri de neoplazii mamare cele slab diferențiate cu ritm rapid de dezvoltare au tendința de apariție precoce; cele cu evoluție lentă, cu răspuns pozitiv la hormonoterapie, au tendința de apariție la o vârstă mai târzie [22, 98, 132].

2. Antecedentele heredocolaterale prezente sunt factor de risc extrem de serios. Riscul de apariție a leziunilor premaligne dar și a cancerului de sân este de aproximativ 4 ori mai mare la pacientele a căror soră/mamă prezintă această boală și de aproximativ 5 ori mai mare la femeile care au mai multe cazuri în familie la rude de gradul I. De asemenea riscul de dezvoltare a unui cancer mamar este mai mare pentru persoanele care au în antecedente rudă de gradul I cu vârsta apariției bolii înainte de 50 de ani. Dar nu este o legitate în acest fapt, multe dintre familiile cu antecedente de cancer mamar nu prezintă anomalii la efectuarea investigațiilor genetice. Antecedentele familiale de cancer de ovar la rudele de gradul I, mai des cu apariție înainte de 50 de ani, mărește riscul de cancer mamar de aproximativ 2 ori. În aceste situații de cele mai multe ori se încredințează mutații patologice în genele BRCA1 sau BRCA2, fiind de cele mai multe ori

responsabile de riscul major pentru apariția unui cancer de glande mamare și de ovar. Conform unor studii, riscul pentru cancer mamar este de aproximativ 40-87% (BRCA1) și de aproximativ 18-88% (BRCA2) (tab. 1.1.). Pentru cancer de ovar riscul fiind de aproximativ 22-65% (BRCA1) și de 10-35% mutații (BRCA2) [22, 93, 64, 103].

Tabelul 1.1. Riscul de cancer în mutațiile genetice BRCA1 și BRCA2 [22, 93, 64, 103].

Tip Cancer	Mutații în genele BRCA1/2	Populația generală
Cancer mamar	~80%	~8%
Cancer ovarian	~44%	mai mic 1%
Cancer mamar masculin	~8%	~0,05%
Cancer mamar controlateral/bilateral	~64%	până la 11%
Cancer pancreatic	~ 7%	mai mic 1%
Cancer de prostată	~20%	~13%

Factorii familiali caracteristici care prezintă un risc sporit de neoplazie sunt:

- ✓ două sau mai multe rude cu cancer ovarian sau/și mamar;
- ✓ rude cu debutul bolii la vârsta sub 50 ani;
- ✓ mutații ale genelor BRCA1/2;
- ✓ heterozigoți pentru Ataxia-telangiectazia;
- ✓ descendenți Ashkenazi

În familiile cu mutații genetice în: PTEN, TP53, MLH2, CDH1, STK11 – există un risc sporit pentru dezvoltarea unei neoplazii. Pentru identificarea pacienților cu mutații în genele BRCA1 și BRCA2, laboratoarele prezintă soft-uri speciale pentru evaluarea riscului de cancer mamar și/sau ovarian, ca de exemplu: Myriad I/II; BRCAPRO; Cough; Ontario Family History Assessment TOOC (FHAT). Acestea pot depista până la 50% din familiile care nu au mutații genetice (BRCA1/2), cu eroare de aproximativ 10% [22, 64, 137]. De remarcat este faptul că, majoritatea cancerelor de ovar care au fost considerate ca fiind fără istoric familial pot prezenta mutații ale genelor BRCA1/2. Ceea ce denotă că pacientele cu cancer de ovar invaziv, non-mucinos, pot efectua testări cu rezultate concludente la testele genetice pentru BRCA1/BRCA2, fără a prezenta antecedente heredocolaterale pentru cancer mamar [98].

3. Statusul hormonal și factorii reproductivi. Statusul nulipar al femeilor, prima sarcină la vârsta înaintată, menstruația precoce sau debutul perioadei de menopauză la vârste înaintate –

acești factori sunt încriminați pentru un risc crescut de patologie mamară și cancer de sân [22, 82, 143]. Contraceptivele și hormonoterapia de substituție prezintă factori de risc importanți atât în apariția cancerului de sân (de aproximativ 25% mai mare decât în rândul populației generale), cât și a proceselor precanceroase de glandă mamară.

4. Statusul de sănătate(antecedentele medicale). Pacienții care prezintă antecedente personale de cancer de sân, asociază un risc de 3-4 ori mai mare pentru apariția unui cancer mamar secundar sau contralateral [5, 63]. Pacientele cu modificări preinvazive netratate au risc de dezvoltare a unui cancer de sân de aproximativ 8-10 ori mai mare. Cele cu fibroadenoame cu structură polimorfă, hiperplazii, chistadenopapiloame – riscul este de aproximativ 1,5x2 ori mai mare [87]. Femeile cu vârsta sub 45 ani care prezintă hiperplazii atipice lobulare sau ductale au un risc de aproximativ 4-5 ori mai mare de a dezvolta un cancer mamar, iar cele cu plurifocalitate de atipii și microcalcificări patologice de aproximativ 8-10 ori mai mare.

De asemenea, patologia organelor endocrine ca tiroida, hipofiza, glandele suprarenale, ovarele – prezintă un factor de risc major în apariția stărilor precanceroase. Aici se pot menționa de asemenea patologii care generează disfuncții metabolice(diabet zaharat), patologia renala, imunodepresia etc.

Trauma – un factor predispozant apariției unor patologii mamare și a unor stări precanceroase (ex.citosteatonecroza etc).

5. Modul de viață – este un factor important în apariția unei patologii mamare. Stilul alimentar, modul de viață reproductivă, industrializarea țărilor, accesul la sistemul medical – sunt indici esențiali în statutul de sănătate a populației. De exemplu: în Africa de Est incidența cancerului mamar este de aproximativ 5 ori mai mică decât în Europa de Vest [22, 24, 70, 135].

6. Obezitatea și alimentația. În menopauză femeile pot avea exces ponderal de 20-25 kg în plus față de greutatea de la 18 ani, asociat cu alimentația în exces de carbohidrați, grăsimi de origine animală, consum de alcool plus mod de viață sedentar – prezintă riscuri mari de dezvoltare a unui proces premalign și cancer mamar.

7. Mediul ambiant – alimentație nesănătoasă, consumul de alcool, droguri, fumat, expuneri la noxe, radiațiile sunt factori foarte importanți cu risc sporit de dezvoltare a unei patologii precanceroase și neoplazii. Expunerea la radiații ionizante în zona cutiei toracice, mai ales la vârste tinere asociază un risc crescut de dezvoltare a unui cancer mamar la vârstă adultă.

Stările patologice ale glandei mamare sunt cunoscute din timpul lui Hippocrates, iar patologiiile benigne, ca entități separate, au fost semnalate în deceniul 6 al secolului trecut odată cu studiile efectuate de Cooper și Brodie. Din acea perioadă, s-a acumulat o cantitate

impresionantă de informații științifice și clinice care au făcut posibilă și o foarte bogată terminologie [78]. Patologie mamară uneori asociază simptomatologie strict funcțională, fără substrat anatomo-patologic decelabil, exacerbări ale unor fenomene fiziologice, atât leziuni benigne unice sau difuze, cât și leziuni precanceroase. Acestea sunt foarte frecvent înregistrate și prezintă importanță din cel puțin următoarele puncte de vedere: varietatea leziunilor anatomo-patologice; incertitudinea pe care numeroase situații o crează în legătură cu apartenența benign-malign, spectrul cancerului fiind aproape totdeauna prezent în ideea pacientei și spiritul medicului; dificultățile de interpretare etiopatogenică, clinică, histologică; variatele tipuri tisulare ale regiunii mamare pot fi suportul a diverse leziuni, situații ce pot complica realizarea diagnosticului.

Clasificarea histologică propusă de Dupont și în 1985, adoptată de Colegiul American al anatomo-patologilor, grupează leziunile benigne, în funcție de riscul malignizării, în 3 grupe:

1. Patologie mamară benignă neproliferativă: ectazia ductală; fibroadenom (florid sau sclerozant); fibroza; chisturi; hiperplazia simplă; mastite; necroza grăsoasă (citosteatonecroza).

2. Patologie mamară benignă proliferativă fără atipie: hiperplazia ductală (moderată sau severă); hiperplazia lobulară (moderată sau severă); papilom cu stromă fibrovasculară.

3. Hiperplazia atipică (leziuni de graniță sau precanceroase): hiperplazia ductală atipică; hiperplazia lobulară atipică.

Absența proliferărilor epiteliale nu presupune o creștere a riscului. Prezența acestor proliferări, fără atipii, crește riscul de 1,5-2 ori. Proliferările cu atipii cresc riscul de 5 ori. Gruparea în cele 3 categorii se bazează pe studiul țesuturilor benigne obținute prin excizii [78].

În cercetările proprii ale unor specialiști din Republica Moldova s-a prezentat riscul hiperplaziei dishormonale ale glandelor mamare (HDGM) și a malignizării ulterioare acestora este determinat de un complex de factori: sociali, genetici, a funcției reproductive, a particularităților patologiei asociate, a tulburărilor metabolice, hormonale și a imunodepresiei. Studiul acestor factori poate contribui la precizarea legităților de corelare cu afecțiunile precanceroase și cancerul glandei mamare (CGM), la obținerea unei evoluții clinice benigne a patologiei glandei mamare (GM), la organizarea activităților de profilaxie a CGM în populația concretă [121].

La nivel național, s-au efectuat studii ce țin de hiperplaziile dishormonale ale glandelor mamare. Studiul rolului fitoestrogenilor, substanțe cu proprietăți estrogenice, în fiziologia și patologia sistemului reproductiv la om este un capitol nou, recent inițiat în studiile clinice. Rezultatele studiilor științifice din ultimele decenii confirmă acțiunea protectoare a fitoestrogenilor, cu efect determinat de micșorarea proceselor proliferative și tumorale

hormondependente. Mai mult ca atât, este constatata eficiența utilizării suplimentelor alimentare vegetale certificate care conțin substanțe cu acțiune estrogenică, în profilaxia tumorilor GM [78].

Astfel, sub genericul afecțiuni benigne, stări precanceroase, factori de risc etc., pe parcursul vieții femeii, pot fi incluse multiple afecțiuni și stări, dar acești termeni nu sunt capabili să traseze cert o „graniță” precisă a riscurilor de malignizare. Astfel specialiștii în diagnosticul și tratamentul cancerului glandei mamare sunt adesea implicați în situații când interpretările directe privind încadrarea ca normal sau patologic, sunt extrem de ezitante în practică zilnică [19, 84, 88, 100].

1.4. Manifestările clinico-imagistice ale proceselor precanceroase ale glandelor mamare

Manifestările clinice în procesele precanceroase/benigne ale glandei mamare sunt descrise în funcție de forma diagnosticată:

➤ Papilomul intraductal în 50% cazuri se manifestă printr-un singur simptom – eliminări patologice din mamelon care au culoare transparent – opalescentă, galbenă, maronie sau sanguinolentă. La afectarea ducturilor lactifere din regiunea periareolară se palpează o formațiune solidă, rotundă sau ovoidala, elastică, cu dimensiunile 0,3-0,5 cm în diametru, la palparea căreia apar eliminări din mamelon. În celelalte cazuri localizarea tumorii se determină prin apariția eliminărilor din mamelon la palparea cadranelor corespunzător al glandei mamare.

➤ Adenomul glandei mamare e o tumoră rar întâlnită, are același tablou clinic ca și fibroadenomul. Adenomul – tumoră bine conturată, cu delimitare certă, mobilă în țesutul glandular mamar, dur-elastică, de diverse dimensiuni. Ganglionii limfatici axilari de dimensiuni și consistență normală. E tumora femeilor tinere, în 90% cazuri – până la 35 ani. În 7-10% cazuri se întâlnesc 2 sau mai multe fibroadenoame în același sân sau în ambii sâni.

➤ Tumora filodă – o variantă a fibroadenomului cu particularități microscopice și clinice. Particularitățile microscopice – succesiunea strictă a straturilor de țesut glandular și fibros, ca „filele de carte” – au determinat denumirea acestei tumori. Particularitățile clinice: are tempouri rapide de creștere; tumoră bine conturată, adesea lobulată cu delimitare certă, mobilă în limita țesutului glandular mamar; de obicei are dimensiuni mari, poate mări volumul glandei mamare, în caz de tumori de mari dimensiuni; venele subcutanate ale glandei mamare sunt dilatate. Ganglionii limfatici axilari obișnuiți. După tratamentul chirurgical are tendință de recidivare. Recidivele au risc de malignizare mai mare, decât tumorile primare.

➤ Maladia fibrochistică (MFC) a glandei mamare are 3 forme clinice: 1. Difuză 2. Nodulară. 3. Mixtă (pseudonodulară)

- Forma difuză se manifestă prin dureri în sâni care apar cu 7-10 zile înainte de ciclul menstrual, apoi devin permanente, pot iradia în fosa axilară, partea internă a brațului, fosa supraclaviculară. La palpate se determină fibrozare, indurația țesutului glandular, pot apărea eliminări din mamelon de culoare tulbure – verzuie. Ganglionii limfatici – fără modificări.
- Forma nodulară – este reprezentată prin o formațiune dur-elastică de diverse mărimi, cu delimitare incertă, mobilă împreună cu țesutul glandular. Aceste formațiuni se pot depista sub formă de chisturi de diferite dimensiuni și structură polimorfă. Ganglionii limfatici fără modificări.
- Forma mixtă (pseudonodulară) îmbină manifestările formelor difuză și nodulară.

➤ Cicatricea radiară – sectoare dense non-masă de distorsiuni arhitecturale cu sau fără microcalcificări, “spiculate”, uneori palpabile, cu îngroșarea și atracția planurilor cutanate.

Riscul malignizării Papilomul intraductal – 7-30% cazuri; Adenomul și fibroadenomul complex – cazuistic (0,8%~2%); MFC – 2,5%-5% cazuri; Tumora filodă – 20-25%; Chistadenopapilomul – până la 15% cazuri; Hamartomul – cazuistic; Ginecomastia cu manifestări de maladie fibrochistică – 5%-7% cazuri, cicatricea radiară – 6-8% [21,63, 81, 119].

La ora actuală, diagnosticul imagistic al afecțiunilor glandei mamare este foarte vast și complex. Printre principalele metode pot fi evidențiate – mamografia, ultrasonografia, imagistica prin rezonanță magnetică, biopsia, tomografia computerizată, tomosinteza, tomografia prin emisie de pozitroni etc [75].

1. Ultrasonografia – ecografia parenchimului glandular mamar se bazează pe principiul absorbției diferențiate a undelor ultrasonore cu frecvențe cuprinse între 20.000 și 10 x 10 Hz, în funcție de caracteristicile fizice ale mediului examinat și de frecvența de emisie a fascicolului utilizat; poate preciza natura unei formațiuni tumorale, chistice (simpla sau complexă) sau solide [33, 35, 115];

Efectuarea ecografiei glandelor mamare este indicată în următoarele circumstanțe [45, 73, 80, 111]:

- La pacientele cu vârsta sub 35 ani;
- Atunci când o formațiune tumorală depistată prin screening mamografic nu poate fi decelată la examenul clinic;

- Atunci când pacienta refuză puncția aspirativă la nivelul unei formațiuni tumorale clinic palpabile;

- În cazul unei formațiuni tumorale cu dimensiuni prea mici pentru a putea fi decelată clinic sau în cazul unei formațiuni tumorale localizată prea profund la nivelul unei glande mamare cu volum mare.

Riscul unei neoplazii maligne este foarte redus atunci când leziunea tumorală este definită ecografic doar ca un simplu chist.

Ecografia mamară este o investigație complementară care începe să câștige teren. Este o investigație minim invazivă, relativ ușor de efectuat. Această investigație este în general cunoscută a fi înalt dependentă de operator, necesitând un doctor cu experiență vastă pentru a obține un rezultat concludent. Ultrasonografia reprezintă o metodă eficientă și ieftină pentru a evalua și a diferenția masele chistice ale sânului de cele solide. Ultrasonografia a dobândit un loc important în aprecierea și caracterizarea formațiunilor tumorale mamare. Trebuie menționat faptul că ecografia permite urmărirea evoluției fie naturale, fie după tratamentul leziunilor. Ultrasonografia este folosită și în scop intervențional: ghidarea biopsiilor cu ac fin, aspirarea unui chist, biopsie percutană și drenajul abceselor [76, 125].

În mod uzual, la investigarea USG se atestă țesutul mamar în limitele normei, parenchimul fibroglandular este ecogen, totodată fiind înconjurat de țesut adipos, care are structură hipoecogenă [120], (figura 1.4).

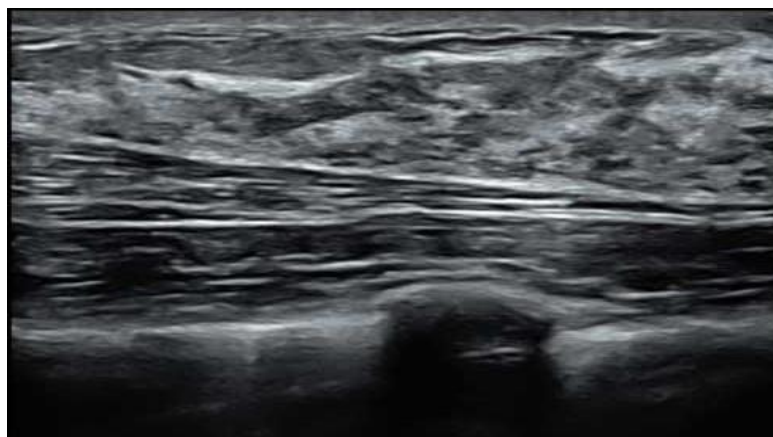
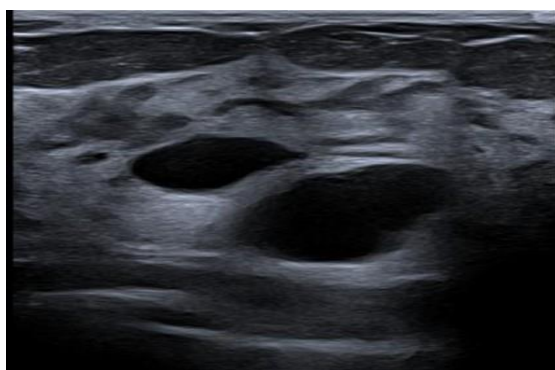


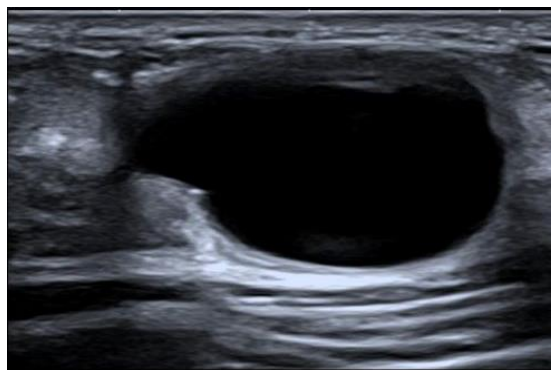
Figura 1.4 Țesut mamar – aspect ecografic normal [54].

Investigația USG permite vizualizarea chisturilor glandei mamare. Chisturile mamare sunt cea mai frecventă cauză în depistarea unor focare/conglomerate în structura glandei mamare, fiind motiv de adresare la medicul specialist a femeilor cu vârsta cuprinsă în intervalul 35 și 50 de ani [52]. La efectuarea USG, chistul oferă un tablou imagistic bine definit, de formă rotundă sau ovală, structura fără ecou cu un perete subțire, structuri care pot fi unice sau multiple.

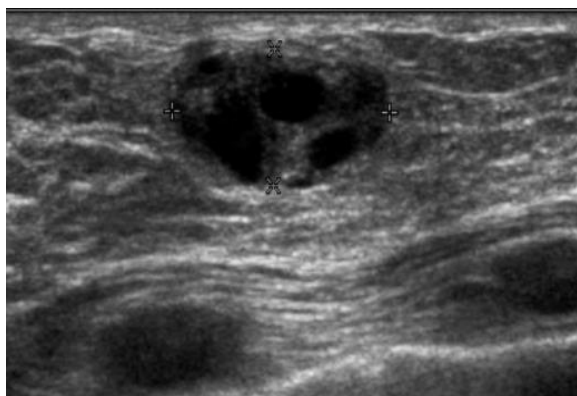
Tabloul imagistic impus de chisturi dezvăluie, de obicei, pereți subțiri, forme rotund-ovale (a) În cazul unui chist inflamat (b) este relevant un perete gros edematos cu o stratificare internă dată de un lichid care poate avea o viscozitate diversă. Imaginea USG a unui galactocel (c) prezintă o hipoecogenitate difuză, sunt vizualizate ecouri interne cauzate posibil de cristale flotante de colesterol, puroi, sânge etc. [123]. Un abces cronic al glandei mamare (d) clinic generează febră, durere, sensibilitate la atingere și creșterea numărului leucocitelor. Abcesele, cel mai frecvent sunt situate în zona centrală sau subareolară a glandei mamare. [136] Imagistic, ultrasonografic, abcesul glandei mamare poate prezenta o formă incert definită sau din contra să prezinte un contur bine definit, figura 1.5.



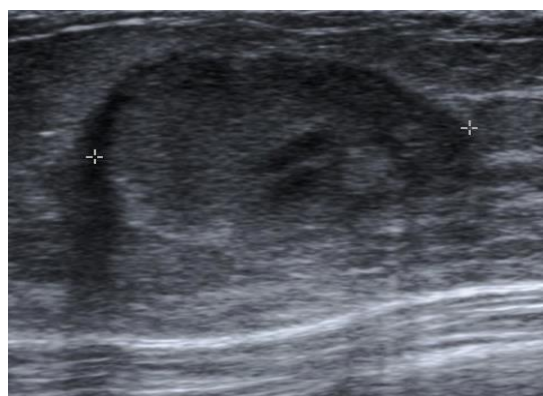
a. Chist simplu



b. Chist inflamator.



c. Galactocel.



d. Abces.

Figura.1.5 Formațiuni ale glandei mamare [54,55].

Patologia fibrochistică a glandei mamare, în plan ultrasonografic poate prezenta un tablou extrem de variabil, deoarece este în concordanță cu starea și gradul de modificări morfologice. În perioada incipientă, aspectul ultrasonografic poate fi în limitele normei, chiar dacă la examenul clinic, palpator pot fi atestate careva formațiuni de volum în structura glandei mamare. Totuși, pot fi identificate zone focalizate cu o îngroșare a parenchimului, cu prezența sau absența unei

ecogenității neomogene. Mai pot fi observate chisturi simple/discrete sau ciorchini formați din chisturi mici. Modificări date de structurile fibrochistice focale pot da un tablou imagistic de mase solide sau chisturi cu pereți subțiri. Aproximativ jumătate din aceste structuri, sunt de obicei definite drept incerte, deci va fi necesară, în cele din urmă o biopsie, pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului complet [44, 46, 112, 142, 144].

Fibroadenomul mamar, este o tumoră indusă de estrogeni, aceasta, conform datelor literaturii, se plasează pe poziția a treia, printre patologiile glandei mamare [132]. Uzual, la investigația USG, se prezintă ca o structură clară, de formă ovoidă, liberă și ușor mobilă [132]. Rar este sensibilă sau dureroasă, cu dimensiuni de obicei sub 5 cm, deși literatura de specialitate descrie și fibroadenoame de dimensiuni mari. Fibroadenoamele de pot fi multiple în 10-20% și bilaterală în circa 4% din cazurile înregistrate, pot ulterior apărea calcificări în structura acestora cu structură neomogenă, complexă. Ultrasonografic, este vizualizată drept o leziune bine definită (figura 1.6). De obicei capsula poate fi vizualizată, ecostructural poate fi omogenă și hipoecogenă față de parenchimul glandei mamare, cu diametrul transversal mai mare decât cel anteroposterior [123].

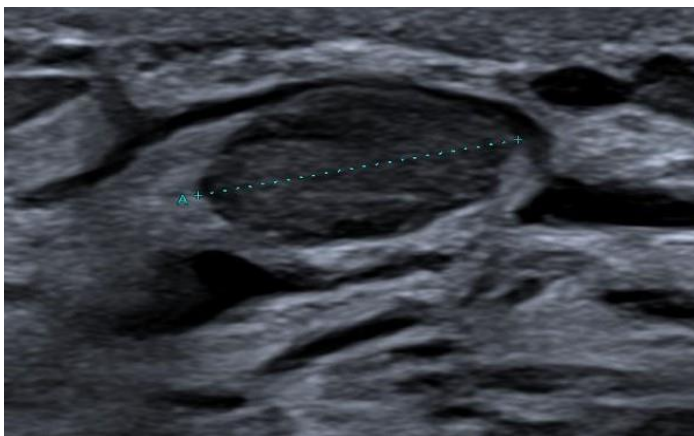


Figura.1.6. Fibroadenom mamar [54,55].

Tumora filodă mamară este o leziune de dimensiuni mari, având o incidență crescută printre femeile în vârstă, aceasta patologie este considerată de unii autori drept un fibroadenom gigant [94, 127]. Structura de volum poate avea o masă care uneori implică întreaga glandă mamară. La USG prezintă margini bine definite, cu o ecostructură neomogenă, în unele cazuri cu zone chistice variabile [1, 127]. (figura 1.7).

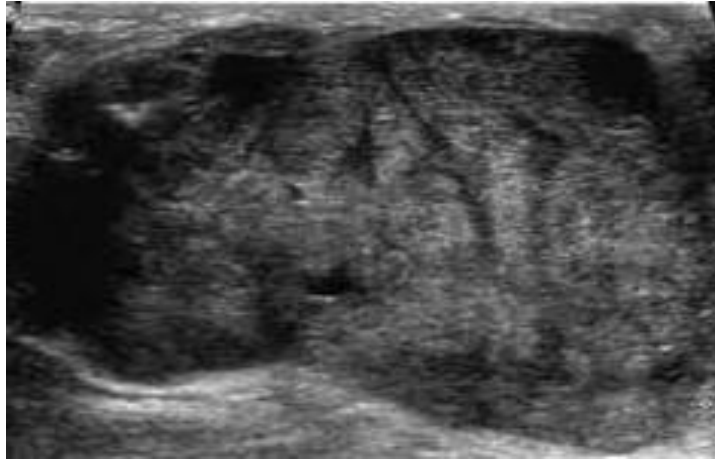


Figura 1.7 Tumoră filodă [54,55].

Lipomul mamar, este o tumoră bine definită, cu o creștere lentă. Acesta poate fi întâmplător (în dependență de dimensiuni și perioada de creștere) sau pacientele pot prezenta acuze legate de creșterea în dimensiuni a glandei mamare implicate în proces, asta deși masa palpabilă poate fi discretă (figura 1.8)

Formațiunea de volum este moale și poate fi deformat prin comprimare sau în timpul investigației USG. Este caracteristică, de obicei, identificarea unei capsule subțiri, iar în majoritatea cazurilor, structura imagistică a tumorii este ecogenă, cu un aspect punctiform sau lamelar [122].

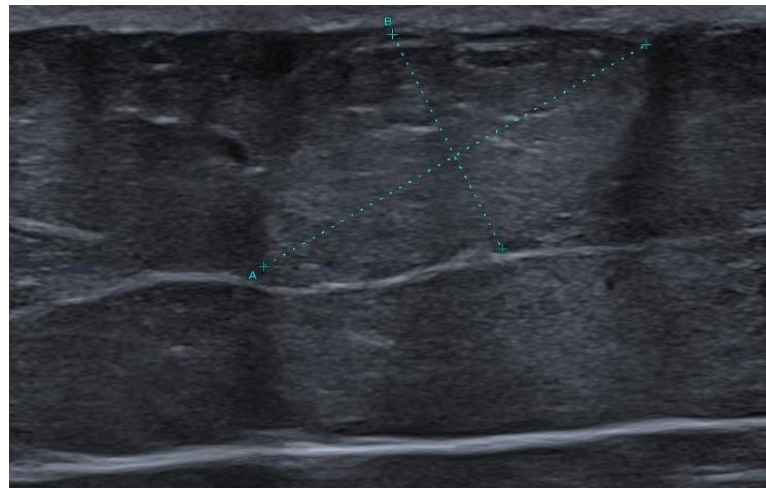


Figura 1.8 Lipom mamar [55].

2. Mamografia - reprezintă tehnica imagistică radiologică utilizată pentru diagnosticarea leziunilor precanceroase de glandă mamară, a patologiei benigne, a stadiilor incipiente de cancer mamar, dar și leziuni stadii avansate de cancer. Această tehnică necesită câte două expuneri standard pentru fiecare sân (în două incidente: cranio-caudală CC și medio-lateral-oblică MLO). Interpretarea rezultatului mamografic este efectuat de către medicul specialist, care elaborează

concluzia. Această metodă de investigație imagistică este utilizată și pentru screening-ul cancerului mamar. Mamografia are o sensibilitate de aproximativ 79% [21]. Este oportun de menționat faptul că, sensibilitatea acestei investigații scade cu vârsta din cauza structurii dense a țesutului mamar [29, 38, 51, 91, 100]. Țesutul fibroglandular reprezentat în exces conduce la o rată ridicată de rezultate fals-negative [59, 138]. Calcificările în structura glandei mamare, la mamografie, se prezintă ca structuri albe, de diferite dimensiuni, care pot în egală măsură fi sau a nu fi provocate de cancerul mamar și se cunosc două tipuri de calcificări: macro- și micro-calcificări.

Macrocalcificările sunt redate drept depozite dure (mai mari), de calciu, care sunt cel mai probabil cauzate de modificările caracteristice procesului de îmbătrânire a arterelor care alimentează glanda mamară, leziuni mai vechi, sau inflamația glandelor mamare. Aceste depozite sunt adesea corelate cu stări benigne și nu necesită biopsie. Macrocalcificările pot fi diagnosticate la aproximativ jumătate dintre femeile de peste 50 de ani și la una din 10 femei sub 50 ani.

Microcalcificările identificate la o mamografie, sunt prezentate ca motiv de suspecție sporită față de macrocalcificări, totuși acestea nu întotdeauna indică prezența cancerului mamar. În majoritatea cazurilor, prezența unor microcalcificări nu necesită careva metode suplimentare de diagnostic (ex. Biopsie), totuși dacă microcalcificările prezintă un aspect/forma suspecta (pulverulente, grupate), este obligatoriu recomandată biopsia cu examen suplimentar [32].

Conform standardelor de diagnostic [3, 39, 40, 41, 113], rezultatul investigației mamografice, poate fi clasificat după **sistemul ACR-BIRADS**:

- ✓ BI-RADS 0: sunt necesare investigații suplimentare;
- ✓ BI-RADS 1: mamografie normală – examene profilactice de rutină la anumite intervale de timp.
- ✓ BI-RADS 2: anomalii benigne ce necesită supraveghere sau examene complementare de rutină;
- ✓ BI-RADS 3: anomalie probabil benignă care necesită control (follow-up) peste 6 luni (risc de malignitate 2-5%).
- ✓ BI-RADS 4: anomalie suspectă cu malignitate probabilă (20-40%) - 4a-suspiciune scăzută de malignitate, 4b- suspiciune intermediară de malignitate, îngrijorare moderată; 4c – suspiciune și îngrijorare înaltă, dar nu clasică de malignitate, care necesită evaluare histologică și imagistică complementară.
- ✓ BI-RADS 5: anomalie probabil malignă (95%).

- ✓ BI-RADS 6: malignitate confirmată prin biopsie/examen histopatologic, în evaluare a evoluției (sub tratament).

Clasificarea tabloului ecografic, este realizat conform sistemului BI-RADS [50, 65, 113]:

- ✓ BI-RADS 0: rezultat incert – necesită investigații suplimentare;
- ✓ BI-RADS 1: absența nodulului sau alte modificări;
- ✓ BI-RADS 2: certitudinea benignității (lipom, ganglion intramamar etc) – masa încapsulată, lobulată, eliptică etc.
- ✓ BI-RADS 3: benignitate probabilă (risc de cancer 2-5%);
- ✓ BI-RADS 4: malignitate probabilă (25-35%) - 4a-suspiciune scăzută de malignitate, 4b-suspiciune intermediară de malignitate, îngrijorare moderată; 4c – suspiciune și îngrijorare înaltă, dar nu clasică de malignitate.
- ✓ BI-RADS 5: malignitate certă (95% risc de cancer) – hipoecogenitate marcată, halou hiperecogen, spiculi, microlobulație, ramificații, microcalcificări, con de umbră posterior.
- ✓ BI-RADS 6: malignitate certă, confirmată prin biopsie/examen histopatologic, în evaluarea evoluției (sub tratament).

Nivelul densității este notat în raportul mamografic conform ACR prin litere de la A la D:

- A: Aproape în întregime țesut adipos – aproximativ 10% dintre femei.
- B: Țesut fibroglandular redus (prezintă țesut fibroglandular, dar sub 50% din sân; predomină țesutul gras, non-dens) – aproximativ 40% dintre femei.
- C: Țesut fibroglandular bine reprezentat (prezintă țesut fibroglandular în proporție de peste 75% din sân) – aproximativ 40% dintre femei.
- D: Sâni extrem de denși (90% țesut fibroglandular) - aproximativ 10% dintre femei.

3. Elastografia ca metodă de diagnostic, descrisă de Ophir la începutul anilor '90 [92], este o modalitate de a obține imagini ale deformării țesuturilor în condiții statice prin aplicarea unui stimul. Autorii au descris o metodă de stimulare externă axială asociată cu o tehnică de corelare încrucișată a informației din ecouri, care generează un profil al tensiunii intratisulare. Acest profil este, ulterior, convertit în profil al modulului elastic, prin corectarea distribuției stresului aplicat. [35]

Elastografia permite realizarea diagnosticului diferențial al tumorilor, aplicată în patologia tumorală mamară, este o metodă ecografică, neinvazivă, nedureroasă și neiradiantă, complementară ecografiei convenționale, care măsoară elasticitatea unei leziuni comparativ cu

țesutul adiacent sănătos, prin exercitarea unei presiuni minime cu transductorul, la nivelul zonei de interes. Datorită proprietăților fizice, tumorile maligne a glandelor mamare sunt dure, imobile, se deplasează minim, în timp ce majoritatea tumorilor benigne, formațiunile non-canceroase, au o consistență redusă, sunt moi și mobile. La aplicarea unei compresii pe o tumoră benignă, formațiunile non-canceroase, se deformează mai mult decât o tumoră malignă a glandelor mamare. Astfel dimensiunea tumorii benigne sub compresia mecanică se reduce față de dimensiunea aceleiași tumori fără aplicarea compresiei, în timp ce tumora malignă își păstrează dimensiunea, chiar își poate mări dimensiunea după compresie [53]

Un studiu destul de important (Sechel), care include 367 paciente, examinate, scopul final fiind de a urmărit corelarea ecografiei convenționale a leziunilor mamare cu tehnica elastografică, compararea scorurilor BIRADS cu cele elastografice au prezentat rezultate consistente, care vin ca argumente pro- în aplicarea elastografiei la pacientele cu leziuni precanceroase/benigne/maligne ale glandei mamare.

Examinarea elastografică trebuie să compare și dimensiunile leziunii față de examinarea ecografică convențională, acestea după cum am menționat, fiind complementare. Leziunile benigne pot păstra aceleași dimensiuni la cele două examinări, în schimb cele maligne adesea sunt diferite. Cercetările efectuate [109,126,146] au prezentat date în care „de cele mai multe ori elastografic leziunea suspectă a fost evidențiată ca având dimensiuni mult mai mari dar au fost și câteva cazuri în care aceste dimensiuni au fost mai mici spre extremități dar nu și spre profunzime și tegument ceea ce demonstrează de fapt, creșterea în timp mai mult în diametrul vertical al acestor leziuni” [109].

În cazul unor leziuni depistate la „examinarea imagistică a glandelor mamare cu zone hipocogene, neregulate și microlobulații, heterogene cu microcalcificări incluse, prezentând diametrul vertical mai mare decât cel orizontal, cu umbră marginală posterioară, semnal Doppler prezent, constituie caractere importante pentru leziuni cu caractere maligne” [109].

Totodată „dacă leziunea este mai mare nu se poate lua în calcul prezența unui diametru mai mare vertical, leziunea fiind mărită în toate diametrele. Atenuarea posterioară în cazul unor leziuni cu dimensiuni variate a fost uneori absentă, mai ales la cele cu dimensiuni mici, dar examenul elastografic poate sugera caractere certe pentru un cancer mamar” [109].

„Elastografia este o metodă care necesită efectuarea riguroasă a scanărilor și interpretărilor elastografice, necesitând o instruire importantă și corectă a examinatorului. Sunt necesare cel puțin două examinări corecte de minim 5 secunde a achizițiilor elastografice pentru fiecare leziune. Leziunea trebuie să fie în centru zonei de scanare. Omogenitatea culorii prin zona de scanare care înconjoară leziunea poate indica o abordare tehnică bună. Scorurile elastografice

sunt exacte și reproductibile, pot ajuta metodele convenționale de imagistică în caracterizarea leziunilor mici ale sânului. Dacă sunt introduse în metoda de diagnostic, ele pot evita biopsia în cazul leziunilor de tip BIRADS 3 și poate amâna până la un an evaluarea” [109].

4. Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) în diagnosticul modern al leziunilor precanceroase, benigne, maligne ale glandei mamare, a fost aprobat din 1991, reprezintă o scanare indoloreasă a zonei de interes, avantajul primordial este faptul că se evită folosirea razelor X, deci implicit expunerea la radiații. Nu există efecte secundare cunoscute și dovedite științific al scanării IRM. Beneficiile acesteia, sunt argumentate de exactitatea în detectarea de anomalii structurale, de compoziție și de funcționalitate a zonei vizate, totodată poate fi repetată de oricâte ori este nevoie, practic având puține contraindicații [9, 10]. IRM are valoare în special, pentru realizarea diagnosticului precoce a recidivelor tumorale mamare, în cazurile în care examenul mamografic al unui sân dens care, după ce a fost supus unui tratament antitumoral, este greu de realizat [28]. Sensibilitatea și specificitatea metodei este de circa 95% [34, 49, 77, 105]. În asemenea cazuri, metoda necesită și obligă, de fapt, injectarea substanței de contrast, cu scopul de a obține un studiu dinamic [107, 114, 117]. Captarea de contrast a unei fibroze postterapeutice, cu probleme la mamografie, poate fi diferențiată (la IRM) de o recidivă tumorală doar prin studiu dinamic. Tehnica IRM utilizată în depistarea cancerului mamar se bazează pe proprietatea carcinoamelor mamare de a se evidenția după administrarea intravenoasă a substanței de contrast (gadolinium) [62]. IRM glandei mamare reprezintă o investigație de mare utilitate în evaluarea și diagnosticul pozitiv al complexei patologii mamare. Pacientele sunt investigate în anumite condiții, în funcție de perioada ciclului menstrual. De asemenea, IRM de sân este o investigație foarte importantă pentru depistarea cancerului de glandă mamară la bărbați [27, 34, 43, 48, 58, 69, 114, 131, 139].

5. MicroPure – tehnologie avansată, care la ora actuală vine cu un aport considerabil în diagnosticul calcificărilor/microcalcificărilor din structura glandei mamare. Această metodă imagistică de diagnostic își are originea în Japonia, fiind aplicată în multe state Europene și SUA [90].

