

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



***ROLUL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ
MAGNETICĂ ÎN ALGORITMUL DIAGNOSTIC ȘI
MANAGEMENTUL CANCERULUI DE PROSTATĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPESCU IOANA GABRIELA

Student-doctorand:

MOANGĂ (căs. JURCA) SANDRA-OANA

ANUL 2024

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

1. Anatomia prostatei.....	11
1.1. Anatomia clasică a prostatei	11
1.2. Anatomia chirurgicală a prostatei	13
1.3. Anatomia secționată a prostatei	14
2. Carcinomul prostatei	19
2.1. Patogeneza și dezvoltarea cancerului de prostată.....	19
2.2. Metode diagnostice curente ale cancerului de prostată	19
2.3. Metode de screening și detecție precoce	21
2.4. Stadiul cancerului de prostată	23
2.5. Modalități de tratament.....	27
3. Imagistica medicală în carcinomul de prostată	30
3.1. Rolul imagisticii medicale	30
3.2. IRM multiparametric	31
3.3. Avantaje și limitări ale IRM multiparametric	34
3.4. Inteligența artificială (IA) în imagistica IRM multiparametrică a prostatei.....	35

CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	38
5. Metodologia generală a cercetării	39
6. Studiul 1 – Corelații imagistico-clinice la pacienții cu ADK de prostată.....	41
6.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	41
6.2. Pacienți și metode.....	41

6.3. Rezultate	55
6.4. Discuții	89
6.5. Concluzii.....	95
7. Studiul 2 – Studiu pilot privind aportul încărcării dinamice cu contrast în imagistica multiparametrică a ADKp.....	97
7.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	97
7.2. Pacienți și metode.....	97
7.3. Rezultate.....	101
7.4. Discuții	107
7.5. Concluzii.....	110
8. Concluzii și contribuții personale.....	111
8.1. Concluziile tezei de doctorat	111
8.2. Contribuțiile proprii.....	115
Referințe	116

Problema fundamentală

Imagistica prin Rezonanță Magnetică multiparametrică (IRM mp) este o metodă non-invazivă ce are potențialul de a îmbunătăți semnificativ acuratețea, localizarea și caracterizarea cancerului de prostată. De asemenea, IRM mp are potențialul de a distinge între tumorile semnificative clinic și cele ne semnificative, ghidând managementul acestor pacienți și scăzând morbiditatea și costurile asociate unor biopsii inutile. Noutatea subiectului este conferită de progresul rapid al tehnologiei imagistice precum și interesul în creștere la nivel internațional pentru evaluarea utilității clinice a acestei metode. Luând în calcul și dezvoltarea accelerată a Imagisticii de Rezonanță Magnetică de câmp înalt, progresele în imagistica de difuzie, precum și dezvoltarea algoritmilor de inteligență artificială, valoarea IRM mp este inestimabilă în acest context actual. Astfel, cercetarea în acest domeniu nu răspunde doar unei nevoi actuale în oncologia prostatei, dar pune în valoare și inovațiile tehnologice de ultimă oră în vederea promovării potențialului acestora în diagnostic și tratament.

Tema aleasă este de actualitate în context internațional, întrucât cancerul de prostată este unul dintre cele mai frecvente cancere din lume la bărbați și tot mai multe țări cu sisteme de sănătate dezvoltate adoptă IRM mp pentru a optimiza rezultatele pacienților și pentru a reduce numărul de proceduri și tratamente inutile acestei categorii de pacienți. În țara noastră, interesul pentru IRM mp este în creștere ca răspuns la nevoia de a spori rata detecției precoce și a acurateții diagnostice, cu atât mai mult cu cât există limitări majore în acest moment în utilizarea metodelor diagnostice tradiționale, cum ar fi testarea PSA sau biopsiile ghidate prin ecografie transrectală. Colectivul de cercetare al Laboratorului de Radiologie și Imagistică Medicală din Institutul Clinic Fundeni are o preocupare bine fundamentată în a evalua și aplica cele mai noi metode diagnostice, inclusiv în domeniul oncologiei, și de a promova metode și tehnologii de diagnostic ce au potențialul de a aduce un aport important managementului pacienților.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru în prezentul studiu doctoral este aceea că examinarea de tip Imagistică prin Rezonanță Magnetică multiparametrică are o contribuție importantă în diagnosticul și managementul pacienților cu suspiciune biochimică de adenocarcinom prostatic, iar eficiența diagnostică poate fi îmbunătățită prin optimizarea protocolului imagistic și identificarea de noi markeri imagistici.

Obiectivele generale ale studiului sunt reprezentate de:

1. Evaluarea rolului parametrilor biochimici, clinici, histopatologici și imagistici în diagnosticul adenocarcinomului de prostată;
2. Identificarea unui profil IRM multiparametric din punct de vedere metabolic și funcțional al pacienților cu adenocarcinom prostatic;
3. Aplicarea scorurilor actuale de diagnostic al adenocarcinomului prostatic în populația de studiu și evaluarea corelației radiologice-anatomopatologice;
4. Evaluarea aportului și eficienței diagnostice ale unui protocol de examinare extins.

Metodologia generală a cercetării

Toți pacienții incluși în cele două studii ale prezentei lucrări și-au dat consimțământul informat cu privire la includerea în studiu și efectuarea examinării de Imagistică prin Rezonanță Magnetică în cadrul Laboratorului de Radiologie și Imagistică Medicală al Institutului Clinic Fundeni. Datele personale ale pacienților nu au fost publicate sau prezentate terțelor părți, iar pentru utilizarea imaginilor acestora au fost anonimizate datele de identificare. Până la finalizarea studiului niciun pacient nu s-a retras din studiu și nu au fost înregistrate plângeri cu privire la protecția datelor personale.

