

**MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**Valoarea testelor genetice și imagistice în
protocolul de investigații în cancerul de
prostată cu risc crescut**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. JINGA VIOREL**

**DOCTORAND:
CĂLINOIU PETRINO CRISTIAN**

**BUCUREȘTI
2025**

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	3
Introducere.....	4
Materiale și metode.....	5
Design-ul studiului.....	5
Populația studiată și criterii de selecție	5
Controlul biasului.....	6
Analiza statistică	7
Studiul 1: Rolul independent și combinat al testului SelectMDx și imagisticii mpMRI în diagnosticul cancerului de prostată.....	9
Introducere.....	9
Pacienți și metode	9
Rezultate	9
Discuții	16
Studiul 2: Evaluarea performanței testului molecular SelectMDx în detectarea cancerului prostatic clinic semnificativ într-o cohortă est-europeană	18
Introducere.....	18
Obiectivele studiului	18
Rezultate	18
Discuții	21
Studiul 3: SelectMDx – instrument molecular complementar în optimizarea conduitei diagnostice în cazul leziunilor PI-RADS 3 identificate prin mpMRI.....	23
Rezultate	23
Discuții	25
Concluzii și contribuții personale	27
Bibliografie.....	31

Lista cu lucrările științifice publicate

„Prostate cancer diagnostics: the independent and combined roles of SelectMDx and mpMRI” – articol acceptat pentru publicare în Central European Journal of Urology (revistă indexată Web of Science, cu factor de impact).

„Applicability of the SelectMDx test in identifying clinically significant Prostate Cancer: insights from an Eastern European cohort” – articol aflat în evaluare la revista Chirurgia.

„Refining the Management of Prostate Imaging Reporting Category 3 Lesions through SelectMDx Urinary Biomarker Evaluation” – articol înregistrat în Maedica – Journal of Clinical Medicine, ediția nr. 2/2025.

Introducere

Cancerul de prostată este cea mai frecvent diagnosticată malignitate la bărbații din țările dezvoltate, cu aproximativ 1,1 milioane de cazuri noi anual la nivel mondial și este a doua cea mai comună malignitate non-cutanată la bărbații din Statele Unite, cu estimări recente de 268.490 de cazuri noi și 34.500 de decese anual. [1]

Diagnosticul cancerului de prostată se bazează pe utilizarea mai multor instrumente de diagnostic, incluzând niveluri crescute de antigen specific prostatic (PSA), tuseu rectal cu modificari suspecte, istoricul familial pozitiv. [2]

O problemă majoră asociată screeningului bazat pe PSA este supra-diagnosticarea și supra-tratarea cancerelor de grad scăzut (ISUP 1), care pot să nu devină niciodată semnificative clinic în timpul vieții pacientului. Aproximativ 42% dintre cancerele detectate sunt tumori de grad scăzut, care nu necesită tratament activ, expunând pacienții la tratamente inutile, efecte secundare potențiale și costuri crescute pentru sistemul de sănătate. [3,4]

Progresele tehnologice recente au dus la dezvoltarea analizei moleculare și a tehnicilor de detectare a biomarkerilor, ceea ce a condus la descoperirea unor noi biomarkeri promițători. [5]

În concluzie, obiectivul principal în diagnosticul cancerului de prostată este de a îmbunătăți acuratețea detecției și de a distinge între cancerul de prostată indolent și cel agresiv care necesită tratament, contribuind astfel la o mai bună decizie clinică și reducerea morbidității asociate tratamentului. Studiile descrise în această lucrare contribuie la îmbunătățirea diagnosticului cancerului de prostată și pot servi ca bază pentru cercetările viitoare în acest domeniu.

Materiale și metode

Design-ul studiului

Acest studiu retrospectiv observațional a fost desfășurat în cadrul Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” din București, instituție afiliată Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, în perioada 15 ianuarie 2022 – 15 decembrie 2023. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel”, prin decizia nr. 143/05.01.2022, în conformitate cu prevederile legislației naționale și ale Declarației de la Helsinki revizuită.

Colectarea datelor a fost realizată cu ajutorul unei fișe standardizate, concepută special pentru acest studiu. Prin această abordare am putut structura baza de date ca ulterior să poată fi aplicate analizele statistice conform planului de cercetare.

Pentru a asigura calitatea și integritatea bazei de date, toate fișele individuale au fost verificate de două ori, în etape diferite ale procesului de introducere, de către membri diferiți ai echipei de cercetare.

Populația studiată și criteriile de selecție

Cohorta analizată în cadrul acestui studiu a fost compusă din pacienții evaluați în ambulatoriul și secțiile de Urologie ale Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” din București, în perioada cuprinsă între ianuarie 2022 și decembrie 2023. Selecția participanților a fost realizată conform unui set riguros de criterii de includere și excludere, stabilite anterior inițierii studiului, în acord cu recomandările ghidurilor EAU privind diagnosticul și stratificarea riscului în patologia prostatică.