Această metodă realizează prelucrarea digitală a imaginii vizualizate, permițând evidențierea incluziunilor punctiforme hiperecogene pe fonul țesutului examinat și „zgomotului” înregistrat, bazându-se pe corelații statistice.

Tehnologia descrisă, permite vizualizarea structurilor interesate sub forma unor focare albe pe un fond albastru închis (în aplicarea metodei stratului albastru - Blue Layer method). Pe acest fon/strat albastru percepția incluziunilor punctiforme albe este cu 10% mai sporită, decât în convenționalul fon gri [6].

Conform unei cercetări publicate în 2011 [57] realizate pe 114 pacienți (cercetarea aplicată în intervalul iunie, 2009 - septembrie 2010), analiză comparativă a examenului ultrasonografic comparativ cu regimul MicroPure denotă următoarele rezultate (tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Analiza comparativă a rezultatelor adevărat pozitive (AP), adevărat negative (AN), fals pozitive (FP) și fals negative (FN) obținute în urma examenului ultrasonografic și Micropure [57].

Patologia gl. mamare	USG				MicroPure			
	AP	AN	FP	FN	AP	AN	FP	FN
Cancer (n=75)	20	30	18	7	24	33	13	5
Fibroadenom (n=19)	2	7	9	1	3	9	6	1
Leziuni precanceroase (n=20)	9	1	6	4	10	3	4	3
TOTAL (n=114)	31	38	33	12	37	45	23	9

În baza rezultatelor din tabelul de mai sus, a fost realizată analiza comparativă dintre examenul ultrasonografic și MicroPure a indicatorilor de specificitate, sensibilitate și acuratețe (tabelul 1.3).

Tabelul 1.3. Analiza comparativă a sensibilității (Se), specificității (Sp) și acurateții (Ac) obținute în urma examenului ultrasonografic și MicroPure (%) [57].

Patologia gl. mamare	USG			MicroPure		
	Se	Sp	Ac	Se	Sp	Ac
Cancer	74,1	62,5	66,7	82,8	71,7	76
Fibroadenom	66,7	43,8	47,4	75,	60	63,2
Leziuni precanceroase	69,2	14,3	50	76,9	42,8	65

Astfel, conform datelor, aplicarea metodei MicroPure predomină, comparativ cu USG în regim gri, la capitolul sensibilitate, specificitate și acuratețe în diagnostic. Dacă pentru leziunile maligne și benigne diferența este sporită, aceasta raportată în cazurile leziunilor precanceroase/neoncologice denotă o creștere substanțială, cu peste 10% (sensibilitatea), 15% (acuratețea) și cu circa 29% (specificitatea) [57].

1.5. Analiza metodelor imagistice de diagnostic a stărilor precanceroase ale glandelor mamare

La ora actuală, în Republica Moldova, este aprobat protocolul clinic național, PCN-102, din anul 2019 [18], care prevede expres conduita fiecărui caz diagnosticat și tratat în cadrul serviciului de asistență medicală națională. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema cancerului glandei mamare la femei și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale.

La capitolul diagnostic imagistic, sunt prevăzute implicit, două investigații - ultrasonografia și mamografia glandei mamare, ca prima etapă de stabilire a unei direcții strategice în dependență de rezultatul obținut (figura 1.4.).

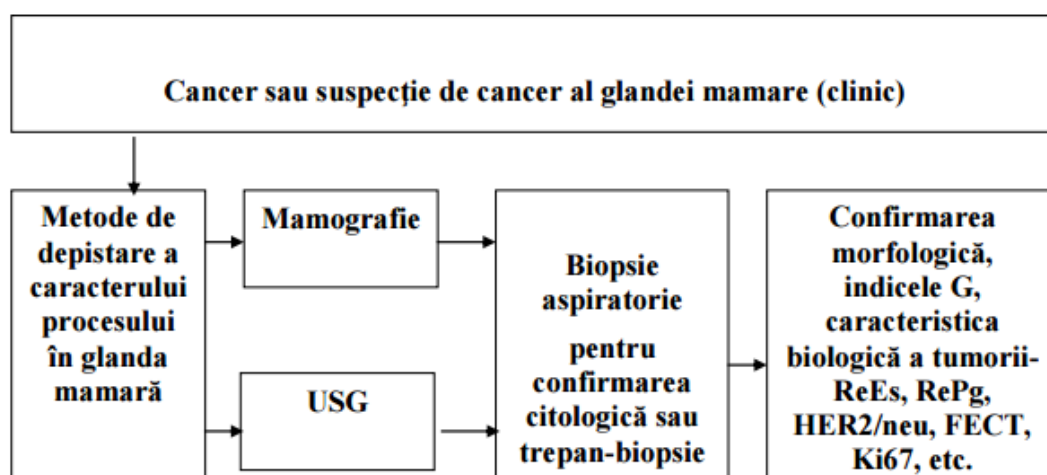


Figura 1.4. Extras din PCN-102, cu privire la diagnosticul imagistic și caracterului patologiei glandei mamare [18]

Totuși, pentru determinarea complexă și corectă a gradului și răspândirii proceselor patologice glandei mamare, sunt indicate trimiteri la un șir exact de investigații imagistice, care sunt aplicate pentru pacientele suspecte la patologii ale glandelor mamare. Aceste includ radiografia toracelui și tomografia computerizată (la indicație), rezonanță magnetică nucleară (la indicație), tomosinteza glandelor mamare, scintigrafia oaselor scheletului în regim corp integrat etc.

Totodată sunt recomandate examenele clinice și imagistice, la nivelul asistenței medicale primare, pentru depistarea precoce a patologiei glandelor mamare, în dependență de vârsta femeilor, metodele aplicate și frecvența acestora etc.

1.6. Structura și recomandările internaționale în diagnosticul imagistic al stărilor precanceroase ale glandelor mamare

Conform ghidului de management al cancerului mamar (2009), elaborat în România de către Comisia de Oncologie a Ministerului Sănătății, „stabilirea diagnosticului se bazează pe: (1) examinarea clinică a sânului și ariilor ganglionare, istoric personal și familial, examen clinic general; (2) investigații imagistice (mamografie, ecografie, eventual RMN mamară); (3) confirmare anatomopatologică (puncție-biopsie sau biopsie excizională). Puncția citologică cu ac subțire nu se mai recomandă în diagnosticul cancerului mamar deoarece nu poate preciza factorii de prognostic necesari alegerii conduitei terapeutice. Confirmarea histologică a malignității trebuie să preceadă orice gest terapeutic.” Accentul imagistic, este reflectat în special la compartimentul 8.3 unde pe lângă investigațiile clinice și de laborator se indica următoarele investigații imagistice: „mamografia bilaterală în scop diagnostic +/- ecografie mamară, scintigrafie osoasă, TC toracică, abdominală, pelviană sau imagistică toracică (când pacienta prezintă manifestări pulmonare) și opțional IRM al glandelor mamare”.

În publicația - Protocolul Comisiei Multidisciplinare pentru Decizie Terapeutică (CDT) în Cancerul de Sân, pentru diagnosticul imagistic al patologiilor mamare, în Institutul Oncologic Cluj-Napoca (IOCN) [37], se aplică după examenul clinic și „constă în mamografie și/sau ecografie. Rezonanța magnetică nucleară pentru sân se face doar la indicația CDT. Raportul imagistic este întocmit conform Lexiconul BIRADS, unic pentru toată imagistica (obligatoriu se evaluează ambii sâni). Rezultatele eliberate, precizează doar scorul care clasifică leziunea (formațiunea)”.

Ulterior se dezvoltă acțiunile specifice/particulare după cum urmează [37]:

A. Pacienta fără semne obiective sugestive – include și mastodinia ca unic simptom la prezentare < 40 de ani.

Se investighează ecografic.

≥ 40 ani

– Mamografie

+ ecografie dacă – Sân dens omogen

– Sân dens heterogen fără mamografie anterioară

– Mamografie pozitivă

B. Excepții < 40 ani

– Investigații imagistice după regulile de la > 40 ani în situațiile:

– Risc genetic crescut (BRCA+)

– AHC (antecedente heredocolaterale) pozitive – se începe cu 10 ani înainte de vârsta apariției la ruda de gradul I (>25 ani) sau după 40 de ani

– APP (antecedente personale patologice) ce includ:

– Cancer mamar

– CLIS (carcinom lobular în situ)

– Radioterapie pe peretele toracic în antecedente (la 10 ani post radioterapie)

C. Imagistica de diagnostic, semne obiective:

Tumoră palpabilă;

Modificări tegumentare sugestive pentru cancer mamar;

Secreția mamelonară spontană, unilaterală, unicanaliculară;

Adenopatie axilară suspectă clinic;

Metastaze viscerale cu punct de plecare neprecizat;

Modificări de volum și formă, unilaterale, ale glandei mamare recent apărute.

≤ **30 ani** – Ecografie + Mamografie la BIRADS 4 sau 5 la ecografie

≥ **30 ani** – Mamografie + ecografie dacă – BIRADS 0; 4; 5 (sân și axilă)

– Densitate parenchimotoasă crescută (sân dens omogen, dens heterogen).

D. Urmărirea pacientei cu cancer de sân tratat

– Anual – mamografie bilaterală ± ecografie (conform recomandărilor din screening) – Efectuarea unei mamografii ipsilateral de „referință” la 6 luni de la încheierea radioterapiei în caz de tratament conservator [37].

Investigațiile imagistice de performanță, în cazul bilanțului inițial, în România sunt indicații rambursate - evaluarea cazurilor de suspiciune de recidivă locală sau la distanță în cazul investigațiilor imagistice standard (CT și/sau RMN) neconcludente; – evaluarea cazurilor cu leziuni metastatice considerate operabile, pe baza testelor standard imagistice (CT și/sau RMN). În același capitol, dar pentru compartimentul urmărire post-terapeutică sunt prevăzute investigații clinico-imagistice [37]:

- controale periodice la 3-4 luni în primii 2 ani, la 6 luni în următorii 3-5 ani, ulterior controale anuale;
- anamneză și examen obiectiv;
- **mamografie ipsilaterală** (chirurgie conservatoare) și **controlaterală** la 1-2 ani;
- **IRM mamar** poate fi indicat în cazul pacientelor tinere cu sâni denși și predispoziție genetică/familială - discuție în CDT;

- pentru pacientele care urmează hormonoterapie cu Tamoxifen se recomandă consult ginecologic anual;
- pentru pacientele care urmează hormonoterapie cu inhibitori de aromatază evaluarea periodică a densității osoase este recomandată;
- în cazul pacientelor simptomatice sau în cazul evidențierii unor modificări patologice la examenul obiectiv sunt indicate *examinări suplimentare țintite* [37].

În Federația Rusă [Клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований, 2012] investigațiile clinico-imagistice sunt divizate convențional în două grupe:

1. Obligatorii:

- examenul clinic
- mamografia
- ultrasonografia glandei mamare și zonelor cu potențial de metastază pe cale limfatică
- biopsia cu ac fin a tumorilor palpabile cu examen citologic
- scintigrafia oaselor scheletului
- ultrasonografia glandei tiroide, abdominala etc.
- ECG
- examenul în consiliul medical

2. Adiționale:

- biopsia aspiratorie cu ac fin sub ghidaj ultrasonografic
- trepanbiopsia ecoghidată
- Computer tomografia țintită
- IRM

Conform datelor publicate în Marea Britanie de A. M. Willett et al. [Best practice diagnostic guidelines for patients presenting with breast symptoms, 2012] evaluarea diagnostică pentru pacientele cu simptome suspecte de leziuni precanceroase ale sânului, se bazează pe o metodă tridisciplinară de diagnostic, în ordinea identificată:

- a. evaluarea clinică
- b. evaluarea imagistică
- c. biopsia

În contextul cercetării curente, vor fi enumerate metodele de diagnostic imagistic aplicate:

1. Metoda componenta tridisciplinară - diagnosticul imagistic al glandei mamare ar trebui să includă mamografie cu raze X și examen ultrasonografic de frecvență înaltă.

Cu sonde potrivite pentru imagistica în diagnosticul leziunilor glandei mamare (12 MHz sau mai mult). Mamografia digitală, pe filme speciale, e preferabilă pentru femeile sub 50 de ani și pentru cele cu țesut mamar dens.

2. Obligatoriu calitatea și caracteristica tehnică a mamografiei efectuate, trebuie să fie cel puțin echivalentă cu cea aplicată în programul de screening mamar sau mai performanta.

3. Este recomandat ca diagnosticul imagistic al leziunilor mamare să fi integrat sau încadrat într-un timp rezonabil, de la examenul clinic, aceasta este o condiție pentru confortul psiho-emoțional a pacientelor, plus furnizarea eficientă a serviciului de diagnostic [79,89].

4. IRM-ul glandei mamare, nu face parte din evaluarea inițială, în plan de diagnostic imagistic pentru pacientele care prezintă simptome de leziune mamară, totuși se consideră a fi foarte utilă ca investigație imagistică suplimentară a unor leziuni de sân incerte, în cazul unor tumori maligne confirmate și pentru sânii cu implant. IRM-ul trebuie efectuat în conformitate cu strategia locală, convenită în urma consultării echipei tri/multidisciplinare.

5. Evaluarea/examenul clinic și diagnosticul imagistic, iar eventual biopsia, obligatoriu trebuie efectuate în clinica desemnată inițial responsabilă de tratamentul pacientei.

După cum se observă din cele descrise mai sus, nu există un consens ce ține de diagnosticul imagistic în cazul leziunilor precanceroase, simptomatologiei și acuzelor pacientelor suspecte la tumori maligne. Fiecare stat, aplică politici în sănătate diferite, respectiv de diagnostic, rezultând din mulți factori componenți - calitate, cost, politici prioritare, dotări tehnice etc.

Acest fapt conferă spațiu de manevră pentru cercetare în domeniul actualității problemei ce vizează diagnosticul precoce a leziunilor precanceroase și tumorilor maligne a glandelor mamare în Republica Moldova [54].

1.7. Concluzii la capitolul 1.

1. Afecțiunile precanceroase nu sunt evidențiate într-un Registru Național în diferite țări, dar cercetările demonstrează că ele conduc detașat la rubrica incidența, înregistrată la populația de gen feminin.
2. Actualmente în majoritatea țărilor, metodele imagistice sunt indispensabile în stabilirea unui diagnostic de certitudine, non-invaziv a leziunilor precanceroase de glandă mamară, fiind incluse drept standard la baza protocoalelor și ghidurilor în domeniul politicilor de screening, sănătate și anticancer.
3. Metodele moderne ale diagnosticului imagistic sunt mijloace simple de diagnostic, non-invazive, ce oferă un diagnostic exact, comparabil cu cel oferit de metode convenționale.

4. Studiul demonstrează că nici o metodă de diagnostic imagistic nu poate funcționa separat, acestea trebuie corelate cu examinarea convențională, rezultând din specificul socio-economic, politicilor de sănătate, dotarea tehnico-stiintifică și de dezvoltare profesională a specialiștilor din domeniul imagistic.
5. Savanții subliniază, că studiul imagistic (diagnosticul) complex, oferă un nivel optim de specificitate, sensibilitate și acuratețe în diagnosticul leziunilor glandelor mamare.

2. MATERIAL SI METODE DE CERCETARE

2.1. Proiectarea, organizarea, etapele studiului și design-ul metodologic al cercetării.

Conform metodologiei de cercetare în „Radiologie și imagistică” - diagnosticul imagistic complex, s-a elaborat studiul ce vizează subiectul particularităților clinico-imagistice de diagnostic complex a proceselor precanceroase ale glandelor mamare [106]. Analizând actualitatea problemei ce vizează patologia glandelor mamare, cercetarea preconizată este în egală măsură ambițioasă, vine ca un suport științific solid și argumentat, prezentându-și aportul în soluționarea aspectului diagnostic a unei probleme care este foarte importantă atât pe plan mondial, cât și în Republica Moldova.

Recomandările internaționale [7,95], aplicate în cercetare, definesc un șir de repere, valabile și aplicabile în cazul prezentului studiu : libertatea cercetării; respectarea principiilor etice; responsabilitatea profesională a cercetătorului; aplicarea bunei practici în cercetare; importanța dezvoltării profesionale și respectarea principiilor bioeticii în cercetare.

Etapele logice prin care obligatoriu se periclitizează realizările științifice ale prezentei cercetări - evidențiază cu prioritate, reperele științifice care stau la baza optimizării domeniului de specialitate și integrate/incluzive, valorificându-le pe cele mai importante: - 1) importanța teoretică pentru dezvoltarea științei în general și în domeniul radiologie și imagistică (domeniul de specialitate) dar și domeniile conexe; 2) tendințe recunoscute pe plan internațional și național; 3) importanța practico-aplicativă pentru economie, cultură, viață socială, protecția mediului și utilizarea unor metode de cercetare noi; 4) contribuția la perfecționarea învățământului specializat și modernizarea mijloacelor de predare și interpretare; 5) obligatoriu se va ține cont de standardele și indicatorii de performanță folosiți în evaluările pe domenii.

Este oportun identificarea unui reper important, care este o bază în cercetarea medicală – derularea etică a studiului. Astfel, pornind de la scopul primordial al oricărui studiu, ca scopul cercetării este producerea de rezultate utile omeniri/celorlalți (lat. *nanos gigantum humeris insidentes*) sunt prezentate principalele repere ale respectivei direcții [Merton, R. '68] (figura 2.1.).

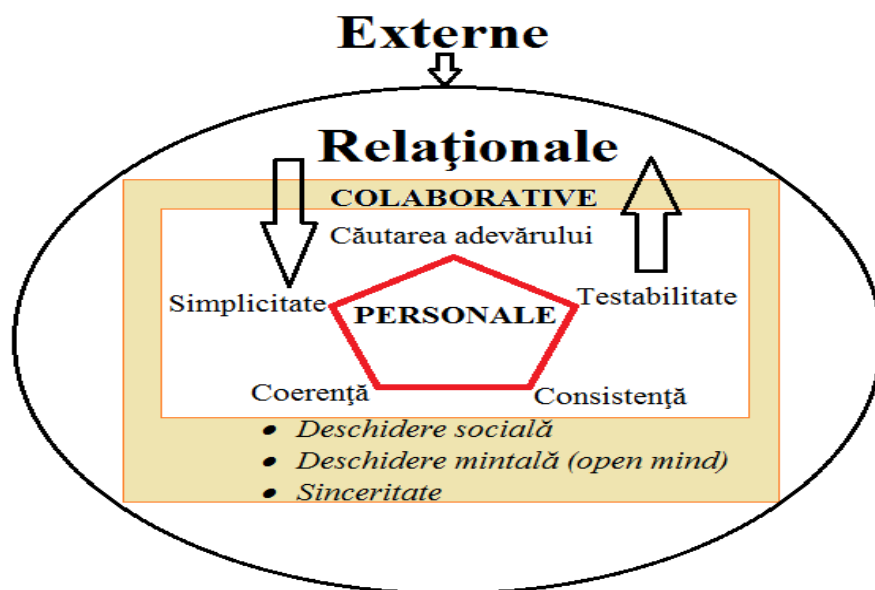


Figura 2.1. Reprezentare schematică a etapelor pe niveluri incluse în cercetare

[Merton, R. '68].

Parcursul cercetării științifice propuse, este un proces complex, care constă din mai multe componente (abilitate, capacitate, adevăr, valori etc.). Aceasta fiind conformă cu logica și rațiunea în mod normal include careva condiții esențiale propuse - să releve doar adevărul științific bazat pe dovezi, să fie verificată prin metode sau tehnici diferite, de cercetători, acestea ducând la aceleași rezultate, să posede maxim posibil un caracter general valabil și nu în ultimul rând să fie realistă și aplicabilă de către licențiații din domeniul specializat [7, 95, 118, 128, 129, 130, 133].

Proiectarea prezentului studiu, pornește de la identificarea acestuia cu unul de tip descriptiv și selectiv. Acesta a fost elaborat în cadrul specialității Radiologie și Imagistică medicală, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – catedra de Radiologie și imagistică - baza clinica Institutul Oncologic, Centrul Medical „Excellence” și Spitalul Internațional Medpark începând cu anul 2009 și până în anul 2012, cu proiectarea și cercetarea descriptivă ulterioară aproximativ până în anul 2015. Studiul propriu-zis este unul non-experiment, care include o metodologie complexă de analiză și cercetare în domeniu.

Derivând din tematica studiului, acesta este bazat pe analiza particularităților clinico-imagistice a proceselor precanceroase ale glandelor mamare, evaluarea specifică a fiecărei metode, suprapunerea datelor și elaborarea argumentelor care ar sprijini concluziile generale. Din specificul diagnosticului imagistic aplicat în Republica Moldova, a patologiilor mamare, s-au evaluat parametri importanți ai concluziilor imagistice ca specificitatea, sensibilitatea etc. Un

alt aspect ce ține de spectrul larg de servicii, instituții specializate în acordarea serviciilor de asistență medicală de diagnostic imagistic, s-a efectuat o cercetare variațională a diverselor metode (USG, MicroPure, IRM etc).

Aplicând tehnica Ishikawa, s-a proiectat designul cercetării, bazat pe următorii pași:

I. Latura teoretică a cercetării

1. Identificarea temei de cercetare și motivației științifice.
2. Alegerea modelului de a gândi studiul, cu stabilirea atitudinii metodologice mentale (inductiva/deductiva).
3. Formularea scopului și obiectivelor specifice (planificarea minuțioasă a cercetării bazată pe un scop bine definit, cu **obiective exprimate concis, clar, fără loc de interpretare**).
4. Formularea ipotezelor cercetării care precizează în mod clar, direcția în care urmează să se desfășoare studiul.

II. Latura practică a cercetării

1. Elaborarea bazei de date cu înregistrarea rezultatelor
2. Procesarea și analizarea datelor (culegerea, analiza și compararea rezultatelor obținute în urma cercetării științifice)
3. Formularea unor concluzii generale, care se deduc strict din cercetarea efectuată, corespund scopului și obiectivelor formulate în latura teoretică. Această etapă se reduce la a obține ceea ce s-a dorit de la cercetarea științifică realizată, rezultat care va reprezenta acordul sau dezacordul, dacă este vorba de adevăr sau eroare identificată pe parcursul studiului.

Au fost formulate principalele criterii de includere în cercetare, dar și principalele criterii de excludere din studiu, pentru a defini corect volumul și calitatea materialului supus cercetării (tabelul 2.1.).

Tabelul 2.1 Criteriile de includere/excludere în cercetare

<i>Criteriile de includere în cercetare:</i>
1) Vârsta mai mare de 18 ani
2) Acordul informat al pacientelor
3) Starea patologică a glandei mamare în concluzia imagistică
<i>Criteriile de excludere din cercetare :</i>
1) Vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 79 ani
2) Refuzul pacientei de a participa în cercetare
3) Lipsa datelor imagistice care sugerează o patologie a glandei mamare
4) Diagnosticul unor patologii/stări asociate care din varii motive pot impune rezultate eronate (lipsa masivă de date) pe parcursul derulării studiului, care nu țin nemijlocit de cercetător.

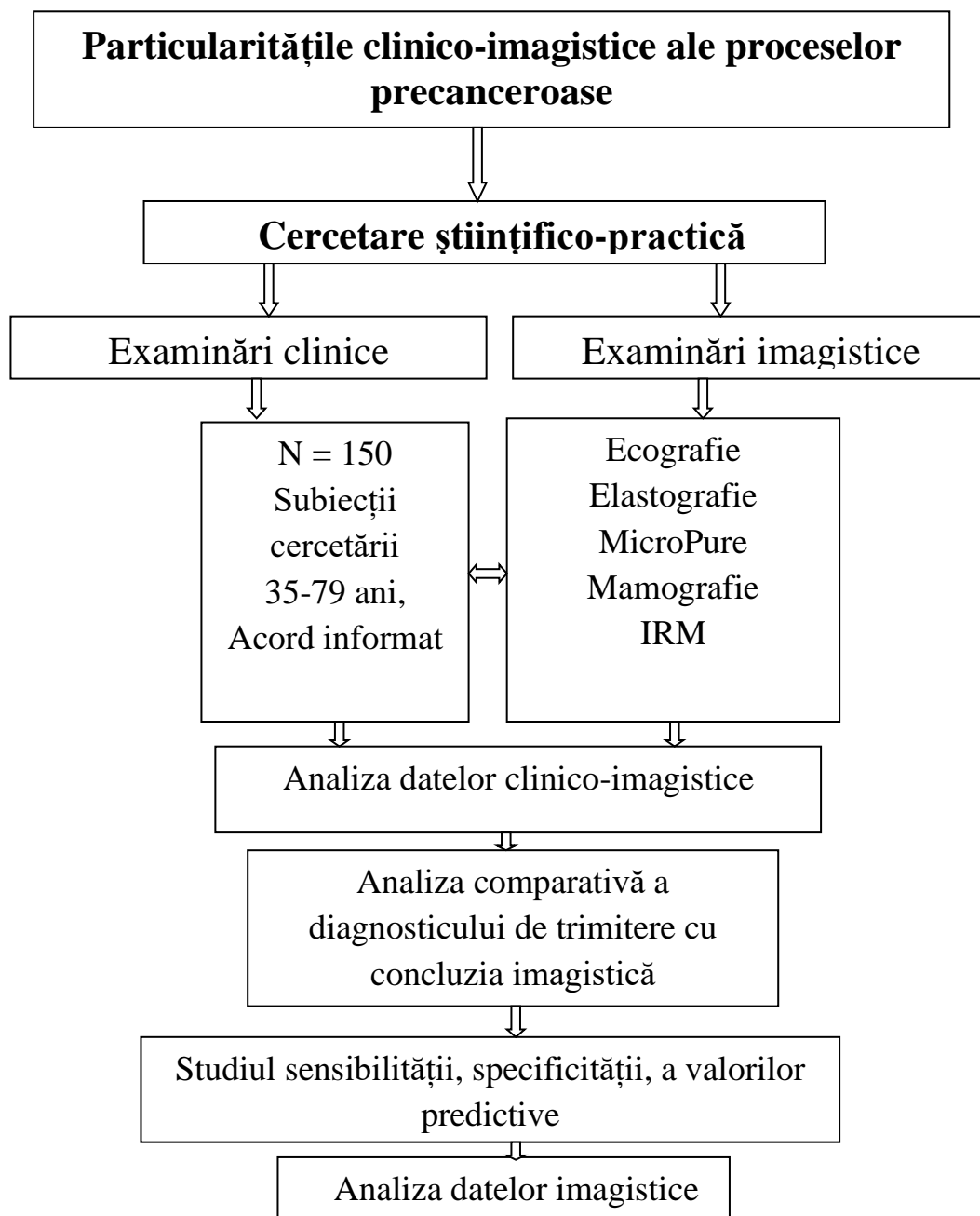


Figura 2.2 Design-ul cercetării.

În cadrul studiului, s-a proiectat un volum exact, rezultatele care urmează să rezulte din studiu, să fie reprezentative pentru totalitatea generală (general valabile). Acest fapt a fost realizat prin calcularea volumului după formula de mai jos :

$$n = \frac{Nt^2Pq}{N\Delta x^2 + t^2Pq}$$

În formula 2.1 figurează următoarele valori:

- N – numărul total (pentru anul 2016 = 212 cazuri înregistrate)
- t – factorul de probabilitate = 1,96 (95,0%)
- P=q=0,5
- Δx – limita de eroare = 0,05

$$n = \frac{212 * 3,84 * 0,5 * 0,5}{212 * 0,0025 + 3,84 * 0,5 * 0,5} = \frac{203,6}{1,5} = 135,7$$

Astfel sunt necesar de inclus în cercetare 136 paciente, care ajustate la rata de non-răspuns egală cu 10% obținem:

$$n = 135,7 * 1,1 = 149,3 \text{ cazuri.}$$

În final au fost incluse în cercetare 150 paciente.

Cum s-a mai descris și anterior, în studiu au fost selectate paciente cu diagnostic prezumtiv de patologie precanceroasă de glandă mamară.

Din această categorie fac parte următoarele entități patologice:

- din punct de vedere imagistic - toate leziunile incluse în categoria BI-RADS 3 și parțial 4 (fibroadenomatoză localizată forma nodulară și pseudonodulară; lipogranuloame; fibroadenoame cu structură polimorfă; formațiuni fibro-chistice cu conținut intrachistic dens sau cu proliferări intrachistice; tumori filode; fibroză focală etc.).
- din punct de vedere histologic - leziuni B3 cu corespondentul în semne imagistice:
 - proliferarea epitelială intraductală atipică – microcalcificări pleomorfe, fine distribuite segmentar sau linear, cu masă hipoecogenă, cu contururi neregulate, microlobulate.
 - neoplazia lobulară – prezintă microcalcificări amorfe sau cu distribuție grupată.
 - atipie epitelială plată – aspect de microcalcificări grupate.
 - ciatrice radiară – distorsiune arhitecturală neomogenă impregnată (sau nu) cu microcalcificări.
 - leziuni papilare – masă solidă, ovoidă, de obicei bine definită intrachistic sau intraductal.
 - tumori filode – masă densă de obicei de dimensiuni mari, ovoidă cu margini neregulate, de obicei lobulate, de dimensiuni mari.

Deci, conform specificului și tipului cercetării, obligatoriu trebuie să includă nu mai puțin de 149 paciente. Din aspect organizatoric, cercetarea a inclus la modul direct un rând de pași

(etape) strict determinați în timp, având ca reper de finalizare și starter pentru realizarea în volum de 100% a pasului următor:

1. Informarea și obținerea acordului informat al fiecărei paciente incluse în cercetare, indiferent de lotul în care a fost inclusă.
2. Efectuarea investigațiilor diagnostice, conform design-ului cercetării, pentru fiecare pacientă, în strictă dependență de lotul în care a fost distribuită.
3. Completarea formularului hard (paper), individual pentru fiecare caz investigat/analizat și inclus în loturile supuse cercetării.
4. Trecerea informației scrise, cu înregistrarea acesteia într-o bază de date tip digital cu procesare ulterioară.
5. Elaborarea datelor descriptive și argumentarea rezultatelor cu formularea concluziilor.

2.2. Metode de cercetare aplicate în studiu și metode de acumulare a datelor.

Pentru acoperirea radicală a subiectului analizat, precum și realizarea scopului și obiectivelor stabilite, lucrarea respectivă a inclus un șir de metode de cercetare tradiționale, care permit argumentarea științifică a datelor materialului analizat (figura 2.3):

1) *inductivă* - este metodă care se bazează pe cunoașterea și domeniu exact de cercetare, în domeniul radio-imagistic, aceasta pleacă de la faptul că, oricare concluzie formulată, are la bază un efect” sesizabil. Astfel pentru fiecare caz analizat, metoda inductivă a permis identificarea unei concluzii bazată pe un șir de cazuri individuale, dar la care, efectul” sesizat este observat (formațiuni certe, de diferite dimensiuni, cu contur clar, sesizate la USG sugerează o stare patologică a glandei mamare). Aplicarea de bază a acestei metode se sprijină pe argumentarea faptului că efectele vizualizate la diagnosticul imagistic în mod regulat, induc un răspuns/concluzie de o certitudine apreciabilă.

2) *istorică* - analiza datelor istorice, cu caracter tradițional, ce reflectă atât aspectele clinice cât și particularitățile imagistice la implicarea specialiștilor în domeniu, atât la nivel național cât și internațional. Această metodă este mai degrabă o bază de analiză a faptelor și rezultatelor deja cunoscute, pentru a merge pe o direcție strategică și aplicativa nouă, care să acopere necesitățile de perspectivă. În același capitol sunt incluse datele analizate din arhivele instituțiilor medicale care direct sau indirect dețin surse de informare la subiectul cercetării.

3) *deductivă* - se bazează pe analiza atentă și completă a teorii și reguli unanim recunoscute și dovedite, cu o înfruntare ulterioară și probarea ipotezelor lansate sau a anumitor fapte/consecințe.

4) *analogică sau de comparație*, este o metodă optimă ce oferă bazarea analogică drept argumentare științifico-practică. Orice rezultat obținut, se va baza pe această metodă prin prisma analizei de cunoștințe în particular - concluzii IRM, rezultate ale investigațiilor USG etc. pe de o parte, pe de altă parte analiza constantelor la modul general - distribuția stărilor precanceroase în societate, rezultatele general-valabile etc. Totuși, un punct discutabil al acestei metode rămâne faptul că este dificil, practic imposibil de a face corelări dintre datele cunoscute în particular cu datele cunoscute general și viceversa.

5) *documentarea* - aceasta include analiza global-analitică a documentației primare, care include monografiile, manuale și reviste științifice editate periodic, care permit conturarea unei idei globale despre granițele și perspectivele temei de cercetare (imagistica, oncologie etc.), dar și a documentației secundare - surse care include cercetare tangențială a temei de cercetare (sociologie, bioetică, biostatistică etc.) care în mod clar expune o influență mutuală.

6) *epidemiologică* - aici se include analiza potențialului epidemiologic a stărilor precanceroase/tumorilor/cancerului glandelor mamare atât la nivel național cât și la nivel internațional. Tot la această metodă se ține cont de tendința evolutivă a specificului cercetat, un șir de prognoze și proiectare predictivă.

7) *biostatistică* - include formule și calcule a indicatorilor principali, care permit argumentarea fiecărei valori cantitative sau calitative obținute în urma efectuării cercetării.

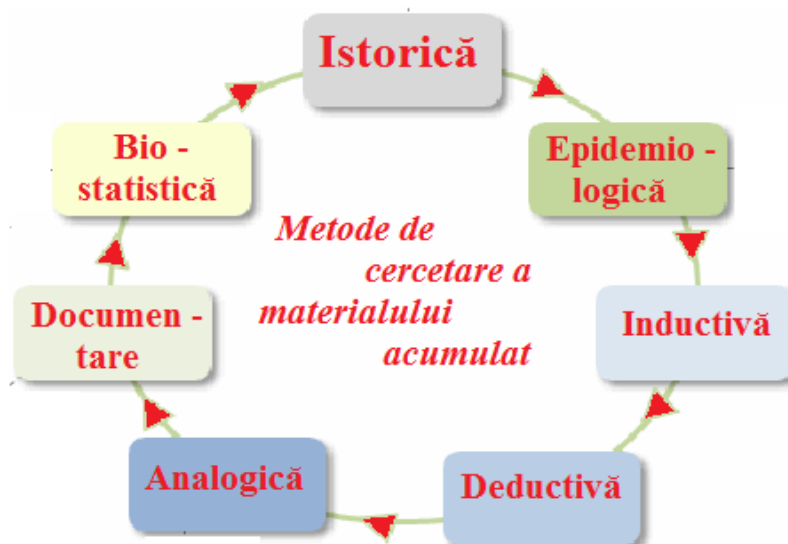


Figura 2.3 Interrelația dintre metodele de cercetare aplicate în fiecare lot inclus în studiu

În contextul metodelor expuse la subcapitolul anterior, ceea ce ține de metoda acumulării datelor, observația servește indiscutabil că prima metodă (fundamentală) de capitalizare a tuturor datelor (atât a celor implicit cunoscute cât și a datelor, „accidentale” sau neprevăzute). În domeniul cercetării medicale, metoda observațională este des utilizată, pe dimensiune teoretică, dar mai ales în practică.

Caracteristica de bază a metodei observaționale în cercetarea proprie, este faptul că aceasta este strict sistematizată. La modul general este orientată de scopul cercetării, dar și de obiectivele acesteia.

În timp, parcursul observației, că metodă de acumulare a datelor, este derulată în concordanță cu regulile generale ale cercetării, unanim recunoscute și general valabile (recunoscute). În cercetarea prezenta, metoda descrisă consimte câteva atribuții esențiale:

1. Observația este completă.
2. Aplică modele standardizate și teorii fundamentale vis-a-vis de tema cercetării.
3. Se proiectează metodic și organizat.
4. Este ciclică și verificabilă până la definirea veridicității datelor obținute.
5. Esența metodei este faptul că are o țintă finală teoretică și practică (o finalitate care vine să completeze domeniul științifico-teoretic în diagnosticul imagistic complex la stărilor precanceroase ale glandelor mamare și totodată un aport practic/social soluționând o problemă imperioasă - diagnosticul complex al unor patologii care afectează semnificativ viața cotidiană a femeilor.

Conform tipului observației aplicate în cercetarea proprie am aplicat câteva metode/tipuri cunoscute ale acesteia - *de diagnostic* metoda ce constă din analiza aprofundată a problemei cercetate, interpretarea directă a rezultatelor investigațiilor și formularea concluziilor investigațiilor imagistice de diagnostic a patologiilor/stărilor precanceroase ale glandelor mamare. Obligatoriu datele acumulate sunt interpretate și transpuse în formularul tipizat.

O trăsătură de bază a metodei respective este faptul că aceasta are un parcurs complex, care implicit reflectă rezultate ale investigațiilor complexe (atât unice repetitive cât și combinate - USG, IRM, elastografie etc.) Metoda de diagnostic permite acumularea și descrierea detaliată a tuturor, „fenomenelor” observate, care sugerează direct/indirect un diagnostic patologic/precanceros al glandei mamare.

Un alt tip al metodei observaționale aplicat în acumularea datelor este *observația internă sau participativă*. Astfel, nemijlocit fiind în cadrul intern al cercetării (colectând datele din micro-mediul loturilor studiate) este realizată o acumulare atât cantitativă cât și calitativă a datelor.

Prin respectivul tip observațional, este realizat scopul neformal al unei cercetări - cunoașterea în profunzime și de lungă durată a autenticității volumului de pacienți supuse cercetării, atât pe plan medico-diagnostic cât și cultural, social etc. În cadrul activității, personal fiindu-mi atribuită calitatea de medic-practician dar și de observator/cercetător, pacienții au fost deschise, fidele recomandărilor și metodelor de diagnostic propuse, lipsite de careva suspiciuni sau bariere psihologice de diversă natură.

Ultimul tip aplicat al modului de acumulare a datelor a fost *metoda observațională structurată*. Conform datelor literaturii de specialitate, aceasta este o metodă extrem de inflexibilă și de un grad numeric sporit, în permanență existând riscul de a fracționa la limită totalitatea generală, fapt care pune în pericol fluența proceselor/fenomenelor naturale.

Totuși, realizând și evitând acest fapt, metoda observației structurate, aplicată corect, este foarte utilă. Ținând cont de complexitatea fiecărui caz și de totalitatea eșantionului, s-au luat în considerare câteva repere elaborate prealabil, reieșind din necesitatea satisfacerii scopului și obiectivelor cercetării:

1. Completarea unui chestionar/formular tipizat și individual;
2. Trecerea datelor cu acumularea acestora în grile/perforate corelate;
3. Orientarea datelor la tabele de analiza standardizate;
4. Parcursul etapizat al grilei de observație;
5. Sistematizarea pe categorii exhaustive (complexe);
6. Sistematizarea pe categorii non-exhaustive (unice/selective).

O metodă utilă, pur practică, de acumulare a datelor este interviuarea pacienților incluse în loturile cercetării. Ca idee generală aceasta include culegerea detaliată a anamnezei - respectiv o audiere și vigoare sporită, interpretarea datelor cu chestionarea pe direcțiile strategic predefinite. Tehnica chestionării (conform formularului tipizat) urmărește cu strictețe înregistrarea datelor elaborate de către cercetător, atâta timp cât nu se abate de la structura acestuia nici cercetătorul și nici pacienții, vor fi acumulate datele complete pentru volumul destul de mare al eșantionului.