Pentru centralizarea datelor a fost utilizat programul software Microsoft® Excel® 2019 (Versiunea 2402, Build 17328.20162, 64-bit). Pentru analiza statistică s-au utilizat programele software MedCalc Versiunea 14.8.1 64-bit precum și Stata Versiunea 17.0.

În interpretarea datelor au fost aplicate metode statistice simple de tipul calculării mediei, mediane, deviației standard, erorii standard, dar și complexe, ce au permis probarea diferențelor

statistice între subploturi precum și caracterizarea superioară a acestora. Pentru verificarea normalității distribuției valorilor unui parametru s-a utilizat testul Shapiro-Wilk cu calcularea statisticii W.

Pentru compararea variabilelor de tip continuu între două loturi s-a utilizat testul Student t-test cu efectuarea în prealabil a unui F-test, apoi afișarea intervalului de încredere (CI, confidence interval) 95%, a statisticii t și a probabilității p bilaterale (two-tailed). În cazul subploturilor cu număr mic de subiecți sau cu distribuție non-normală a valorilor s-a utilizat testul non-parametric Mann Whitney cu estimarea aproximării normale, respectiv a probabilității exacte.

În vederea comparării unor variabile de tip categoric între subploturi a fost utilizat testul Chi-squared (Chi pătrat). Pentru variabile non-binare a fost calculat și testul Chi-squared pentru tendințe (Cochran-Armitage). Pentru variabile binare cu număr total de observații redus s-a utilizat testul Fisher.

Corelația dintre două variabile de tip continuu cu distribuție normală a fost evaluată statistic prin intermediul coeficientului de corelație Pearson. Astfel, s-au calculat coeficientul de corelație Pearson (r), valoarea p și intervalul de încredere de 95% pentru r. În cazul distribuției non-normale a variabilelor a fost utilizată corelația de rang cu calcularea coeficientului Spearman (rho) și, respectiv, Kendall (tau), a valorii p și, respectiv, a intervalul de încredere (IC) de 95% pentru coeficientul de corelație.

Pentru analiza performanței diagnostice a anumitor parametrii imagistici funcționali a fost utilizată curba receiver operating characteristic (ROC), aceasta prezentând grafic modelul de clasificare la diferite valori prag.

În prezentul studiu, valoarea p a fost considerată semnificativă statistic la valori mai mici sau egale cu 0,05.

Sinteza capitolelor

Teza de doctorat cuprinde două părți, intitulată „Partea generală” și „Contribuții personale”.

În *Partea Generală* sunt prezentate aspecte legate de anatomia prostatei, patogeneza și dezvoltarea cancerului de prostată, metode diagnostice curente, metode de screening și detecție precoce ale cancerului de prostată, stadializarea cancerului de prostată, modalitățile de tratament ale acestuia, precum și rolul imagisticii medicale în diagnosticul și managementul cancerului de prostată.

Partea a doua a tezei cuprinde *Contribuțiile Personale*, prezentate prin intermediul a două studii, primul dintre ele referitor la corelațiile imagistico-clinice ale pacienților cu adenocarcinom de prostată, respectiv al doilea, un studiu pilot privind aportul încărcării dinamice cu contrast în imagistica multiparametrică a adenocarcinomului prostatic.

Primul studiu a avut ca *ipoteză de lucru* faptul că examinarea de tip Imagistică prin Rezonanță Magnetică multiparametrică are o contribuție importantă în diagnosticul și managementul pacienților cu suspiciune biochimică de adenocarcinom prostatic.

Obiectivele specifice studiului I sunt următoarele:

- prezentarea și ilustrarea aspectelor morfologice și funcționale IRM ale leziunilor suspecte prostatice, încadrabile PIRADS 3, 4 sau 5 conform ghidului PIRADS v2.1;
- stabilirea aportului IRM multiparametric în diagnosticul cancerului de prostată;
- corelarea parametrilor imagistici cu variabilele clinice, paraclinice și histopatologice;
- întocmirea unui protocol IRM standardizat și optimizat care să permită evaluarea cu acuratețe a leziunilor tumorale prostatice;
- elaborarea unui set de recomandări care să sistematizeze punctele cheie în interpretarea și structurarea rezultatelor IRM în cancerul de prostată.

Lotul studiului I a fost selectat prospectiv din pacienții care au efectuat examinări de Imagistică prin Rezonanță Magnetică în cadrul Laboratorului de Radiologie și Imagistică Medicală al Institutului Clinic Fundeni și a constat din 90 de bărbați cu vârste între 40 și 84 de ani, dintre

care 68 de pacienți au fost supuși biopsiei, cu evidențierea adenocarcinomului de prostată în 55 de cazuri, respectiv cu rezultat negativ în 13 dintre cazuri.

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

- Leziune suspectă evidențiată la examinarea de Imagistică prin Rezonanță Magnetică multiparametrică a prostatei;
- Scor PIRADS 3, 4, sau 5 conform PIRADS v2.1;
- Fără alte neoplazii concurente;
- Fără altă patologie de aparat genito-urinar;
- Pacientul își oferă consimțământul informat pentru includere în studiu.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- Pacienți cu ADK prostatic diagnosticat și/sau tratat;
- Imagini de calitate suboptimală din cauza artefactelor suprapuse (în general datorate mișcării sau protezelor de șold);
- Examinare întreruptă;
- Examinare fără administrare de substanță de contrast la pacienți alergici/insuficiență renală;
- Leziuni prostatice încadrabile PIRADS 1 și 2;
- Retragerea consimțământului informat.

Toți pacienții incluși în studiu au fost înscriși în baza de date și pentru fiecare dintre aceștia au fost înregistrați parametrii demografici, clinico-biologici, histopatologici și imagistici. Dintre parametrii imagistici evaluați în studiu, enumerăm: diametrele și volumul prostatei, diametrele și volumul nodulilor tumorali, calcularea intensității semnalului într-o regiune de interes și nu în ultimul rând, scorul PIRADS al leziunilor suspecte, conform variantei v2.1.