Dimensiunea lotului analizat ($n = 126$ pacienți) a fost determinată prin includerea consecutivă a tuturor pacienților care au îndeplinit criteriile de eligibilitate în perioada ianuarie 2022 – decembrie 2023, în cadrul activității clinice curente.

Criterii de includere

Au fost eligibili pentru includere pacienții de sex masculin care îndeplineau simultan următoarele condiții:

- Vârstă cuprinsă între 40 și 80 de ani, grupă de vârstă considerată relevantă pentru screeningul și diagnosticul precoce al cancerului de prostată;
- Valoare serică a PSA ≥ 3 ng/mL, prag utilizat frecvent în practica urologică dar prezent și în diverse alte studii publicate anterior demarării acestei lucrări;

- Realizarea testului molecular SelectMDx, în condiții standardizate de recoltare (urină din primul jet, imediat după tușeul rectal);
- Efectuarea unei investigații imagistice prin mpMRI, cu interpretare conform scorului PI-RADS v2.1;
- Realizarea unei biopsii prostatice transrectale ghidate ecografic, sistematică sau țintită (prin fuziune mpMRI -ecografie), în funcție de rezultatele imagistice.

Am ales aceste criterii pentru a asigura omogenitatea populației studiate și pentru a permite corelarea validă a datelor moleculare, imagistice și histopatologice.

Criterii de excludere

Din analiza finală au fost excluși pacienții care prezentau una sau mai multe dintre următoarele condiții:

- Antecedente de intervenții chirurgicale prostatice, cum ar fi rezecția transuretrală a prostatei (TURP), considerând faptul ca aceste intervenții pot modifica anatomia prostatică și ar putea, de asemenea, să influențeze calitatea testului molecular dar și a acuratețea imaginilor mpMRI;
- Tratament în curs cu inhibitori de 5 α -reductază (ex. Dutasteridă, Finasteridă) sau terapie de privare androgenică, cunoscute pentru impactul lor asupra nivelurilor serice ale PSA-ului și potențialul de a influența expresia genelor țintă din testul SelectMDx;
- Contraindicații absolute la mpMRI, cum ar fi prezența unor dispozitive medicale incompatibile cu câmpul magnetic (stimulatori cardiaci incompatibili, defibrilatoare implantabile, valve mecanice, fragmente metalice intraorbitale sau intracraniene cu origine necunoscută);
- Obezitate morbidă, definită printr-un indice de masă corporală $> 40 \text{ kg/m}^2$, care poate limita accesul fizic în aparatul mpMRI și poate degrada calitatea imaginii prin artefacte;
- Date incomplete sau lipsă de documente esențiale privind oricare dintre componentele protocolului: test SelectMDx, mpMRI, rezultat biopsie, PSA.

Controlul biasului

Pentru a reduce riscul de părtinire în interpretarea rezultatelor, am implementat o procedură de evaluare independentă a fiecărui segment al parcursului diagnostic. Astfel, medicul radiolog care a interpretat investigațiile mpMRI nu a fost informat de rezultatul

testului SelectMDx, iar anatomopatologul care a examinat fragmentele biopsice nu a avut acces la scorurile imagistice/de risc sau la valorile PSA ale pacientului. Această separare deliberată a fluxului informațional a fost menținută pe tot parcursul procesului de colectare a datelor și a permis o interpretare mai obiectivă a fiecărei componente, cu scopul de a limita influențele subiective și de a asigura o validitate internă crescută a studiului.

Analiza statistică

Pentru validarea ipotezelor formulate în cadrul acestei lucrări, am utilizat un set complet de metode statistice descriptive și inferențiale, adaptate specificului variabilelor colectate și obiectivelor de cercetare. Analizele au fost efectuate utilizând platforma IBM SPSS Statistics, versiunea 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SUA), iar interpretarea rezultatelor a fost realizată în conformitate cu standardele actuale în cercetarea medicală clinică.

Prelucrarea datelor

După completarea și verificarea bazei de date, fiecare variabilă a fost etichetată, codificată și introdusă într-un format compatibil cu SPSS.

Distribuția variabilelor continue a fost evaluată prin testul de normalitate Shapiro-Wilk, un test potrivit pentru eșantioane de dimensiune medie, cu scopul de a determina caracterul parametric sau non-parametric al acestora. În funcție de rezultatul acestui test, variabilele au fost prezentate fie sub forma medie $\pm$ deviație standard (SD), în cazul distribuțiilor normale, fie ca mediana și interval intercuartilic (IQR), pentru datele cu distribuție asimetrică.

Evaluarea performanței diagnostice

Pentru a aprecia acuratețea testului SelectMDx în identificarea cancerului prostatic clinic semnificativ ($ISUP \geq 2$), am calculat următorii parametri de performanță:

- Sensibilitate
- Specificitate
- Valoare predictivă pozitivă (VPP)
- Valoare predictivă negativă (VPN)
- Acuratețe globală

Referința pentru validarea testului a fost diagnosticul histopatologic obținut în urma biopsiei prostatice ghidate.