Planificarea duratei acumulării setului minim obligatoriu de date, dar și relației doctor/cercetător - pacienta are statut crucial în asigurarea unui rezultat pozitiv. O acumulare nestructurată, fără o schemă certă și preconcepută de întrebări și examene clinico-imagistice sau elaborarea acestora pe durata efectuării investigației și culegerii anamnezei sau și mai grav efectuată la sfârșitul fiecărui episod, risca să arunce datele într-un plan absolut necorespunzător.

Datele acumulate incomplet sau inexact, bazat pe înregistrarea datelor memorate de către cercetător/medic, nerelate în timp real de către pacienți și tot atunci înregistrate diferit în unele

cazuri altele dintre ele fiind chiar non-practice, iar alte date sunt atât de puține încât acestea nu pot servi ca bază a cercetării corecte.

2.3. Metode de investigații utilizate în cercetare

Pornind de la specificul studiului, metodele de investigații clinico-imagistice în diagnosticul stărilor precanceroase ale glandelor mamare, sunt următoarele:

✓ *pentru lotul de cercetare:* examenul clinic, examenul ultrasonografic, MicroPure, elastografia, mamografia, IRM.

A) Ultrasonografia glandelor mamare s-a realizat cu ajutorul echipamentului Toshiba – Xario, Applio. Investigația USG sau ecografia este o metodă modernă și eficientă de investigare a patologiilor/stărilor precanceroase a glandelor mamare, neinvazivă. Aceasta utilizează un fascicul de ultrasunete emis de sonda plasată pe țesutul mamar.

Fascicolul străbate cu viteze diferite țesuturi cu densități și structuri diferite. În contact cu țesuturile și organele explorate, fascicolul emis este reflectat și receptat de sondă, apoi va fi tradusă cu ajutorul unui program în imagini afișate pe un monitor. În timpul investigației, poziția pacientei poate fi diversă, durează în mediu 10 minute, nu este dureroasă, și permite eliberarea concluziei/descrierii în timp optim (figura 2.4).



Figura 2.4. Efectuarea USG-fiei glandelor mamare in cabinetul specializat (foto: arhivă personală).

B) Metoda MicroPure - reprezintă o tehnologie avansată al ultrasonografiei, ca metodă imagistică de diagnostic originară din Japonia, care în cadrul cercetării s-a aplicat pacientelor implicate in studiu, utilizând echipamentul Toshiba dotat cu acest soft.

Această metodă realizează prelucrarea digitală a imaginii vizualizate, permițând evidențierea incluziunilor punctiforme hiperecogene pe fonul țesutului examinat sub forma unor focare albe pe un fond albastru închis (în aplicarea metodei stratului albastru - Blue Layer method) (figura 2.5, figura 2.6).

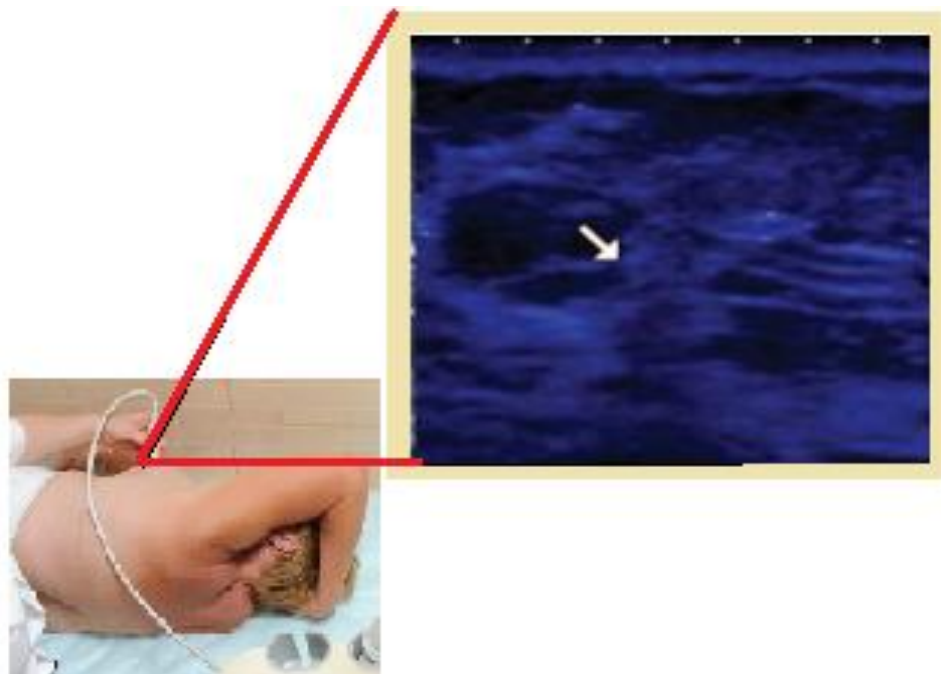


Figura 2.5. Aspectul imagistic al tehnologiei MicroPure (foto-imagini arhivă personală).

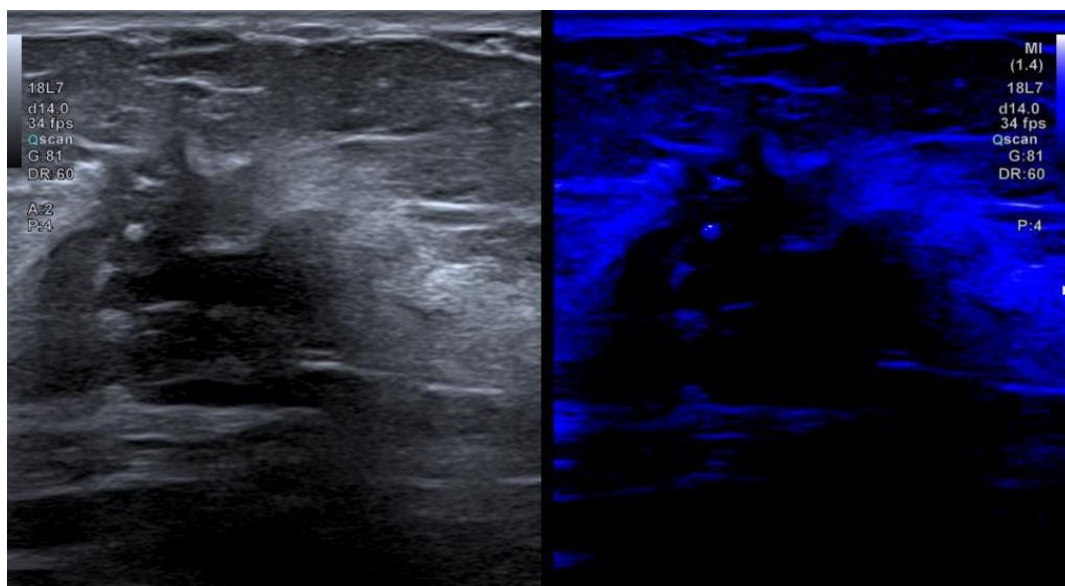
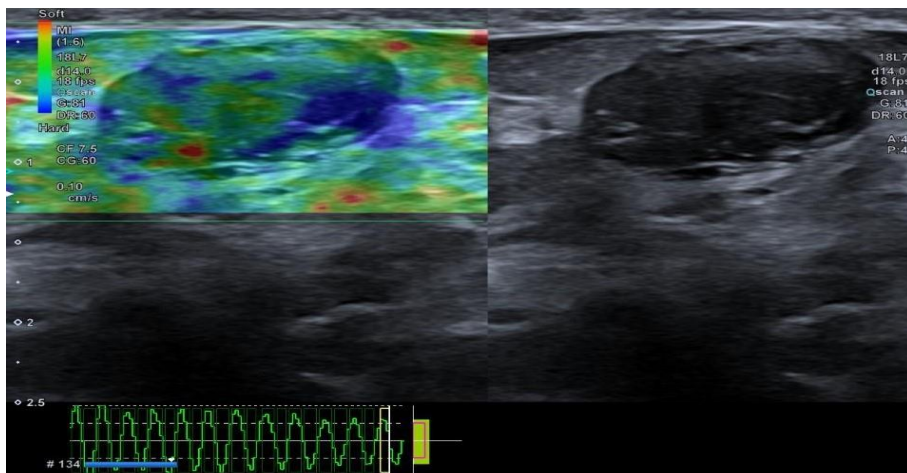


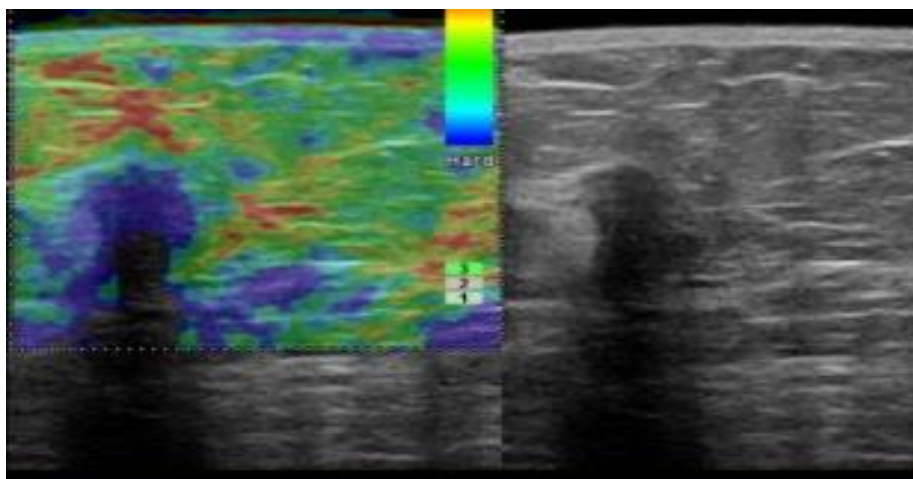
Figura 2.6 Aspectul investigației MicroPure(imagini arhivă personală).

C) Elastografia - metodă de diagnostic imagistic cu originea în anii '90 care permite obținerea unor imagini ale deformării țesuturilor în condiții statice prin aplicarea unui stimul/presiune extern. Stimulare externă axială asociată cu o tehnică de corelare încrucișată a informației din ecouri, care generează un profil al tensiunii intratisulare. Acest profil este,

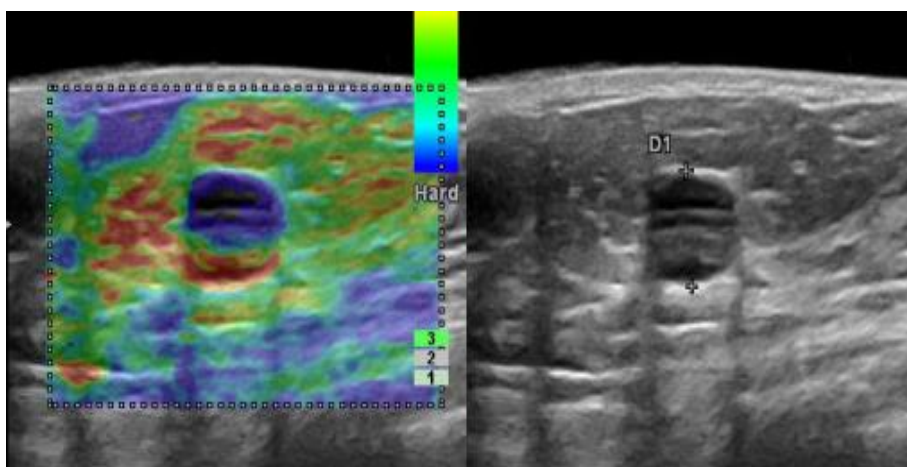
ulterior, convertit în profil al modulului elastic, prin corectarea distribuției presiunii aplicate. Aspectul schematic al imaginii obținute la elastografie este redată în figură 2.7(imagini arhivă proprie). Pe linia **A** sunt redată rezultate imagistice ale afecțiunilor benigne de glandă mamară; pe linia **B** - afecțiuni maligne, iar pe linia **C** - structuri cu un conținut lichid sau structura tip mozaic.



A.



B



C

Figura 2.7. Aspectul schematic a elastografiei cu diferențierea formațiunilor în țesutul mamar.

D) Mamografia - reprezintă tehnica imagistică radiologică utilizată pentru diagnosticul leziunilor precanceroase sau a stadiilor incipiente de cancer a glandei mamare. Această tehnică necesită câte două expuneri pentru fiecare glandă mamară. Interpretarea rezultatului mamografic este efectuat de către medicul specialist, care elaborează concluzia pe baza modificărilor suspecte identificate în țesuturile glandei mamare (figura 2.8 - arhivă proprie, figura 2.9).

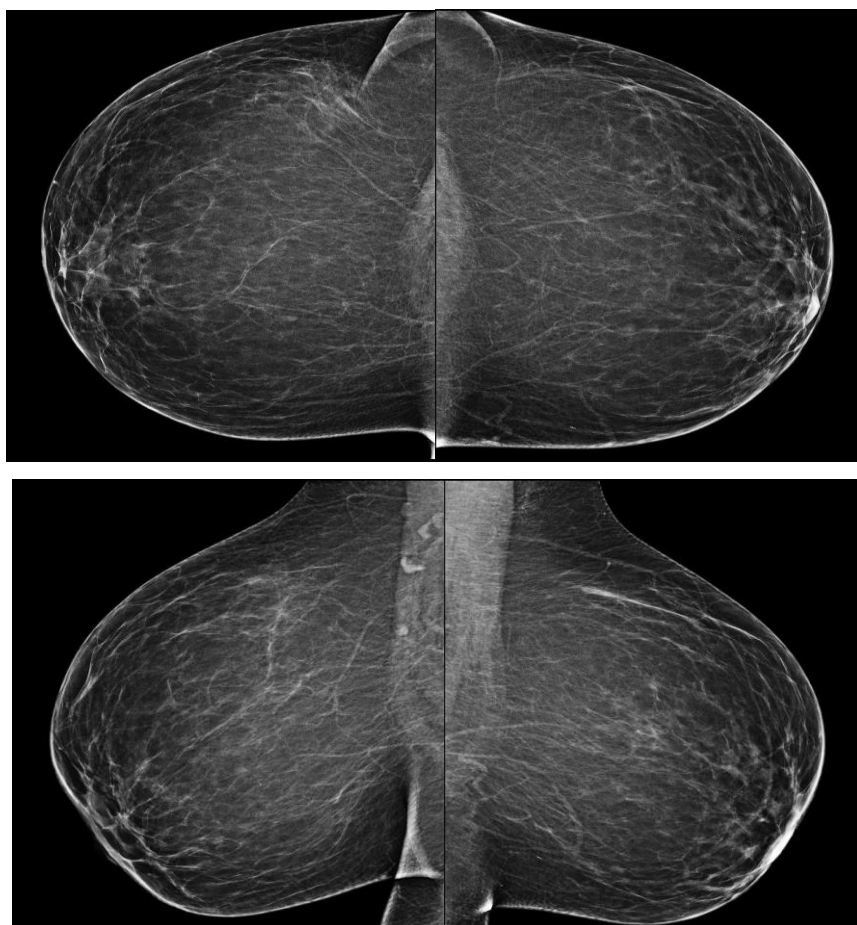


Figura 2.8 Aspectul mamografic al unei glande mamare normale (Involuție fibro-adipoasă).



Figura 2.9. Aspectul schematic al investigației mamografice (<https://.www.mtl-bd.com>)

E) Metoda imagistică prin aplicarea rezonanței magnetice nucleare (IRM) în diagnosticul modern al leziunilor precanceroase/benigne/maligne ale glandei mamare, a fost aprobat din 1991. Această metodă reprezintă o scanare indolora a zonei de interes, avantajul primordial este faptul că se evita folosirea razelor X, deci implicat expunerea la radiații.

Beneficiile IRM, sunt argumentate de exactitatea în detectarea anomaliilor structurale, de compoziție și de funcționare ale zonei vizate, totodată poate fi repetată de oricâte ori este nevoie, practic având puține contraindicații. IRM are valoare în special, pentru realizarea diagnosticului precoce a recidivelor tumorale mamare, în cazurile în care examenul mamografic al unui sân dens care, după ce a fost supus unui tratament antitumoral, este greu de realizat (figura 2.10 cdn.goconqr.com, figura 2.11 – arhivă proprie).

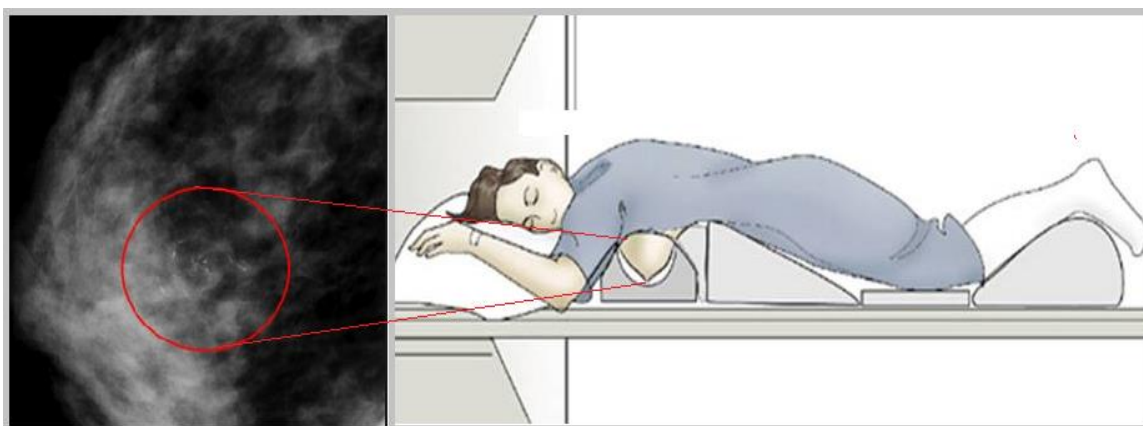


Figura 2.10. Aspectul schematic al investigației IRM a glandelor mamare.

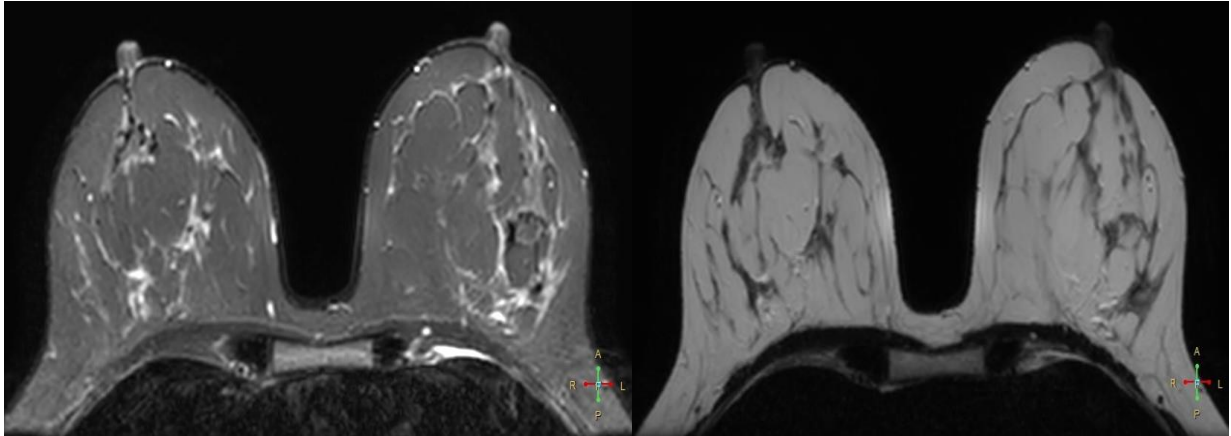


Figura 2.11. Aspect imagistic al glandei mamare investigat prin Rezonanță Magnetică Nucleară.

2.4. Planul analizei biostatistice a datelor obținute

În contextul actual, axat în mod special pe rezultate bazate pe dovezi și argumente, structura acestei cercetări, inclusiv fiecare valoare prezentată drept rezultat, poate fi analizată prin metode matematice, biostatistice fapt care identifică semnificația rezultatelor și datelor relatate. Analiza biostatistică a inclus elemente descriptive, dar și tehnici de calcul specifice tipului cercetării.

Conform formulei exacte (2.3), s-a calculat valoarea medie a fiecărei serii statistice de date care figurează în cercetare. **Valoarea medie (VM)** a fiecărui set de date (**D**), ce conține un **N număr de** înregistrări, se definește ca fiind valoarea rezultatului împărțirii dintre suma tuturor valorilor din acel set de date și numărul de înregistrări – **N**.

$$VM_D = \frac{\sum_{n=1}^N D[n]}{N} = \frac{D[1]+D[2]+\dots+D[n-1]+D[n]}{N}$$

$n = \{1, 2, \dots, N-1, N\}$ (2.3)

Din seriile de distribuție, s-a calculat și prezentat pentru aplicare - frecvența relativă sub formă procentuală (2.4). În prezenta cercetare, frecvența relativă sau greutatea specifică, este definită drept ponderea unei variante sau a unui grup de variante în totalul elementelor loturilor supuse cercetării. Din formula 2.4 (unde $fr(\%)$ este frecvența relativă sub forma procentuală, „fi” - frecvența individuală, Σ - suma frecvențelor) pentru fiecare mărime s-a calculat valoarea greutății specifice, care sumar, au putut fi reprezentate grafic drept diagrame structurale.

$$fr(\%) = \frac{f_i}{\sum_{j=1}^n f_j} \cdot 100$$

(2.4)

Un indicator aplicat în cercetare, unanim recunoscut, este eroarea standard (abaterea standard a distribuției de eșantionare). Acest indicator ne prezintă imprecizia estimării unui parametru prezentat/calculat. Implicite eroarea standard este atașabilă oricărui indicator pe care în derularea cercetării l-am calculat la nivelul eșantionului (media, coeficientul de corelare, indice al simetriei etc.). Mai jos v-a fi trasat și exemplificat modelul de calculare a erorii standard pentru medie. Eroarea standard a mediei reprezintă expresia directă a împrăștierii valorii eșantionului și este în permanență mai mică decât abaterea standard a valorilor populației.

$$s_m = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (2.5)$$

Eroarea standard a mediei (S_m) din formula de mai sus, arată cât de mult poate fluctua media dacă s-ar calcula pentru eșantioane diferite, de aceeași mărime, extrase din aceeași populație. Totodată permite să stabilim cât de precis sau imprecis să estimăm media populației de către media eșantionului cercetat. Trebuie de menționat că, S_m este cu atât mai mare cu cât S este mai mare - scade precizia estimării parametrilor, iar S_m este cu atât mai mică cu cât n este mai mare.

Pentru stabilirea unei diferențe semnificative a valorilor rezultate în urma cercetării (mediilor) implicând lotul de studiu s-a utilizat testul t-student.

$$t = \frac{D}{\sigma_D} \quad (2.6)$$

Unde,

T - reprezintă valoarea t calculată, D - diferența valorilor medii reprezentate sub formă procentuală, σ_D - eroarea diferenței. [Spinei, 2009]

Interpretarea se face în felul următor: dacă valoarea lui “ t calculat” este mai mare decât valoarea lui “ t tabelar” atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic. “ t calculat” > “ t tabelar” = diferență semnificativă statistic. Dacă din contră, valoarea lui “ t calculat” este mai mică decât valoarea lui “ t tabelar”, atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități este nesemnificativă din punct de vedere statistic. “ t calculat” < “ t tabelar” = diferență nesemnificativă [118].

Un important aspect al cercetării în diagnosticul imagistic, este aprecierea următorilor parametri pentru fiecare metodă - sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictiv pozitivă și

valoarea predictiv negativă. Acești parametri pot fi calculați, utilizând tabelul de mai jos (tab. 2.2) [118].

Tabelul 2.2. Tabel de calcul al indicatorilor utilizați în sistemul de diagnostic imagistic

<i>Detectarea de către sistem</i>	<i>Situația prezentă</i>		
	<i>Da</i>	<i>Nu</i>	
Da	Veridic pozitivă a	Fals pozitivă b	a + b
Nu	Fals negativă c	Veridic negativă d	c + d
	a + c	b + d	Total

1. Sensibilitatea (Sn) reprezintă abilitatea metodei de diagnostic imagistic (USG, mamografia, MicroPure, IRM etc) de detectare a cazurilor pozitive (stările precanceroase/cancer) din populația feminină supusă cercetării, probabilitatea de a avea un test **pozitiv** (abatere de la limitele normei) atunci când pacientele verificate **prezintă** un tablou imagistic al afecțiunilor investigate.

$$Sn = \frac{a}{a+c} \quad (2.7)$$

2. Specificitatea (Sp) reprezintă abilitatea metodei de diagnostic imagistic (USG, mamografia, MicroPure, IRM etc) de a detecta cazurile **negative** (stările precanceroase/cancer) din populația feminină supusă cercetării, probabilitatea de a avea un test **negativ** respectiv în limitele normei atunci când pacientele verificate **nu prezintă** un tablou imagistic al afecțiunilor investigate.

$$Sp = \frac{d}{b+d} \quad (2.8)$$

3. Valoarea predictiv pozitivă (VP (+)) - arată proporția de paciente cu stări precanceroase/cancer ale glandelor mamare, din totalul de paciente supuse investigațiilor diagnostice imagistice care au obținut un rezultat pozitiv (diverse stări patologice, tumori, cancer etc.). Totodată această valoare poate fi interpretată ca fiind probabilitatea printre pacientele investigate de a fi bolnave dacă rezultatul investigației radio-imagistice este pozitiv și reprezintă abilitatea unui test de diagnostic imagistic de a identifica acele paciente care au cu adevărat o patologie precanceroasă a glandelor mamare.

$$VP(+) = \frac{a}{a+b} \quad (2.9)$$

4. Valoarea predictiv negativă (VP (-)) - arată proporția de paciente sănătoase din totalul de pacientelor supuse investigațiilor diagnostice imagistice care au obținut un rezultat negativ (lipsa diverselor stări patologice, tumori, cancer etc.). Totodată această valoare poate fi interpretată ca

fiind probabilitatea printre pacientele investigate de a fi sănătoase dacă rezultatul investigației radio-imagistice este negativ și reprezintă abilitatea unui test de diagnostic imagistic de a identifica acele paciente care nu au cu adevărat o patologie precanceroasă a glandelor mamare.

$$VP(-) = \frac{d}{b+b} \quad (2.10)$$

După calcularea indicatorilor descriși mai sus, rezultatele metodelor de diagnostic utilizate în cercetare permit formularea unor concluzii reale ceea ce ține de calitățile testelor radio-imagistice evaluate în lotul de cercetare. Din punct de vedere biostatistic, acești indicatori, reprezintă varianta optimă de utilizare în studiul planificat, care ulterior ar permite calcularea/aplicarea rezultatelor în rândul populației generale (feminine) [7].

2.5. Caracteristica generală a lotului

În prezent, cancerul mamar, privit la modul unei caracteristici generale, conform datelor literaturii de specialitate, poate fi congruent cu unele particularități fiziologice și nu doar. Pentru a elucida unele aspecte ce vizează această problemă, s-au analizat datele obținute, care au fost grupate (atât ilustrativ cât și tabelar) într-o caracteristică generală a pacientelor incluse în studiu.

Conform datelor literaturii de specialitate, riscul de dezvoltare a unei stări precanceroase a glandei mamare, implicit a cancerului mamar, crește odată cu înaintarea în vârstă a femeilor, respectiv incidența stărilor precanceroase ale glandei mamare este direct proporțională cu vârsta femeilor. În cadrul cercetării proprii a fost analizat complex acest factor (vârsta) pentru a identifica tendințele și datele cu privire la afirmațiile de mai sus, astfel rezultatele sunt redată în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Distribuția pe vârstă a femeilor din lotul de cercetare

<i>Vârsta (ani)</i>	<i>Valori absolute</i>	<i>%</i>	<i>ÎI 95%</i>
35-49 ani	74	49,3	41,3-57,3
50-59 ani	54	36,0	28,3-43,7
60-69 ani	19	12,7	7,3-18,0
70-79 ani	3	2,0	0,0-4,2
Total	150	100,0	-

Distribuția pe vârste a pacientelor incluse în cercetare denotă o majoritate simplă a femeilor cu vârsta cuprinsă în intervalul 35-49 ani (49,3%) iar intervalul de vârstă 70-79 ani a format grupul cu cele mai puține cazuri înregistrate (2,0%).

La o analiză a vârstei pacientelor incluse în cercetare prin prisma capacității de muncă și gradului sporit de implicare socială, familiare etc., atunci suma acestora formează majoritatea absolută de cazuri 82,6% femei cu vârsta aptă de muncă. Totodată vârsta medie a femeilor din lotul de cercetare a fost de 50,7 ani, iar mediana – 50,0, fiind inclusă în intervalul 40-71 ani (deviația standard 7,6) (tab. 2.4).

Tabelul 2.4. Analiza descriptivă a vârstei pacientelor din lotul de cercetare

Media	Dev. st.	Mediana	Modala	N	Min.	Max.	Diapazon	Quart. min.	Quart. max.	Suma
50.69	7.63	50.00	45.0, 55.0	150	40.0	71.0	31.00	45.00	55.00	7604.0

Astfel denotă faptul, că tendința de creștere a incidenței stărilor precanceroase ale glandelor mamare, respectiv maladia malignă a sânului, are o valoare maximă după vârsta de 40 ani, conservând tenta ascendentă până la decada a 6-a de vârstă, ulterior datele înregistrate în cadrul cercetării prezintă o regresie.

O analiza pe grupe de vârstă este redată în figură 2.12. Pacientele cu vârsta sub 50 ani constituie 49,3%, iar pacientele cu vârsta 60-69 ani - 12,7% cazuri (19 femei).

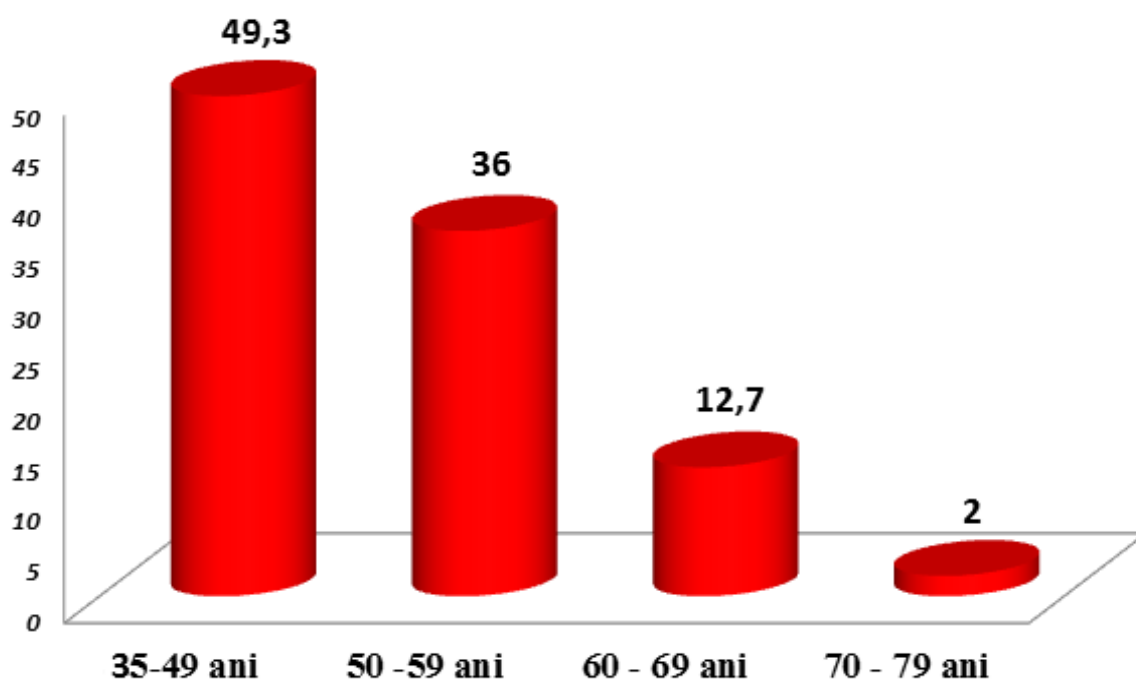


Figura 2.12. Distribuția comparativă pe grupe de vârstă (%)

Tabelul 2.5. Analiza statistică descriptivă a lotului de cercetare conform mediului de trai.

<i>Rural</i>		<i>Urban</i>	
Media	50,99	Media	50,30
Eroarea Standard	0,89	Eroarea Standard	0,85
Mediana	50,00	Mediana	49,00
Modala	40,00	Modala	45,00
Deviația Standard	8,23	Deviația Standard	6,77
Variația simplă	67,78	Variația simplă	45,86
Exces	-0,33	Exces	-0,02
Asimetria	0,58	Asimetria	0,71
Interval	31,00	Interval	27,00
Minimum	40,00	Minimum	40,00
Maximum	71,00	Maximum	67,00
n	86,00	n	64,00
II (95,0%)	1,77	II (95,0%)	1,69
p=0,573			

La analiza datelor, prin metoda biostatistică descriptivă a lotului, conform mediului de proveniență s-au obținut datele prezentate în tabelul 2.5. cu o valoarea $p > 0,05$, ceea ce ne vorbește despre o diferență statistic nesemnificativă dintre vârsta medie a pacienților din lotul de cercetare.

Dacă la rubrica mediul de trai rural, versus mediul de trai urban, este un oarecare echilibru, atunci la repartizarea conform zonei geografice de rezidență a pacienților, se prezintă valori diferite atât de ordin cantitativ cât și calitativ.

La analiza distribuției lotului de cercetare, conform regiunilor de dezvoltare (geografice ale Republicii Moldova), respective a mediului de rezidență a pacienților, se prezintă valori de 62,7% (Î 95% [54,9-70,4]), ce revin zonei de centru, 23,3% (Î 95% [16,6-30,1]) zonei de nord și doar 14,0% (Î 95% [8,4-19,6]) zonei de sud. Acest fapt poate explica câteva elemente – accesul populației din zona de centru la serviciile de asistență medicală de diagnostic, deschiderea femeilor și posibilitățile reale de a lua atitudine față de propria sănătate, propagarea și receptivitatea mesajului ce vizează diagnosticul precoce etc (figura 2.13).

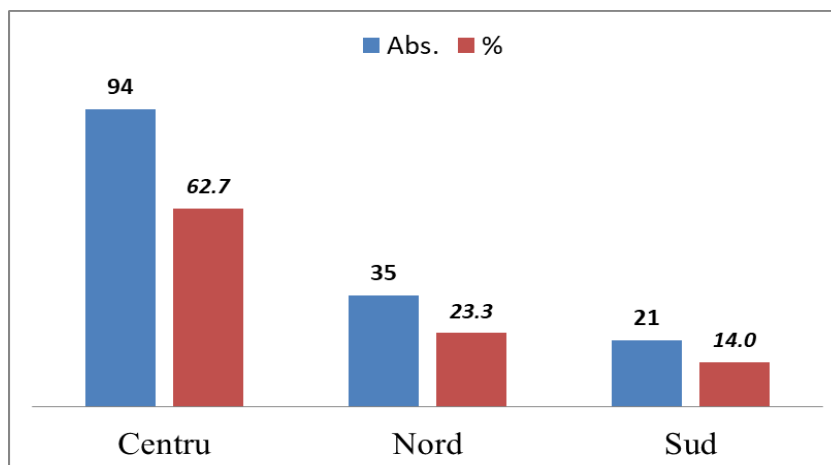


Figura 2.13. Distribuția lotului de paciente conform regiunilor geografice de dezvoltare ale RM (abs., %)

În cercetarea prezentă, un factor primordial al caracteristicii generale a fost statutul social al femeilor incluse în studiu, deoarece conform datelor literaturii, cel mai frecvent sunt afectate femeile apte de muncă, activ încadrate în viața socială și/sau în plan profesional, familial etc.

Observăm faptul că, la grupul social al pacientelor cercetate, preponderent sunt înregistrate cazuri ale femeilor care sunt implicate activ pe plan profesional în activități intelectuale și fizice cu grad diferit de solicitare.

Cazurile încadrate activ în câmpul muncii, fie că sunt solicitate profesional de ordin intelectual sau fizic, din cadrul lotului de cercetare preponderent în plan profesional ce implică solicitare intelectuală s-au înregistrat 39,3% (Î 95% [31,5-47,2]) - 59 cazuri, implicare profesională cu solicitare preponderent a muncii fizice 24,7% (Î 95% [17,8-31,6]) - 37 cazuri. Sumar, aceste două grupe au format 64% (Î 95% [56,3-71,7]) din totalitatea lotului de cercetare, valori care ar trebui să impună acțiuni controlate în vederea remedierii unei asemenea situații (figura 2.14).

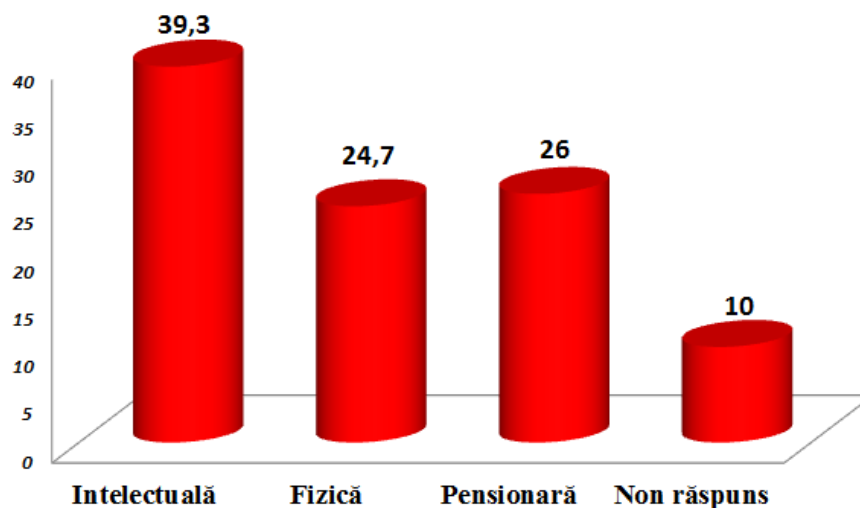


Figura 2.14. Distribuția cazurilor conform statutului socio-profesional (%)

2.6. Concluzii la capitolul 2.

1. Studiul planificat este un studiu descriptiv, selectiv care include un volum reprezentativ de cazuri - lotul de cercetare (n=150 paciente) supuse diagnosticului clinico-imagistic complex.
2. În strictă concordanță cu scopul și obiectivele cercetării a fost descris un design corespunzător, s-a stabilit o metodologie riguroasă pentru ca într-un final, concluziile oferite de studiu să poată fi cât mai bine valorificate atât științific cât și practic - potrivit rigorilor medicinei bazate pe dovezi.
3. Complexitatea cercetării impune aplicarea unor metode exacte de acumulare a datelor, procesare și analiză, investigații complexe de diagnostic radio-imagistic al stărilor precanceroase de glanda mamară.
4. Probarea (în contextul medicinei bazate pe dovezi) a rezultatelor prezentate în studiu este determinată de calcularea unui șir de indicatori unanim recunoscuți în metodologia cercetării (eroarea standard, t-student, sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive etc).

3. EXAMENUL CLINICO-IMAGISTIC AL STĂRILOR PRECANCEROASE ALE GLANDELOR MAMARE

3.1 Analiza rezultatelor examenului clinic al pacientelor cu stări precanceroasă ale glandelor mamare

Examenul clinic al sânilor este un examen care nu permite formularea diagnosticului final (privilegiul diagnosticului imagistic sau examenului anatomo-patologic), el este un instrument util în suspectarea naturii leziunilor, în bilanțul extinderii lor.