Dintre *rezultatele* cele mai importante ale studiului I, menționăm:

Pacienții din studiu au avut vârste cuprinse între 40 și 84 de ani, cu o vârstă mediană de 66 de ani, respectiv vârstă medie de $66,45 \pm 8,05$ ani.

Din cei 68 de pacienți supuși biopsiei, adenocarcinomul de prostată a fost evidențiat în 55 de cazuri, iar în restul de 13 rezultatul a fost negativ. În cazul nodulilor pozitivi pentru ADK, scorul Gleason a prezentat o valoare între 5 și 10, având o valoare mediană de 7.

Valoarea PSA total nu se corelează cu volumul prostatei, nici în cazul estimării acestuia ca elipsoid ($p=0,6745$), nici ca glonț ($p=0,6745$). A fost testată corelația dintre valorile PSA total și volumul nodulului tumoral, observându-se o relație directă (coeficient $r=0,5758$, $p<0,0001$, CI 95% pentru $r=0,4145-0,7020$). Corelația se păstrează pentru sublotul de pacienți cu noduli tumoralii de zonă periferică (coeficient $r=0,6822$, $p<0,0001$, CI 95% pentru $r=0,5051-0,8042$), dar nu și pentru nodulii de zonă tranzițională ($r=-0,0042$, $p=0,9820$).

A fost analizată corelația valorii PSA total cu scorul PIRADS v2.1 pentru nodulii tumoralii din zona periferică, respectiv tranzițională. Pentru zona periferică, s-au identificat diferențe semnificative statistice ($p=0,007$) între valorile medii ale PSA total la pacienți cu scoruri PIRADS diferite. Aceste diferențe între pacienți cu scoruri PIRADS diferite nu au fost identificate pentru nodulii din zona tranzițională ($p=0,300$).

În zona tranzițională au fost identificați un număr total de 35 noduli suspecți la 33 de pacienți, doi dintre pacienții din studiu prezentând câte doi noduli de zonă tranzițională. De asemenea, dintre cei 33 de pacienți, alți 2 au prezentat concurrent și noduli de zonă periferică. Morfologia nodulilor a fost de tip „plajă” în 42,86% ($n=15$) din cazuri, „lenticulară” în 31,43% ($n=11$) din cazuri și de tip „nodul” în 25,71% ($n=9$) cazuri. Conturul nodulilor a fost șters în 82,86% ($n=29$) din cazuri, bine delimitat în 14,29% ($n=5$) dintre noduli și parțial șters în 2,86% ($n=1$) cazuri. Cu privire la structura nodulilor de zonă tranzițională, aceasta a fost omogenă în 80,0% ($n=28$) din cazuri, respectiv neomogenă în 20,0% ($n=7$) cazuri. Există diferențe semnificative statistice între morfologia ($p=0,0010$) și structura ($p=0,0147$) nodulilor de zonă tranzițională și scorul PIRADS v2.1 al acestora. Conturul nodulilor nu diferă semnificativ între pacienți cu scoruri PIRADS v2.1 diferite ($p=0,2270$).

În zona periferică au fost identificați un număr total de 61 noduli suspecți la 58 de pacienți, trei dintre pacienții din studiu prezentând câte doi noduli de zonă periferică. De asemenea, dintre cei 58 de pacienți, alți 2 au prezentat concurrent și noduli similari de zonă tranzițională. Morfologia nodulilor a fost de tip „plajă” în 44,26% ($n=27$) din cazuri, de tip „nodul” în 42,62% ($n=26$) cazuri, „lenticulară” în 6,56% ($n=4$) din cazuri, în bandă în 4,92% ($n=3$) cazuri și, respectiv,

pseudotriunghiulară în 1,64% (n=1) cazuri. Conturul nodulilor a fost șters în 60,66% (n=37) din cazuri și bine delimitat în 39,34% (n=24) dintre noduli. Cu privire la structura nodulilor de zonă periferică, aceasta a fost omogenă în 98,36% (n=60) și neomogenă în 1,64% (n=1) cazuri. Există diferențe semnificative statistic între morfologia (p=0,0073) nodulilor de zonă periferică și scorul PIRADS v2.1 al acestora. Conturul nodulilor nu diferă semnificativ între pacienți cu scoruri PIRADS v2.1 diferite (p=0,3304) și nici structura acestora (p=0,6309).

S-a verificat puterea diagnostică a valorii intensității semnalului pe harta ADC la valori b=1500 și respectiv b=2000, în corelație cu rezultatul histopatologic din lotul general de studiu, cât și separat pentru fiecare categorie PIRADS v2.1. Analiza comparativă a curbelor ROC pentru aportul diagnostic al intensității semnalului pe harta ADC la valori b=1500 versus b=2000 pentru nodulii PIRADS 5 de zonă tranzițională a relevat o diferență semnificativă statistic a ariei de sub curbă, respectiv 0,464 cu o eroare standard de 0,179, IC 95% = 0,114-0,815, statistică z = 2,596 și o valoare p = 0,0094.

Pe baza rezultatelor studiului I, sunt prezentate mai jos câteva dintre *discuțiile* aferente acestora:

În cadrul studiului de față, titrul PSA total nu se corelează cu volumul prostatei, nici în cazul estimării acestuia ca elipsoid (p=0,6745), nici ca glonț (p=0,6745). Deși grupul de studiu G. Carvalhal et al. a observat o corelație între valoarea PSA și volumul prostatic, aceasta a fost semnificativă statistic doar în cazul volumelor prostatice mari, titrul PSA rămânând mai degrabă un marker predictiv pentru volumul tumoral, indiferent de dimensiunea prostatei [1]. Această corelație între valoarea PSA și volumul tumoral a fost dovedită și în cadrul prezentului studiu.