Pentru a evalua puterea discriminativă a testului molecular, s-au generat curbe ROC (Receiver Operating Characteristic), iar aria de sub curba ROC (AUC) a fost utilizată ca indicator sintetic al preciziei diagnostice.

Modele de regresie logistică

Pentru explorarea relațiilor între variabilele clinice, imagistice și moleculare, și pentru identificarea predictorilor independenți ai diagnosticului de cancer clinic semnificativ, am elaborat modele de regresie logistică binară.

- În analiza univariată, fiecare variabilă clinică (vârstă, PSA, volum prostatic, scor PI-RADS, rezultat SelectMDx) a fost testată individual.
- În analiza multivariată, au fost incluse doar acele variabile cu relevanță clinică și corelație semnificativă ($p < 0,10$ în univariat), pentru a evita suprapunerile și colinearitatea.

Rezultatele au fost exprimate ca odds ratio (OR), însoțite de intervale de încredere de 95% (IC 95%).

Analiza subgrupurilor

Pentru subgrupul de pacienți cu scor PI-RADS 3, considerat clinic echivoc, am efectuat o analiză separată a performanței testului SelectMDx, cu scopul de a evalua valoarea sa adăugată în stratificarea riscului. S-au calculat sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN, folosind aceleași standarde statistice.

Diferențele în prevalența cancerului în funcție de scorul SelectMDx au fost testate prin chi-pătrat Pearson, iar semnificația clinică a fost evaluată în contextul riscului de a omite forme agresive de neoplasm.

Analiza utilității clinice (Decision Curve Analysis – DCA)

Pentru a estima impactul potențial al testului SelectMDx în reducerea biopsiilor inutile, fără a compromite detecția cancerului clinic semnificativ, am aplicat analiza curbei de decizie (DCA). Această metodă permite compararea net-benefit-ului testului în funcție de diferite praguri de risc și a fost considerată o completare importantă a metodelor statistice clasice.

Studiul 1: Rolul independent și combinat al testului SelectMDx și imagisticii mpMRI în diagnosticul cancerului de prostată

Introducere

Ipoteza de lucru formulată a fost că testul SelectMDx, utilizat ca instrument de triere în rândul pacienților cu valori PSA intermediare, ar putea oferi o acuratețe diagnostică superioară față de utilizarea sa combinată cu mpMRI. Obiectivele specifice au fost:

- Evaluarea performanței diagnostice a testului SelectMDx în detectarea cancerului prostatic clinic semnificativ;
- Determinarea valorii predictive independente a scorului PI-RADS în prezența unui rezultat SelectMDx pozitiv;
- Compararea utilității clinice a celor două metode, utilizate independent și în combinație, în evitarea biopsiilor inutile.

Pacienți și metode

Acest studiu a fost realizat pe cohorta descrisă în capitolul „Materiale și metode generale”, incluzând un total de 126 de pacienți evaluați pentru suspiciune de cancer de prostată. Toți pacienții au îndeplinit criteriile generale de includere: vârstă între 40 și 80 de ani, niveluri serice ale PSA ≥ 3 ng/mL, testare SelectMDx, examinare mpMRI și biopsie prostatică efectuată în perioada 2022–2023.

Rezultate

Caracteristici demografice și clinice ale pacienților

În total, 126 de pacienți au fost incluși în analiză. Vârsta medie a fost de $63,2 \pm 7,24$ ani, cu o mediană de 64 ani (IQR: 58–68,25 ani), variind între 42 și 80 de ani.

Volumul prostatic mediu a fost de $54,78 \pm 25,91$ mL (mediană: 52 mL; IQR: 35–65,25 mL) iar nivelul seric median al PSA a fost de 5,75 ng/mL (IQR: 4,17–8,71 ng/mL).

Majoritatea pacienților (60,3%) s-au încadrat în categoria cu PSA intermediar (4–10 ng/mL).

Un istoric familial pozitiv pentru cancer de prostată a fost prezent la doar 7,9% dintre pacienți, fără asocierie semnificativă cu prezența cancerului ($p=0.722$)

Performanța testului SelectMDx

Testul SelectMDx a fost pozitiv la 53,2% dintre pacienți (Figura 11.2.).