Varietatea categoriilor patologice mamare explică în mare măsură dificultatea interpretării elementelor clinice furnizate de un examen corect. Examinarea sânilor face parte integrantă din examenul primar medical, astfel în cadrul cercetării, rezultatele acestuia au fost foarte importante ca punct de pornire, mai ales când ne aflăm în fața cazurilor cu risc și stărilor precanceroase ale glandelor mamare.

După cum am menționat anterior, anamneza este baza de pornire, care în cadrul cercetării și nu doar, ne apropie de stabilirea diagnosticului complet. Simptomele prezentate de pacientele, în majoritatea cazurilor (75,3%; Î 95% [68,4-82,2]) a fost prezența unei formațiuni de volum în structura țesutului glandei mamare. Conform semnelor descrise de pacientele incluse în cercetare, au fost grupate și ilustrate în tabelul de mai jos (tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1. Distribuția conform semnelor principale prezentate de paciente

Formațiune de volum (acuze)	Abs. (n=150)	%	Î 95%
Formațiune de volum absentă	37	24,7	17,8-31,6
Formațiune de volum prezentă	113	75,3	68,4-82,2
Caracteristica formațiunii de volum sau sectorului de indurație	Abs. (n=113)	%	Î 95%
Difuză(sector dens)	43	38,1	29,1-47,0
Localizată	31	27,4	19,2-35,7
Dură, puțin mobilă	32	28,3	20,0-36,6
Moale, mobilă	7	6,2	1,8-10,6

Astfel se observă că $\frac{3}{4}$ din totalul pacientelor care au prezentat simptome, indică o formațiune de volum al glandei mamare sau sector de indurație, care în 38,1% a fost difuză (43 cazuri), în 28,3% (32 cazuri) fiind dură la palpare și puțin mobile, iar în 27,4% (31 cazuri) fiind

localizată. O formațiune moale, mobilă, practic indoloră a fost prezentată drept semn de 6,2% paciente (7 cazuri).

Din totalitatea femeilor care au acuzat prezența unei formațiuni de volum în glandele mamare, sumat 68 paciente au identificat-o doar în una din glandele mamare (stânga sau dreapta). Astfel în glanda mamară dreaptă au prezentat 36 paciente, iar în cea stângă 32 paciente, valoarea procentuală fiind de 31,9% (ÎÎ 95% [23,3-40,4]) respectiv 28,3% (ÎÎ 95% [20,0-36,6]) cu o diferență statistic nesemnificativă ($p>0,05$). Acuzau prezența formațiunii de volum în ambele glande mamare 45 paciente (39,8%; ÎÎ 95% [30,8-48,8]) cazuri (figura 3.1.).

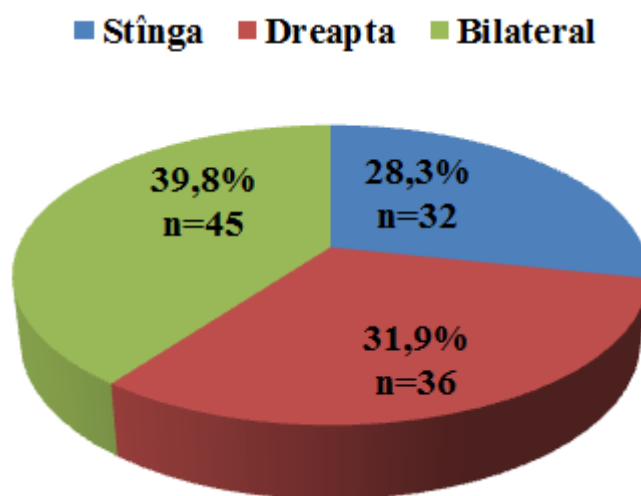


Figura 3.1. Distribuția pacienților conform lateralității formațiunii de volum

La o analiză complexă a simptomelor per ansamblu prezentate de către paciențele incluse în cercetare, atunci definitiv predomina semnele legate de prezența formațiunii de volum în țesutul glandelor mamare – 113 cazuri (75,3 %). Pentru restul paciențelor, semnele care au indicat necesitatea de a consulta medicul specialist au fost retracția mamelonului – 19 cazuri (12,7±2,7%), urmate de paciențele care au observat un edem și hiperemie – 12 cazuri (8±2,2%), iar ulcerarea mamelonului a fost observată în 4 cazuri (2,7±1,3%) alte semne fiind prezentate de doar 2 paciente (1,3±0,9%) (tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Distribuția conform acuzelor prezentate de paciențe

Acuze	Valori absolute	%	ÎÎ 95%
Formațiune de volum	113	75,3	68,4-82,2
Retracția mamelonului	19	12,7	7,3-18,0
Edem + hiperemie	12	8,0	3,7-12,3
Ulcerarea mamelonului	4	2,7	0,1-5,2
Alte semne	2	1,3	0,0-3,2
Total	150	100,0	

Este de menționat faptul că, modificările tegumentare per total (din lotul de cercetare cu 150 cazuri) s-au atestat la 21 femei (14%; Î 95% [8,4-19,6]), iar modificări ale mamelonului la 23 femei (15,3%; Î 95% [9,6-21,1]). Un alt element identificat în cadrul cercetării este faptul că sindromul algic nu a fost definitiv, astfel doar 1/3 din paciente (32,0%; Î 95% [24,5-39,5]) mai exact 48 cazuri au indicat prezența sindromului algic asociat unuia dintre semnele prezentate anterior.

Totuși, este de menționat că, intensitatea acestuia a fost diversă, fapt pentru care merită o atenție deosebită aplicarea unui examen calificat și aprofundat atât la nivelul medicului specialist cât și informarea continuă a femeilor. Din totalitatea celor 48 cazuri care au prezentat sindrom algic, distribuția conform intensității acestuia este redată în figură 3.2.

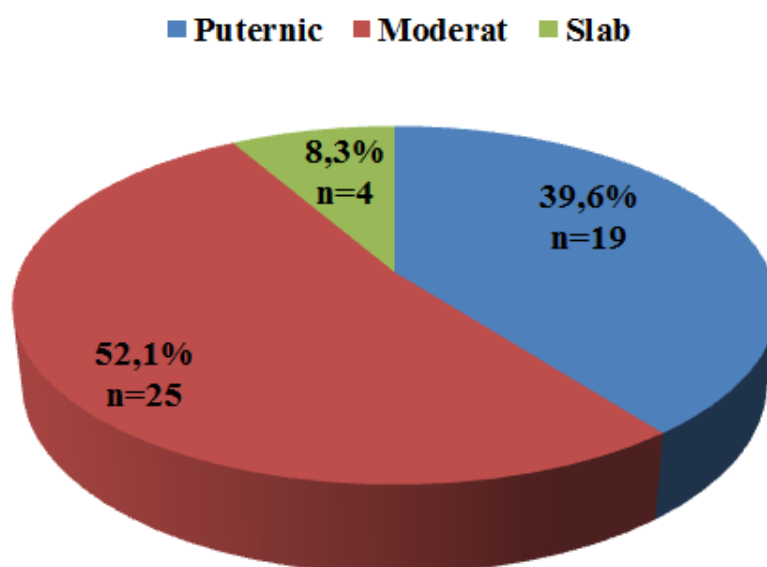


Figura 3.2. Distribuția pacientelor conform acuzelor de intensitate a sindromului algic

Din datele prezentate, este evident faptul că, sindromul algic manifestat cu o intensitate puternică, a fost menționat doar de 19 paciente din 48 care au acuzat sindrom algic, ceea ce reprezintă 36,9% (Î 95% [25,7-53,4]), aceasta valoare raportată la totalitatea pacientelor incluse în cercetare reprezintă doar 12,7% (Î 95% [7,3-18,0]), fapt care indică cert, că în cadrul cercetării sindromul algic intens, nu a fost cauza principală care a indicat pacientelor necesitatea unui consult la medical specialist. Pentru 25 cazuri ceea ce reprezintă 52,1% (Î 95% [38,0-66,2]) sindromul algic a fost moderat, iar în 4 cazuri ceea ce reprezintă 8,3% (Î 95% [0,5-16,2]) sindromul algic a fost de o intensitate scăzută, practic nesensizat. Este de menționat faptul că, majoritatea pacientelor care au prezentat sindrom algic au fost din grupele de vârstă 40-49 ani.

3.2. Analiza datelor anamnestice și antecedentelor personale fiziologice a pacienților.

În cercetarea efectuată, în lista factorilor de importanță recunoscută în domeniul științific, au fost incluși acele aspecte care direct intercalează starea sănătății pacienților. Totodată la modul practic s-au analizat datele fiziologice, fiziopatologice (din anamneșticul pacienților incluse în cercetare) date cu privire la sistemul reproductiv, hormonal, factori heredocolaterali și alte elemente care pot influența dezvoltarea unor stări patologice precanceroase ale glandelor mamare la femei.

Criteriile menționate anterior, analizate în cadrul lotului inclus în cercetare ce vizează datele cu caracter personal, sunt selectate conform ghidurilor și standardelor publicate și studiate în literatura de specialitate la nivel național și internațional.

Astfel la o analiză a debutului ciclului menstrual sau obținut valori exacte care indică implicit o valoare maximă în rândul pacienților care menarha a fost înregistrată la 15-16 ani – 71 cazuri (47,3%; ÎI 95% [39,3-55,3]. S-au analizat 64 cazuri (42,7%; ÎI 95% [34,8-50,6]) ce prezentau menarha la o vârstă mai mică de 14 ani și doar în 15 cazuri (10,0%; ÎI 95% [5,2-14,8]) menarha a fost la o vârstă mai mare de 16 ani (tab.3.3).

Tabelul 3.3. Distribuția conform vârstei menarhei în lotul cercetat

Vârsta menarhei	Valori absolute	%	ÎI 95%
< 14 ani	71	47,3	39,3-55,3
15-16 ani	64	42,7	34,8-50,6
> 16 ani	15	10,0	5,2-14,8
TOTAL	150	100,0	

Dacă e să dezvoltăm capitolul cercetat, atunci regularitatea ciclului menstrual este un alt element care a fost studiat, prin prisma faptului că au fost anterior indicate date cu privire la dereglările hormonale, iar acești doi factori sunt interdependenți.

Astfel, din totalitatea cazurilor incluse în cercetare, în 49 cazuri (32,7%; (ÎI 95% [25,2-40,2]) ciclul menstrual a avut un caracter neregulat, una din cauzele posibile ale acestei situații fiind și o dereglare hormonală manifestă.

Totuși, fiecare a treia femeie inclusă în cercetare a prezentat date cu privire la un caracter neregulat al ciclului menstrual, fapt care la scara generală (totalitatea generală) are o valoare esențială, care merită atenție deosebită în examenul medical (anamneștic) la prezentarea pacienților la specialist (figura 3.3.).

■ Ciclul menstrual regulat ■ Ciclul menstrual dereglat

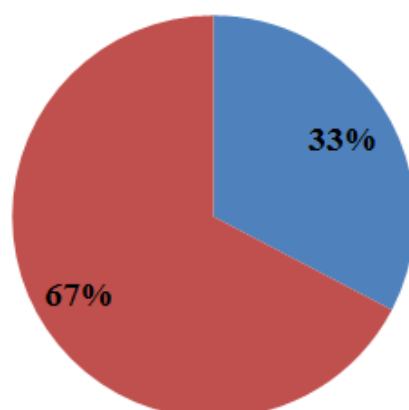


Figura 3.3. Distribuția pacientelor conform caracterului ciclului menstrual (%)

Analizând datele cu privire la fazele biologice (pe plan reproductiv) ale pacientelor incluse în cercetare, se conturează date care indică faptul că fiecare a doua femeie este în perioada reproductivă 71 cazuri (47,3%; ÎI 95% [39,3-55,3]). O menopauză de maxim 5 ani a fost trecută în fișa de examinare în cadrul cercetării de către 33 femei (22,0%; ÎI 95% [15,4-28,6]), iar în 27 cazuri (18,0%; ÎI 95% [11,9-24,1]) menopauza s-a instalat în intervalul 5-10 ani. Doar la 19 femei (12,7%; ÎI 95% [7,3-18,0]) incluse în cercetare, menopauza durează peste 10 ani (tabelul 3.4.).

Aceste două elemente menarha precoce și/sau menopauza tardivă sunt prezentate în literatura de specialitate drept factor care conturează o perioadă estrogenică de durată, iar o astfel de circumstanță poate predispune țesutul glandelor mamare la apariția stărilor patologice, precanceroase sau chiar a maladiei oncologice maligne.

Tabelul 3.4. Distribuția cazurilor conform fazei reproductivă/duratei menopauzei

Caracteristica	Valori absolute	%	ÎI 95%
Faza reproductivă	71	47,3	39,3-55,3
Menopauza 0 -5 ani	33	22,0	15,4-28,6
Menopauza 5 - 10 ani	27	18,0	11,9-24,1
Menopauza > 10 ani	19	12,7	7,3-18,0
Total	150	100,0	

Debutul vieții sexuale a fost un alt element trecut în fișa de examinare a pacientelor incluse în cercetare. Astfel majoritatea femeilor au indicat faptul că debutul vieții sexuale a avut loc la o vârstă inclusă în intervalul 16-19 ani 68 cazuri (45,3%; ÎI 95% [37,4-53,3]), iar 39 femei (26,0%; ÎI 95% [19,0-33,0]) au indicat vârsta inclusă în intervalul 20-24 ani.

Totodată în 27 cazuri (18,0%; ÎI 95% [11,9-24,1]), pacientele au indicat debutul vieții sexuale după vârsta de 25 ani, iar în 13 cazuri (8,7%; ÎI 95% [4,2-13,2]) răspunsul la itemul respectiv nu a fost trecut, sau a fost indicat eronat din diferite motive, fiind trecut la rata de non-răspuns (figura 3.4).

■ 16-19 ani ■ 20-24 ani ■ > 25 ani ■ Non răspuns

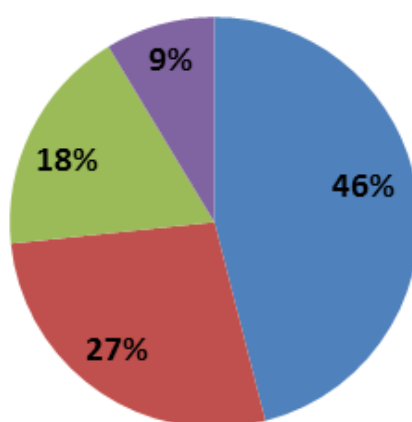


Figura 3.4. Distribuția pacientelor conform vârstei debutului vieții sexuale

Analizând datele literaturii de specialitate la nivel național dar și internațional, au fost identificate date care descriu factorii traumatizanți fizici sau psiho-emoționali ca potențiali declanșatori a stărilor patologice precanceroase sau chiar de cancer al glandelor mamare.

În cercetarea proprie s-au identificat pacientele care au suferit trauma fizică (indiferent de natură acesteia sau dacă a fost conștientizată) pe parcursul activității profesionale, în viața de familie sau alte aspecte.

Din totalitatea pacientelor incluse în cercetare, trauma fizică a fost menționată de circa 1/3 respondente, mai exact 43 cazuri (28,7%; ÎI 95% [21,4-35,9]). Astfel pe parcursul activității profesionale, au fost expuse la traume fizice (temperatura, radiații, vibrații, coloranți etc) practic fiecare a doua femeie din rândul persoanelor care au indicat prezența traumei fizice, mai exact 22 femei (51,2%; ÎI 95% [36,2-66,1]). Traume în mediul habitual au indicat 14 paciente (32,6%; ÎI 95% [18,6-46,6]), datele complexe sunt prezentate în tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Distribuția pacienților conform traumelor de glandă mamară și contextul în care au survenit.

Traume fizice	Abs. (n=150)	%	IÎ 95%
Absente	107	71,3	64,1-78,6
Prezente	43	28,7	21,4-35,9
Contextul traumei	Abs. (n=43)	%±ES	IÎ 95%
În activitatea profesională	22	51,2	9,0-20,3
În mediul habitual	14	32,6	4,7-14,0
Altele	7	16,3	

Anamneza personală sau heredocolaterală agravată a fost un element la fel de important pentru cercetarea amplă planificată, astfel acest element a fost studiat detaliat. Din totalitatea cazurilor incluse în cercetare anamneza personală a fost afectată la 23 femei (15,3%; IÎ 95% [9,6-21,1]), anamneza heredocolaterală agravată la 30 femei (20,0%; IÎ 95% [13,6-26,4]).

Iar 6 paciente (4,0%; IÎ 95% [0,9-7,1]) au indicat o anamneză personală agravată, dar și rude de gradul I sau II cu patologie oncologică înregistrată (benignă-malignă), datele fiind prezente în diagramă. Datele obținute indică faptul că examenul pentru depistarea patologiilor precanceroase ale glandelor mamare, este crucial în rândul femeilor care au anamneză agravată, dar este mult mai important de accentuat examenul și în rândul femeilor fără antecedente patologice personale sau heredocolaterale, deoarece în cadrul cercetării din totalitatea pacienților incluse în studiu și diagnosticate cu stări patologice, 61,3% (IÎ 95% [53,5-69,1]) nu au reclamat careva antecedente personale sau heredocolaterale (figura 3.5).

■ Anamneza personală agravată ■ Anamneza heredocolaterală agravată
 ■ Heredocolaterală + personală agravată ■ Anamneza neagravată

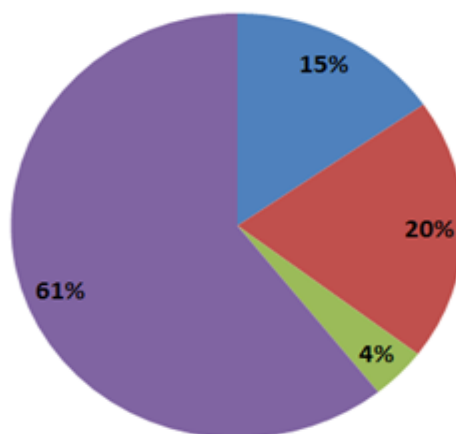


Figura 3.5. Distribuția pacienților conform anamnezei personale/heredocolaterale

3.3. Rezultatele examenului imagistic – mamografia.

După cum s-a menționat pe parcursul lucrării, mamografia, efectuată pe parcursul programelor naționale de depistare a afecțiunilor respective sau ca măsură de rutină, are avantajul diagnosticării precoce și evaluării afecțiunilor maligne și celor precanceroase ale glandei mamare prin obținerea unor imagini detaliate, inclusiv ale structurilor interne [3, 68].

Imaginea mamografică prezintă raportul dintre țesutul fibro-epitelial și țesutul adipos. Mamografia fără patologii se poate prezenta sub diferite variații fiziologice normale determinate de tipul glandei mamare, care la rândul său este determinat de complexitatea factorilor ereditari, reproductivi și endocrini, printre care vârsta menarhei, a primei sarcini, numărul de sarcini, vârsta instălării menopauzei, o parte dintre aceștia fiind analizați și descriși în subcapitolele respective.

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe clasificări ale tipurilor de sân. Clasificarea acceptată și utilizată internațional a fost elaborată și publicată de Colegiul de Radiologie American (ACR) – BIRADS. Conform acestei clasificări, se identifică patru tipuri de glandă mamară, conform densității ei [3, 68]:

- tipul ACR 1(A) - adipos omogen sau cu țesut glandular mai puțin de 25%.
- tipul ACR 2(B) – fibroadipos și adipos cu 25-50% țesut glandular.
- tipul ACR 3(C) - heterogen dens sau glandular heterogen – 51-75% țesut glandular.
- tipul ACR 4(D) - intens dens sau glandular omogen – țesut glandular mai mult 75%.

Iar clasificarea patologiei mamare se identifică prin codul BI-RADS (Breast Imaging - Reporting and Database System, în traducere - Sistem de date și raportare în imagistica sânului), numărul indicând posibile grade de malignitate. Acest scor de risc devine baza tratamentului și a recomandărilor de investigații ulterioare [3].

BI-RADS 0: necesită evaluare imagistică adăugătoare și/sau mamografiile precedente pentru comparație. Această categorie este atribuită mai mult pentru screening-uri care necesită controale imagistice și/sau filmele precedente pentru a caracteriza în întregime o potențială maladie. Investigațiile suplimentare care au fost indicate pacientului, cum este USG sau încă o mamografie trebuie neapărat să fie indicate în raportul medical al pacientului dat. Mamografiile precedente sunt mereu utile în interpretarea unui studiu de screening.

BI-RADS 1: Negativ. Pe filmele mamografice negative sunt prezente semne/elemente ne semnificative pentru maladia oncologică. Pacientul ar trebui să revină pentru un control - screening de rutină.

BI-RADS 2: Elementele benigne. Se atestă elementele benigne așa ca: lipomul, chist, galactocel, nodul limfatic inflammat, hamartom, fibroadenom, macrocalcificări, calcificarea vaselor, calciu sedimentat în microchisturi, calcificări secretorii, ductectazie, calcificări ale pielii sau formațiuni rotunde bilaterale bine circumscrise reprezentate de către chisturi sau fibroadenoame. Pacientul ar trebui să revină la controlul screening de rutină.

BI-RADS 3: Probabil benign, ca urmare a unui nou control peste un interval scurt de timp. Elementele care sunt incluse în această categorie sunt formațiuni circumscrise, densitate parenchimotoasă asimetrică care nu pot fi palpate ca formațiuni și, ocazional, un conglomerat de microcalcificări rotunde ce arată identic și cu contur neted. Probabilitatea că aceste elemente să reprezinte un cancer sunt mai mică de 2%, cu toate acestea, cei mai mulți medici imagiști țin să recomande un plan de investigare bine determinat a pacientului pentru viitor. Prima mamografie efectuată va fi la un interval de timp de 6 luni din momentul depistării elementelor anormale. Dacă elementele patologice sunt stabile, se recomandă încă un control peste 6 luni, iar mai apoi pacientul trebuie să se investigheze odată pe an pentru 3 ani consecutivi.

BI-RADS 4: Suspiciune pentru elemente anormale (maligne), este luată în considerație biopsia. În această categorie sunt incluse leziuni care nu arată ca leziunile maligne în varianta clasică, dar sunt îndeajuns de suspecte ca fiind maligne și pentru a necesita aplicarea unei biopsii. Probabilitatea ca un astfel de element o să arate rezultate de malignitate sunt de 25-35%. Unii experți cred că un singur BI-RADS 4 în clasificare nu comunică în mod adecvat riscul de cancer și de aceea se recomandă un regim de subclasificare:

- **4A:** suspiciune joasă de malignitate;
- **4B:** suspiciunea intermediară de malignitate, îngrijorare moderată;
- **4C:** suspiciune și îngrijorare înaltă, dar nu clasică de malignitate.

Această clasificare permite o corelație mai precisă între rezultatul imagistic și cel al biopsiei.

BI-RADS 5: Sugestie înaltă pentru malignitate. Aceste leziuni au o probabilitate înaltă ca fiind maligne și ar trebui supuse unei biopsii. În această categorie sunt leziunile ce arată ca fiind formațiuni cu contur „spiculat” cu/sau impregnare de microcalcificări cu caracter polimorf, cal mai frecvent grupate.

BI-RADS 6: Rezultatul biopsiei este cunoscut; malignitate demonstrată. Acestea sunt formațiunile care sunt cunoscute ca fiind maligne, dar nu au fost încă supuse unui tratament definitiv.

În cadrul cercetării proprii, examenul imagistic al glandelor mamare – mamografia a fost aplicată integral lotului de paciente incluse în studiu, fiind vorba despre mamografia digitală, care oferă imagini cu contrast bun care reducând opacitatea în cazul glandelor mamare dense, permițând un diagnostic mai exact, în special în stările precanceroase sau după caz depistarea unui cancer de mici dimensiuni.

Totodată, este necesar de menționat faptul că, examenul mamografic a fost efectuat conform recomandărilor internațional recunoscute [84,85,86], la toate pacientele incluse în cercetare, cu vârsta cuprinsă între 35 și 79 ani, cele sub 40 ani și peste 70 ani, fiind examinate mamografic, prin prezența indicațiilor cu parafă a medicilor specialiști, în cazul unei suspexții ridicate de patologie mamară cu risc sporit de a dezvolta o afecțiune atât malignă, cât și premalignă, unele din ele investigate primar ultrasonografic. În cazul perioadei fertile s-a realizat în prima jumătate a ciclului menstrual, perioada când sunt minime senzațiile de durere și disconfort la nivelul glandelor mamare, de asemenea edemul sau hipersensibilitatea, fapt care poate influența confortul pacientei în timpul examenului, respectiv influențează parțial și rezultatele cercetării. S-a realizat distribuția femeilor incluse în cercetare conform tipului țesutului glandelor mamare, ținându-se cont de acest fapt, totodată s-a aplicat o compresie rațională, adecvată și personalizată pe glandele mamare, pentru a obține o imagine clară și oportună pentru emiterea unui rezultat maxim de exact a investigației realizate.

Astfel, identificarea tipului de sân la examenul mamografic, după evaluarea subiectivă și încadrarea în clasificarea ACR (adipos, fibroadipos, heterogen dens sau heterogen glandular, intens dens) au fost obținute rezultatele detaliat prezentate în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Distribuția pe categorii a pacientelor conform ACR 1- 4

ACR	Valori absolute	%	IÎ 95%
Tip 1 A	20	13,3	7,9-18,8
Tip 2 B	27	18,0	11,9-24,1
Tip 3 C	49	32,7	25,2-40,2
Tip 4 D	54	36,0	28,3-43,7
TOTAL	150	100,0	

Din totalul pacientelor incluse în cercetare, care au efectuat mamografie, tipul de sân conform clasificării Colegiului American de Radiologie, grăsos 1 sau 2 a fost sumar la 47 paciente (31,3%; ÎI 95% [23,9-38,8]) iar sâni de tip 3 sau 4 la 103 paciente (68,7%; ÎI 95% [61,2-76,1]) identificând relevant diferența statistic semnificativă ($p=0,327$).

Acest raport vine pe fundalul datelor anterioare, din care se observa că 52,3% (ÎI 95% [44,7-60,7]) din femeile incluse în cercetare sunt în perioada menopauzei instalate, iar 22% (ÎI 95% [15,4-28,6]) sunt în perioada pre-menopauzei sau un interval mai mic de 5 ani. Sumând datele indicate obținem valorile reflectate în figură 3.6.

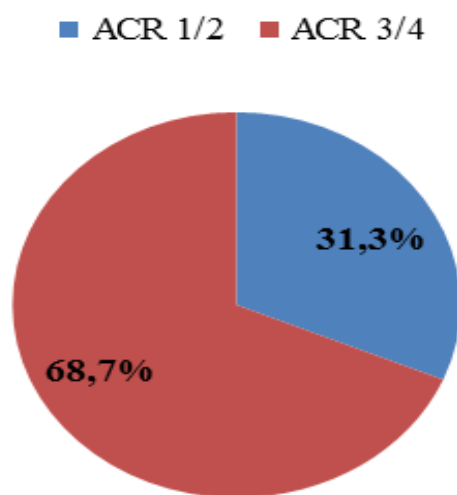


Figura 3.6. Distribuția cazurilor investigate mamografic conform clasificării ACR

În ciuda îmbunătățirii echipamentelor mamografice de diagnosticare, în contextul modernizării investigațiilor imagistice, rămâne o problemă imperioasă, sensibilitatea și specificitatea mamografiei în diferite situații diagnostic.

Astfel diagnosticul diferențial al stărilor precanceroase al glandelor mamare, vis-a-vis de tumorile benigne ale sânelui și cancerul mamare în plan diagnostic mamografic ca metodă unic aplicată, în cazul unor imagini radiologice incerte sau tablou clinic necorespunzător, necesită intervenții suplimentare.

În cazul cercetării proprii, sunt redate rezultatele fracționate ale fiecărei metode imagistice de diagnostic aplicate. Totuși, există circumstanțe clare, pentru aplicarea metodelor complementare în cazul anumitor modificări ale țesutului mamar, cum ar fi fibroza focală, suspjecții la formațiuni tumorale maligne cu dimensiuni mai mici de 1 cm, un focar sau grup localizat de microcalcificări etc. Pe parcursul cercetării, s-a efectuat examenul mamografic la totalitatea cazurilor incluse în studiu, dar principalii indicatori ai eficacității metodei respective (sensibilitatea, specificitatea, valorile predictiv pozitive și valorile predictiv negative) vor fi

reflectați ulterior. La acest nivel, ne-am propus să ilustrăm principalele concluzii, în urma aplicării mamografiei drept metodă de diagnostic imagistic.

Un prim punct, de la care pleacă examenul mamografic, în cadrul cercetării, a fost corelat cu diagnosticul de trimitere pentru fiecare caz inclus în cercetare, trecut în biletul de trimitere sau indicat în fișa (cartela) medicală personală a pacientelor. Datele cu privire la acesta, sunt ilustrate detaliat în tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Distribuția conform diagnosticului de trimitere a pacientelor incluse în cercetare

Caracteristica	Valori absolute	%	ÎÎ 95%
Fibroadenomatoză localizată	51	34,0	26,4-41,6
Fibroadenomatoză difuză	31	20,7	14,2-27,1
Fibroadenomatoză bilaterală	25	16,7	10,7-22,6
Neo mamar	25	16,7	10,7-22,6
Fibroadenomatoză chistică	9	6,0	2,2-9,8
Suspecție Neo mamar	5	3,3	0,5-6,2
Fibroadenom mamar	3	2,0	0,0-4,2
Lipogranulom mamar	1	0,7	0,0-2,0
Total	150	100,0	

Astfel observăm că majoritatea femeilor aveau trecut în diagnosticul de trimitere o stare non-oncologică, de asemenea sumar stările canceroase sau selecțiile la o tumoră malignă a glandelor mamare a figurat într-un număr relativ mic de cazuri.

Din 150 paciente incluse în cercetare, la 25 femei (16,7%; ÎÎ 95% [10,7-22,6]) diagnosticul de trimitere era trecut drept cancer mamar, iar la 5 femei (3,3%; ÎÎ 95% [0,5-6,2]) diagnosticul de trimitere era trecut drept suspecție la cancer mamar. Observăm că sumar acestea alcătuiesc circa 1/5 din totalitatea cazurilor incluse în cercetare.

Concentrând cercetarea proprie pe stările precanceroase, în cadrul studiului, majoritatea femeilor care au efectuat mamografia aveau diagnosticul de trimitere – fibroadenomatoză (localizată, difuză sau bilaterală). Deci la 107 femei (71,3%; ÎÎ 95% [64,1-78,6]) în diagnosticul de trimitere figura fibroadenomatoză. Doar 9 femei (6,0%; ÎÎ 95% [2,2-9,8]) au fost îndreptate către examenul mamografic cu diagnosticul de fibroadenomatoză chistică, în timp ce 3 cazuri (2,0%; ÎÎ 95% [0,0-2,0]) – fibroadenom mamar și respectiv un caz – lipogranulom mamar.

Grupând datele prezentate, în trei categorii de bază, pe care se axează cercetarea proprie – stările precanceroase ale glandelor mamare, tumorile maligne ale sânului și subsecții cu suspjecție de un cancer mamar, se obțin datele reflectate în diagrama 3.7. Astfel observăm că raportul cazurilor cercetate ocupa o parte semnificativă din totalitatea cazurilor incluse în studiu.

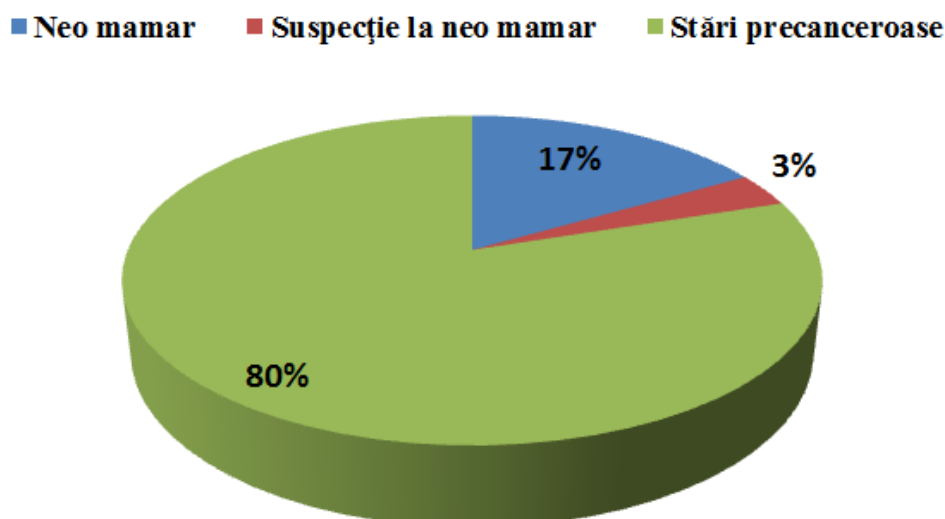


Figura 3.7. Distribuția lotului de studiu după raportul grupat al diagnosticului de trimitere

În urma efectuării mamografiei, au fost identificate tablourile imagistice diverse, ilustrate desfășurat și în segregare absolută, în figură 3.8. Astfel în majoritatea cazurilor s-a determinat o densitate sporită a glandelor mamare – 105 paciente (70,0%; ÎÎ 95% [62,7-77,3]), urmată de microcalcificări depistate imagistic în țesutul glandular – 72 paciente (48,0%; ÎÎ 95% [40,0-56,0]). O valoare practic identică a fost înregistrată în cazul formațiunilor nodulare ale glandelor mamare – 66 femei (44,0%; ÎÎ 95% [36,1-51,9]) și sectorului pseudonodular – 65 femei (43,3%; ÎÎ 95% [35,4-51,3]). În cele mai puține cazuri, (circa 1/5 paciente din totalitatea inclusă în cercetare) la 34 femei (22,7%; ÎÎ 95% [16,0-29,4]) s-a determinat la examenul mamografic o distorsiune arhitecturală a glandelor mamare.

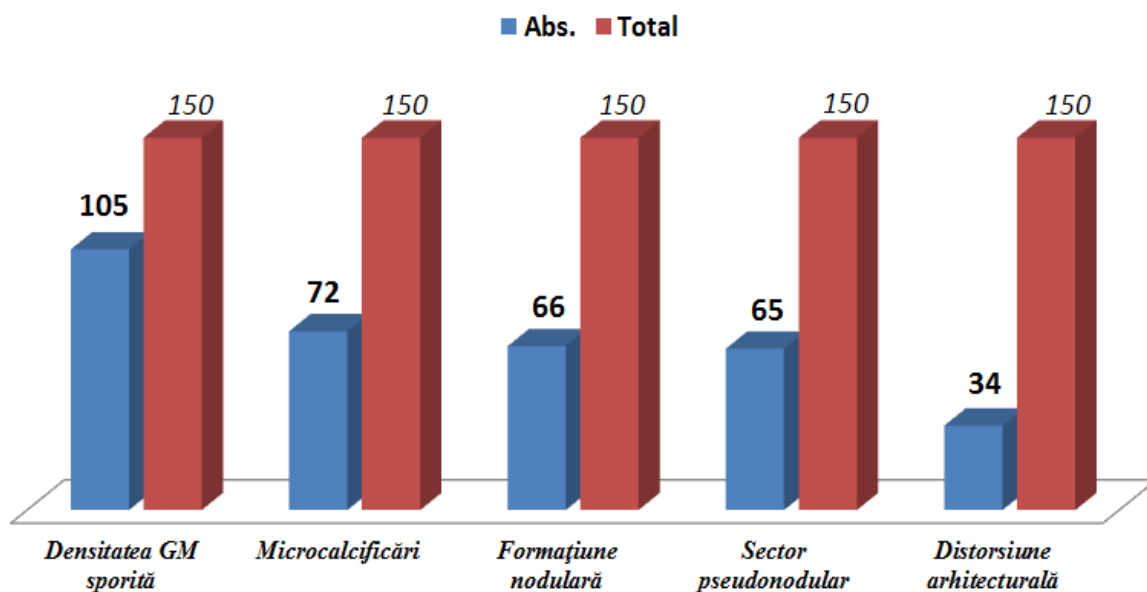


Figura 3.8. Distribuția segregată a pacienților conform tabloului mamografic

Este de menționat faptul că, în datele de mai sus, s-au analizat concluziile axate pe tabloul unic vizualizat la examenul imagistic – mamografie, însă în majoritatea cazurilor acesta a fost combinat din câteva elemente care figurează în descriere (tabelul 3.8.).

Tabelul 3.8. Combinația elementelor vizualizate la MG

Combinația elementelor vizualizate la examenul mamografic	Valori absolute	%	Î 95%
4 elemente	8	5,3	1,7-8,9
3 elemente	60	40,0	32,2-47,8
2 elemente	53	35,3	27,7-43,0
1 element	25	16,7	10,7-22,6
0 elemente	4	2,7	0,1-5,2
Total	150	100,0	

Din tabelul 3.8. se observă că în majoritatea cazurilor s-a determinat în tabloul imagistic câteva din elementele descrise (distorsiune arhitecturală + densitate sporită + sectoare nodulare sau alte combinații dintre cele cinci tablouri imagistice obținute la examenul mamografic indicate anterior).

Astfel 3 elemente au fost identificate la 60 femei (40,0%; Î 95% [32,2-47,8]), urmate de alte 53 paciente la care au fost identificate combinația din 2 elemente (35,3%; Î 95% [27,7-

43,0]), iar un singur element în tabloul imagistic a fost observat la 25 paciente (16,7%; ÎI 95% [10,7-22,6]). În cazul a 8 paciente, s-au determinat 4 din cele 5 tablouri imagistice descrise la examenul mamografic, ceea ce reprezintă 5,3% (ÎI 95% [1,7-8,9]), fiind totodată cel puțin curios faptul că, la 4 femei (2,7%; ÎI 95% [0,1-5,2]) nu s-a determinat careva stare patologică a glandelor mamare la examenul mamografic.

Datele mamografice identificate și evaluarea modificărilor înregistrate au fost efectuate în conformitate cu sistemul ACR al Colegiului American de Radiologie (fig. 3.12).

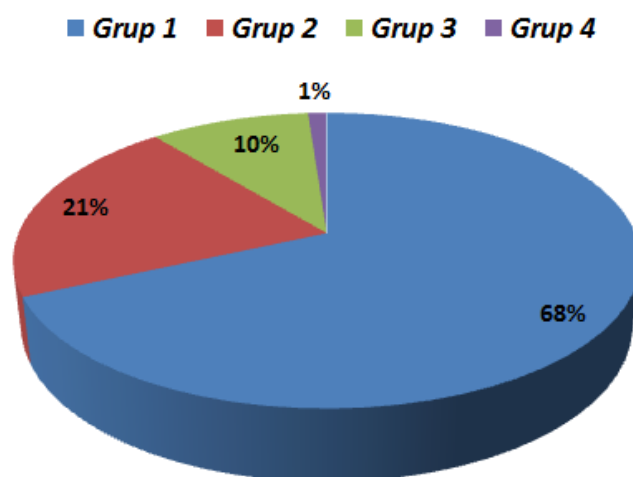


Figura 3.12. Distribuția cazurilor conform grupelor caracteristice ACR.