Din punct de vedere al morfologiei leziunilor tumorale prostatice în ponderație T2, există unele particularități distincte în funcție de localizarea acestora. Astfel, dintr-un număr total de 35 de leziuni tumorale identificate la nivelul zonei tranziționale în cadrul studiului nostru, cele mai multe apar structurate în plajă (n=15) și lenticular (n=11), spre deosebire de leziunile tumorale identificate la nivelul zonei periferice, unde dintr-un număr total de 61 de leziuni tumorale, cele mai multe apar structurate în plajă (n=27) și nodular (n=26). Datele obținute sunt în concordanță cu cele din cadrul clasificării PIRADS v2.1 [2]. Din cauza variabilității importante a formei

leziunilor tumorale în ponderație T2, există o suprapunere a semiologiei leziunilor tumorale cu cea a leziunilor benigne de tip inflamator și fibrotic, ceea ce conduce la apariția unor rezultate fals pozitive și a rapoartelor histopatologice benigne chiar și în cazul scorurilor PIRADS 4-5 pe secvența T2 [3]. De asemenea, coexistența leziunilor tumorale și a celor inflamatorii în cadrul aceluiași focar face și mai dificilă interpretarea imaginilor, situație în care scorul PIRADS pe secvența T2 poate fi subevaluat. Harta ADC contribuie la creșterea acurateții diagnostice, fiind cunoscut faptul că intensitatea semnalului leziunilor tumorale pe harta ADC scade odată cu creșterea valorii coeficientului de difuzie. R. Manetta et al. reușește să demonstreze pe lotul de pacienți studiat, corelația inversă dintre valoarea ADC și scorul Gleason ($p < 0.0001$) [4]. În prezentul studiu, nu am obținut o corelație semnificativă statistic între valoarea ADC la $b=1500$ ($p=0.223$) sau $b=2000$ ($p=0.069$) și scorul Gleason, deși valoarea ADC este mai mică în cazul leziunilor tumorale, comparativ cu valoarea ADC măsurată în țesut sănătos.

A fost evaluată comparativ capacitatea diagnostică a utilizării valorii absolute a intensității semnalului pe harta ADC la valori $b=1500$ și, respectiv, valori $b=2000$. Astfel, pentru pacienții cu scor PIRADS 3, sensibilitatea și specificitatea diagnostică sunt de 66,7% la interpretarea hărților ADC cu valori b de 1500, cu un cut-off de $424 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ în timp ce la utilizarea de valori b de 2000 sensibilitatea și specificitatea urcă la 100% la pacienții din lotul nostru, cu o valoare cut-off de $458 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Astfel, este de luat în considerare utilizarea valorilor semnalului la $b=2000$, aceasta permițând o încadrare mai precisă a pacienților cu leziuni de tip PIRADS 3 ca fiind leziuni PIRADS 4, respectiv 5.

Analiza comparativă a curbelor ROC pentru aportul diagnostic al intensității semnalului pe harta ADC la valori $b=1500$ versus $b=2000$ pentru nodulii PIRADS 5 de zonă tranzițională, a relevat o diferență semnificativă statistic a ariei de sub curbă, sugerând o putere diagnostică superioară pentru această categorie de pacienți.

Astfel, propunem adăugarea în protocoalele de scanare de rutină a secvențelor de difuzie cu $b=2000$, fiind evident din datele prezentate faptul că acestea au relevanță diagnostică superioară celor cu $b=1500$.

Similar studiului de față, T. Tamada și colaboratorii susțin faptul că utilizarea unui coeficient de difuzie $b = 2000$ ajută la identificarea leziunilor tumorale și la evaluarea agresivității acestora, reușind să diferențieze leziunile cu risc scăzut de leziunile cu risc intermediar [5]. Grupul

de studiu coordonat de G. Manenti sugerează faptul că o valoare de 2000 a coeficientului de difuzie, ar putea fi utilă în special radiologilor mai puțin experimentați [6].

Concluziile cele mai importante ale studiului I sunt enumerate în cele ce urmează:

1. Valoarea PSA total se corelează cu volumul nodulului tumoral.
2. Valoarea PSA total se corelează cu scorul PIRADS v2.1 doar pentru zona periferică.
3. Majoritatea leziunilor suspecte de zonă tranzițională prezintă morfologie în plajă și lenticulară, iar cele de zonă periferică prezintă mai frecvent morfologie nodulară și în plajă.
4. Hipointensitatea semnalului T2 al leziunilor prostatice considerate suspecte este similară indiferent de localizarea acestora.
5. Hipointensitatea semnalului în ponderație T2 nu este un factor predictiv pentru scorul Gleason al leziunilor prostatice.
6. Recomandăm utilizarea secvenței DWI la o valoare a coeficientului de difuzie $b=2000$, pentru aportul diagnostic superior al acesteia.

Al doilea studiu este un studiu pilot privind aportul încărcării dinamice cu contrast în imagistica multiparametrică a ADKp, a cărei ipoteză de lucru este aceea că perfuzia prostatică are o contribuție importantă în diagnosticul și managementul pacienților cu suspiciune biochimică de adenocarcinom prostatic.

Obiectivele studiului sunt:

- prezentarea și ilustrarea parametrilor obținuți la examinarea de perfuzie IRM a adenocarcinomului prostatic confirmat biopsic;
- stabilirea aportului perfuziei IRM în diagnosticul cancerului de prostată.

În studiul pilot au fost incluși 20 de pacienți cu vârste cuprinse între 46 și 83 de ani, cu noduli tumorali de prostată localizați în zona periferică (n=10) și, respectiv, zona tranzițională (n=10).