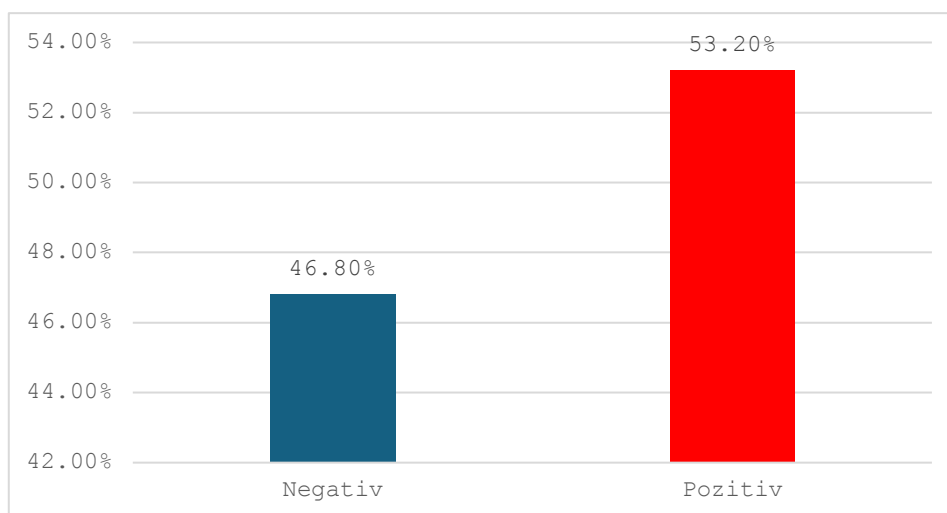


Fig. 11.2. Distribuția pacienților raportată la rezultatul testului SelectMDx

În acest subgrup, 89,2% au avut cancer de prostată clinic semnificativ (Grade Group ≥ 2), comparativ cu doar 10,8% în grupul cu test negativ, diferență semnificativă statistic ($p < 0.001$) (Tabel 11.5.). Astfel, performanțele diagnostice ale testului au fost:

- Sensibilitate: 89,19%
- Specificitate: 61,8%
- VPP: 49,25%
- VPN: 93,22%
- Acuratețe: 69,84%

Tabel 11.5. Distribuția pacienților raportată la existența cancerului de prostată și rezultatul testului SelectMDx

Cancer/ Rezultat	Absent		Prezent		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Negativ	55	61.8%	4	10.8%	<0.001
Pozitiv	34	38.2%	33	89.2%	

***Fisher's Exact Test**

În subgrupul pacienților cu valori PSA între 4–10 ng/mL (N=97), rezultatele au fost și mai promițătoare (Figura 11.3.):

- Sensibilitate: 90,62%
- Specificitate: 70,42%
- VPP: 58%

- VPN: 94,34%
- Acuratețe: 76,7%

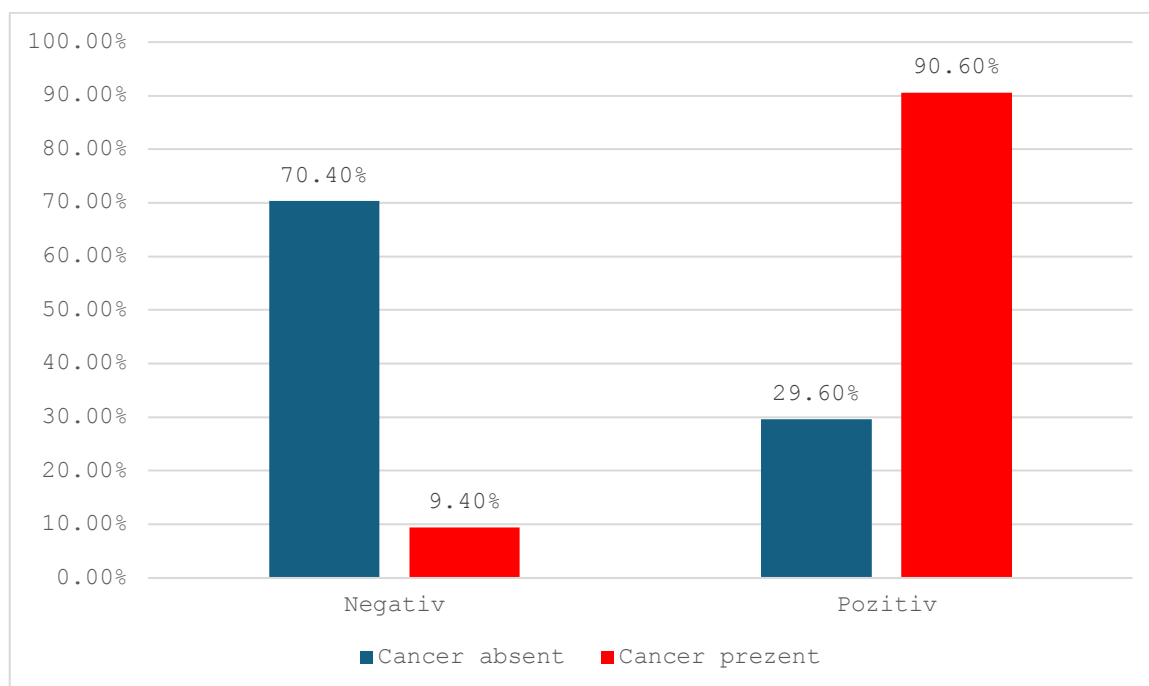


Fig. 11.3. Distribuția pacienților cu valori ale PSA scăzute sau borderline (<10 ng/mL) raportată la existența cancerului de prostată și rezultatul testului SelectMDx

Scorul PI-RADS și asocierea cu cancerul de prostată

Scorul PI-RADS mediu în cohörtă a fost $3,48 \pm 1,27$, cu o mediană de 3 (IQR: 3–5). Leziunile clasificate PI-RADS ≥ 4 au fost asociate cu o prevalență crescută a cancerului semnificativ (78,4%), comparativ cu cele PI-RADS < 4 (21,6%), $p < 0.001$.