Ca structură, descrierea mamografiilor a fost procesată în sistem de analiză a datelor, urmate de o analiză precisă a elementelor identificate, fiind segregate în patru grupe mari:

A). Evaluarea formațiunilor/elementelor depistate la examenul mamografic prin prisma dimensiunii, formei, granițelor, densității, prezența calcificărilor, localizarea per cadran și identificarea altor simptome (figura 3.9)

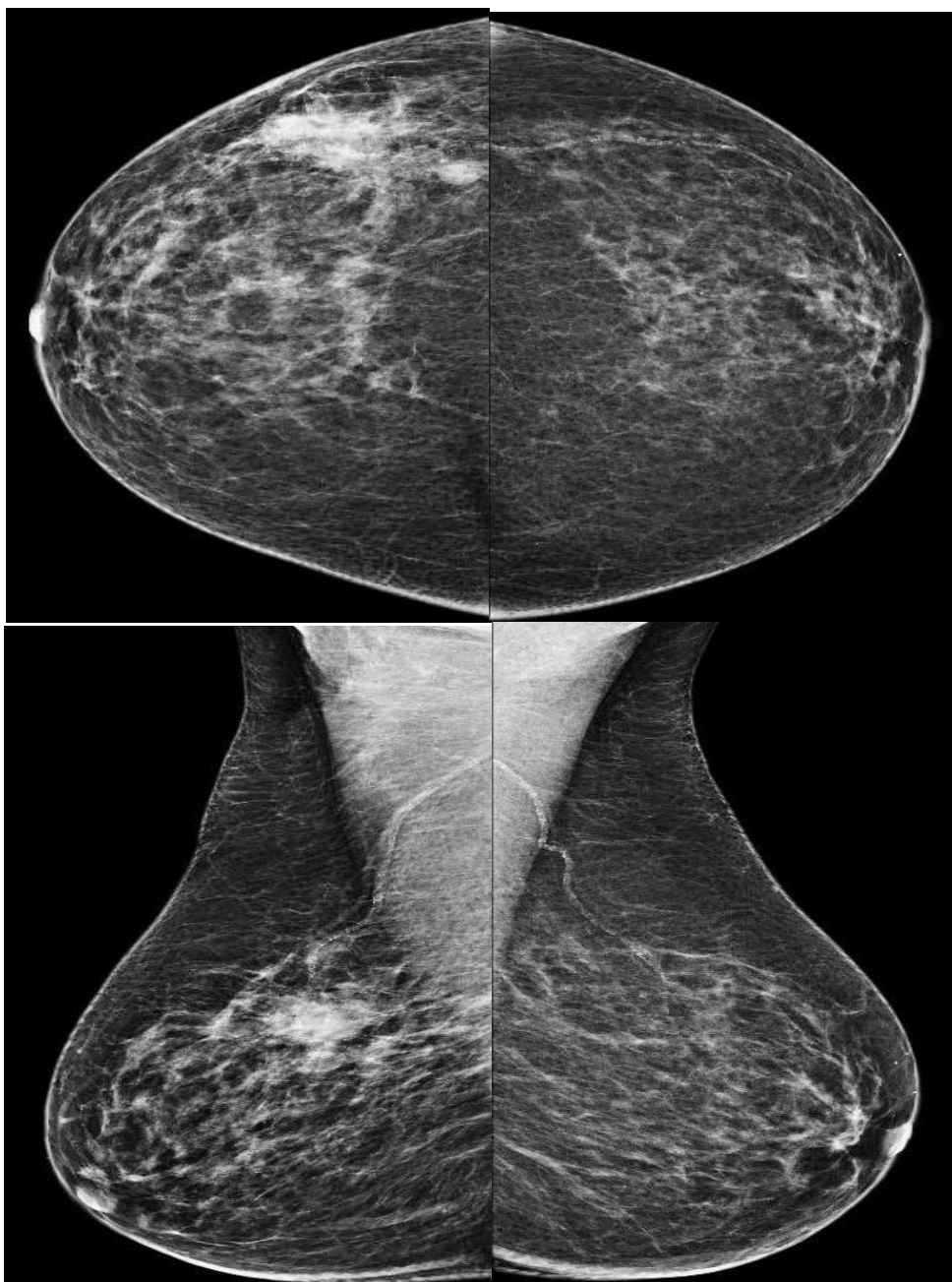


Figura 3.9. Imaginea mamografică a unei formațiuni de glandă mamară (formațiune nodulara asociată cu sector de densitate tisulară mamară sporită).

B). Evaluarea calcificărilor diagnosticate prin prisma formei, localizării, numărului acestora, simptomele care însoțesc calcificările diagnosticate la mamografie și segregarea lor în patologii potențial precanceroase, benigne sau maligne ale glandelor mamare (figura 3.10).

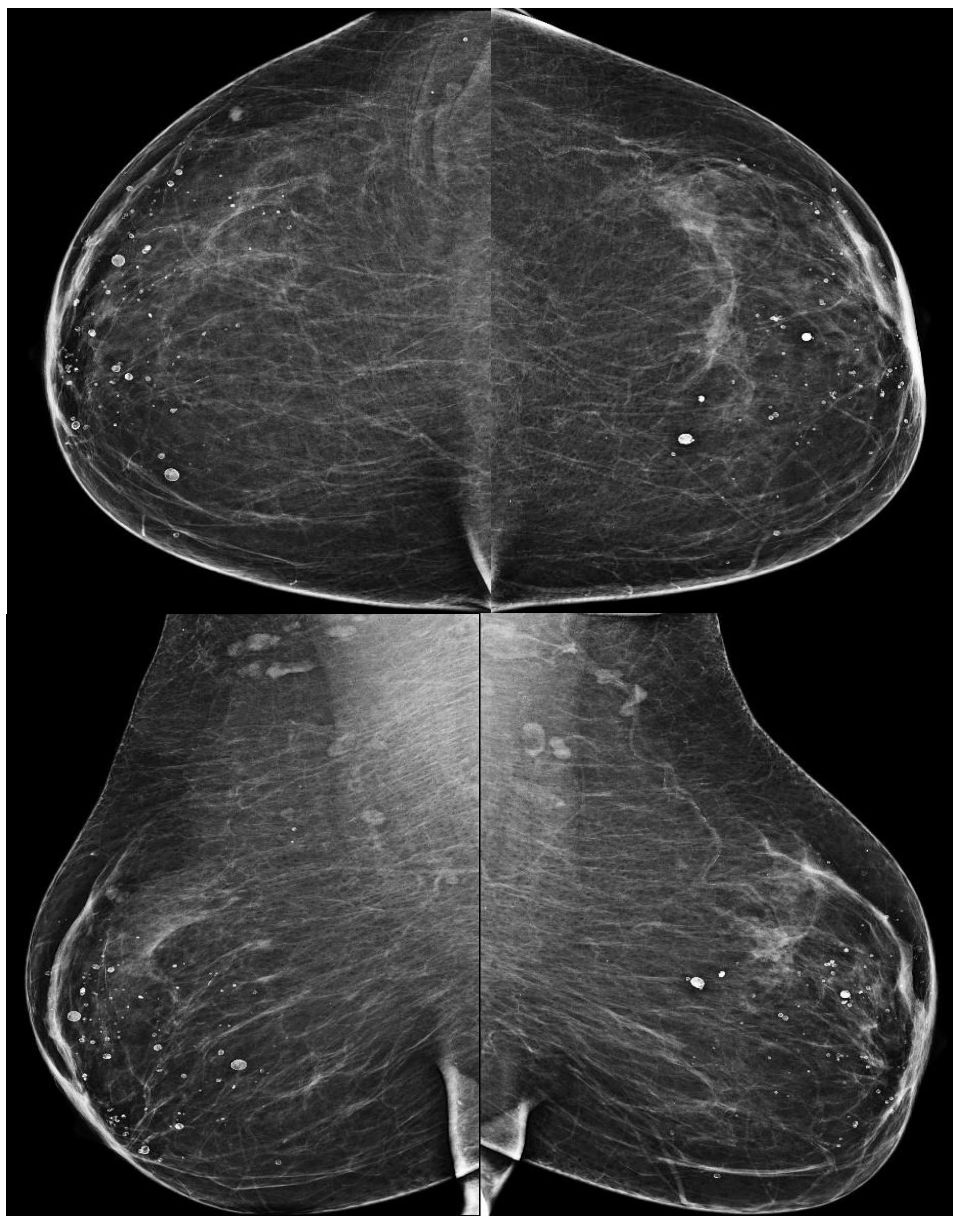


Figura 3.10. Aspect mamografic pentru multiple calcificări și microcalcificări mamare dispersate bilateral în toată aria mamară.

C). Evaluarea modificărilor prin prisma distorsiunilor arhitecturale, localizarea, prezența simptomelor care însoțesc distorsiunea arhitecturală la examenul mamografic și/sau prezența calcificărilor (figura 3.11).

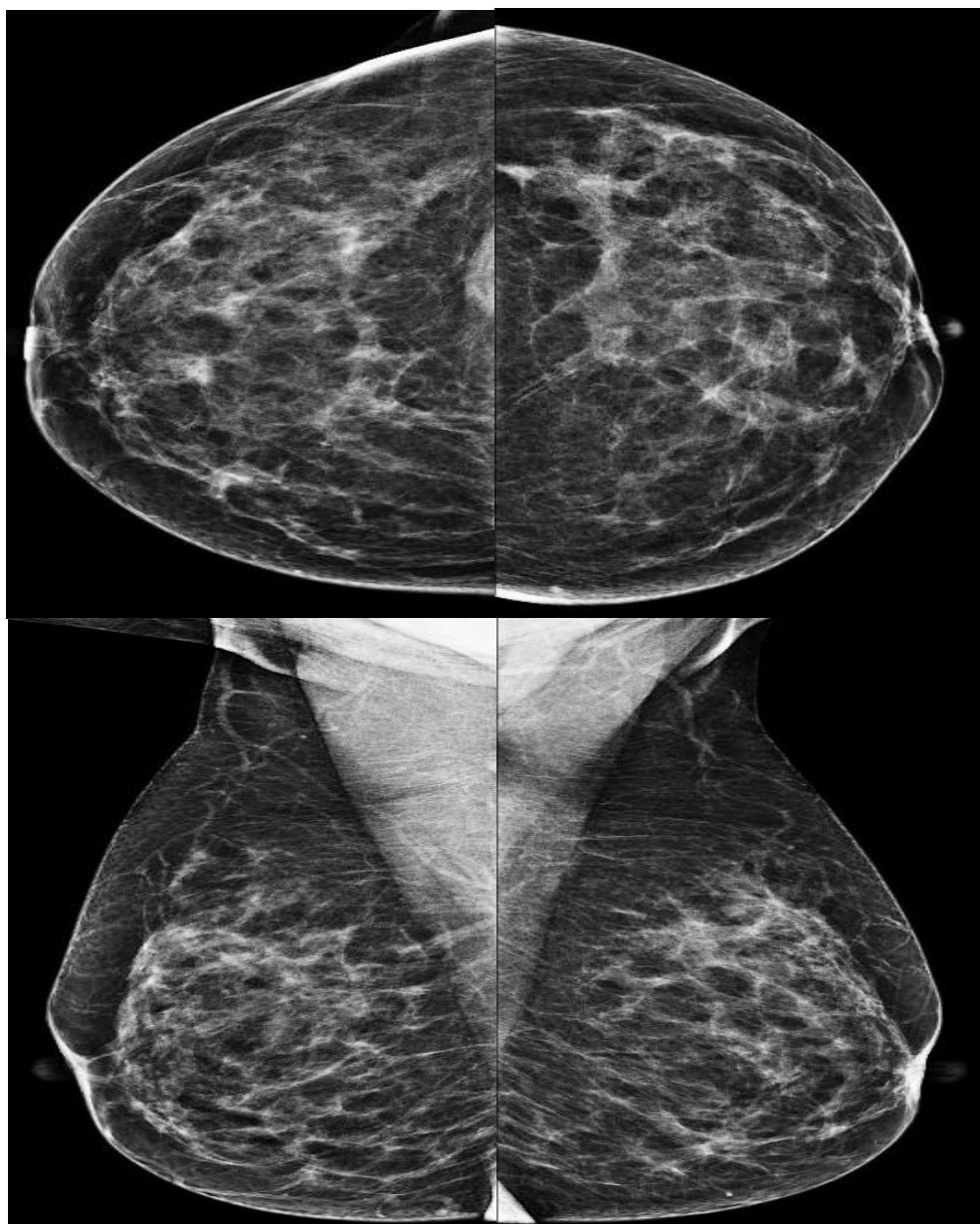


Figura 3.11. Imagine mamografică pentru multiple distorsiuni arhitecturale mamare

D). Evaluarea datelor suplimentare referitoare la evaluarea stărilor patologice precanceroase simptomelor, localizare care nu se includ în careva din grupele descrise anterior.

Conform datelor din tabelul 3.9, se observă că pentru pacientele diagnosticul de trimitere al cărora a fost stabilit drept fibroadenomatoză localizată, în majoritatea cazurilor în concluzia mamografiei a figurat elementul microcalcificări – 45,2% (Î 95% [33,8-56,6]) - 33 paciente, iar în cele mai puține cazuri – 26,5% (Î 95% [11,6-41,3]) - 9 paciente la mamografie s-a depistat distorsiune arhitecturală.

În cazul fibroadenomatozei difuze, ca diagnostic de trimitere, la majoritatea pacientelor incluse în cercetare care au efectuat mamografia, la capitolul concluzie a figurat distorsiunea arhitecturală - 23,5% (Î 95% [9,3-37,8]) - 8 paciente, respectiv în cele mai puține cazuri – 13,6% (Î 95% [5,4-21,9]) - 9 paciente s-a depistat la examenul mamografic o formațiune nodulară.

Pentru pacientele care au fost îndreptate la examenul mamografic cu diagnosticul de trimitere - fibroadenomatoză bilaterală, în 38,2% (Î 95% [21,9-54,6]) - 13 cazuri la mamografie s-a determinat distorsiune arhitecturală (în majoritatea cazurilor când s-a atestat această concluzie la pacientele incluse în cercetare). Doar la 6,8% (Î 95% [1,1-12,6]) - 5 cazuri s-a dovedit la mamografie microcalcificări, ceea ce a reprezentat minima posibilă în rândurile pacientelor cu microcalcificări depistate la examenul mamografic al glandelor mamare.

Dacă este să prezentăm analiza pacientelor care au avut trecut în biletul de trimitere diagnosticul de neoformațiune a glandei mamare, atunci în majoritatea simplă a cazurilor incluse în cercetare – 19,4% (Î 95% [9,9-28,9]) - 13 paciente s-a determinat la mamografie - formațiune nodulară, iar în cele mai puține cazuri – 5,9% (Î 95% [0,0-13,8]) - 2 paciente s-a determinat la mamografie – distorsiune arhitecturală. Cu suspecție la o neoformațiune mamară, a fost îndreptate la examenul mamografic, în majoritatea cazurilor – 4,6% (Î 95% [0,0-9,7]) - 3 paciente s-a determinat un sector pseudonodular, iar în cele mai puține cazuri – 2,9% (Î 95% [0,0-8,4]) - 1 pacientă distorsiune arhitecturală.

Diagnosticul de fibroadenomatosa chistică, care a figurat în cele mai multe bilete de trimitere – 8,6% (ÎI 95% [3,2-13,9]) - 9 paciente, la examenul mamografic s-a determinat densitatea sporită a glandelor mamare, iar în cele mai puține cazuri – 1,5% (ÎI 95% [0,0-4,5]) - 1 caz, o formațiune nodulară.

Tabelul 3.9. Distribuția pacienților conform diagnosticului de trimitere și concluziei MG

Concluzia MG	Diagnosticul de trimitere																
	Fibroadenom atoză localizată		Fibroadenom atoză difuză		Fibroadenom atoză bilateral		Neoplasm mamar		Fibroadenom atoză chistică		Suspecție Neo mamar		Fibroadenom mamar		Lipogranulom mamar		TOT AL
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs.
Formațiune nodulară	27	40,9%	9	13,6%	10	15,2%	13	19,7%	1	1,5%	2	3,0%	3	4,5%	1	1,5%	66
Densitatea GM sporită	38	36,2%	21	20,0%	19	18,1%	13	12,4%	9	8,6%	3	2,9%	2	1,9%	0	0,0%	105
Distorsiune arhitecturală	9	26,5%	8	23,5%	13	38,2%	2	5,9%	1	2,9%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	34
Microcalcificări	33	45,2%	12	16,4%	5	6,8%	14	19,2%	5	6,8%	3	4,1%	0	0,0%	1	1,4%	73
Sector pseudonodular	26	40,0%	9	13,8%	10	15,4%	12	18,5%	5	7,7%	3	4,6%	0	0,0%	0	0,0%	65

Din totalul pacienților care au fost îndreptate la mamografie cu diagnosticul de trimitere fibroadenom mamar, la 3 pacienți (4,5%; ÎI 95% [0,0-9,4]) s-a determinat formațiune nodulară, iar la 2 pacienți (1,9%; ÎI 95% [0,0-4,5]) – densitatea sporită a glandelor mamare. Lipogranulomul mamar, ca diagnostic de trimitere, la mamografie într-un caz concluzia a fost de formațiune nodulară, iar în alt caz a fost de microcalcificări.

Astfel se observă că în linii mari, concluziile mamografiei sunt dispersate, pe un areal de concluzii raportate la diagnosticul de trimitere care este inclus în intervalul maxim de 1,4% - 45,2% ceea ce denotă un spectru larg de patologii precanceroase, care figurează în diagnosticul de trimitere și respectiv pentru acestea - concluzia mamografică eliberată de medicul specialist.

3.4 Rezultatele examenului imagistic – ecografia glandelor mamare.

Deși, la ora actuală mamografia reprezintă un examen imagistic care figurează în literatură de specialitate drept “standard-ul de aur” în cazul afecțiunilor glandei mamare, pentru cazurile incluse în cercetare, când accentul este stabilit pe stările precanceroase, mamografia este

completată, în special pentru cazurile de diagnostic diferențial, de ultrasonografia glandelor mamare.

Astfel ultrasonografia, în majoritatea cazurilor de diagnostic diferențial a stărilor precanceroase, cum ar fi chisturi polimorfe, fibroadenoame cu structură neomogenă ale glandelor mamare, fibro-lipoamelor mamare cu structură mixtă, ductectazii etc., mai informativă este o concluzie ultrasonografică.

Este de menționat faptul că, deși mamografia are o importanță indispensabilă, în cazul examenului ultrasonografic de precizare și diferențiere a diagnosticului final, pentru cazurile BI-RADS 4/5 rezultatele fals pozitive pot atinge circa 1/3 paciente examinate (31,3%; ÎÎ 95% [23,9-38,8]) cazuri, pe când pentru BI-RADS 2/3 rezultatele fals negative au o valoare maximă de 0,6%-1,0%.

În cadrul cercetării proprii, au fost contrapuse rezultatele examenului ultrasonografic al glandelor mamare și mamografia. La modul practic fibroadenomatosa difuză, în cadrul examenului ultrasonografic al glandelor mamare, s-a determinat la 37 paciente (24,7%; ÎÎ 95% [17,8-31,6]) pe când la mamografie la 31 paciente (20,7%; (ÎÎ 95% [14,2-27,1]). Pentru pacientele cu fibroadenomatoză forma localizată, ultrasonografia a oferit o concluzie pozitivă în 55 cazuri (36,7%; (ÎÎ 95% [29,0-44,4]) pe când la mamografie la 51 cazuri (34,0%; (ÎÎ 95% [26,4-41,6]). Fibroadenomatosa chistică, la examenul ultrasonografic, s-a apreciat drept formațiune lichidiană la 51 paciente (34,0%; (ÎÎ 95% [26,4-41,6]), versus 9 paciente (6,0%; (ÎÎ 95% [2,2-9,8]) la examenul mamografic.

Din totalul lotului de 150 paciente, la ultrasonografie s-a determinat diverse formațiuni în cazurile examinate. Astfel în circa 90,7% (ÎÎ 95% [86,0-95,3]) cazuri aceasta a fost hipoecogenă, fiind urmată de formațiune solidă – 60,7% (ÎÎ 95% [52,8-68,5]) și transsonică – 42% (ÎÎ 95% [34,1-49,9]) cazuri. La polul opus se afla cu minim valoare formațiunea izoecogenă circa 1,3% (ÎÎ 95% [0,0-3,2]) și hiperecogenă circa 5,3% (ÎÎ 95% [1,7-8,9]) (figura 3.13, figura 3.14).

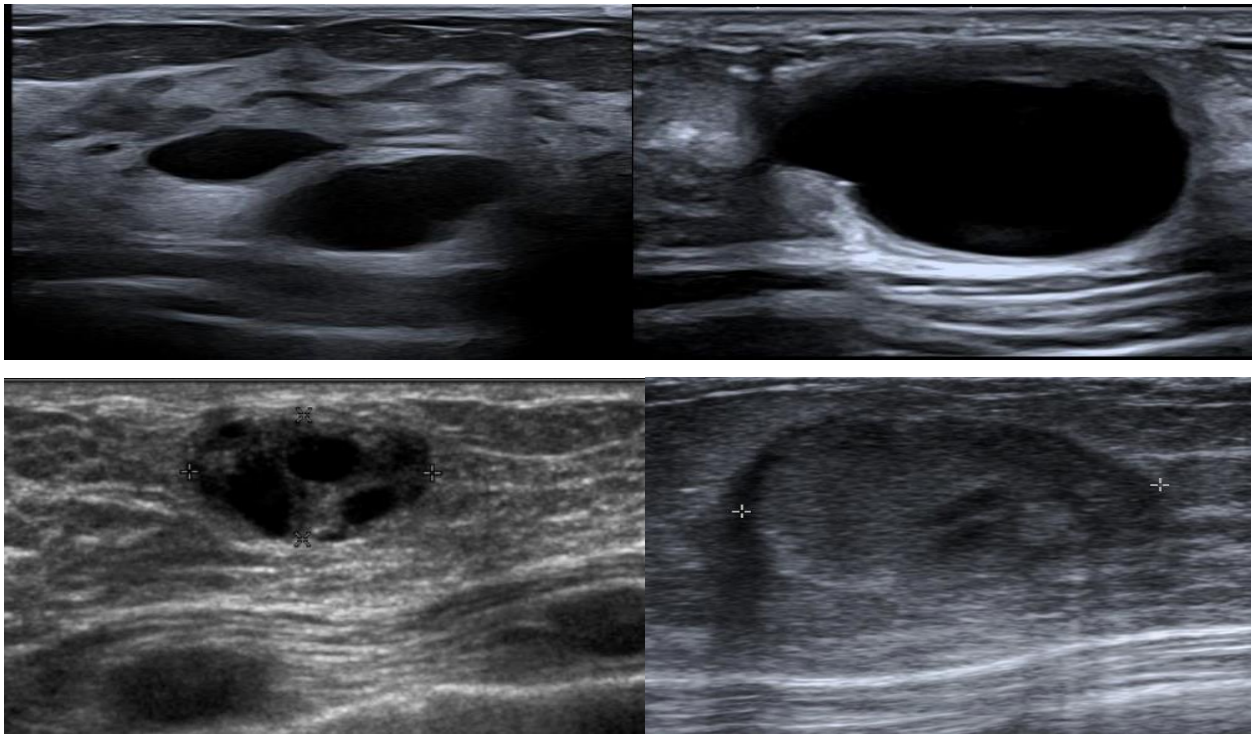


Figura 3.13. Formațiuni polimorfe de glandă mamară (formațiuni lichidiene, solide și polimorfe).

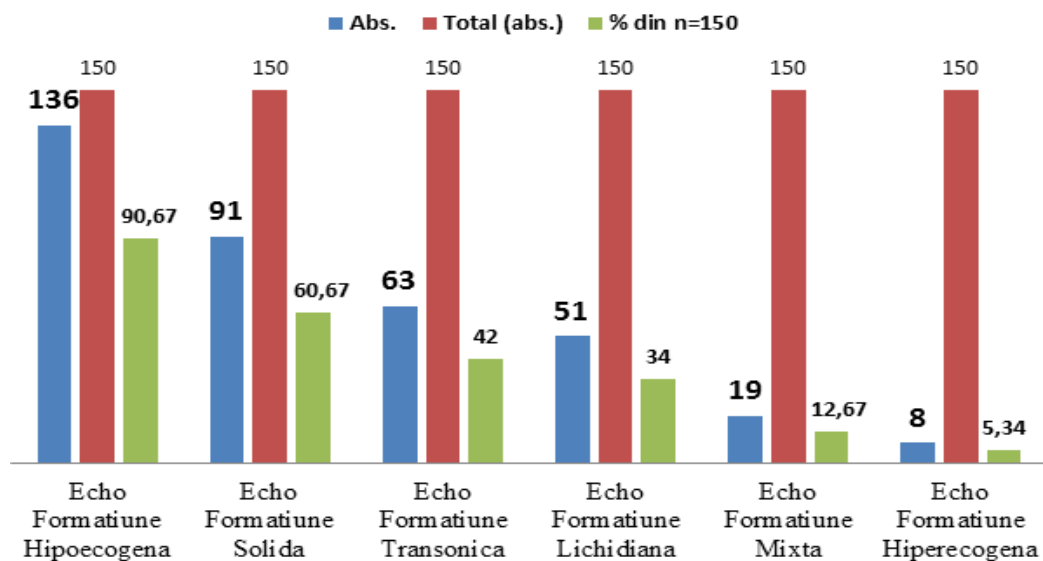


Figura 3.14. Distribuția cazurilor conform concluziei examenului ecografic

Astfel în cazul dimensiunilor mici sau stărilor precanceroase cu simptomatologie vagă sau atipică, examenul clinic nu oferă un randament acceptabil anume în cazurile diagnosticului precoce a stărilor precanceroase, care în conformitate cu politicile actuale în domeniul sănătății la nivel mondial cât și național este prioritar, anume diagnosticul stărilor precanceroase în stadiile precoce, decât diagnosticul eficient, de un randament înalt, dar în stări avansate, când tratamentul și rezultatele la distanță ale acestora au o reușită rezervată. Analizând datele obținute

la examenul ultrasonografic prin prisma formațiunii depistate (caracterului acesteia) hipo/hiperecogenă, solidă/lichidiană, transsonică sau mixtă, datele sunt grupate în tabelul 3.10. Datele obținute la examenul ultrasonografic au fost de asemenea expuse ca și în cazul mamografiei, prin prisma diagnosticului de trimitere care a figurat în cazul pacientelor incluse în cercetare (tabelul 3.11).

Tabelul 3.10. Distribuția conform tipului formațiunii depistate la ecografie

Tipul formațiunii ecografic	Abs.	%	ÎI 95%
hipoecogenă	136	90,7	86,0-95,3
solidă	91	60,7	52,8-68,5
transsonică	63	42,0	34,1-49,9
lichidiană	51	34,0	26,4-41,6
mixtă	19	12,7	7,3-18,0
hiperecogenă	8	5,3	1,7-8,9
izoecogenă	2	1,3	0,0-3,2

Tabelul 3.11. Distribuția pacientelor conform diagnosticului de trimitere și concluziei USG

	Diagnosticul de trimitere																TOT AL Abs.
	Fibroadenom atoză localizată		Fibroadenom atoză difuză		Fibroadenom atoză bilateral		Neoplasm mamar		Fibroadenom atoză chistică		Suspecție Neo mamar		Fibroadenom mamar		Lipogranu lom mamar		
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Ecoformațiune izoecogenă	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0 %	1	50,0 %	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2
Ecoformațiune transsonică	20	31,7 %	12	19,0 %	7	11,1 %	12	19,0 %	8	12,7 %	1	1,6%	3	4,8%	0	0,0%	63
Ecoformațiune hiperecogenă	1	12,5 %	0	0,0%	3	37,5 %	1	12,5 %	0	0,0%	2	25,0 %	0	0,0%	0,0%	12,5 %	8
Ecoformațiune hipoecogenă	49	36,0 %	29	21,3 %	23	16,9 %	20	14,7 %	9	6,6%	3	2,2%	3	2,2%	0	0,0%	136
Ecoformațiune lichidiană	13	25,5 %	11	21,6 %	6	11,8 %	12	23,5 %	6	11,8 %	0	0,0%	3	5,9%	0	0,0%	51
Ecoformațiune mixtă	9	47,4 %	1	5,3%	3	15,8 %	3	15,8 %	2	10,5 %	1	5,3%	0	0,0%	0	0,0%	19
Ecoformațiune solidă	37	40,7 %	9	9,9%	23	25,3 %	14	15,4 %	0	0,0%	4	4,4%	1	3,3%	1	1,1%	91

La modul general, conform datelor din tabelul 3.11. în majoritatea absolută a cazurilor s-a determinat la examenul ultrasonografic al glandei mamare o formațiune hipoecogenă – 136 concluzii, urmate de 91 concluzii în care a figurat o formațiune solidă, iar în 63 cazuri concluzia

examenului ultrasonografic a fost definite drept formațiune transsonică. De asemenea în 51 concluzii ecoformațiunea determinată a fost lichidiană, în 19 rezultate ultrasonografice – ecoformațiune mixtă, iar în 8 concluzii – formațiune hiperecogenă. Doar în 2 rezultate a figurat concluzia de ecoformațiune izoecogenă.

La modul particular, se observă din tabelul 3.11. că pentru pacientele diagnosticul de trimitere al cărora a fost stabilit drept fibroadenomatoză localizată, în majoritatea cazurilor în rezultatul ultrasonografic a figurat concluzia de formațiune mixtă în 47,4% (ÎÎ 95% [24,9-69,8]), iar în cele mai puține cazuri 12,5% (ÎÎ 95% [0,0-35,4]) la ultrasonografie s-a depistat o formațiune hiperecogenă.

În cazul fibroadenomatozei difuze, că diagnostic de trimitere, la majoritatea pacientelor incluse în cercetare care au efectuat ultrasonografia, la capitolul concluzie, a figurat o formațiune lichidiană 21,6% (ÎÎ 95% [10,3-32,9]), respectiv în cele mai puține cazuri 5,3% (ÎÎ 95% [0,0-15,3]) s-a depistat la examenul ultrasonografic o formațiune mixtă. Diagnosticul de fibroadenomatoză chistică, care a figurat în cele mai multe bilete de trimitere – 12,7% (ÎÎ 95% [4,5-20,9]) la examenul ultrasonografic al glandelor mamare s-a determinat ecoformațiune transsonică, iar în cele mai puține cazuri – 6,6% (ÎÎ 95% [2,4-10,8]) ecoformațiune hipoecogenă.

Din totalul pacientelor care au fost îndreptate la examenul ultrasonografic al glandelor mamare cu diagnosticul de trimitere fibroadenom mamar, la 3 paciente (5,9%; ÎÎ 95% [0,0-12,3]) s-a determinat ecoformațiune lichidiană. Suspecția la neoformațiune mamară, a figurat în biletul de trimitere la 5 paciente din cadrul cercetării, iar în majoritatea cazurilor la examenul ultrasonografic al glandelor mamare s-a determinat ecoformațiune hiperecogenă – 25,0% (ÎÎ 95% [0,0-55,0]) cazuri, iar în 1,6% (ÎÎ 95% [0,0-4,7]) cazuri – ecoformațiune transsonică. Diagnosticul de trimitere – cancer mamar, a fost înregistrat la 23 (25,3%; (ÎÎ 95% [16,3-34,2]) paciente incluse în studiu, iar ecoformațiune izoecogenă se determinat în 1 din 2 cazuri; în 37,5% (ÎÎ 95% [4,0-71,0]) cazuri – ecoformațiune hiperecogenă, iar în 25,3% (ÎÎ 95% [16,3-34,2]) - ecoformațiune solidă.

Practic, ca și în cazul examenului mamografic, ultrasonografia glandelor mamare denotă concluzii dispersate, pe un areal variabil pe intervalul 1,1% - 50,0% ceea ce denotă un spectru larg de patologii precanceroase, care figurează în diagnosticul de trimitere și respectiv pentru acestea - concluzia ultrasonografică eliberată de medicul specialist. Totodată, în urma examenului Ecografic s-au determinat următoarele structuri pentru primele trei poziții – neomogena 83,3% (ÎÎ 95% [77,4-89,3]) (n=125/150 cazuri), atenuare posterioară a ecoului 66,7% (ÎÎ 95% [59,1-74,2]) (n=100/150 cazuri), contur incert 57,3% (ÎÎ 95% [49,4-65,2]) (n=86/150 cazuri). Pozițiile cu valori minime sunt depistate în cazurile unei structuri omogene

16,7% (Î 95% [10,7-22,6]) (n=25/150 cazuri) și conul de umbra 14,0% (Î 95% [8,4-19,6]) (n=21/150 cazuri). Rezultatele desfășurate ale structurii ecografice sunt redate în tabelul 3.12, 3.13.

Tabelul 3.12. Distribuția cazurilor conform structurii la examenul ecografic

Concluzia (ecostructurii)	Abs.	%	Î 95%
structură neomogenă	125	83,3	77,4-89,3
atenuare posterioară a ecoului	100	66,7	59,1-74,2
contur incert	86	57,3	49,4-65,2
contur net	63	42,0	34,1-49,9
accentuare posterioară a ecoului	54	36,0	28,3-43,7
structură omogenă	25	16,7	10,7-22,6
con de umbră	21	14,0	8,4-19,6

Tabelul 3.13. Distribuția pacienților conform structurii ecoformațiunii și diagnosticului de trimitere

	Diagnosticul de trimitere																		
	Fibroaden omatoză localizată		Fibroaden omatoză difuză		Fibroaden omatoză bilateral		Neoplasm mamar		Fibroaden omatoză chistică		Suspecție Neo mamar		Fibroaden om mamar		Lipogranul om mamar		TOTAL		
	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Ab s	%	Abs.
Accentuare posterioară a ecoului	14	25,9	11	20,4	7	13	10	18,5	8	14,8	1	1,9	3	5,6	0	0,0	0	0,0	54
Atenuare posterioară a ecoului	42	42	13	13	22	22	15	15	2	2,0	3	3,0	3	3,0	0	0,0	0	0,0	100
Contur incert	37	43	18	20,9	17	19,8	11	12,8	1	1,2	2	2,3	0	0,0	0,0	0,0	0,0	86	
Contur net	18	28,6	10	15,9	8	12,7	12	19	8	12,7	3	4,8	3	4,8	1	1,6	1	1,6	63
Con de umbră	9	42,9	3	14,3	4	19	3	14,3	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Ecostructură neomogenă	47	37,6	26	20,8	20	16	20	16	9	7,2	3	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	125
Ecostructură omogenă	4	16	5	20	5	20	5	20	0	0,0	2	8,0	3	12,0	1	4,0	1	4,0	25

3.5. Concluzii la capitolul 3.

1. Eficacitatea diagnosticului, metodelor radio-imagistice (mamografia, ultrasonografia etc.) a stărilor precanceroase este în corelație directă cu structura glandei mamare (ACR) și caracteristica manifestărilor clinice iar aceasta poate fi optimizată doar prin abordarea examenului complex.
2. Concluziile mamografiei sunt dispersate, pe un areal de concluzii raportate la diagnosticul de trimitere care este inclus în intervalul de 1,4% - 45,2% ceea ce denotă un spectru larg de patologii precanceroase care figurează la nivelul asistenței medicale primare și trebuie constatate și confirmate de către specialistul radio-imagist.
3. Concluziile și rezultatele examenului ultrasonografic al glandelor mamare denotă concluzii dispersate, pe un areal variabil inclus în intervalul 1,1% - 50,0% ceea ce denotă un spectru larg de patologii precanceroase, care figurează în diagnosticul de trimitere și respectiv este necesar de a fi stabilite cu exactitate de către medicul specialist radio-imagist.
4. În urma examenului ecografic s-au determinat structural caracteristica pentru primele trei poziții - neomogen 83,3% (n=125/150 cazuri), atenuare posterioară a ecoului 66,7% (n=100/150 cazuri), contur incert 57,3% (n=86/150 cazuri). Pozițiile cu valori minime sunt depistate în cazurile unei structuri omogene 16,7% (n=25/150 cazuri) și conul de umbră 14,0% (n=21/150 cazuri).
5. La mamografie s-a determinat combinația din elementele descrise (distorsiune arhitecturală + densitate sporită + sectoare nodulare etc.), astfel 3 elemente au fost identificate la 60 femei (40,0%), urmate de alte 53 paciente la care a fost identificată combinația din 2 elemente (35,3%), iar un singur tablou imagistic a fost observat la 25 paciente (16,7%), pentru 8 paciente, s-au determinat 4 din cele 5 tablouri imagistice la mamografie, (5,3%), fiind totodată cel puțin curios faptul că la 4 femei (2,7%) nu s-a determinat careva stare patologică a glandelor mamare la mamografie.

4. DIAGNOSTICUL RADIOIMAGISTIC COMPLEX CU SEGREGAREA CONFORM PRINCIPALILOR INDICATORI AI METODELOR DE DIAGNOSTIC

4.1. Rezultatele diagnosticului radio-imagistic complex

Abordarea modernă a diagnosticului radio-imagistic în cazul stărilor precanceroase de glandă mamară și nu doar (cancerul, tumorile border-line etc.) se rezumă la eliberarea unei concluzii complexe care să ofere pe de o parte siguranță pacientei cu privire la stabilirea unui diagnostic corect și complet, dar pe de altă parte medicilor specialiști (chirurghi, mamologi, oncologi, endocrinologi etc.) în aplicarea tacticilor de tratament și/sau de monitorizare.

Drept urmare, pentru obținerea unor rezultate maxim exacte, diagnosticul printr-o sigură metodă radio-imagistică nu este suficient și eficient, ceea ce determină necesitatea unei examinări complexe a pacienților, această “complexitate” fiind bazată pe combinația capacităților de diagnostic ale metodelor “tradiționale” considerate “standardul de aur” (mamografia și ultrasonografia) și metodelor tehnologiilor moderne (MicroPure, Elastografia), precum și pe metode complementare, dar absolut necesare (IRM).

În cadrul cercetării proprii, complementar examenului ultrasonografic, pacienților incluse în studiu, li s-a efectuat ELASTOGRAFIA. Această metodă este performantă și instrumental este parte componentă a tehnicii moderne de efectuare a ultrasonografiei. Astfel, elastografia permite evidențierea unor laturi și aspecte fizice ale structurii supuse examinării (țesut, organ etc.) prin prisma elasticității țesutului examinat raportat la elasticitatea țesutului organului sau țesuturilor adiacente.

Aplicată pacienților examinate, această metodă a permis obținerea unor caracteristici ai parametrilor fizici a formațiunilor diagnosticate în cadrul țesutului glandelor mamare, astfel crește specificitatea examenului ultrasonografic, scade numărul de potențiale biopsii neargumentate etc.

Din totalul pacienților examinate, în urma elastografiei, la 38 paciente (25,3%; Î 95% [18,4-32,3]) s-a determinat o formațiune rigidă, iar în 112 cazuri (74,7%; (Î 95% [67,7-81,6])) formațiunea diagnosticată a fost elastică (figura 4.1.).

■ Formațiune rigidă ■ Formațiune elastică

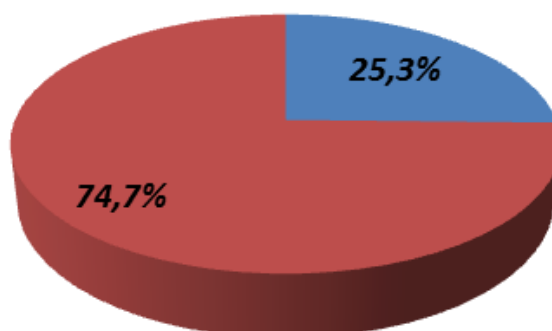


Figura 4.1. Distribuția cazurilor conform proprietăților fizice diagnosticate la elastografie.