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

- Pacient confirmat prin biopsie cu nodul tumoral de zonă tranzițională sau periferică;
- Existența rezultatului biopsiei, a scorului Gleason și a istoricului clinic al pacientului;
- Examinare de Imagistică prin Rezonanță Magnetică cu secvențe de perfuzie efectuate conform protocolului;
- Pacientul și-a dat consimțământul informat pentru participare.

Criteriile de exclude pentru acest studiu au fost:

- Imagini de calitate suboptimală din cauza artefactelor suprapuse (în general datorate mișcării sau protezelor de șold);
- Examinare întreruptă;
- Pacient cu adenocarcinom prostatic tratat;
- Pacientul și-a retras consimțământul informat pentru participare;
- Pacient cu antecedente alergice de tip anafilactic, motiv pentru care examinarea a fost limitată la achiziția nativă;
- Pacient cu insuficiență renală cronică ($\text{RFG} < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ suprafață corporală sau dializă), motiv pentru care examinarea s-a efectuat nativ, din cauza riscului de fibroză sistemică nefrogenică.

Au fost evaluați comparativ pentru zona tranzițională, respectiv zona periferică, toți parametrii relevanți ai încărcării dinamice cu contrast, respectiv:

- panta de încărcare (wash-in slope, W-in);
- panta de spălare (wash-out slope, W-out);
- timpul până la încărcarea maximă cu contrast (time to peak, TTP);
- timpul de sosire a contrastului (arrival time, AT);
- intensitatea maximă de încărcare (peak enhancement intensity, PEI);
- aria de sub curba inițială de 60 de secunde (initial area under the 60-s curve, iACU).

S-au identificat diferențe semnificative statistic între valorile medii din cele două loturi, *rezultatele* cele mai importante ale studiului II fiind prezentate în continuare.

În ceea ce privește panta de încărcare, valoarea mediană în nodulii din zona periferică a fost de 0.059 (CI 95% de 0.02948 - 0.09517), față de 0.097 (CI 95% 0.07710 - 0.1351) în zona tranzițională ($p=0.0305$, statistică $Z = 2.163$, valoare Mann-Whitney $U = 16$).

În urma măsurării intervalului de timp până la captarea maximă a substanței de contrast, s-au evidențiat diferențe semnificative între cele două loturi, după cum urmează: în lotul de pacienți cu noduli de zonă periferică, valoarea TTP mediană a fost de 1,4410 minute (CI 95% între 0.9670 și 1.9061), în timp ce pentru zona tranzițională s-a înregistrat un timp mediu de 1,0620 minute (CI 95% între 0.7017 to 1.2341). Timpul a fost semnificativ mai scurt în nodulii tumorali de zonă tranzițională față de cei din zona periferică ($p=0,0373$, statistică Z corectată 2,082, Mann-Whitney $U = 19,50$).

A fost comparată valoarea ariei de sub curba inițială de 60 secunde (iAUC, initial area under the 60-sec curve) între cele două loturi. Valoarea în zona periferică a fost de 0,04150 (valoare 95% CI de la 0.03324 la 0.07357) în timp ce în zona tranzițională a fost de 0,06250 (valoare 95% CI de la 0.05505 la 0.09670), diferența fiind semnificativă statistic ($p=0,0357$, statistica Z corectată = 2,100, valoare Mann-Whitney $U = 12,00$).

Nu au existat diferențe semnificative statistic între valorile mediane ale pantei de wash-out (W-out, wash-out slope), ale valorilor timpului de sosire a bolusului (AT, arrival time) sau ale intensității maxime de încărcare (PEI, peak enhancement intensity) între nodulii tumorali din zona periferică și cei de zonă tranzițională.

Parametrii de perfuzie studiați nu se corelează cu scorul Gleason în cadrul pacienților incluși în studiu.

Discuțiile aferente rezultatelor, sunt prezentate în continuare.

În general, datele studiului pilot susțin ideea că nodulii tumorali de zonă tranzițională au particularități vasculare și de perfuzie, relevate prin valorile mai mari ale pantei de wash-in și iAUC, respectiv valorile mai mici ale TTP. În acest sens, numeroși factori comuni pot fi implicați, respectiv densitatea vasculară mai crescută, fluxul dinamic de perfuzie mai agresiv, precum și o

permeabilitate vasculară mai mare. Implicațiile clinice ale acestor date pot fi esențiale în diagnosticul și tratamentul tumorilor de prostată. Vascularizația crescută și perfuzia mai accentuată a nodulilor tumorali de zonă tranzițională ar putea să sugereze că acești noduli răspund mai bine la anumite tratamente ce ținesc vasele de sânge, precum medicamentele angiogenice [7]. În plus, recunoașterea acestor trăsături distincte poate ajuta radiologul să identifice și să caracterizeze superior nodulii tumorali de prostată, ducând la strategii de tratament personalizate și eficiente.

Gradul diferit de vascularizație ar putea să reflecte și grade diferite de diferențiere a cancerului de prostată [8]. Astfel, anumite cancere bine diferențiate sau neoplasme intraepiteliale fără o vascularizație notabilă ar putea să nu fie identificate pe imagistica multiparametrică ce evaluează panta de wash-in sau ceilalți parametri menționați.

Multiple studii arată că detecția cancerului de zonă tranzițională se face cu mai mare dificultate datorită unor limitări, reprezentate în principal de existența concurentă a hipertrofiei benigne a prostatei, iar perfuzia dinamică ar putea oferi sprijin suplimentar în acest sens [9, 10]. Stabilirea unui compromis între rezoluția temporală și spațială ar putea permite realizarea de achiziții mai rapide care să aibă o sensibilitate diagnostică superioară, în special pentru identificarea corectă a nodulilor tumorali de zonă tranzițională [11, 12]. Densitatea microvascularizației în hiperplazia benignă de prostată este, de asemenea, crescută, acest lucru putând preta la dificultăți diagnostice inclusiv în utilizarea perfuziei dinamice cu contrast [13]. În acest sens, unii autori nu au găsit utilă aplicarea acestei metode la pacienți cu hiperplazie benignă de prostată în diagnosticarea nodulilor tumorali de zonă tranzițională [10].