În analiza univariabilă, scorul PI-RADS ≥ 4 s-a asociat cu o șansă de 7,13 ori mai mare de a avea cancer prostatic agresiv (OR: 7,129; CI: 2,905–17,494; $p < 0.001$). Însă, în modelul multivariabil ajustat pentru SelectMDx și vârstă, această asociere a pierdut semnificația statistică (OR ajustat: 1,493; $p = 0.555$).

Combinăția SelectMDx și PI-RADS

Am analizat performanța combinată a unui scor PI-RADS ≤ 2 și a unui rezultat negativ SelectMDx pentru a identifica pacienții la risc scăzut. Această combinație a fost prezentă la 27 de pacienți (21,4%), dintre care doar unul a fost diagnosticat cu cancer prostatic semnificativ (Figura 11.5.), rezultând o VPN de 96,3%, dar o specificitate scăzută (29,2%).

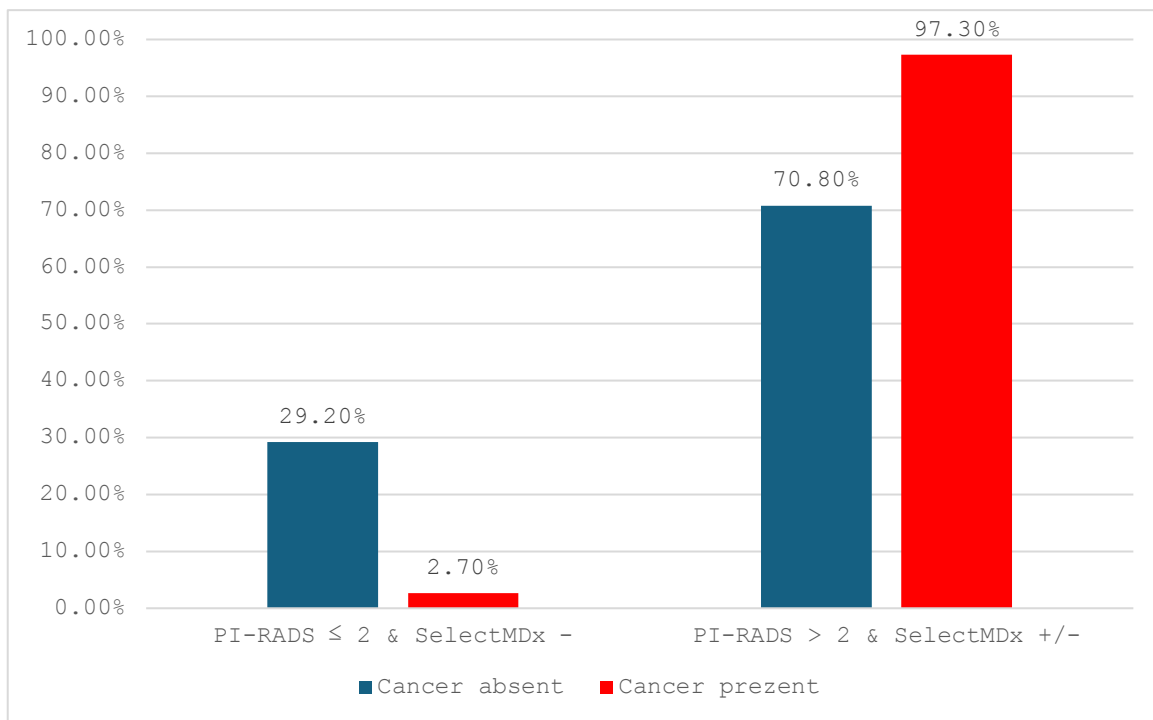


Fig. 11.5. Distribuția pacienților raportată la existența cancerului de prostată și existența criteriilor PI-RADS $\leq$ 2 și rezultat test SelectMDx negativ

Analiza ROC și DCA – comparații între combinații

Curbele ROC realizate pentru fiecare test și combinație de teste au demonstrat că testul SelectMDx utilizat individual a avut cea mai înaltă performanță diagnostică, cu o valoare a AUC de 0,755 (interval de încredere 95%: 0,667–0,843), evidențiind o capacitate superioară de discriminare între pacienții cu și fără cancer de prostată clinic semnificativ. Această performanță a fost superioară nu doar din punct de vedere statistic, ci și din perspectiva aplicabilității clinice, întrucât o AUC peste 0,7 este, în general, considerată acceptabilă în contextul evaluării unor teste diagnostice non-invazive.