Se observă că în majoritatea absolută a cazurilor, la pacientele incluse în cercetare s-a apreciat o formațiune elastică (din punct de vedere a proprietăților fizice a țesutului examinat raportat la țesutul adiacent) și doar la fiecare a 4-a femeie formațiunea determinată a fost una rigidă.

Totodată, elastografia a permis includerea rezultatelor în unul din cele cinci scoruri aplicate în practică radio-imagistică la nivel internațional [108] (tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1. Segregarea leziunilor conform scorului UENO

SCOR	CARACTERISTICA
I	Elasticitatea leziunii = elasticitatea țesutului mamar adiacent
II	Leziunile determinate au sectoare alternativ elastic/dure
III	Leziuni cu sectoare dure în centru și elastice la periferie
IV	Leziuni cu sectoare în întregime dure, însă țesutul adiacent elastic
V	Leziuni totalmente dure, inclusiv țesutul adiacent

Conform scorului prezentat, pacientele din lotul de cercetare au fost segregate, datele desfășurate fiind prezentate în figura 4.2.

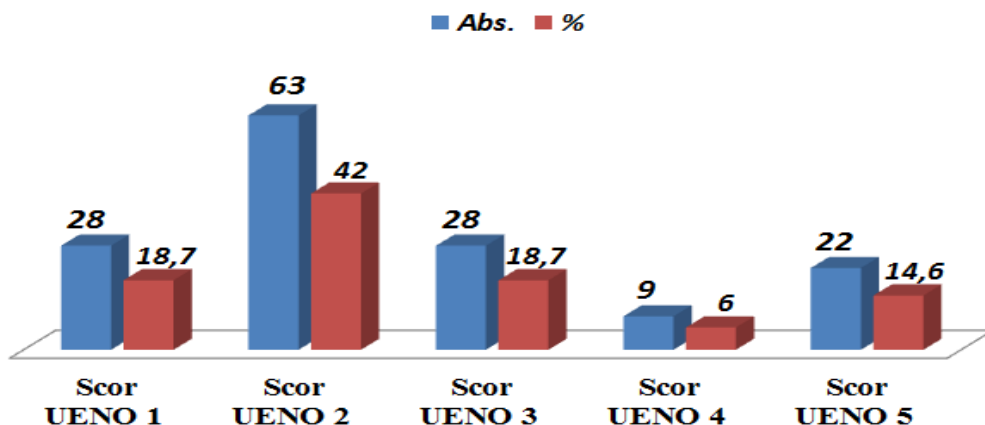


Figura 4.2 Distribuția cazurilor conform scorului UENO atribuit pacienților incluse în studiu la examenul ecografic cu elastografie (abs., %)

Astfel, observăm că în majoritatea cazurilor – 63 paciente (42,0%; ÎÎ 95% [34,1-49,9]) la elastografie scorul înregistrat a fost UENO 2, un număr egal de cazuri (câte 28 paciente) a fost atribuit în urma efectuării elastografiei scorul UENO 1 și respectiv UENO 3 (câte 18,7%; ÎÎ 95% [12,4-24,9]). La 14,7% (ÎÎ 95% [9,0-20,3]) cazuri, 22 paciente, scorul UENO înregistrat a fost maximal posibil = 5. În 9 cazuri (6,0%; ÎÎ 95% [2,2-9,8]) scorul dat la examenul prin elastografie a fost UENO 4 (figura 4.3).

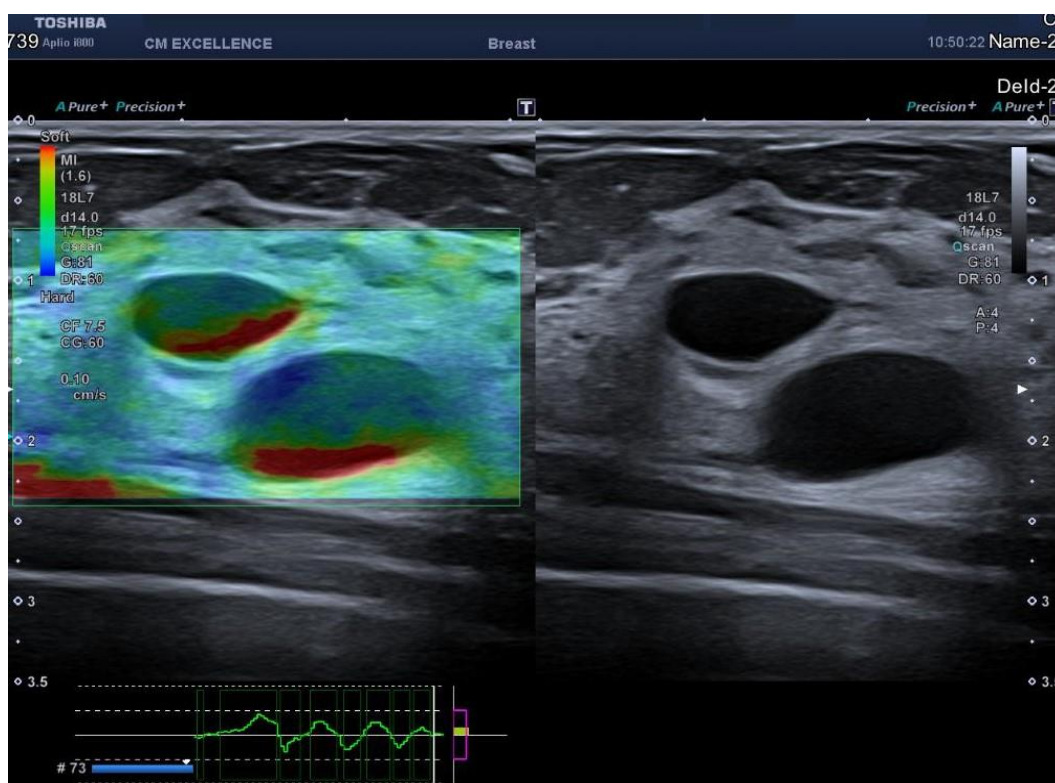


Figura 4.3. Imaginea unei examinări prin elastografie (formațiune cu structură polimorfă).

Pentru fiecare metodă inclusă în cercetare, inclusiv elastografia, a fost efectuată analiza ROC (prin curba ROC – Receiver Operating Characteristics) care este o curbă bidimensională în care pe axa Y avem sensibilitatea și pe axă X avem specificitatea.

Această curbă permite aprecierea prin măsurare, eficiența unei metode de diagnostic aplicate, iar la modul grafic cu cât aria de sub curba ROC este mai mare (nivelul maxim admisibil fiind = 1) cu atât metodă este mai optimă în plan aplicativ.

O altă componentă a diagnosticului radio-imagistic complex aplicat în cadrul cercetării tuturor pacientelor incluse în studiu a fost MicroPure, tehnologie radio-imagistică inovativă, care a fost dezvoltată relativ recent. Această metodă optimizează tabloul imagistic și îmbunătățește vizualizarea, implicit detecția microcalcificărilor, avantajele principale fiind lipsa expunerii la radiații suplimentare, costuri reduse, timp util, vizualizarea mai exactă și în timp real al tabloului la examinarea imagistică a glandei mamare.

În cadrul lotului inclus în studiu, la examinarea prin tehnica MicroPure, la 48 paciente (32,0%; ÎI 95% [24,5-39,5]) a fost depistate microcalcificări, respectiv la 102 femei (68,0%; (ÎI 95% [60,5-75,5])) acestea nu au fost vizualizate prin examenul MicroPure (figura 4.4.).

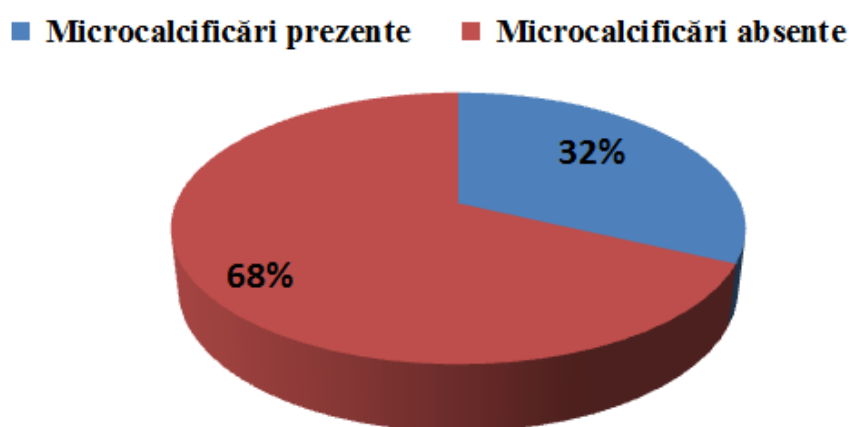


Figura 4.4. Determinarea cazurilor cu microcalcificări prin tehnica MicroPure

Faptul că, în cercetare s-a accentuat necesitatea diagnosticului radio-imagistic complex al stărilor precanceroase ale glandelor mamare, drept argumentare suplimentară servesc datele prezentate mai jos, din care se observă gradul sporit de sensibilitate a metodelor suplimentare de diagnostic imagistic.

Astfel, din totalitatea femeilor incluse în cercetare, la etapele de diagnostic până la aplicarea tehnicii MicroPure, cazurile în care s-a determinat microcalcificări a fost mai mic și respectiv cazurile fals negative au avut o pondere considerabilă. Analiza acestora este redată mai jos prin tabelele de contingent 4.2.

Tabelul 4.2. Tabel de contingent 2x2 al tehnicii MicroPure aplicate în diagnosticul microcalcificărilor comparativ cu tehnicile adiționale fără MicroPure

	Microcalcificări prezente	Microcalcificări absente
MicroPure efectuată	48	102
MicroPure neefectuată	35	115

Analizând datele prezentate în tabelul 4.2. prin prisma indicatorilor principali a metodei MicroPure, obținem următoarele rezultate – diagnostic de absență a microcalcificărilor, dar fals negative au fost stabilite la 11 paciente, ceea ce reprezintă 7,3% (ÎI 95% [3,2-11,5]) din lotul total, raportate însă la pacientele care într-adevăr au fost diagnosticate cu microcalcificări, atunci cotă parte al acestora reprezintă 11/48 ceea ce procentual are valoarea de 22,9% (ÎI 95% [11,0-34,8]) care la modul practic este fiecare a patra pacientă.

Comparând pacientele la care s-a depistat prin examenul MicroPure patologie mamară sub formă de microcalcificări cu pacientele care până la această metodă au fost considerate fără patologia respectivă, atunci indicatorul ratei fals negative reprezintă 0,422 (II 95% min 0,31 - II 95% max 0,525). Reprezentând grafic, datele cu privire la microcalcificările diagnosticate prin examenul MicroPure, la pacientele incluse în studiu, observăm raporturile relaționale ilustrate în diagrama 4.5 (figura 4.6).

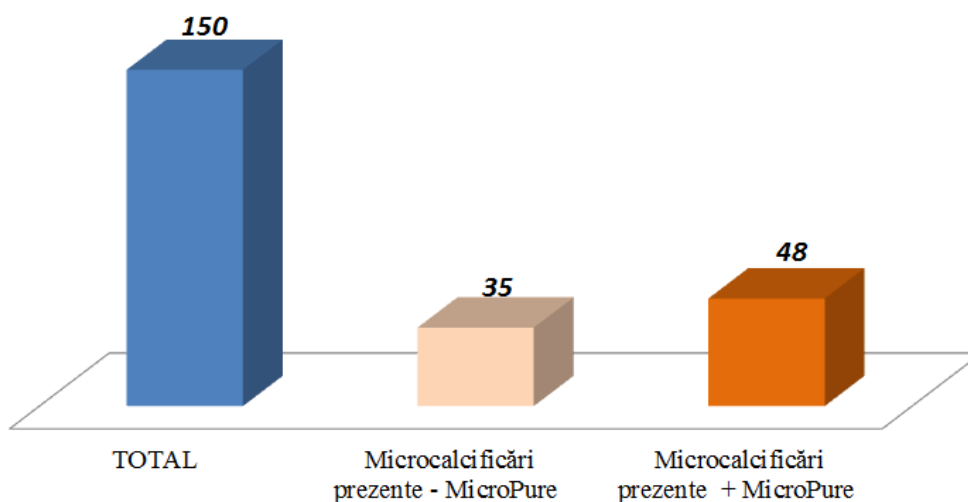


Figura 4.5 Distribuția cazurilor conform microcalcificărilor diagnosticate +/- MicroPure (abs.).

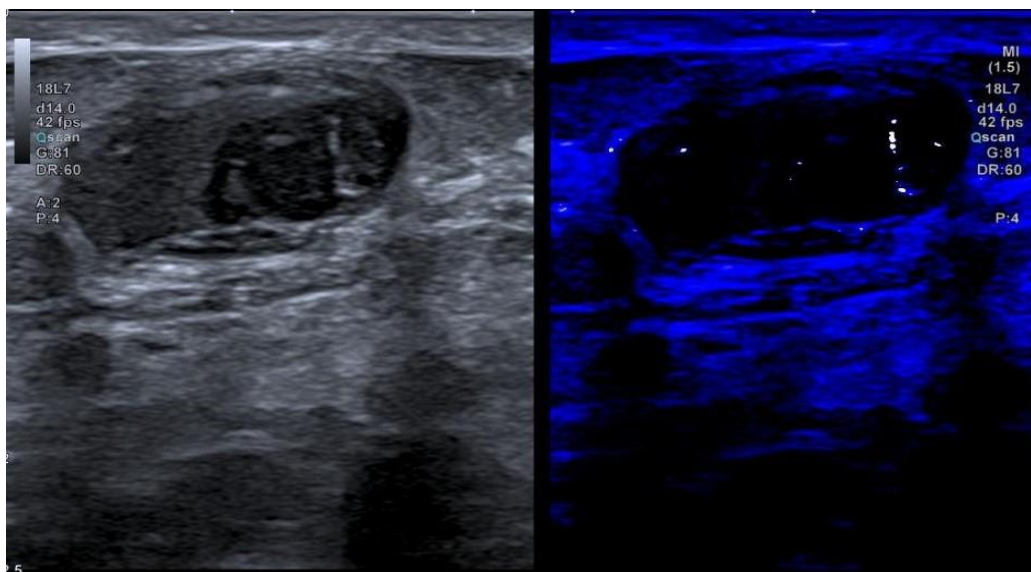


Figura 4.6. Microcalcificări în formațiune mamară (formațiune cu structură polimorfă,impregnată cu microcalcificări).

Diagnosticul radio-imagistic prin Rezonanța Magnetică Nucleară - s-a efectuat la 35 paciente prin examinarea bilaterală a glandelor mamare cu administrarea substanței de contrast. Numărul limitat de paciente supuse acestei investigații se datorează faptului că IRM este o metodă de diagnostic costisitoare pe de o parte, pe de altă parte, este mai puțin accesibilă, la momentul studiului, având și careva contraindicații, necesitând un timp relativ mai lung de efectuare, administrare de substanța de contrast etc. Raportul procentual este reflectat în figură 4.7, din care se observă că în 23,3% (Î 95% [16,6-30,1]) cazuri (35 paciente) s-a efectuat examenul prin rezonanță magnetică cu contrast, iar în 76,7% (Î 95% [69,9-83,4]) cazuri (115 paciente) nu s-a efectuat examenul prin rezonanță magnetică cu contrast.

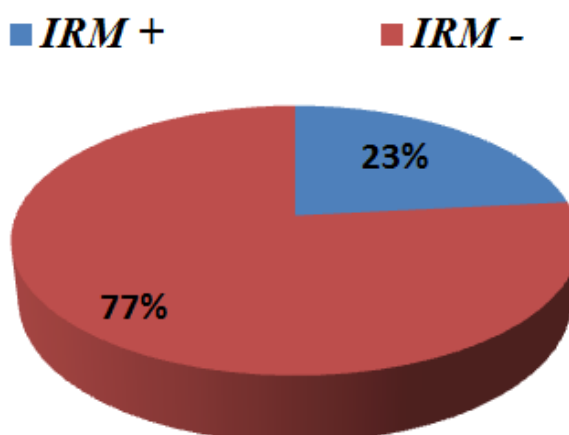


Figura 4.7. Distribuția cazurilor conform efectuării IRM cu contrast (%)

Din totalul pacientelor investigate prin rezonanță magnetică, în 28 (18,7%; ÎI 95% [12,4-24,9]) cazuri s-a depistat o formațiune tumorală cu contur neregulat sau anfractuos și alte semne imagistice care sugerează un diagnostic de tumora malignă a glandelor mamare, cu hiposemnal urmat de alternarea acestuia din hipo- în hipersemnal, cu captarea intensă și în timp precoce a substanței de contrast. În cazul a 7 (4,7%; ÎI 95% [1,3-8,0]) paciente, s-au diagnosticat tumori benigne și premaligne ale glandelor mamare, fiind determinate formațiuni cu contur regulat, bine definite, relativ omogene etc. La administrarea substanței de contrast aceasta a fost captată uniform sau relativ uniform, caracteristic pentru formațiunile tumorale benigne sau cu potențial neobligat malign (fig.4.8).

Un element important al diagnosticului complex care include IRM este obiectivizarea și stadializarea în cazul tumorilor maligne prin vizualizarea ganglionilor limfatici regionali și/sau focarelor secundare.

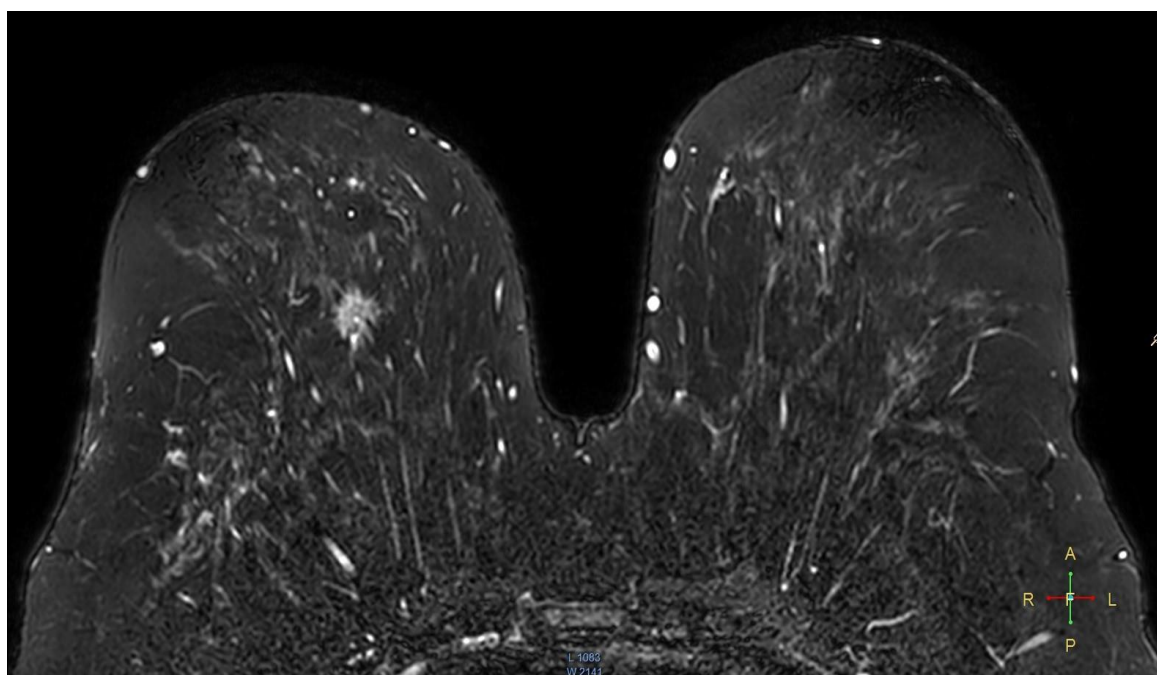


Figura 4.8. Imagine IRM pentru formațiune în glanda mamară (formațiune nodulară in glanda mamară dreaptă).

O distribuție procentuală a cazurilor prezentate în cercetare, care au efectuat Rezonanță Magnetică și au fost diagnosticate cu tumori maligne sau alte stări precanceroase, sunt reflectate în figură 4.9.

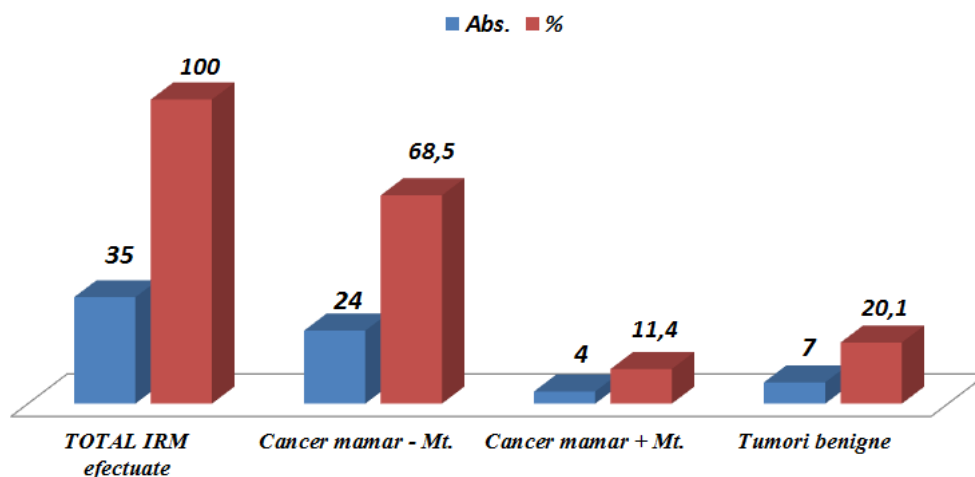


Figura 4.9. Distribuția cazurilor conform concluziei IRM

Este de menționat faptul că, rezonanța magnetică a fost aplicată contextual diagnosticului complex, având aplicabilitate practică în cazul unor situații adiționale, cu privire la leziunile țesutului mamar depistate la investigațiile radio-imagistice anterioare (mamografie, ultrasonografie, elastografie) și cu diagnostic prezumtiv de stări precanceroase, nicidecum ca metodă de investigație independentă sau preferabilă ca prima etapă de diagnostic complex. Totuși prezintă un avantaj incontestabil, este o metodă de investigație neiradiantă, respectiv poate fi aplicată și în cazul pacientelor însărcinate sau celor cu implant mamar.

Un aspect important de reținut este faptul că, diagnosticul imagistic a proceselor patologice de glandă mamară, nu este un diagnostic definitiv, ci unul care permite un grad înalt de prezumție. Respectiv, diagnosticul definitiv și de certitudine îl oferă un examen histopatologic și imunohistochimic.

4.2. Rezultatele metodelor de diagnostic complex conform principalilor indicatori.

Diagnosticul stărilor precanceroase, la ora actuală, este o etapă importantă în activitatea medicală, atât la nivel individual cât și populațional, deoarece este evident faptul că tratarea și diagnosticarea unei stări precanceroase solicită mai puține resurse financiare, diagnostice, terapeutice dar și oferă rezultate optime în urma tratamentului acestora, comparativ cu tumorile maligne sau chiar și cele benigne ale glandelor mamare.

Una din ideile de bază a prezentului studiu, este perfecționarea și dezvoltarea unui algoritm de diagnostic radio-imagistic personalizat, care să permită crearea unui sistem de optimizare a diagnosticul patologiilor mamare la femeile din Republica Moldova.

În contextul medicinei bazate pe dovezi, fiecare metodă de investigație aplicată în cadrul cercetării, a fost analizată prin prisma indicatorilor uzuali: sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictiv pozitivă și valoarea predictiv negativă, dar și a celor avansați – analiza curbei ROC

(Receiver Operator Characteristic). Acești indicatori, în particular au fost analizați pentru patologii diagnosticate în procesul cercetării, la pacientele incluse în studiu.

În cadrul investigațiilor prin MicroPure, pentru diagnosticarea microcalcificărilor, s-a realizat curba ROC pentru situația de diagnostic complex prin MicroPure și fără această metodă de diagnostic.

Pentru obiectivizarea rezultatelor s-a trasat diagrama ROC pentru ambele cazuri, care fiecare limită posibilă este reprezentată de un punct având abscisa Sp (specificitatea) și ordonata Se (sensibilitatea). Indicele, rezumând datele curbei ROC, este aria de sub curbă; cu cât aria e mai mare, cu atât metoda de diagnostic are o valoare normativă sporită. Prin alte cuvinte cu cât este curba mai aproape de colțul stânga sus – metoda este optimă în situația analizată (figura 4.10.).

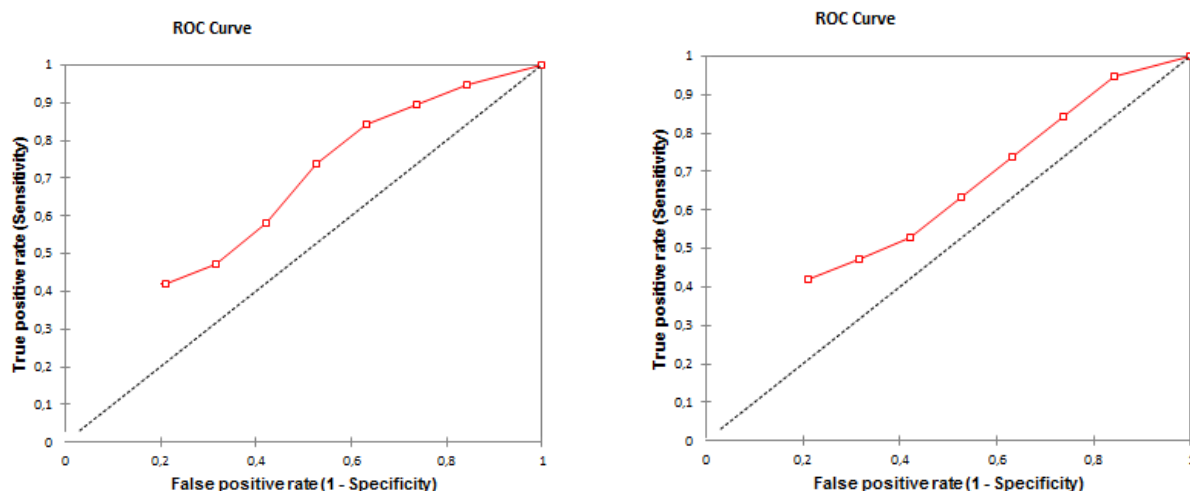


Figura 4.10. Curbele ROC pentru diagnosticarea microcalcificărilor aplicând MicroPure (stânga) și fără MicroPure (dreapta)

Este ilustrat cert în figură 4.7 faptul că aplicând tehnica MicroPure pentru diagnosticul microcalcificărilor, curba ROC este mai aproape de colțul stânga sus (curba din stânga), având față de linia de referință (punctate) o arie mult mai mare decât curba ROC fără MicroPure (curba din dreapta). Pentru principalii indicatori calculați ai tehnicii MicroPure în cazul microcalcificărilor datele sunt reflectate în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Indicatorii Se, Sp, VPP si VPN pentru MicroPure

MicroPure (microcalcificări)	%
Sensibilitatea	97,36
Specificitatea	96,51
Valoarea predictiv pozitivă	89,84
Valoarea predictiv negativă	4,27

Astfel probabilitatea în cazul pacientelor cu microcalcificări în glanda mamară de a avea un diagnostic pozitiv la examenul complex prin tehnica MicroPure este de 97,4%, iar probabilitatea pentru pacientele care nu au microcalcificări și la examinarea MicroPure obțin un rezultat negativ, este de 96,5%.

Totodată probabilitatea de a avea microcalcificări la pacientele care au un diagnostic pozitiv la MicroPure este de 89,8%, pe când probabilitatea de a nu avea microcalcificări la pacientele care au un diagnostic negativ la MicroPure este de 4,3%.

Analiza datelor examenului complex a inclus aprecierea indicatorilor vizati a elastografiei, astfel aceștia sunt indicați detaliat în tabelul 4.4 (comparativ atât pentru stările precanceroase ale pacientelor diagnosticate în cadrul cercetării, cât și pentru cancerul mamar diagnosticat).

Tabelul 4.4. Indicatorii Se, Sp, VPP si VPN pentru Elastografie (patologii precanceroase si cancer mamar)

Elastografie <i>cancer</i>	%	Elastografie <i>precancer</i>	%
Sensibilitatea	76,5	Sensibilitatea	87,3
Specificitatea	87,2	Specificitatea	83,4
Valoarea predictiv pozitivă	76,6	Valoarea predictiv pozitivă	94,6
Valoarea predictiv negativă	62,8	Valoarea predictiv negativă	65,2

Astfel probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu stări precanceroase a glandelor mamare de a avea un diagnostic pozitiv la examenul complex prin elastografie este de 87,3%, respectiv cancer 76,5% iar probabilitatea pentru pacientele care nu au stări precanceroase la elastografie și concluzia este negativă - 83,4%, respectiv cancer 87,2. Observăm o diferență certă la capitolul sensibilitate, iar pentru specificitate aceasta este sub pragul de 5% (în limita erorii maxime admise).

Totodată probabilitatea de a avea o patologie precanceroasă la examenul ecografic prin elastografie la pacientele care au un diagnostic pozitiv, la elastografie este de 94,6%, respectiv cancer 76,6%; pe când probabilitatea de a nu avea o patologie precanceroasă la elastografie în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la elastografie este de 65,2%, respectiv cancer 62,8%.

Astfel, în cazul elastografiei, valoarea predictiv pozitivă pentru stările precanceroase, în cazul elastografiei, este net superioară, față de tumorile maligne ale glandelor mamare, pe când valoarea predictiv negativă este practic identică.

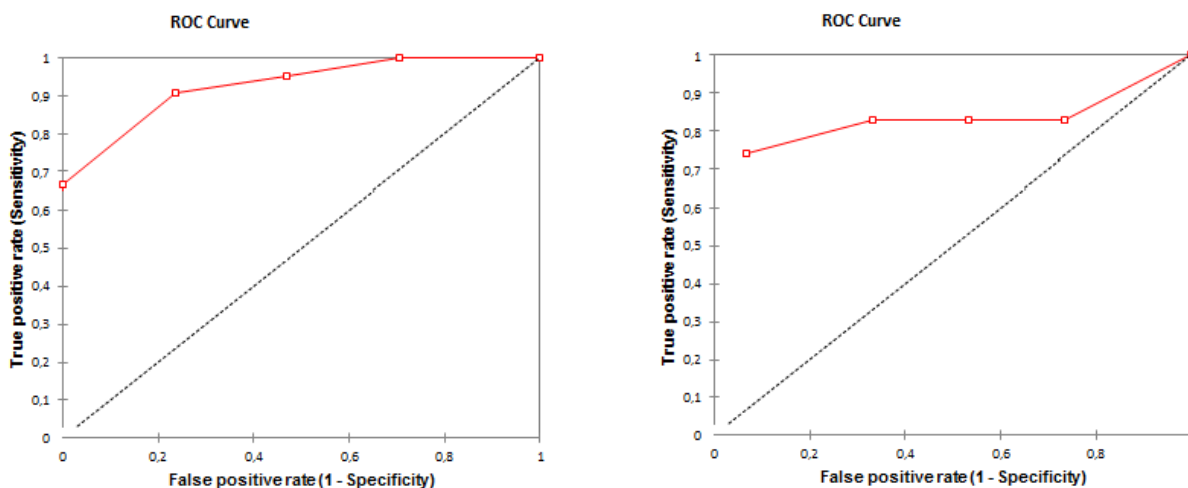


Figura 4.11. Curbele ROC pentru diagnosticarea stărilor precanceroase/cancerului cu elastografie (stânga) și fără elastografie (dreapta)

Conform curbelor ROC din figura 4.11., în cazul diagnosticului complex prin aplicarea elastografiei, informativitatea optimă în curba ROC fiind mai aproape de colțul stânga sus (stânga), având față de linia de referință (punctată) o arie mult mai mare decât curba ROC fără elastografie (dreapta).

Pentru examenul ultrasonografic, s-au calculat valorile sensibilității, specificității, valorile predictiv pozitive și cele predictiv negative pentru caracteristică de bază a fiecărei structuri diagnosticate (tabelul 4.5)

Tabelul 4.5. Indicatorii Se, Sp, VPP și VPN pentru examenul ultrasonografic al glandelor mamare (formațiune solidă și formațiune chistică)

Ecostructură solidă	%	Ecoformațiune chistică	%
Sensibilitatea	67,2	Sensibilitatea	65,3
Specificitatea	63,8	Specificitatea	58,6
Valoarea predictiv pozitivă	78,2	Valoarea predictiv pozitivă	62,8
Valoarea predictiv negativă	56,6	Valoarea predictiv negativă	48,8

Astfel probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu formațiuni solide a glandelor mamare de a avea un diagnostic pozitiv la examenul ultrasonografic este de 67,2%, respectiv formațiuni chistice 65,3% iar probabilitatea pentru pacientele care nu au formațiuni solide la ultrasonografie și concluzia este negativă - 63,8%, respectiv formațiuni chistice 58,6%. Totodată probabilitatea de a avea o formațiuni solidă la examenul ultrasonografic la pacientele care au un

diagnostic pozitiv la ultrasonografie este de 78,2%, respectiv formațiune chistică 62,8%; pe când probabilitatea de a nu avea o formațiune solidă la ecografia glandelor mamare în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la ecografie este de 56,6%, respectiv formațiune chistică 48,8%.

Tabelul 4.6. Indicatorii Se, Sp, VPP și VPN pentru examenul ultrasonografic al glandelor mamare (formațiune mixtă și formațiune hipoecogenă)

Ecostructură mixtă	%	Ecoformațiune hipoecogenă	%
Sensibilitatea	57,8	Sensibilitatea	53,8
Specificitatea	54,1	Specificitatea	67,5
Valoarea predictiv pozitivă	67,7	Valoarea predictiv pozitivă	78,7
Valoarea predictiv negativă	56,7	Valoarea predictiv negativă	56,3

Din tabelul 4.6. observăm că probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu formațiuni hipoecogene a glandelor mamare de a avea un diagnostic pozitiv la examenul ultrasonografic este de 53,8%, respectiv formațiuni mixte 57,8%, practic rezultatele au aceeași sensibilitate, iar probabilitatea pentru pacientele care nu au formațiuni hipoecogene la ultrasonografie și concluzia este negativă - 67,5%, respectiv formațiuni mixte 54,1%. Totodată probabilitatea de a avea formațiuni hipoecogene la examenul ultrasonografic la pacientele care au un diagnostic pozitiv la ultrasonografie este de 78,7%, respectiv formațiune mixtă 67,7%.

Probabilitatea de a nu avea o formațiune hipoecogenă la ecografia glandelor mamare în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la ecografie este de 56,3%, respectiv formațiune mixtă 56,7%. Este cert faptul că, în cazul acestor două concluzii ecografice, sensibilitatea și valoarea predictiv negativă a examenului ultrasonografic este practic identică.

În cazul ecoformațiunii cu contur net, valorile indicate variază în intervalul 6-89%. Astfel probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu formațiuni cu contur net a glandelor mamare de a avea un diagnostic pozitiv la examenul ultrasonografic este de 74,3%, iar probabilitatea pentru pacientele care nu au formațiuni cu contur net la ultrasonografie și concluzia este negativă - 89,3%. Totodată probabilitatea de a avea formațiuni cu contur net la examenul ultrasonografic la pacientele care au un diagnostic pozitiv la ultrasonografie este de 57,6%. Probabilitatea de a nu avea formațiuni cu contur net la ecografia glandelor mamare în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la ecografie este de 6,2% (tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Indicatorii Se, Sp, VPP și VPN pentru examenul ultrasonografic al glandelor mamare (formațiune cu contur net)

Ecocontur net	%
Sensibilitatea	75,3
Specificitatea	89,3
Valoarea predictiv pozitivă	57,6
Valoarea predictiv negativă	6,2

Prin prisma examenului complex, același set de valori au fost analizate la examenul mamografic, acestea fiind grupate conform concluziei stabilite în urma cercetării cazurilor incluse în studiu. Datele detaliate sunt reflectate în tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Indicatorii Se, Sp, VPP și VPN pentru examenul mamografic (FAM localizată și FAM difuză)

FAM localizată	%	FAM difuză	%
Sensibilitatea	73,68	Sensibilitatea	66,67
Specificitatea	75,00	Specificitatea	20,00
Valoarea predictiv pozitivă	93,33	Valoarea predictiv pozitivă	50,00
Valoarea predictiv negativă	62,5	Valoarea predictiv negativă	66,7

Astfel probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu FAM localizată (inclusiv bilateral) la examenul mamografic de a avea un diagnostic pozitiv la mamografie este de 73,7%, respectiv FAM difuză, circa 67% iar probabilitatea pentru pacientele care nu au FAM localizată la mamografie și concluzia este negativă - 75%, respectiv FAM difuză 20%. Totodată probabilitatea de a avea FAM localizată la examenul mamografic la pacientele care au un diagnostic pozitiv la mamografie este de 93,4%, respectiv FAM difuză 50%, pe când probabilitatea de a nu avea FAM localizată la mamografie în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la examenul mamografic este de 62,5%, respectiv FAM difuză 66,7%.

Tabelul 4.9. Indicatorii Se, Sp, VPP și VPN pentru examenul mamografic (FAM chistică)

FAM chistică	%
Sensibilitatea	62,50
Specificitatea	54,55
Valoarea predictiv pozitivă	60,00
Valoarea predictiv negativă	42,86

Din datele reflectate în tabelul 4.9, pentru FAM chistică, valorile indicatorilor analizați sunt incluși în intervalul 42-63%, unde probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu FAM chistică la examenul mamografic de a avea un diagnostic pozitiv la mamografie este de 62,5%, iar probabilitatea pentru pacientele care nu au FAM chistică la mamografie și concluzia este negativă - 54,5%. Totodată probabilitatea de a avea FAM chistică la examenul mamografic la pacientele care au un diagnostic pozitiv la mamografie este de 60%, pe când probabilitatea de nu avea FAM chistică la mamografie în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la examenul mamografic este de 42,9%.

**Tabelul 4.10. Indicatorii Se, Sp, VPP și VPN pentru examenul mamografic
(Neo mamar, chistadenopapilom și lipogranulom)**

Neo proces	%	Chistadenopapilom	%	Lipogranulom	%
Se	77,3	Se	54,6	Se	58,4
Sp	93,8	Sp	57,1	Sp	68,6
VPP	75,6	VPP	67,4	VPP	77,8
VPN	6,7	VPN	55,6	VPN	56,9

Astfel probabilitatea în cazul pacientelor diagnosticate cu Neo mamar la examenul mamografic de a avea un diagnostic pozitiv la mamografie este de 77,3%, respectiv chistadenopapilom - 54,6% și lipogranulom 58,4. Probabilitatea pentru pacientele care nu au cancer de sân la mamografie și concluzia este negativă - 93,8%, respectiv chistadenopapilom - 57,1% și lipogranulom 68,6%. Totodată probabilitatea de a avea tumoră malignă mamară la examenul mamografic la pacientele care au un diagnostic pozitiv la mamografie este de 75,6%, respectiv chistadenopapilom - 67,4% și lipogranulom 77,8%.