În prezentul studiu pilot nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între parametrii IRM de perfuzie dinamică și variabile clinice precum scorul Gleason sau morfologia și dimensiunea nodulilor tumorali, sau volumul prostatei. Aceasta poate fi datorată dimensiunii reduse a lotului de studiu, ce nu oferă o putere statistică suficientă pentru a identifica diferențe semnificative statistic. În plus, cancerul de prostată este recunoscut pentru heterogenitatea sa biologică [14, 15]. Astfel, tumori cu același scor Gleason pot să prezinte vascularizație, celularitate și alte caracteristici semnificativ diferite și astfel să nu se coreleze direct cu parametrii IRM de perfuzie dinamică. Așadar, multiple corelații potențial utile între parametrii imagistici și variabilele clinice ar putea fi mascate de această heterogenitate. O altă limitare ar putea fi reprezentată de sensibilitatea parametrilor imagisticii IRM de perfuzie dinamică, care cuplată cu prezența de alți

factori biologici precum mutații genetice, influențele micromediului tumoral sau a densității celulare pot să perturbe corelațiile statistice [16].

Concluziile studiului II sunt următoarele:

1. O serie de parametri ai secvenței de perfuzie IRM, respectiv panta de wash-in, timpul până la încărcarea maximă în nodulul tumoral și valoarea ariei de sub curba inițială de 60 secunde, au valori semnificativ diferite în lotul de pacienți cu noduli tumorali de zonă tranzițională față de cei cu zonă periferică.

2. Diferențele notabile între parametrii mai sus-menționați relevă particularități distincte ale zonei tranziționale, respectiv o vascularizație crescută și o captarea mai intensă a substanței de contrast în nodulii tumorali de la acest nivel.

3. Nu s-au identificat corelații semnificative între parametrii IRM ai secvenței de perfuzie și scorul Gleason, relevând faptul că acești parametri ar putea să nu reflecte concret agresivitatea cancerului determinată de acest scor.

4. Lipsa corelației între parametrii IRM ai secvenței de perfuzie și morfologia nodulilor tumorali ar putea fi determinată de dimensiunile lotul de studiu, sugerând necesitatea studiilor ulterioare cu număr mai mare de pacienți pentru a înțelege relația dintre acești parametri imagistici și variabilele clinice.

Concluzii și contribuții personale

Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică

În prezentul studiu a fost stabilită o serie de obiective de cercetare științifică în vederea identificării unor răspunsuri referitoare la problemele existente în acest domeniu complex și insuficient studiat.

Unul dintre obiectivele principale a constat în prezentarea și ilustrarea aspectelor morfologice și funcționale IRM ale leziunilor suspecte prostatice, încadrabile PIRADS 3, 4 sau 5

conform ghidului PIRADS v2.1. Acest obiectiv a fost atins cu succes, prezenta lucrare oferind o descriere bogată, sprijinită de date statistice ale aspectelor morfologice și funcționale ale nodulilor pacienților incluși în studiu. A fost distinct analizată situația nodulilor PIRADS 3 care reprezintă o problemă importantă în managementul cancerului de prostată, mai ales în prezența datelor clinice ambigue, care nu susțin diagnosticul pozitiv.

Un alt obiectiv propus a fost reprezentat de stabilirea aportului IRM multiparametric în diagnosticul cancerului de prostată. Prin prezenta lucrare a fost demonstrat rolul IRM în managementul diagnostic al acestor pacienți, a fost analizat aportul diagnostic al fiecărei secvențe și tip de achiziție, și a fost evaluat beneficiul utilizării acestora în raport cu particularitățile clinice și histopatologice ale pacienților.

De asemenea, a fost întocmit un protocol IRM standardizat și optimizat care să permită evaluarea cu acuratețe a leziunilor tumorale prostatice. Am demonstrat pe lotul studiat, atât faptul că utilizarea imagisticii de difuzie cu valori b ridicate are un rol important mai ales în stabilirea diagnosticului pozitiv la pacienți cu scor PIRADS 4 sau 5, cât și importanța utilizării complementare a acestui parametru în protocolul de rutină, ca un factor ajutător pentru diagnostic. Analiza aportului perfuziei IRM în diagnosticul cancerului de prostată, a permis elaborarea unor recomandări pentru parametrii care și-au demonstrat importanța în caracterizarea superioară a nodulilor tumorali din anumite zone ale prostatei. Rezultatele cercetării au contribuit la întocmirea și a unui set de recomandări care să sistematizeze punctele cheie în interpretarea și structurarea rezultatelor IRM în cancerul de prostată.

Nu în ultimul rând, studiul a cuprins prezentarea și ilustrarea parametrilor obținuți la examinarea de perfuzie IRM a adenocarcinomului prostatic confirmat biopsic. În cadrul studiului II, au fost analizați și descriși toți acești parametrii, relevanța lor și corelațiile între aceștia, și a fost discutată importanța lor clinică și în cercetările viitoare.

Astfel, toate obiectivele de cercetare științifică asumate la începutul studiilor doctorale au fost atinse cu succes.

Avantajele și dezavantajele tehnico-economice

IRM mp oferă o serie de avantaje tehnice în diagnosticul cancerului de prostată, precum capacitatea superioară de a oferi detalii anatomice și funcționale referitoare la parenchimul prostatic, îmbunătățind rata de detecție și localizarea cancerului de prostată semnificativ clinic, cu reducerea numărului de rezultate fals-negative și fals-pozitive comparativ cu alte metode imagistice tradiționale. Un alt avantaj este reprezentat de rolul IRM mp în ghidarea biopsiilor țintite.