Prin urmare, rezultatele sugerează că, în contextul cohortelor cu valori PSA intermediare, testul SelectMDx rămâne cel mai robust instrument pentru stratificarea riscului, atunci când este utilizat de sine stătător (Figura 11.6.).

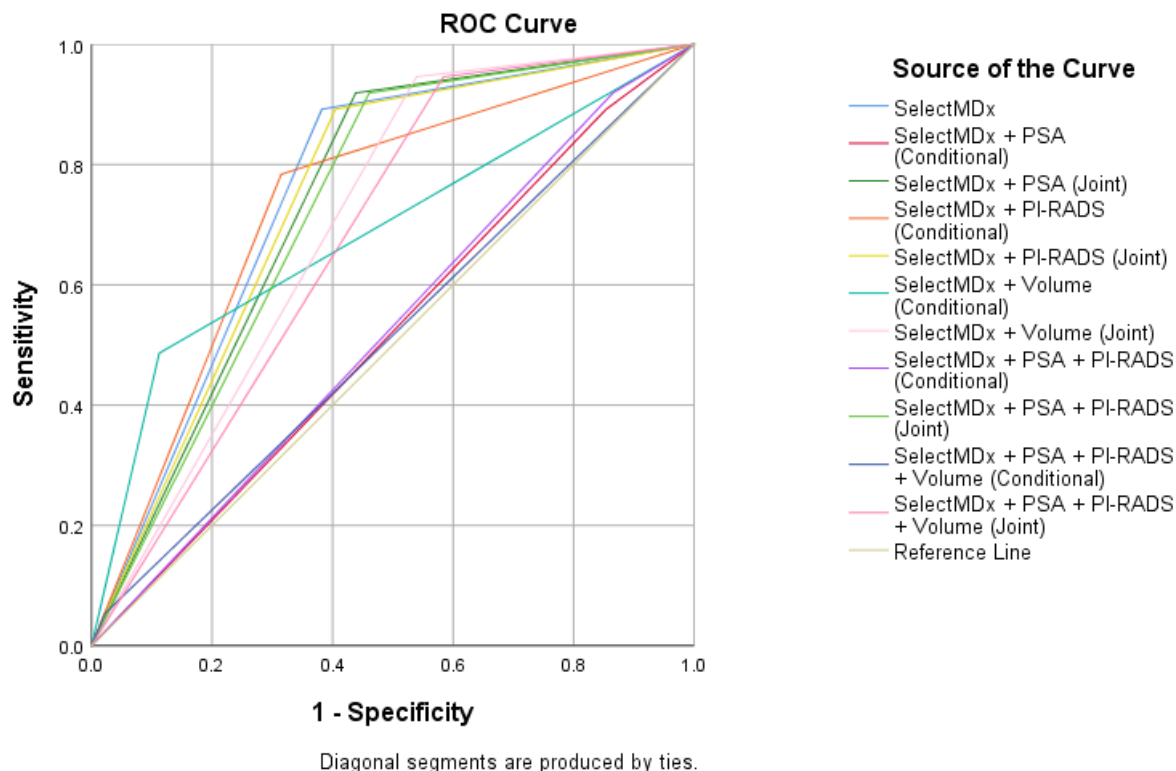


Fig. 11.6. Curbă ROC de predicție a cancerului de prostată utilizând combinațiile de unelte diagnostice propuse

În analiza de tip Decision Curve Analysis (DCA), utilizată pentru a cuantifica beneficiul clinic net al diferitelor opțiuni diagnostice, testul SelectMDx s-a evidențiat în mod constant ca fiind strategia cu cel mai mare avantaj în reducerea numărului de biopsii inutile. Comparativ cu alte metode sau combinații de instrumente diagnostice (cum ar fi PSA, PI-RADS, volumul prostatic sau combinații între acestea), SelectMDx a generat cea mai mare arie de sub curba beneficiului net, pe întreg intervalul de probabilitate clinică analizat (Figurile 11.7–11.10.). Mai exact, curbele DCA au arătat că strategia de a biopsia toți pacienții ("biopsy all") sau de a folosi combinații de teste diagnostice (fie în formă condiționată, fie de tip „joint”) a adus un beneficiu net inferior. În schimb, SelectMDx, utilizat ca instrument unic, a furnizat o capacitate superioară de a distinge între pacienții cu risc real de cancer prostatic semnificativ și cei la risc redus, reducând astfel intervențiile inutile și riscul asociat procedurilor invazive.