Probabilitatea de a nu avea un proces malign al sânului la mamografie în cazul pacientelor care au un diagnostic negativ la examenul mamografic este de 6,7%, respectiv chistadenopapilom - 55,6% și lipogranulom 56,9% (tabelul 4.10)

În final, în urma diagnosticului complex, majorității pacientelor li s-a atribuit, pe lângă maladia de bază și alte stări patologice a țesutului glandelor mamare (tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Rezultatele diagnosticului final la examenul complex

Diagnostic final	Valori absolute	% (n=150)	ÎI 95%
Modificări dishormonale	131	87,3	82,0-92,7
FAM Difuză	31	20,7	14,2-27,1
FAM chistică	111	74,0	67,0-81,0
FAM localizată	43	28,7	21,4-35,9
Fibroadenom	17	11,3	6,3-16,4
FAM mixtă	69	46,0	38,0-54,0
Chistadenopapilom	9	6,0	2,2-9,8
Lipogranulom	7	4,7	1,3-8,0
Neo mamar	32	21,3	14,8-27,9
Ductectazii	19	12,7	7,3-18,0

Din tabelul prezentat, observăm că, practic pacientele incluse în cercetare, au avut nu doar o singură patologie a glandelor mamare, ceea ce denotă importanța diagnosticului complex.

După cum am prezentat detaliat anterior, fiecare metodă are o sensibilitate, specificitate, VPP și VPN diferită, astfel fiind argumentată abordarea complexă în planul diagnosticului radio-imagistic, fiind oportună examinarea combinată, pentru a stabili un diagnostic complet, selectând o specificitate și sensibilitate optimă, care ar permite diagnosticul de certitudine a stărilor precanceroase de glandă mamară.

Observăm că, circa 21,3% (ÎI 95% [1,3-8,0]) - 32 cazuri din cele 150 incluse în cercetare, din cazurile analizate au fost diagnosticate cu cancer mamar, acest fapt fiind posibil în majoritatea cazurilor la examenul mamografic, însă pentru stabilirea completă și definitivă asociată diagnosticului diferențial este utilă abordarea complexă (USG, IRM). Respectiv stărilor precanceroase le revin între 4,7%-87,3% (asocierea mai multor patologii). Acest fapt indiscutabil, indică necesitatea investigației complete, argumentând faptul că 74,0% (ÎI 95% [67,0-81,0]) cazuri (pacientele cu FAM chistică) sensibilitatea la mamografie versus alte metode radio-imagistice variază în intervalul 62-65%, pe când specificitatea 54-68%, astfel dacă pentru sensibilitatea intervalul este restrâns (sub 5%, maximă admisibilă), atunci în cazul specificității testului diagnostic acest interval variază cu peste 14%, ceea ce crește probabilitatea înregistrării unor rezultate fals negative în rândul pacientelor, pentru stările precanceroase ale glandelor mamare.

Astfel, în urma cercetării tuturor parametrilor clinico-imagistici și analizei tuturor metodelor de investigație implicate în cercetare, s-a elaborat un algoritm de diagnostic precoce a patologiei glandei mamare, în dependență de vârsta și patologia pacientei.. Fiecare investigație

fiind precedată de o vizită/consult la un specialist de profil (medic de familie, ginecolog, specialist în senologie (mamolog), chirurg etc.) și respectiv cu un examen clinic corespunzător. Astfel, în continuare se oferă reprezentarea grafică a acestui algoritm pentru pacientele de până în 35 ani și celor peste 35 ani (figura 4.12 și figura 4.13).

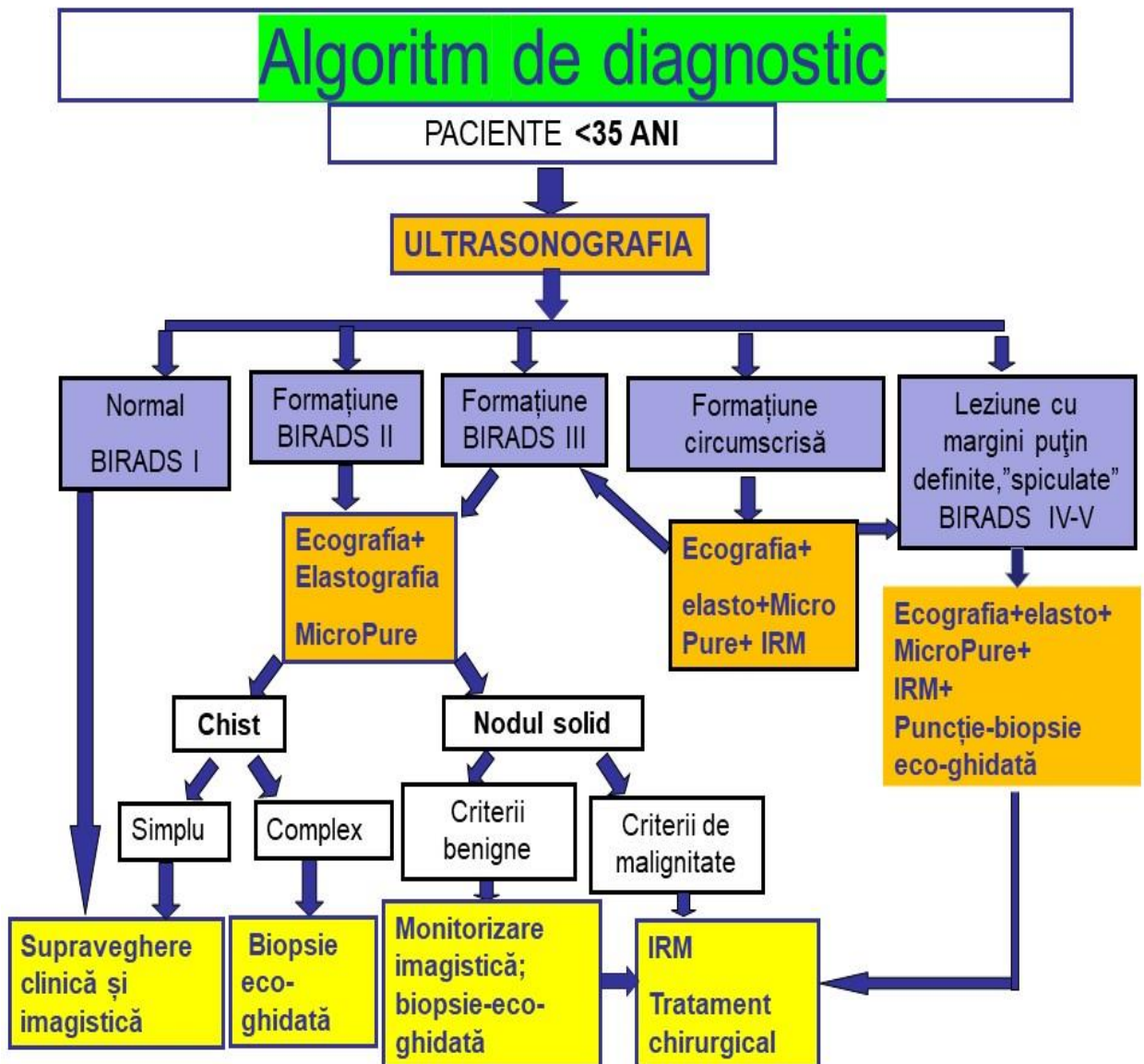
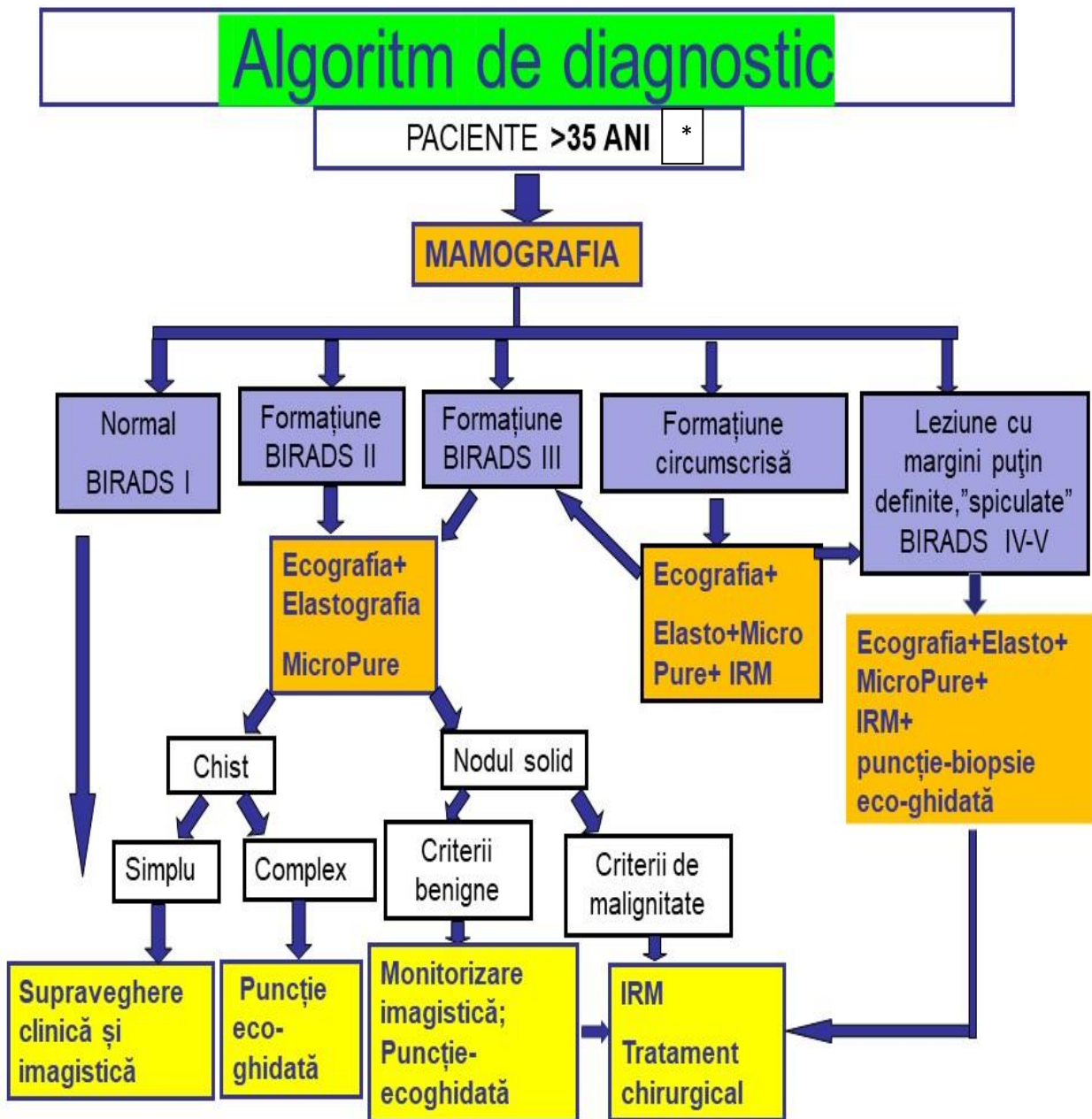


Figura 4.12 Algoritm de diagnostic pentru pacientele până în 35 ani.



*Pacientelor cu vârsta cuprinsă între 35-40 ani, mamografia este efectuată doar cu indicații speciale emise de doctorul-specialist în mamologie.

Figura 4.13 Algoritm de diagnostic pentru pacientele după 35 ani.

4.3. Concluzii la capitolul 4.

1. Examenul complex prin includerea Rezonanței Magnetice Nucleare este crucială, fiind definitorie mai ales în cazurile proceselor neoplazice, însă prin prisma aspectului financiar, accesibilității și duratei examinării, aceasta este aplicabilă în 23,3% cazuri.
2. Elastografia, ca parte componentă a diagnosticului radio-imagistic complex, în patologiile mamare, implică o importanță practică prin prisma scorului UENO în majoritatea 42,0% s-a înregistrat UENO2, un număr egal de cazuri a fost atribuit în urma scorului UENO 1 și respectiv UENO 3 câte 18,7%, iar la circa 15,0% cazuri scorul UENO înregistrat a fost 5.
3. MicroPure, ca metodă componentă al examenului radio-imagistic complex pentru depistarea microcalcificărilor, a permis elucidarea cazurilor fals negative pentru 11 paciente, ceea ce reprezintă 7,3% din lotul total, raportat însă la pacientele care într-adevăr au fost diagnosticate cu microcalcificări, atunci cota parte a acestora reprezintă 11/48, ceea ce procentual are valoarea de 23,9% care la modul practic reprezintă fiecare a patra pacientă.
4. La mamografie sensibilitatea cea mai înaltă este înregistrată pentru cancerul mamar și FAM localizat, circa 74%, iar cea mai scăzută pentru FAM chistică circa 54%. Specificitatea maxim înregistrată a fost pentru Neoplasm mamar circa 94%, iar valoarea minimă pentru FAM difuză 20%. Valoarea predictiv pozitivă maximă a fost la pacientele diagnosticate cu FAM localizată circa 93% iar în cazul pacientelor cu FAM difuză aceasta a fost minimă, circa 50%. Valoarea predictiv negativă maxim înregistrată – 67 % (FAM difuză) iar minim înregistrată – 7% (neo mamar).
5. Ultrasonografia cu sensibilitatea cea mai înaltă este înregistrată pentru structurile econeomogene circa 76%, iar cea mai scăzută pentru formațiuni hipoecogene circa 53%. Specificitatea maximă 89,3% (ecoformațiune cu contur net), iar valoarea minimă 24,7% (ecostructură neomogenă). Valoarea predictiv pozitivă maximă a fost circa 78% (formațiune solidă) iar valoarea minimă a fost circa 53% (ecoformațiune neomogenă), iar valoarea predictiv negativă maxim înregistrată – 75,2 % (ecostructură neomogenă) iar minim înregistrată – 6,2% (ecoformațiune cu contur net).
6. Elastografia stărilor precanceroase are o sensibilitatea mai înaltă ca în tumorile maligne (87,3% versus 76,5%), pe când specificitatea elastografiei în cancer este superioară (nesemnificativ) față de stările precanceroase (87,2 versus 84,3) în limita a maxim 5%, totuși, valoarea predictiv pozitivă a elastografiei în patologiile precanceroase este net superioară față de tumorile maligne (95 versus 77%).

7. Intervalele foarte largi în care variază principalii indicatori ai acurateții diagnosticului radio-imagistic, inclusiv curbele ROC, argumentează indiscutabil necesitatea unei abordări complexe în planul diagnosticului, îndeosebi ceea ce vizează stările precanceroase mamare, deoarece anume în rândul acestor cazuri, metodele complementare au înregistrat variații maxime.

CONCLUZIILE GENERALE

1. Diversitatea manifestărilor clinice (sindromul algic, prezența de formațiuni nodulare, sector dens, modificări tegumentare, secreții mamelonare, modificări de structură și formă a mamelonului etc.) și criteriilor imagistice (modificările de formă, dimensiuni, număr, asimetrii focale, de localizare, delimitare, caracter și microcalcificări etc.) au determinat aprecierea comparativă a criteriilor clinico-imagistice intercurente în procesul de evaluare a stărilor precanceroase de glandă mamară.

2. Efectuarea studiului descriptiv, cu un volum reprezentativ, cu un design corespunzător, cu o metodologie riguroasă a permis analiza comparativă și determinarea eficacității și specificității metodelor imagistice de diagnostic, inclusiv examenului complex a stărilor precanceroase de glandă mamară:

- Ultrasonografia cu sensibilitatea cea mai înaltă este înregistrată pentru structurile econeomogene circa 76%, iar cea mai scăzută pentru formațiuni hipoeogene circa 53%. Specificitatea maximă 89,3% (formațiuni cu contur net), iar valoarea minimă 24,7% (structura neomogenă). Valoarea predictiv pozitivă maximă a fost circa 78% (formațiune solidă) iar valoarea minimă a fost circa 53% (formațiune neomogenă). Valoarea predictiv negativă maxim înregistrată – 75,2% (structură neomogenă), iar minim înregistrată – 6,2% (formațiune cu contur net).
- Elastografia stărilor precanceroase are o sensibilitate mai înaltă ca în tumorile maligne (87,3% versus 76,5%), pe când specificitatea elastografiei în cancer este superioară față de stările precanceroase (87,2 versus 84,3) în limita a maxim 5%, valoarea predictiv pozitivă a elastografiei în patologiile precanceroase este net superioară față de tumorile maligne (95 versus 77%).
- MicroPure, ca metodă componentă a examenului radio-imagistic complex pentru depistarea microcalcificărilor, a permis elucidarea cazurilor fals negative pentru 11 paciente, ceea ce reprezintă 7,3% din lotul total, raportat însă la pacientele care real au fost diagnosticate cu microcalcificări, atunci cota parte a acestora reprezintă 11/48, având valoarea de 23,9%, iar la modul practic rezumând, fiecare a patra pacientă prezintă leziuni impregnate cu microcalcificări.
- La mamografie sensibilitatea cea mai înaltă este înregistrată pentru cancerul mamar și FAM localizată circa 74%, iar cea mai scăzută pentru FAM chistică circa 54%. Specificitatea maximă a fost pentru Neoplasmul mamar circa 94%, iar valoarea minimă pentru FAM difuză 20%. Valoarea predictiv pozitivă maximă a fost pentru FAM localizată

circa 93% iar în cazul de FAM difuză aceasta a fost minimă circa 50%. Valoarea predictiv negativă maxim înregistrată – 67% (FAM difuză) iar minim înregistrată – 7% (Neoplasm mamar).

- Examenul complex prin includerea IRM este semnificativă, fiind indicată în cazurile diagnosticului diferențial ale proceselor premaligne și maligne (în cadrul studiului în 23,3% cazuri).

3. Analiza comparativă și intervalele foarte largi în care variază principalii indicatori ai acurateții diagnosticului radio-imagistic, argumentează indiscutabil necesitatea unei abordări complexe în planul diagnosticului stărilor precanceroase mamare. Abordarea complexă a diagnosticului clinico-imagistic, cu includerea examenului clinic, ecografiei, elastografiei, tehnicii MicroPure, mamografiei, IRM și completate cu puncție-biopsie ecoghidată, este modelul clinico-imagistic a diagnosticului proceselor precanceroase de glandă mamară, reprezentând o metodă eficientă de profilaxie a cancerului mamar prin depistarea lui în stadii incipiente. Eficacitatea abordării complexe a metodelor radio-imagistice este în corelație directă dintre manifestările clinice, structura glandei mamare și respectiv caracterul benign-malign a patologiei glandei mamare.

4. În urma cercetării parametrilor clinico-imagistici și analizei tuturor metodelor de investigație implicate în cercetare, s-a elaborat un algoritm de diagnostic precoce a patologiei glandei mamare, în dependență de vârsta și patologia pacientului, care argumentează abordarea complexă pentru determinarea conduitei de diagnostic și tratament eficient, în vederea evitării evoluției stărilor premaligne de glandă mamară în cancer mamar.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele cercetării se recomandă a fi utilizate drept reper teoretic în activitatea specialiștilor imagiști, oncologi, mamologi, ginecologi-obstetricieni și a medicilor de familie prin aprecierea manifestărilor clinico-imagistice privind procesele precanceroase de glandă mamară, a interrelației benign-malign în funcție de tipul glandei mamare, utilizarea metodelor de analiză comparativă a tehnicilor imagistice în evaluarea stărilor precanceroase ale glandelor mamare cu abordarea complexă a diagnosticului clinico-imagistic în vederea sporirii eficacității și specificității diagnosticului. De asemenea se recomandă implimentarea algoritmului de diagnostic imagistic precoce a patologiei glandei mamare pentru determinarea conduitei de diagnostic și tratament.

2. Evidențierea particularităților clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară se recomandă de a fi utilizate în procesul didactic, de pregătire universitară și EMC, în curriculum universitar la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în Instituțiile Medico-Sanitare Publice și Private, pentru sporirea ratei de depistare precoce a proceselor precanceroase și a cancerului mamar.

3. Rezultatele științifice obținute în cercetare pot servi ca material complementar în elaborarea politicilor în Sănătate a Ministerului Sănătății, a Programului Național de Combatere a Cancerului în Republica Moldova la elaborarea programelor de screening național, populațional și nozologic a cancerelor și implicit a cancerului de glandă mamară.

BIBLIOGRAFIE

1. Abraham J, Aft R, Agnese D et al. NCCN Guidelines Version 4.2021 Breast Cancer. 2021.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2005–2006. Atlanta: American Cancer Society, 2005:3–7; 2022.
3. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas 5th edition). Va: American College of Radiology; 2013. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Reference-Card.pdf>
4. Amos B, Chetlen A, Williams N. Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ at core needle biopsy of the breast: An incidental finding or are there characteristic imaging findings? Breast Dis. 2016 Jan 25;36(1):5-14. doi: 10.3233/BD-150194.
5. Antoni S, Sasco AJ, Dos Santos SI, McCormack V. Is mammographic density differentially associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2013; 15:337–347.
6. Anufrieva S. et al - MicroPure - a new technology in clinical breast care, Ultrasound TMedicalSystems,06/2014, South Urals State Medical University.
7. Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2002) Statistical methods in medical research. Blackwell Science.
8. Bădulescu F. Patologia malignă a glandei mamare, Ed. Medicală, București, 2007.
9. Balleyguier C, Lakhdar AB, Dunant A, Mathieu MC, Delalogue S, Sinkus R: Value of whole breast magnetic resonance elastography added to MRI for lesion characterization. NMR Biomed 2017.
10. Baltzer PAT, 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.
11. Bistoni, G.; Farhadi, J. Anatomy and physiology of the breast. In Plastic and Reconstructive Surgery Approaches and Techniques; Farhadieh, R., Bulstrode, N., Cugno, S., Eds.; Wiley: Blackwell, NJ, USA, 2015; pp. 479–485.
12. Biswas SK, Banerjee S, Baker GW, Kuo C-Y, Chowdhury I. The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(7):3883. <https://doi.org/10.3390/ijms23073883>
13. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356(3):227–236.

14. Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J: Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol* 2015, 204:234-240.
15. Breslow NE, Day NE (1980) *Statistical methods in cancer research: The design and analysis of cohort studies*. International Agency for Research on Cancer.
16. Brown AL, Phillips J, Slanetz PJ, Fein-Zachary V, Venkataraman S, Dialani V, Mehta TS: 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.
17. Cancerul de sân: ghid pentru paciente. Informații bazate pe ghidurile de practică ESMO. 2013. Disponibil la adresa: <http://oncohelp.ro/docs/ESMO-ACF-Cancerul-de-San-Ghid-Pentru-Pacienti.pdf>
18. Cancerul glandei mamare. Protocol clinic național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Autori: Sofroni Larisa, Jovmir Vasile et.al. 2019. Disponibil la adresa: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/01/PCN-102-Cancerul-glandei-mamare.pdf>.
19. Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220.
20. Carmen I. , Amaliei C. et al. - THE MOLECULAR PROFILE OF BREAST CANCER: FROM GENES TO HISTOLOGICAL FEATURES, *JdC* 2011, Vol. 7, Nr. 2 [ISSN 1584 – 9341.
21. Catanzariti F. et al. *Insights Imaging*. EDUCATIONAL REVIEW High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. 2021 12:63 <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01005-6>
22. Celmare Vladimir: <http://www.saptamanamedicala.ro/articole/Factorii-de-risc-pentru-cancerul-de-san> , Nov. 25, 2013.
23. Chiara Bellini et.al. Breast Lesions of Uncertain Malignant Potential (B3) and the Risk of Breast Cancer Development: A Long-Term Follow-Up Study. Published: 6 July 2023 *Cancers* 2023, 15, 3521. <https://doi.org/10.3390/cancers15133521>
24. Cordina-Duverger E, Koudou Y, Truong T, Arveux P, Kerbrat P, Menegaux F, Guenel P: Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: A population-based case-control study in France. *Chronobiol Int* 2016, 33:783-787.
25. Clauser P, Kapetas P, Stöttinger A et al (2020) A risk stratification algorithm for lesions of uncertain malignant potential diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy (VABB) of mammographic microcalcifications. *Eur.J.Radiol* 135:109479. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109479>

26. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* Feb 4 2004;96(3).
27. Crivceanschii 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.
28. Crivceanschii M. MRI evaluation of breast cancer: imaging strategies for initial diagnosis and post-therapy follow-up. European Society of Radiology (ESR). 2017, C-1053. http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=137791&searchkey=
29. Dandolu V, Hernandez E: Mammographic breast density. *N Engl J Med* 2007, 356:1885-1887; author reply 1885-1887.
30. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci.* Nov 2003.
31. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A: International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015, 24:1495-1506.
32. Ding J, Warren R, Girling A, Thompson D, Easton D. Mammographic density, estrogen receptor status and other breast cancer tumor characteristics. *Breast J.* 2010; 15:279–289.
33. Dobrosavljević A, Rakić S, Nikoli B, Raznatović SJ, Dikić SD, Milosević Z, Jurisić A, Skrobić M. Diagnostic value of breast ultrasound in mammography BI-RADS 0 and clinically indeterminate or suspicious of malignancy breast lesions. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Mar;73(3):239-45.
34. Dogan BE, Scoggins ME, Son JB, Wei W, Candelaria R, Yang WT, Ma J: American College of Radiology-Compliant Short Protocol Breast MRI for High-Risk Breast Cancer Screening: A Prospective Feasibility Study. *AJR Am J Roentge*
35. Dudea Sorin M, Dumitriu Dana, Carolina Botar-Jid - Principii fizice ale elastografiei ultrasonore, *Revista Română de Ultrasonografie* 2007, Vol.9, nr.1, 45-52.
36. Elfgen Constanze et.al. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions), 2023 Jul;483(1):5-20.
37. Eriksson L, Hall P, Czene K, Dos Santos SI, McCormack V, Bergh J, Bjohle J, Ploner A. Mammographic density and molecular subtypes of breast cancer. *Br J Cancer.* 2012; 15:18–23.

38. Expert Panel on Breast I, Jokich PM, Bailey L, D'Orsi C, Green ED, Holbrook AI, Lee SJ, Lourenco AP, Mainiero MB, Moy L, et al: ACR Appropriateness Criteria(R) Breast Pain. *J Am Coll Radiol* 2017, 14:S25-S33.
39. Expert Panel on Breast I, Lee SJ, Trikha S, Moy L, Baron P, diFlorio RM, Green ED, Heller SL, Holbrook AI, Lewin AA, et al: ACR Appropriateness Criteria(R) Evaluation of Nipple Discharge. *J Am Coll Radiol* 2017, 14:S138-S153.
40. Expert Panel on Breast I, Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio RM, Green ED, Holbrook AI, Lee SJ, Lourenco AP, et al: ACR Appropriateness Criteria(R) Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol* 2017, 14:S203-S224.
41. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015, 136:E359-386.
42. 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.
43. Greenwood HI, Lee AY, Lobach IV, Carpentier BM, Freimanis RI, Strachowski LM. Clustered Microcysts on Breast Ultrasound: What Is an Appropriate Management Recommendation. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Dec;209(6): W395-W399. doi: 10.2214/AJR.17.17813.
44. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B: Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol* 2018, 44(1):37-70.
45. Habor V., Habor A., Copotoiu C., Panțîru A. Relația mastopatie fibrochistică - cancer mamar. *Chirurgia*, 2010, Nr. 2, Martie – Aprilie, Iasi, 105: 191-194.
46. Halim A. - Human Anatomy : Female Pelvis and Breast, I. K. International Publishing House Pvt. Ltd April 14, 2009, 106p.
47. Hawley JR, Kalra P, Mo X, Raterman B, Yee LD, 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.
48. Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(9):1458–1468.

49. Heinig J, Witteler R, Schmitz R, Kiesel L, Steinhard J. Accuracy of classification of breast ultrasound findings based on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008; 32:573–8
50. Heusinger K, Jud SM, Haberle L, Hack CC, Adamietz BR, Meier-Meitingner M, Lux MP, Wittenberg T, Wagner F, Loehberg CR, Uder M, Hartmann A, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW, Fasching PA. Association of mammographic density with hormone receptors in invasive breast cancers: results from a case-only study. *Int J Cancer*. 2012; 15:2643–2649.
51. Howlett DC, Marchbank NDP, Allan SM. Sonographic assessment of symptomatic breast – a pictorial review. *J Diagnostic Radiography & Imaging*. 2003; 5:3–12.
52. 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.
53. **Izbaș Doina**. Aspectul imagistic al glandei mamare în funcție de densitatea ei și riscul de cancer mamar (revista literaturii). În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu*. Ediția a XII-a. Chișinău, 2011, vol. 4. p.174-178. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.
54. **Izbaș Doina**. Rolul tehnicilor imagistice în evaluarea patologiilor mamare: studiu prospectiv, de cohortă. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova (Moldavian Journal of Health Sciences)*, Chișinău, 2018, nr.1, p. ISSN 2345-1467.
55. Jitea N. Anatomia și fiziologia sânului. *Tratat de patologie chirurgicală*. Sub redacția: Angelescu N. București, Editura Medicală, 2003, p. 1123-1170.
56. Kabin Yu.V., A. I. Gromov, V. V. Kapustin - Application of ultrasound technology of calcifications visualization improvement (MicroPure) for breast cancer diagnostics, *Radiologi*, № 6 2011, 47-53p.
57. Kaiser C, Kehrer C, Keyver-Paik MD, Hecking T, Ayub TH, Leutner C, Schild H, Kuhn W: 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.
58. Kaiser JS, Helvie MA, Blacklaw RL, Roubidoux MA. Palpable breast thickening: role of mammography and US in cancer detection. *Radiology*. 2002; 223:839–44.
59. Kamangar F, Dores G, Anderson W. Patterns of incidence, mortality and prevalence across five continents *J Clin Oncol*. 2006; 24(14):2137-2150.

60. Khanduri S, Chaudhary M, Sabharwal T, Usmani T, Goyal A, Khanduri S, Bhagat S, Huda F, Yadav S, Katyal G: A Low-Cost, Low-Skill Model for Efficient Breast Cancer Screening in Low Resource Rural Settings of a Developing Country. *Cureus* 2017, 9:e1571.
61. Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F, Wasser MN et.al. Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol* 181:663–676.
62. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. Dec 1999;25(6).
63. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog L et.al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
64. Kwak YJ, Kim EK, Park HL, Kim JY, Oh KK. Application of the Breast Imaging Reporting and Data System Final Assessment System in Sonography of Palpable Breast Lesions and Reconsideration of the Modified Triple Test. *J Ultrasound Med*. 2006; 25:1255–61.
65. Laitman Y, Feldman DM, Sklair-Levy M, Yosepovich A, Barshack-Nakar I, Brodsky M, Halshtok O, Shalmon A, Gotlieb M, Friedman E. Abnormal Findings Detected by Multimodality Breast Imaging and Biopsy Results in a High-risk Clinic. *Clin Breast Cancer*. 2017 Dec 11. pii: S1526-8209(17)30559-1. doi: 10.1016/j.clbc.2017.12.005.
66. Langman : Embriologie medicală / consultant șt. prof. univ. dr. Alexandru T. Ispas ; ed. dr. Gh. P. Cuculici, Anca W. Gheorghiu . – ed. a 10 – a . – București : Callisto , 2008 . – XIII, 371 p.
67. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, Brenner RJ, Bassett L, Berg W, Feig S, 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.
68. Lee JM, McMahon PM, Kong CY, et al. Cost-effectiveness of breast MR imaging and screen-film mammography for screening BRCA1 gene mutation carriers. *Radiology* 2010;254(3):793–800.
69. Leeflang MM, Meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of The Infectious Diseases Society Of America*, 2006 Nov 1; Vol. 43 (9), pp. 1220

70. Leithner D, Wengert GJ, Helbich TH, Thakur S, Ochoa-Albiztegui RE, Morris EA, Pinker K: Clinical role of breast MRI now and going forward. *Clin Radiol* 2017.
71. Luo, Wq., *et al.* Predicting Breast Cancer in Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Ultrasound Category 4 or 5 Lesions: A Nomogram Combining Radiomics and BI-RADS. *Sci Rep* **9**, 11921 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48488-4>
72. Mariscotti G., Durando M., Lesions of uncertain malignant potential of the breast (B3) on vacuum-assisted biopsy for microcalcifications: predictors of malignancy. *Eur. J. Radiol.*, 130 (2020), p. 109194, 10.1016/j.ejrad.2020.109194
73. McPherson K. Screening for breast cancer--balancing the debate. *BMJ*. 2010 Jun 24;340:c3106. doi: 10.1136/bmj.c3106.
74. Medas. Imagistica mamară. 2016. Disponibil la adresa <http://www.med-as.ro/servicii-pacienti/articole/imagistica-mamara>.
75. Mendoza P, Lacambra M, Tan PH, Tse GM. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast: The Nonmalignant Categories. *Patholog Res Int*. 2011; 2011:547580.
76. Mennel JH. Ductal carcinoma in situ. In: Morris EA, Liberman I, editors. *Breast MRI: diagnosis and intervention*. New York (NY): Springer; 2005. p 164–72
77. Mereuta Ion, Gatcan Stefan - Mastopatiile difuze, Chisinau, Print-Caro, 2012. – 151 p.
78. Mertz BG, Durlaud HM, Kroman N, Andersen KG. Pain, Sensory Disturbances, and Psychological Distress among Danish Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ: An Exploratory Study. *Pain Manag Nurs*. 2017 Oct;18(5):309-317. doi: 10.1016/j.pmn.2017.03.004. Epub 2017 Jun 8.
79. Meyberg-Solomayer GC, Kraemer B, Bergmann A, Kraemer E, Krainick U, Wallwiener D, Solomayer EF. Does 3-D sonography bring any advantage to noninvasive breast diagnostics? *Ultrasound Med Biol*.2004;30:583–9.
80. Mital HC, Nandita PM. Cytological study of palpable breast lumps (407 cases) with their histological correlation. *Int J Med Sci Public Health*. 2014; 3:181–185.
81. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
82. Nagy, Zsolt Peter, Varghese, Alex C., Agarwal, Ashok - *Clinical Embryology A Practical Guide*, Springer Verlag - 2014, 583p.
83. Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, Radisky DC, Vachon CM, Kraft RA, Hartmann LC, Ghosh K. Complex fibroadenoma and breast cancer

- risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):397-405. doi: 10.1007/s10549-015-3535-8. Epub 2015 Aug 12.
84. National breast screening pathology audit 2020. Public Health England. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/national-breast-screening-pathology-audit/national-breast-screening-pathology-audit>.
85. National Cancer Intelligence Network. COSD v9.0 and Pathology Downloads 2020 [updated September21]. Available at: http://www.ncin.org.uk/collecting_and_using_data/data_collection/cosd_downloads_v9.
86. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), 2019
87. Neal L, Tortorelli CL, Nassar A: Clinician's guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:274-279.
88. Nietzsche, Friedrich Wilhelm, Keith Ansell-Pearson, and Duncan Large. "Philosophy in the Tragic Age of the Greeks." *The Nietzsche Reader*. Malden, MA: Blackwell Pub., 2006. 101–13.
89. Okamura Y. Micro Pure, instruction. Toshiba, Japan, 2009
90. Olson JE, Sellers TA, Scott CG, Schueler BA, Brandt KR, Serie DJ, Jensen MR, Wu FF, Morton MJ, Heine JJ, Couch FJ, Pankratz VS, Vachon CM. The influence of mammogram acquisition on the mammographic density and breast cancer association in the Mayo Mammography Health Study Cohort. *Breast Cancer Res.* 2012; 15: R147. [PMC free article PubMed](#).
91. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging* 1991; 13: 111-134.
92. Parmigiani G, Chen S, Iversen ES Jr, Friebel TM, Finkelstein DM, Anton-Culver H, et al. Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. *Ann Intern Med.* Oct 2 2007;147(7):441-50.
93. PATRASCU A., POPESCU C.F et al - Clinical and cytopathological aspects in phyllodes tumors of the breast, *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2009, 50(4):605–611.
94. Pepe MS, Insights into latent class analysis of diagnostic test performance. *Biostatistics* (Oxford, England), 2007 Apr; Vol. 8 (2), pp. 474- 84
95. Petrovanu C., Coman A.E., Morariu G.C., Petrovanu R. Integrated management of breast cancer prevention – new methods of population screening. *Practica Medicală*. V. 3, nr. 2(10), 2008, p.95-99.

96. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, O'Meara ES, Li CI. Breast density, body mass index, and risk of tumor marker-defined subtypes of breast cancer. *Ann Epidemiol.* 2012; 15: 340–348.
97. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril.* Jul 2004 ;82(1).
98. Plym A, Bower H, Fredriksson I, Holmberg L, Lambert PC, Lambe M: Loss in working years after a breast cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2018.
99. Pollan M, Ascunce N, Ederra M, Murillo A, Erdozain N, Ales-Martinez JE, Pastor-Barriuso R. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case–control study. *Breast Cancer Res.* 2013;15: R9.
100. Prepelita D. - MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU, Chisinau 2014.
101. Protocol clinic național. Maladiile benigne ale glandei mamare. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Autori: Godoroja Nadejda, Sofroni Larisa et.al. 2008. Disponibil la adresa: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/6114-PCN-4520MB.pdf>
102. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1128–1135.
103. Rageth CJ. et al (2019) Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Tr* 174(2):279–296
104. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ (2005) Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 40:715–724.
105. Rotaru N, Malîga 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
106. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol* 2011;46(2):94–105.

107. Schoppmann, SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, Kubista E, Hausmaninger H, Samonigg H, Gnant M, Jakesz R, Horvat R, and Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2004) Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Annals of Surgery* 240:306-312.
108. Sechel G. et al. - Elastography in the evaluation of breast lesions contribution, *J.M.B.* nr.1- 2012, 36-40p., 2021 Jan-Mar; 62(1): 269–278.
109. Servick K: Breast cancer. Breast cancer: a world of differences. *Science* 2014, 343:1452-1453.
110. Shetty MK, Shah YP, Sharman RS. Prospective evaluation of the value of combined mammographic and sonographic assessment in patients with palpable abnormalities of the breast. *J Ultrasound Med.*2003; 22:263–8.
111. Shetty MK, Shah Y. Sonographic Findings in Focal Fibrocystic Changes of the Breast. *Ultrasound Quarterly.* 2002; 18:35–40
112. Shikhman R, Keppke AL: Breast, Imaging, Reporting and Data System (BI RADS). In *StatPearls.* Treasure Island (FL)2017
113. Siegmann KC, Xydeas T, Sinkus R, Kraemer B, Vogel U, Claussen CD: Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast-initial clinical results. *Eur Radiol* 2010, 20:318-325.
114. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK: Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017, 7:1303-1329.
115. Soha El Sheikh PhD, MBChB et.al. Rates and Outcomes of Breast Lesions of Uncertain Malignant Potential (B3) benchmarked against the National Breast Screening Pathology Audit; Improving Performance in a High Volume Screening Unit. *Clinical Breast Cancer.* Volume 22, Issue 4, June 2022, Pages 381-390.
116. Sorace AG, Partridge SC, Li X, Virostko J, Barnes SL, Hippe DS, Huang W, Yankeelov TE: Distinguishing benign and malignant breast tumors: preliminary comparison of kinetic modeling approaches using multi-institutional dynamic contrast-enhanced MRI data from the International Breast MR Consortium 6883 trial. *J Med Imaging (Bellingham)* 2018, 5:011019.
117. Spinei L., Ștefăneț Ș., Moraru C. et al. - Notiuni de baza de epidemiologie și metode de cercetare : Ghidul participantului, Chisinau 2006, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”. Școala Management în Sănătate Publică. Ch.: Bons Offices, 2006. – 224 p. ISBN 978-9974-5-80-010-5.