O limitare tehnică a IRM mp este dată de necesitatea pregătirii adecvate și a expertizei imagistice. Medicul radiolog trebuie să fie extrem de eficient în interpretarea imagistică și în analizarea parametrilor multipli oferiți de secvențele diferite, fapt ce poate fi consumator de timp și poate prezenta un grad ridicat de complexitate. În plus, pot exista variabilități ale interpretării imaginilor între radiologi diferiți, ce poate afecta consecvența și acuratețea diagnostică. Efortul de standardizare a interpretării IRM mp realizat de PIRADS își dorește să minimalizeze acest efect, însă variabilitatea între observatori este încă o provocare. Un alt dezavantaj tehnic este reprezentat de posibilitatea apariției de artefacte și de limita aplicării metodei la anumite categorii de pacienți. Mișcările pacienților în timpul investigației, implanturile metalice sau tratamentul anterior pot genera artefacte care să afecteze semnificativ calitatea imaginii și pot duce la erori diagnostice semnificative.

Din punct de vedere economic, IRM mp poate oferi avantajul economiei de preț pe termen lung în ciuda costurilor aparent ridicate pe care le presupune inițial, prin îmbunătățirea semnificativă a ratei de diagnostic a cancerului de prostată, reducând necesitatea biopsiilor repetate și a tratamentelor inutile.

Problemele rămase nerezolvate

În urma prezentei cercetări, există unele probleme rămase nerezolvate. În primul rând, analiza pacienților incluși în lotul de studiu și corelațiile dintre parametrii clinici, histologici, paraclinici și imagistici au relevat necesitatea standardizării protocoalelor imagistice și a interpretării IRM mp de prostată. Deși există eforturi internaționale în acest sens, precum scorul PIRADS, persistă încă o variabilitate mare între metodele imagistice și protocoalele utilizate în instituții diferite. În interpretarea datelor din prezentul studiu în context internațional, în raport cu

studii din literatură, au fost identificate protocoale diverse și evaluarea comparativă a fost adesea dificilă din cauza diferențelor dintre acestea. Lipsa uniformității poate afecta comparabilitatea datelor IRM mp între centre și poate duce la interpretări și rezultate inconsecvente.

IRM mp poate detecta cancere ne semnificative clinic, care nu necesită intervenție promptă, însă diferențierea acestora de cancere clinic semnificative poate reprezenta o provocare și poate predispuce la administrarea de tratamente inutile. De asemenea, IRM mp nu este o metodă infailibilă și poate genera rezultate fals pozitive sau fals negative, ducând fie la biopsii nejustificate, fie la ratarea diagnosticului de cancer de prostată.

Este necesară integrarea optimă a IRM mp cu alte metode diagnostice cum ar fi testele PSA, markerii genomici și alte metode imagistice. Prin combinarea acestor metode este posibilă creșterea acurateții diagnostice.

La nivel internațional există puține studii care să analizeze impactul IRM mp asupra supraviețuirii pacienților și calității vieții, respectiv care să analizeze plus-valoarea acestei metode asupra rezultatelor concrete ale evoluției clinice a pacienților. Este încă neclar aportul pe termen lung al utilizării IRM mp și studii longitudinale sunt necesare pentru a îi evidenția rolul în acest context.

Direcțiile în care trebuie continuată cercetarea

Progresul tehnologic din ultimii ani deschide noi direcții de cercetare, iar IRM mp ar putea beneficia de îmbunătățiri semnificative în acest sens. În primul rând, noi secvențe de imagistică ar putea crește acuratețea diagnostică și ar putea avea utilitate clinică în cancerul de prostată. Dintre acestea enumerăm diffusion kurtosis imaging (DKI), intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging și chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging, metode ce ar putea oferi date suplimentare despre metabolismul și micromediul tumoral. În plus, dezvoltarea inteligenței artificiale și integrarea acesteia precum și a algoritmilor de machine learning în analiza IRM mp ar putea avea un potențial semnificativ în creșterea eficienței și acurateții diagnostice, IA putând asista în interpretarea imagistică, detecția lezională, măsurarea și raportarea leziunilor cu o consecvență mai mare, eliminând variabilitatea între observatori. Mai mult, IA poate segmenta automat anatomia prostatei și leziunile identificate și poate reduce timpul petrecut de radiolog pentru aceste operațiuni.

Utilizarea metodelor de imagistică de difuzie avansate, precum imagistica cu valori b înalte, imagistica de difuzie tensorială și DKI, poate oferi date suplimentare cu privire la arhitectura tisulară și celularitatea tumorală, aceste metode furnizând de fapt informații referitoare la agresivitatea cancerului de prostată și având potențialul de a fi utilizate ca metode de evaluare a răspunsului tumoral și a progresiei bolii. De asemenea, există biomarkeri IRM funcționali care ar putea fi aplicați în cancerul de prostată, cum ar fi imagistica sensibilă la oxigenare și elastografia IRM, ce ar putea oferi date cu privire la vascularizația tumorală, hipoxia și rigiditatea tisulară. Combinați cu secvențele IRM mp convenționale, acești biomarkeri ar putea îmbunătăți caracterizarea fenotipurilor cancerului de prostată.