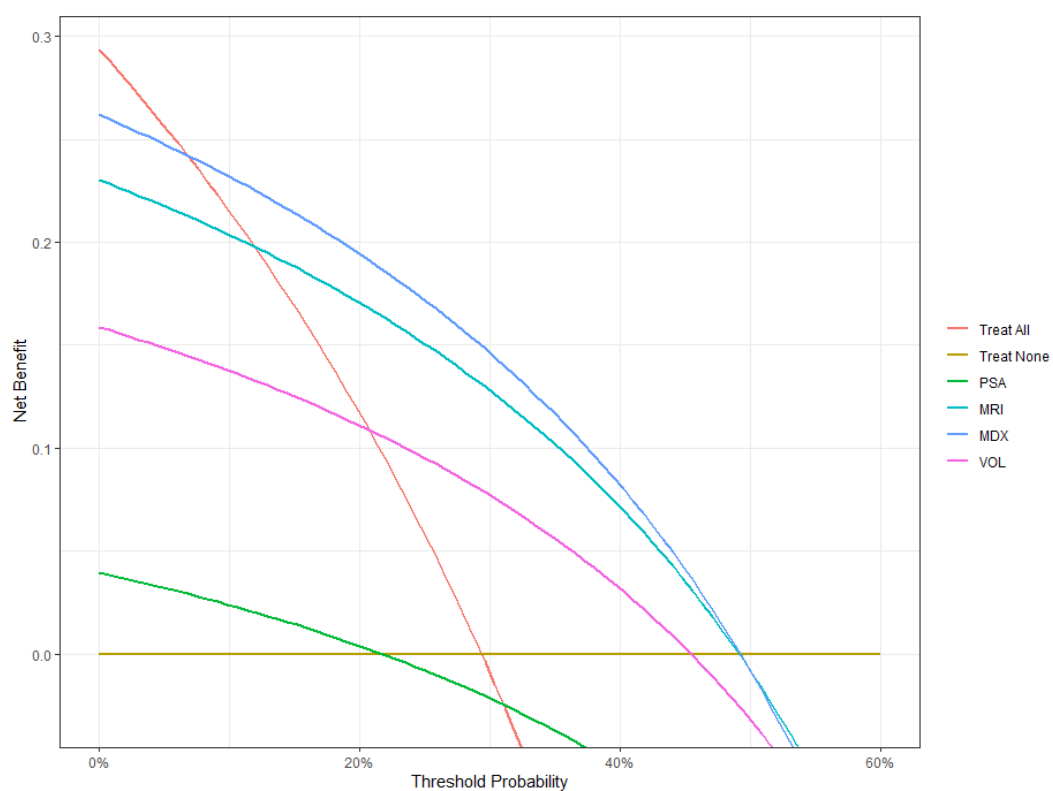


Fig. 11.7. Analiză DCA utilizând fiecare test diagnostic în diagnosticul cancerului de prostată

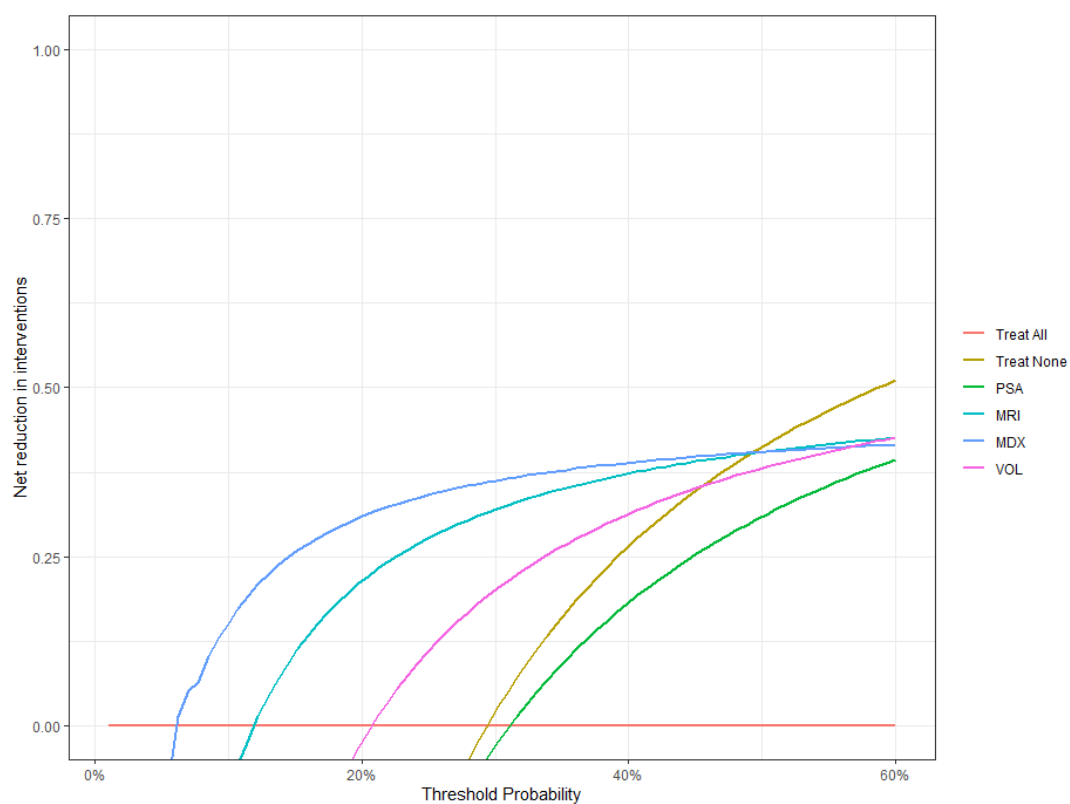


Fig. 11.8. Analiză DCA utilizând fiecare test diagnostic în diagnosticul cancerului de prostată (ilustrând rata de reducere a biopsiilor evitate)