118. Spira A, Yurgelun MB, Alexandrov L, Rao A, Bejar R, Polyak K, Giannakis M, Shilatifard A, Finn OJ, Dhodapkar M, Kay NE, Braggio E, Vilar E, Mazzilli SA, Rebbeck TR, Garber JE, Velculescu VE, Disis ML, Wallace DC, Lippman SM. Precancer Atlas to Drive Precision Prevention Trials. *Cancer Res.* 2017 Apr 1;77(7):1510-1541. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2346.
119. Sudheer Gokhale - Ultrasound characterization of breast masses, *Indian J Radiol Imaging.* 2009 Aug; 19(3): 242–247p.
120. Starr & McMillan (2001) *Human Biology 6th ed.* Thomson-Brooks/colegues.
121. Surguci M., V.Friptu, N. Godoroja. Rolul patologiei genitale și extragenitale în riscul apariției hiperplaziilor dishormonale ale glandelor mamare. Autoreferat, 2006.
122. Stavros AT. The Breast. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St Louis: M, Elsevier Mosby; 2005. p. 828].
123. Șuteu Ofelia, Ghilezan N., Todor N., Petrache Ioana, *Epidemiologia cancerului de sân în România, 1999.*
124. Sylvia MT, Baskaran L, Bhat RV. *J Cytol.* 2018 Jan-Mar;35(1):22-26. doi: 10.4103/JOC.JOC_160_16. Micronucleus Study on Breast Cytology Aspirate Smears and its Diagnostic Utility.
125. Tardivon A, et al. Elastosonography of the breast: prospective study of 122 lesions. *J Radiol* 2007; 88:657-662.
126. Telli M. L., Horst K. C., Guardino A. E., Dirbas F. M., Carlson R. W. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 5, no. 3, pp. 324–330, 2007.
127. Tintiuc D. Testarea matematica a formulelor de calcul al esantionului reprezentativ. Catedra Medicina Sociala si Management Sanitar “Nicolae Testemitanu”. Chisinau, 2015. <http://stomatologie.usmf.md/wpcontent/blogs.dir/72/files/sites/72/2015/01/Nota-de-curs-1.pdf> (Accesat la 11.11.2017).
128. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015, 65:87-108.
129. Tosteson TD, Buzas JS, Demidenko E, Karagas M (2003) Power and sample size calculations for generalized regression models with covariate measurement error. *Statistics in Medicine* 22: 1069–1082
130. Turnbull LW, Barker S, Liney GP (2002) Comparative effectiveness of magnetic resonance imaging in breast cancer (COMICE trial). *Breast Cancer Res* 4(Suppl 1):39

131. Valea FL, Katz VL. Breast diseases: diagnosis and treatment of benign and malignant disease. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, editors. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2007. p.15
132. Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS (2004) *Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences*. Wiley.
133. Vantyghem SA, Allan AL, Postenka CO, Al-Katib W, Keeney M, Tuck AB, Chambers AF (2005) A new model for lymphatic metastasis: development of a variant of the MDA-MB-468 human breast cancer cell line that aggressively metastasizes to lymph nodes. *Clinical and Experimental Metastasis* 22:351-61
134. Vaughn CB, Freudenheim JL, Nie J, Sucheston-Campbell L, Wactawski-Wende J, Marian C, Shields PG, Kallakury BV, Trevisan M, Ochs-Balcom HM: Sleep and Breast Cancer in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *J Clin Sleep Med* 2018, 14:81-86.
135. Versluijs FNL, Roumen RMH, Goris RJA. Chronic recurrent subareolar breast abscess: incidence and treatment. *British Journal of Surgery*. 2002;87:952.
136. Wang X, Goode EL, Fredericksen ZS, Vierkant RA, Pankratz VS, Liu-Mares W, Rider DN, Vachon CM, Cerhan JR, Olson JE, Couch FJ. Association of genetic variation in genes implicated in the beta-catenin destruction complex with risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 15:2101–2108. [PMC free article] [PubMed]
137. Wang, J., Shih, TTF., Hsu, JCY, Li, YW. The evaluation of false negative mammography from malignant and benign breast lesions. (March 2000_Volume 24, Issue 2, Pages 96-103
138. Warner E. Impact of MRI surveillance and breast cancer detection in young women with BRCA mutations. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 1): i44–i49.
139. Williams R., Wright J., Health needs assessment: Epidemiological issues in health needs assessment, *BMJ*, vol. 316 (7141), May 1998, p.1379-1382.
140. Wenhui Ren, Mingyang Chen et. al. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast*. 2022 Aug; 64: 85–99. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.003.
141. Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, Makowski L, Degenhardt F, Hillemanns P. Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *J Ultrasound Med* 2012;31(10):1531–1541.
142. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, Tamimi RM. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal

- women according to tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2011;15:1179–1189. [PMC free article] [PubMed]
143. Yao JP, Hao YZ, Chang Q, Geng CY, Chen Y, Zhao WP, Song Y, Zhou X. Value of Ultrasonographic Features for Assessing Malignant Potential of Complex Cystic Breast Lesions. J Ultrasound Med. 2017 Apr;36(4):699-704. doi: 10.7863/ultra.16.05012. Epub 2017 Jan 21.
 144. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD: The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. Cancer Epidemiol 2012, 36:237-248.
 145. ZhiH, et al. Comparison of ultrasound Elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. J Ultrasound Med 2007; 26:807-815
 146. Николаев А.В. - Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 736 с. ЭБС.
 147. [Островерхов Г.Е. Оперативная хирургия и топографическая анатомия, учеб. для мед. вузов / Г.Е. Островерхов, Ю.М. Бомаш, Д.Н. Лубоцкий. – 5-е изд., испр. – М.:МИА,2013.–736с.
 148. [Атлас топографической анатомии человека В 3-х частях Часть 2. Грудь, живот, таз Золотко Ю.Л., Медицина, 1967]
 149. Мазо М. Л. Мультимодальный подход в диагностике заболеваний молочной железью Vi-Rads. Выбор алгоритма обследования. 2020.<https://medialnn.ru/?id=21417>
 150. Григорий Андреевич Макагонов. Лекция для врачей "Классификация BI-RADS для УЗИ". Профессор, д.м.н. Гажонова Вероника Евгеньевна. 23 мая 2022. <https://shopdon.ru/blog/klassifikatsiya-bi-rads-dlya-uzi/>

Anexa 1. Certificate de inovator





Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 9

Pentru inovația cu titlul

**Corelațiile fiziologice hormonale ale glandelor
mamare cu ecomorfologia proceselor precanceroase**

**Inovația a fost înregistrată la data de 05.12.22
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Izbaș Doina

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța



**Data eliberării:
7 decembrie 2022**



**Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova**

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 10

Pentru inovația cu titlul

**Puncție citologie cu vacuum aspirație ghidată
ecografic în diagnosticul precancerelor și cancerelor
mamare**

**Inovația a fost înregistrată la data de 20.12.22
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Se recunoaște calitatea de autor(i)

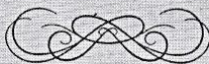
Izbaș Doina, Marga Simion, Mereuță Ion

**Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța**



Ion Mereuța

**Data eliberării:
22 decembrie 2022**





Republica Moldova



Academia de Științe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17



Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

CERTIFICAT DE INOVATOR

Pentru inovația cu titlul
**Semnul „edemul intradermal” în diagnosticul stărilor
precanceroase a glandelor mamare**

Inovația a fost înregistrată la data de **18.05.2022**
în Academia de Științe Medicale

Se recunoaște calitatea de autori

Izbaș Doina

Președinte al AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ȚIBÎRNĂ

Directorul Centrului AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Ion MĂREUȚĂ



Data eliberării

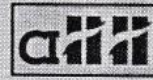
19.05.2022



Republica Moldova



Academia de Științe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17



Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

CERTIFICAT DE INOVATOR

Pentru inovația cu titlul
Etapizarea și algoritmul de diagnostic clinico-imagistic al
precancerelor glandei mamare

Inovația a fost înregistrată la data de 24.05.2022
în Academia de Științe Medicale

Se recunoaște calitatea de autori

Izbaș Doina

Președinte al AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ȚIBIRNĂ

Directorul Centrului AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Ion MEREUȚĂ

L. Ș.



T. Ibrăni

M. Măruț

Data eliberării

25.05.2022

Anexa 2. Acte de implementare a rezultatelor

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 5 / 5
<p>APROB</p> <p>Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al ASM prof. univ. dr. hab. și med. Stanislav GROPPA 2023</p>		
<p>ACTUL nr. 27 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-didactic)</p>		
<ol style="list-style-type: none">1. Denumirea ofertei pentru implementare: „Particularitățile clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară”2. Autori: IZBAȘ Doina, medic, doctoranda3. Numărul inovației: Nr.5996 din 22 februarie 20234. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în calitate de instrument metodico-didactic pentru realizarea suportului metodologic „Particularitățile clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară” în cadrul catedrei de Radiologie și imagistica, USMF „Nicolae Testemițanu” în anul 2022.5. Eficacitatea implementării: Suportul metodologic furnizează cadrului profesoral-didactic instrumentele necesare pentru o abordare unificată și interactivă a problemelor diagnosticului imagistic al proceselor precanceroase ale glandelor mamare și este utilizat ca suport de curs. Aceasta contribuie la dezvoltarea cunoștințelor, dar și a abilităților practice în diagnosticul patologiilor precanceroase și a cancerului incipient al glandelor mamare cu metodele imagistice tradiționale – ecografie, mamografie, IRM, apreciindu-se eficacitatea și specificitatea selectivă.6. Rezultatul implementării: Suportul metodologic „Particularitățile clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară”, permite determinarea criteriilor imagistice în procesele precanceroase ale glandei mamare, a scorului imagistic complex, abordarea complexă a diagnosticului imagistic incluzând algoritmul investigațiilor și conduitei etapizate – examen clinic – ecografie, elastografie, mamografie, IRM și abordarea complexă imagistică asigurată de prevederile actelor normative guvernamentale și ale MS al RM, a Planului de acțiuni al MS și a Serviciului Oncologic din RM.		
<p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p>		
Șef Catedră de Radiologie și imagistica, dr. șt. med., conf. univ.		Malîga Oxana
Șef Departament Didactic și Management Academic, dr. șt. med., conf. univ.		Stratulat Silvia
Șef departament, Departamentul Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ.		Raevschi Elena
	5	



ACT de Implimentare a Rezultatelor Științifice

Prin prezentul act, Spitalul "REPROMED+" Chișinău, confirmă implimentarea rezultatelor științifice ale lucrării "Particularitățile clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară", autor Doina Izbaș.

Metodologia de cercetare cât și criteriile clinico-imagistice-morfologice determinate științific de către autor au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Director : SRL REPROMED



Lisii Lidia

Repromed
centrul medical

Republica Moldova, mun. Chișinău, bd. Cuza Vodă 29/1
Tel. (+373 22) 263 886, tel./fax: (373 22) 263 889
www.repromed.md, info@repromed.md

**ACT
de implementare a rezultatelor științifice**

Prin prezenta, Administrația Centrului Medical "EXCELLENCE" confirmă implementarea rezultatelor științifice ale lucrării "Particularități clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară", autor – Doina IZBAȘ.

Metodologia de cercetare, cât și criteriile clinico-imagistice-morfologice determinate științific de către autor, au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Director medical

Directoare



Aliona SERBULENCO

Maria MOROZOV

Centrul Consultativ Diagnostic
Institutul Oncologic Chișinău



ACT
de Implimentare a Rezultatelor Științifice

Prin prezentul act, Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic, Chișinău, confirmă implimentarea rezultatelor științifice ale lucrării “Particularități clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară”, autor Doina Izbaș.

Metodologia de cercetare cât și criteriile clinico-imagistice-morfologice determinate științific de către autor au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

/ Director :

D. Izbaș

13. 01. 2013

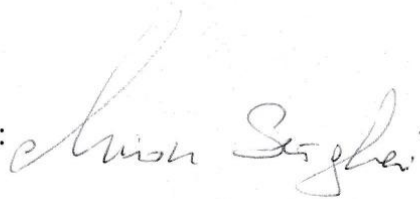
Centrul Medical „Balkan Medica”
(Med&Lab SRL), filiala Cahul

ACT
de Implimentare a Rezultatelor Științifice

Prin prezentul act, Centrul Medical “Balkan Medica” Cahul, confirmă implimentarea rezultatelor științifice ale lucrării “Particularități clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară”, autor Doina Izbaș.

Metodologia de cercetare cât și criteriile clinico-imagistice-morfologice determinate științific de către autor au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști.

Director :



Centrul Medical „Extramed”

Chişinău

ACT

de Implimentare a Rezultatelor Ştiinţifice

Prin prezentul act, Centrul Medical “Extramed” Chişinău, confirmă implimentarea rezultatelor ştiinţifice ale lucrării “Particularităţi clinico-imagistice ale proceselor precanceroase de glandă mamară”, autor Doina Izbaş.

Metodologia de cercetare cât şi criteriile clinico-imagistice-morfologice determinate ştiinţific de către autor au fost şi sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialişti.

Director :

GaŃcau Ştefan
Director medical



Anexa 3. Certificate de participare la manifestări științifice



CERTIFICATE OF PARTICIPATION

AWARDED TO

IZBAS DOINA

FOR PARTICIPATION AT THE 4TH EDITION OF SCIENTIFIC INTERNATIONAL CONFERENCE:

**"HEALTH, MEDICINE AND BIOETHICS IN CONTEMPORARY SOCIETY:
INTER AND MULTIDISCIPLINARY STUDIES"**

CHISINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA
OCTOBER 29-30, 2021
20 HOURS

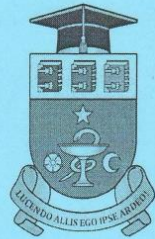
VITALIE OJOVANU
PHD, ASSOC. PROFESSOR
CHAIR OF PHILOSOPHY AND BIOETHICS DEPARTMENT
NICOLAE TESTEMITANU SUMF



EMIL CEBAN
P. MD, PHD, PROFESSOR
RECTOR NICOLAE TESTEMITANU SUMF



Certificat de participare



se acordă 20 credite de EMC

Dnei/Dlui Izbas, Doina



pentru participare la Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională.



31 mai- 2 iunie 2018

Chișinău



Cu profund respect,

Pr. Natalia Rotaru
Președintele Congresului

Seria MMX, cod XVII nr. 10 634
Conform ordinului MSMPS al RM nr.656
Din 25.05.18

CERTIFICAT

de participare

se acordă

doamnei Doina IZBAȘ

pentru participare la
al II-lea WORKSHOP AL WFUMB CENTRULUI
DE EDUCAȚIE ÎN ULTRASONOGRAFIE CHIȘINĂU

**“ULTRASONOGRAFIA
GLANDEI TIROIDE ȘI GLANDEI MAMARE”**

24 - 25 noiembrie 2017, Chișinău



UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”
CHIȘINĂU



WORLD FEDERATION
FOR ULTRASOUND
IN MEDICINE AND BIOLOGY



UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ”
TIMIȘOARA



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA



SOCIETATEA
DE ULTRASONOGRAFIE
ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Prof. Dr. Ioan SPOREA
Director Centrul de Formare în Ultrasonografie
UMF „Victor Babeș” Timișoara
WFUMB Center of Excellence

Dr.șt.med. Aristida GEORGESCU
medic primar Radiologie-Imagistică Medicală
UMF Craiova

Prof. univ, Acad, Dr. hab. șt. med, Ion ABABII
Rector USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Dr. Dana STOIAN
medic primar endocrinolog
disciplina Endocrinologie
UMF „Victor Babeș” Timișoara

seria MRI, cod XVII, nr. 71
conform dispoziției USMF „Nicolae Testemițanu” din RM nr. 429-A din 22.11.2017
Ore de Educație Medicală Continuă: 10 credite

**TOSHIBA
MEDICAL**



INTUITIV. INTELLIGENT. INNOVATIV.

TOSHIBA Medical
System Europe
Henio Sobiszewski



“M-INTER-FARMA” SA

CERTIFICAT

de participare

Se acordă dlui/dnei Zbaș Doina

Pentru participare la atelierul de lucru cu tematica:

**„METODE ȘI APLICAȚII CLINICE AVANSATE UTILIZATE ÎN
ULTRASONOGRAFIE PE DISPOZITIVELE I-SERIES,
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ”**

organizată cu sprijinul:

**Societatea de Ultrasonografie în Medicină și Biologie din Republica Moldova
și
SA M-INTER-FARMA**

Președintele SUMB RM
Andrei Testimianu



Chișinău, 15 decembrie 2017



CERTIFICAT DE PARTICIPARE



Se atestă participarea Doamnei / Domnului la:

Dr. IZBAȘ Doina

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE IMAGISTICA SÂNULUI EDIȚIA A VII-A

desfășurată la Sibiu, România în perioada 18 - 19 noiembrie 2016

Manifestarea a fost creditată de CMR cu **12** credite EMC

Prezența atestă și calitatea de membru SISR pe anul 2016

Președinte SISR

Dr. Mihai Lesaru



Vicepreședinte SISR

Dr. Cristiana Ciortea



CERTIFICAT

de participare

Se acordă dlui/dnei Măbaş Dana

Pentru participare la conferința științifico-practică cu genericul:

“METODE NOI DE DIAGNOSTIC CU ULTRASUNETE ÎN MEDICINĂ”

din 27.03.2015 organizată cu sprijinul Ministerului Sănătății din Republica Moldova,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”,
Societatea de Ultrasonografie în Medicină și Biologie a Republicii Moldova,
TOSHIBA Medical System Europe

Manifestarea a fost creditată cu 15 credite

Dr. hab. prof. universitar, Academician al A.S.M
Ion Ababii



Conferențiar Universitar, Dr.ș.m
A. Testemițanu



Președintele **SUMBROM**

Rector al USMF “N. Testemițanu”

Chișinău 2015



Centrul de Formare în Ultrasonografie
WFUMB Center of Excellence Timișoara



DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Se acordă D-lui/ D-nei **DOINA IZBAȘ** pentru participarea
la **WFUMB CENTER OF EXCELLENCE TIMIȘOARA ANNUAL WORK-
SHOP - CLINICAL ULTRASOUND, TIMIȘOARA 15 MAI 2014.**

Cursul a fost creditat de CMR cu **6 credite EMC** în baza avizului nr. **Nr. 2730 /30/04/2014.**

Nr. **27**

Directorul cursului
Prof. Dr. Ioan Sporea





CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Se atestă participarea Doamnei / Domnului la:

Dr. IZBAS DOINA

**CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE IMAGISTICA SĂNULUI
EDIȚIA A VI-A**

desfășurată la Sibiu, România în perioada 13 - 14 noiembrie 2015

Manifestarea a fost creditată de CMR cu 12 credite EMC

Prezenta atestă și calitatea de membru SISR pe anul 2015

Președinte SISR

Dr. Mihai Lesaru

Vicepreședinte SISR

Dr. Cristiana Ciortea



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Societatea Medicilor Imagiști din Republica Moldova



CERTIFICAT

de participare

D-1/D-na dr.

Izbaș Doina

A participat la lucrările conferinței a XIV-a a medicilor imagiști din Republica Moldova cu tematica:

„Aspecte moderne ale imagisticii în diagnosticul de urgență medicală”

Chișinău, 08.11.13

Seria MIR Codul XIII Nr. 850

Credite pentru Educație Medicală Continuă: 15,0
în baza ordinului MS RM nr. 1218 din 30.10.13



V. Dînga

Veaceslav Dînga

Vicepreședintele Societății Medicilor Imagiști din Republica Moldova



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

SE ACORDĂ DOAMNEI/DOMNULUI Lebas Doru
PENTRU PARTICIPAREA LA CONFERINȚA ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

„Managementul chirurgiei miniinvazive în oncologie”

în cadrul Expoziției Internaționale Specializate
„MoldMEDIZIN & MoldDENT - 2013”, ediția a XIX-a.
Acreditarea: 15 Credite de Educație Medicală Continuă

Președintele Conferinței,
Director General IMSP
Institutul Oncologic,
Profesor Victor CERNAT

Președinte al Societății
Științifico-Practice a Oncologilor
din Republica Moldova,
Academician AȘM Gheorghe TÎBÎRNĂ



Seria MO, Codul XII nr. 810 din 10 septembrie 2013

INTERNATIONAL BREAST ULTRASOUND CONFERENCE

SIBIU, ROMANIA, 12-14.11.2014



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This certifies that

Doina IZBAS

IBUS0071

participated at International Breast Ultrasound Conference
held in Sibiu, Romania, 12th - 14th, 2014

Mihai Lesaru

Jack Jellins

Enzo Durante

Helmut Madjar

International Faculty

E. Aribal – Turkey • J. C. Bamber – United Kingdom • E. Durante – Italy • A. Eniu – Romania • J. Jellins – Australia
M. Lesaru – Romania • H. Madjar – Germany • M. Mihai – Romania • C. Teodorescu – Romania

The IBUS conference has been accredited with 18 CME credits,
by the Romanian College of Physicians, on address no. 6554, from 03.11.2014



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE



DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Se acordă D-lui/ D-nei **DOINA IZBAS** pentru participarea la
cea de-A XVII A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ A SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE, **SPEAKER**
TIMIȘOARA 15-17 MAI 2014

Conferința a fost creditată de CMR cu **10 credite EMC** în baza avizului nr. **Nr. 2730 /30/04/2014.**

Nr. **27**

Președintele Conferinței
Prof. Dr. Ioan Sporea





A – XVI – A
**CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ
 A SOCIETĂȚII ROMÂNE
 DE ULTRASONOGRAFIE
 ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE**

31.05.2013 – 02.06.2013

DIPLOMA

Se acordă D-lui / D-nei

DOINA IZBAS

Pentru participarea la "A XVI – a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, care a avut loc în perioada

31.05.2013 – 02.06.2013 la Oradea.

Manifestarea a fost creditată cu 18 puncte de credit Colegiul Medicilor din România prin decizia nr. 220 / 09.04.2013.

Președinte Conferință
 Conf. Dr. Ciprian Brisc

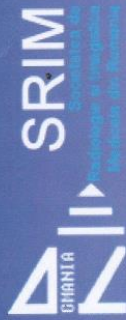
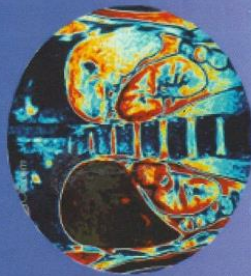
Președinte SRUMB
 Prof. Dr. Radu Badea



ORADEA

www.medevents.ro/conferinttasrumb2013

Nr. 567



Societatea de Radiologie si Imagistica Medicala din Romania



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Doina IZBAS

a participat la

**Simpozion de aplicatii inovatoare ale Rezonantei Magnetice in patologiile abdominale,
pelvine si musculo- scheletale**

Iasi, 12- 13 Decembrie 2013

Manifestarea este creditata de CMR cu 7 puncte EMC, conform adresei Colegiului Medicilor din Romania cu numarul 6395 din 04.12.2013

Numar de ordine: 53

Președintele Comitetului de Organizare

Prof. Dr. Dragos Negru

Președintele SRIM

Prof. Dr. Sorin Ducea

Cod manifestare Nr. 6187 din 16.11.2013



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

nr. 101

IZBAS DOINA

a participat la

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE SENOLOGIE IMAGISTICĂ

EDIȚIA A IV-A

desfășurată la Sibiu – România la data de 15 - 16 noiembrie 2013

Manifestarea a fost creditată de CMR cu **10 credite EMC**

Prezenta atesta și calitatea de **membru SISR** pe anul **2013**

Președinte SISR

Dr. Mihai Lesaru

Vicepreședinte SISR

Dr. Cristiana Ciortea





CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Doctor IZBAS DOINA

a participat la

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE SENOLOGIE IMAGISTICĂ

EDITIA A III-A

desfășurată la Sibiu— România la data de 23 - 24 noiembrie 2012

Manifestarea a fost creditată de CMR cu 9 credite EMC

Prezența atestă și calitatea de membru SISR pe anul 2012

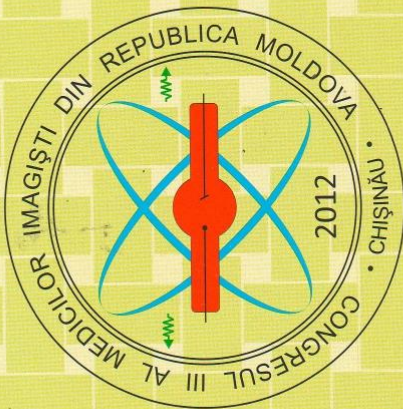
Președinte SISR

Dr. Mihai Lesaru



Vicepreședinte SISR

Dr. Cristiana Ciortea



Congresul III al medicilor imagiști din Republica Moldova

CERTIFICAT

de participare

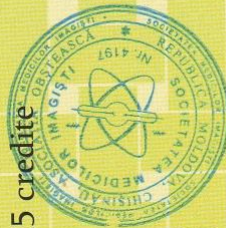
Se acordă d-nei / d-lui Dr. Izbaș Doica

Pentru participare la congresul III al medicilor imagiști din Republica Moldova
cu tema "Actualități în imagistica medicală", Chişinău 26-28 septembrie 2012.

Seria MIR, cod XII, Nr. 530

Ore de Educație Medicală Continuă: 25 credite

Președintele congresului
Andrei Roșca



Secretarul congresului
N. Rotaru



DIPLOMĂ

This certifies that

Doina Izbas

*has successfully completed a 48 hour advance
English grammar course in the Summer of 2012
at the Institute of Oncology in Chişinău, Moldova
conducted by United States Peace Corps Volunteers*

Antea N. Breeris

Wosuat

Course Instructors

Representative of the Institute of Oncology

Republica Moldova



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА
 АСОЦІАЦІЯ РАДІОЛОГІВ УКРАЇНИ
 ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

СЕРТИФІКАТ № 80/РУ/Д

Избаш Дойна

*взяв (взяла) участь в роботі Національного форуму з міжнародною участю
 “Радіологія в Україні” (19-22 березня 2013 року, м. Київ),
 прослухав (ла) цикл програмних доповідей з основних розділів радіології (30 академічних годин)
 та виступив (ла) з доповіддю; Відповідно до наказу МОЗ України №484 від 07.07.2009 р.
 та Листу МОЗ №7.03-58/673/5885 від 28.02.2013 р. йому (їй) нараховано 6 балів
 для врахування їх при атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії*



Президент
 Асоціації радіологів України
 д.м.н. *[Signature]*
 Рогожши В.О.



**A – XVI – A
CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ
A SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE ULTRASONOGRAFIE
ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE**

31.05.2013 – 02.06.2013



DIPLOMA

Se acordă D-lui / D-nei
DOINA IZBAS

Pentru participarea în calitate de LECTOR la "A XVI – a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, care a avut loc în perioada **31.05.2013 - 02.06.2013** la Oradea.

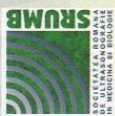
Manifestarea a fost creditată cu **18** puncte EMC de către Colegiul Medicilor din România prin decizia Nr. 2920 /09/05/2013.

Președinte Conferință
Conf. Dr. Ciprian Britsc



Președinte SRUMB
Prof. Dr. Radu Badea

ORADEA



**CURSUL EUROPEAN DE TIP ENDORSED:
"ACTUALITĂȚI ÎN ULTRASONOGRAFIE:
ECOGRAFIE CU SUBSTANȚĂ DE CONTRAST,
ELASTOGRAFIE, ECOENDOSCOPIE"**

30.05.2013

DIPLOMA

Se acordă D-lui / D-nei
DOINA YZBTAȘ

Pentru participarea la **Cursul European de tip endorsed:**

**„Actualități în ultrasonografie:
ecografie cu substanță de contrast, elastografie, ecoendoscopie”,
care a avut loc în data de 30.05.2013 la Oradea.**

Manifestarea a fost creditată cu 6 puncte EMC de către Colegiul Medicilor din România prin decizia Nr. 3008 /09/05/2013.

Președinte Conferință
Conf. Dr. Ciprian Brisc

Rector al Universității din Oradea
Prof. Dr. Constantin Bungău

Președinte SRUMB
Prof. Dr. Radu Badea



ORADEA

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE TG. MUREȘ
COLEGIUL JUDEȚEAN AL MEDICILOR MUREȘ

UMF

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
TÂRGU MUREȘ



CMR Colegiul Județean al Medicilor Mureș

**A 14-A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ A
SOCIETĂȚII ROMÂNE DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE
TÂRGU MUREȘ, 10 - 12 Iunie 2011**

DIPLOMĂ DE PARTICIPARE

Prin prezenta se certifică că

DI./Dna. Dr. **DOINA IZBAȘ**
a participat la

“A 14-A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ A
SOCIETĂȚII ROMÂNE DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE”
desfășurată în perioada 10-12 iunie 2011 la Târgu Mureș.

Prof. Dr. RADU BADEA
Președintele SRUMB

Prof. Dr. CONSTANTIN COPOTOIU
Rectorul
UMF Tg. Mureș

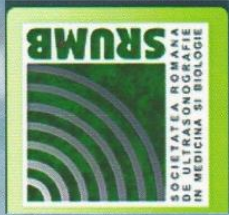
Dr. VASILE BUD
Președintele
Colegiului Județean al Medicilor Mureș



Dr. MIRELA GLIGA
Președintele
Comitetului Local



Manifestarea este creditată de CMR cu 18 credite EMC.
Conferința Națională: 12 credite EMC
Cursul pre-conferință: 6 credite EMC



EFSUMB



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

IZBAȘ DOINA

DI/Dna
a absolvit cursul Euroson School cu tema: "Advances in small parts ultrasonography"
desfasurat la Tg Mures in 10 iunie 2011, promovand evaluarea finala.
Manifestarea a fost creditata de **CMR** cu 6 credite EMC.

PROF. VIORELA ENĂCHESCU
COURSE DIRECTOR



PROF. NORBERT GRITZMANN
EFSUMB PAST PRESIDENT

ASSOC. PROF. CRISTINA GHERVAN
COURSE DIRECTOR



CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ
A SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE ULTRASONOGRAFIE
ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE

PRIMUL SIMPOZION
DE EDUCAȚIE MEDICALĂ
FOLOSIND
ULTRASONOGRAFIA

31.05.2012 – 02.06.2012



DIPLOMĂ

Se acordă Dlui / Dnei **Izbas Doina**

Pentru participarea la "A XV – a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie. Primul Simpozion de Educație Medicală folosind Ultrasonografia" care a avut loc în perioada 01.06.2012 - 02.06.2012 la Cluj-Napoca

Manifestarea a fost creditată cu 12 credite EMC de către Colegiul Medicilor din România prin decizia Nr. 2530/11.05.2012

Prof. dr. Radu Badea
Președinte Conferință

Prof. dr. Viorela Enăchescu
Secretar SRUMB



CLUJ-NAPOCA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
SOCIETATEA MEDICILOR IMAGISTI DIN REPUBLICA MOLDOVA



Certificat

Prin prezentul se certifică că Dna (Dl)

Doina

Yzbas

a participat la lucrările

Conferinței Anuale a XI-a a Medicilor Imagisti din Republica Moldova cu tematica:

Actualitati in diagnosticul imagistic al tuberculozei

Presedintele de Onoare al Societatii Medicilor Imagisti din Republica Moldova

V. Volneanschi



NICOLAE TESTEMITANU
State Medical and Pharmaceutical
University



Certificate of Attendance

This is to certify that in May 19-21, 2010

Izbaș Doina

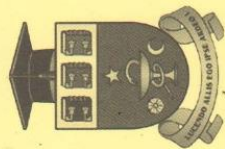
participated at the 3rd International Medical Congress
for Students and Young Doctors "MedEspera 2010",
held in Chisinau, Republic of Moldova,
with a special scientific work

*Imaging Diagnosis of Mammary
Glands with implant*



Viorel Prisacaru
Viorel PRISACARU
M.D., Ph.D, Professor,
Vice-rector for Scientific Activity

CME 12 credits



Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Asociația Științifică a Studenților și Tinerilor Medici



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

se acordă Dlui/Dnei

Doina Țăbaș

pentru participare la Zilele Universității
și Conferința Științifică Anuală consacrată celor 20 de ani
de la proclamarea independenței Republicii Moldova

19 - 21 octombrie 2011

12 ore

educație medicală continuă

V. Prisacari
Viorel Prisacari,
prorector pentru activitate științifică,
dr. habilitat, profesor universitar

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași | Colegiul Medicilor Iași
Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic "Sf. Spiridon" Iași

ZILELE ONCOLOGIEI IEȘENE

TERAPIA CANCERULUI - DE LA RECEPTOR LA PACIENT

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

D-I/D-na dr. **Doina Izbas** din Chisinau a participat la Conferința "Zilele Oncologiei Ieșene",
ediția a VII-a, desfășurată sub titlul "Terapia cancerului – de la receptor la pacient",
eveniment care a avut loc la Iași, în perioada 24 – 26 noiembrie 2011.

Conferința a fost creditată cu 12 credite EMC, conform cererii de creditare nr. 6424/18.11.2011.

Prof. Dr. Vasile Astărăstoae
Rectorul Universității de Medicină
și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Conf. Dr. Lucian Miron
Președintele Conferinței



Seria **ON nr. 121** din 26 noiembrie 2011

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
SOCIETATEA MEDICILOR IMAGIȘTI DIN REPUBLICA MOLDOVA



CERTIFICAT nr. 220

Prin prezentul se confirmă că D-l (D-na)

Izbas Soira

a participat la lucrările Conferinței Anuale a XIII-a a medicilor imagiști din R.Moldva cu tematica:

ASPECTE MODERNE ALE IMAGISTICII MEDICALE ÎN GASTROENTEROLOGIE

Chișinău, 11 noiembrie 2011

Credite pentru Educație Medicală Continuă: 5,0
în baza ordinului MS RM nr.853 din 08.11.2011

Seria MIR Cod XI



Președintele Societății Medicilor Imagiști din Republica Moldova

A. Roșca



Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Asociația Științifică a Studenților și Tinerilor Medici



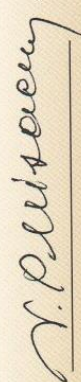
CERTIFICAT DE PARTICIPARE

se acordă Dlui/Dnei Doina Izbaș

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința Științifică Anuală consacrată celor 20 de ani
de la proclamarea independenței Republicii Moldova

19 - 21 octombrie 2011

12 ore
educație medicală continuă

 Viorel Prisacari,
prorector pentru activitate științifică,
dr. habilitat, profesor universitar

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE T.G. MUREȘ
COLEGIUL JUDEȚEAN AL MEDICILOR MUREȘ



A 14-A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ A SOCIETĂȚII ROMÂNE DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ȘI BIOLOGIE TÂRGU MUREȘ, 10 - 12 Iunie 2011

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

DOINA IZBAS

has attended the

“14th National Conference of the Romanian Society of Ultrasound in Medicine and Biology
in Targu-Mures 10-12 June”
as invited speaker.

Prof. Dr. RADU BADEA
Președintele SRUMB



Prof. Dr. CONSTANTIN COPOTOIU
Rectorul
UMF Tg.Mureș

Dr. VASILE BUD
Președintele
Colegiului Județean al Medicilor Mureș

Dr. MIKELA GLIGA
Președintele
Comitetului Local



Manifestarea este creditată de CMR cu 18 credite EMC.
Credit CONFERINȚA: 12
Credit PRECONFERINȚA: 6





Societatea de Imagistica Sănului din România



CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE IMAGISTICA SĂNULUI

Diplomă de participare

Dr. Izbas Doina

a participat la

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE IMAGISTICA SĂNULUI

18-19 Noiembrie 2022



Dr. Mihai LESARU
Președinte SISR

Dr. Anca CIUREA
Vicepreședinte SISR

Dr. Cristiana CIORTEA
Președinte comitet organizare

Evenimentul a fost creditat cu 12 credite EMC de către Colegiul Medicilor din România prin adresa 9167/10.11.2022
și 10 credite EMC de către OAMMR prin adresa 304/03.11.2022

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Izbaș Doina declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Data: 13-03-2024



DOINA IZBAȘ

CV-UL CANDIDATULUI

Nume, prenume: IZBAȘ Doina

Data, locul nașterii: 08.09.1981, Chișinău

Cetățenia: Republica Moldova.



Studii: 2000-2006 – Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, Romania

Facultatea medicină generală, Doctor-medic

2006-2009 – Universitatea de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău Moldova – rezidențiat în radiologie și imagistică medicală Medic-imagist

2009-2012 – Universitatea de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău Moldova – studii superioare de doctorat.

Stagii de perfecționare:

01/02/2010 – 02/04/2010 – „Diagnosticul imagistic prin Tomografie computerizată” – specializare pentru competență în activitate.

04/10/2010 – 03/12/2010 – „Imagistica glandei mamare” – specializare pentru competență în activitate.

21/02/2022 – 09/03/2022 – curs de perfecționare tematica „Radioprotecție”.

Domeniile de interes științific: Medicină, Radiologie și Imagistică medicală.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

Proiect USAID: Prevenția HIV\SIDA și Hepatite B&C în Republica Moldova.

Participări la manifestări științifice (naționale și internaționale):

2010 – Al 3-lea Congres Medical International pentru studenți și Tineri doctori „MedEspera”, Chișinău;

2011 – Zilele Universității de Medicină și Farmacie, 19-21 octombrie, Chișinău;

2011 – Conferința anuală a medicilor imagiști din Republica Moldova, Chișinău;

2011 – Conferința 14-ea a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Tîrgu-Mureș;

2011 – Zilele Oncologiei Iașene „Terapia cancerului – de la receptor la pacient”, Iași;

2012 – Congresul European de Radiologie, Viena, Austria;

2012 – A XV-a Conferință națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Cluj-Napoca;

2012 – Congresul III al medicilor imagiști din Republica Moldova, Chișinău;

2012 – Conferința națională de senologie imagistică, Sibiu, România;

- 2013** – Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova, Chișinău;
- 2013** – Simpozionul de aplicații inovatoare ale Rezonanței Magnetice în patologiile abdominale, pelviene și musculo-scheletale, Iași;
- 2013** – Conferința 16-ea a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Oradea;
- 2013** – Forumul Național de Radiologie cu participare internațională „Radiologia în Ucraina”, 19-22 martie, Kiev, Ucraina;
- 2013** – Aniversarea Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 16-18 octombrie 2013, Chișinău;
- 2014** – Conferința 17-a a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Timișoara;
- 2015** – Conferința Națională de imagistică a sânelui, 13-14 noiembrie, Sibiu, România;
- 2016** – Conferința Națională de imagistică a sânelui, 18-19 noiembrie, Sibiu, România;
- 2018** – Congresul IV al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională, 31 mai-2 iunie, Chișinău;
- 2021** – A IV-a ediție a conferinței științifice internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: Studii inter și multidisciplinare”, 29-30 octombrie;
- 2022** – Conferința națională de imagistică a sânelui, 18-19 noiembrie, Sibiu, România;

Lucrări științifice publicate: __12__, dintre care: 6 publicații la nivel local, în Republica Moldova și 6 publicații la nivel internațional (Romania, Austria).

Apartenență la societăți/asociații științifice naționale și internaționale:

Membru - Societatea Medicilor Imagiști din Republica Moldova.

Membru - Societatea de Imagistică a Sânelui din Romania.

Cunoașterea limbilor:

Română (maternă), rusă (fluent), engleză (mediu), franceză (mediu).

Date de contact: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, Chișinău, Bulevardul Ștefan cel Mare și Sfint 165, MD 2004, tel.: 069317579, e-mail: doinaizbas@yahoo.com