Contribuții proprii

Printre contribuțiile proprii aduse prin prezenta lucrare, se regăsesc următoarele:

- realizarea unui studiu privind ilustrarea aspectelor morfologice și funcționale IRM ale leziunilor prostatice suspecte și încadrarea acestora conform clasificării PIRADS v2.1;
- realizarea unor corelații între aspectele imagistice și cele clinice, paraclinice, respectiv histopatologice la pacienții cu ADKp și prezentarea rezultatelor;
- optimizarea protocolului IRM prin adăugarea secvenței de difuzie cu $b=2000$, datorită relevanței diagnostice superioare secvenței de difuzie cu $b=1500$;
- emiterea unei recomandări privind adăugarea criteriului topografic în cadrul clasificării PIRADS a leziunilor prostatice suspecte identificate la nivelul ZT;
- realizarea unui studiu pilot privind aportul încărcării dinamice cu contrast în imagistica multiparametrică a ADKp, cu prezentarea și ilustrarea comparativă a parametrilor obținuți la nivelul ZP și ZT prostatice (în cazul leziunilor tumorale prostatice confirmate biopsic).

Bibliografie selectivă

(din totalul de 139 referințe incluse în teză)

1. Carvalhal GF, Daudi SN, Kan D, Mondo D, Roehl KA, Loeb S, et al. Correlation between serum prostate-specific antigen and cancer volume in prostate glands of different sizes. *Urology*. 2010;76(5):1072-6.
2. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340-51.
3. Żurowska A, Pęksa R, Bieńkowski M, Skrobisz K, Sowa M, Matuszewski M, et al. Prostate Cancer and Its Mimics-A Pictorial Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14).
4. Manetta R, Palumbo P, Gianneramo C, Bruno F, Arrigoni F, Natella R, et al. Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 3):S216-s22.
5. Tamada T, Kanomata N, Sone T, Jo Y, Miyaji Y, Higashi H, et al. High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS One*. 2014;9(5):e96619.
6. Manenti G, Nezzo M, Chegai F, Vasili E, Bonanno E, Simonetti G. DWI of Prostate Cancer: Optimal b-Value in Clinical Practice. *Prostate Cancer*. 2014;2014:868269.
7. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet*. 2016;388(10043):518-29.
8. Alinezhad S, Väänänen RM, Tallgrén T, Perez IM, Jambor I, Aronen H, et al. Stratification of aggressive prostate cancer from indolent disease-Prospective controlled trial utilizing expression of 11 genes in apparently benign tissue. *Urol Oncol*. 2016;34(6):255.e15-22.
9. Rouvière O, Raudrant A, Ecochard R, Colin-Pangaud C, Pasquiou C, Bouvier R, et al. Characterization of time-enhancement curves of benign and malignant prostate tissue at dynamic MR imaging. *Eur Radiol*. 2003;13(5):931-42.

10. Oyen RH. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: is this the way to proceed for characterization of prostatic carcinoma? *Eur Radiol.* 2003;13(5):921-4.
11. Valentini AL, Gui B, Cina A, Pinto F, Totaro A, Pierconti F, et al. T2-weighted hypointense lesions within prostate gland: differential diagnosis using wash-in rate parameter on the basis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging--histopathology correlations. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3090-5.
12. Hellstern M, Martinez C, Wallenhorst C, Beyersdorff D, Lüdemann L, Grimm MO, et al. Optimal length and temporal resolution of dynamic contrast-enhanced MR imaging for the differentiation between prostate cancer and normal peripheral zone tissue. *PLoS One.* 2023;18(6):e0287651.
13. Turnbull LW, Buckley DL, Turnbull LS, Liney GP, Knowles AJ. Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation between dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging and histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9(2):311-6.
14. Wendel M, Bazhenova L, Boshuizen R, Kolatkar A, Honnatti M, Cho EH, et al. Fluid biopsy for circulating tumor cell identification in patients with early-and late-stage non-small cell lung cancer: a glimpse into lung cancer biology. *Phys Biol.* 2012;9(1):016005.
15. Malihi PD, Graf RP, Rodriguez A, Ramesh N, Lee J, Sutton R, et al. Single-Cell Circulating Tumor Cell Analysis Reveals Genomic Instability as a Distinctive Feature of Aggressive Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):4143-53.
16. Barnett ES, Schultz N, Stopsack KH, Lam ET, Arfe A, Lee J, et al. Analysis of BRCA2 Copy Number Loss and Genomic Instability in Circulating Tumor Cells from Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2023;83(2):112-20.

Lista cu lucrările științifice publicate din tema tezei de doctorat

1. Multiparametric MRI evaluation in benign prostatic hyperplasia – a true challenge in prostate cancer exclusion, Sandra O. Jurcă, Gabriel Gluck, Ioana G. Lupescu, Oncolog-Hematolog.ro, 14 decembrie 2019, Nr. 49 (4/2019), DOI: 10.26416/OnHe.49.4.2019.2740.
<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/evaluarea-irm-multiparametrica-in-hiperplazia-benigna-de-prostata-o-adevarata-provocare-in-excluderea-cancerului-de-prostata-id-2740-cmsid-68>
2. Magnetic resonance imaging features of PI-RADS 5 lesions: a tertiary center experience, Sandra O. Jurcă, Gabriel Gluck, Ioana G. Lupescu, Oncolog-Hematolog.ro, No. 57 (4) 2021, 20 decembrie 2021, DOI: 10.26416/OnHe.57.4.2021.5801.
<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/aspecte-irm-ale-leziunilor-pi-rads-5-experienta-unui-centru-tertiar-id-5801-cmsid-68>
3. IRM MP în cancerul de prostată: de la teorie la cazuri practice. Ioana G. Lupescu, Sandra Moanga, R. Al. Capșa, Emi M. Preda, V. Herlea, G. Gluck, volumul de rezumate al Congresul Național de Radiologie și Imagistică Medicală, 2017
4. Ce trebuie să știm despre anatomia zonală a prostatei în evaluarea IRM?. Sandra Moangă, Ioana G. Lupescu, volumul de rezumate al Congresul Național de Radiologie și Imagistică Medicală, 2017