Această superioritate se observă în mod clar și în rata de reducere a biopsiilor evitate, unde SelectMDx a avut performanțe superioare față de toate celelalte scenarii analizate. Analizele DCA susțin așadar rolul testului SelectMDx ca instrument independent valoros în decizia clinică, mai ales în contextul actual, în care personalizarea actului medical și reducerea supradiagnosticării sunt priorități majore în oncologia urologică.

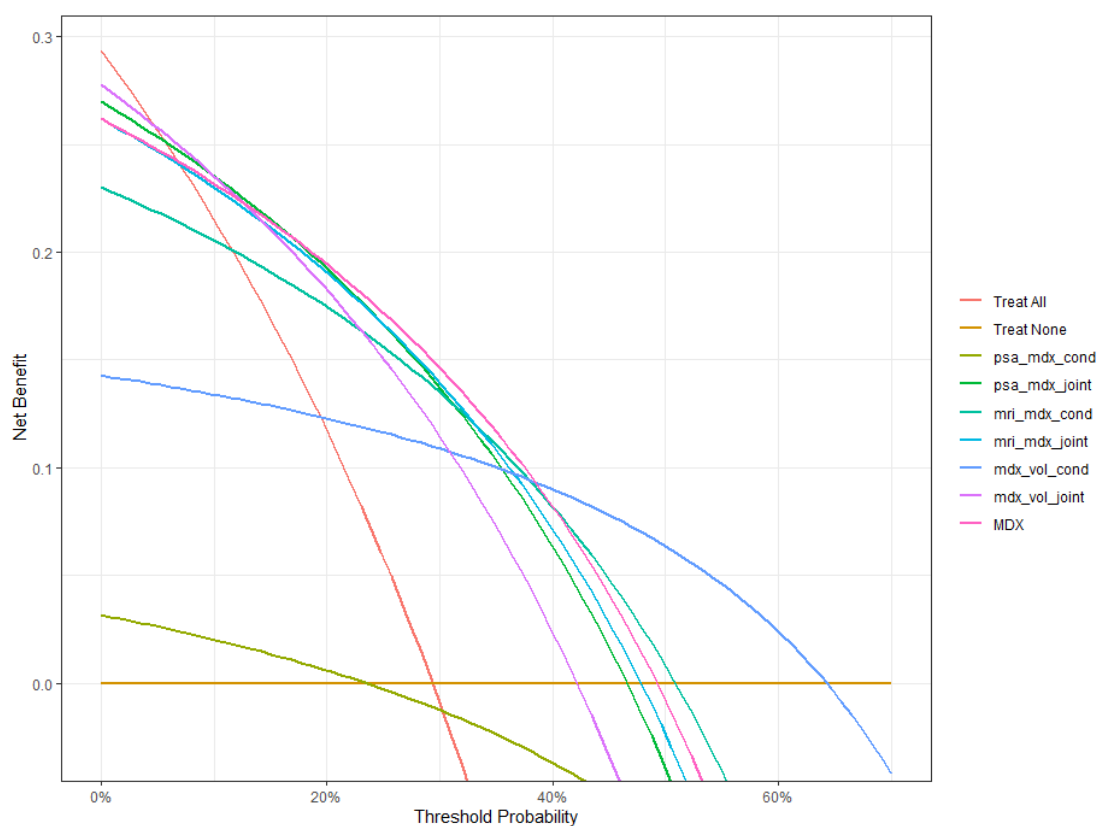


Fig. 11.9. Analiză DCA utilizând fiecare test diagnostic în combinație cu testul SelectMDx în diagnosticul cancerului de prostată

Aceste constatări au o altă importanță clinică de luat în seamă, mai ales într-un context în care deciziile legate de efectuarea unei biopsii se bazează adesea pe factori incerti sau pe scoruri de risc nespecifice. În mod practic, utilizarea SelectMDx ca filtru inițial permite o triere eficientă a pacienților care pot fi monitorizați activ, fără a fi supuși imediat unei proceduri invazive. Astfel, beneficiul nu este doar statistic, ci se traduce în scăderea incidenței complicațiilor asociate biopsiilor, reducerea anxietății pacientului și optimizarea resurselor medicale, aspecte esențiale într-un sistem de sănătate modern și sustenabil.

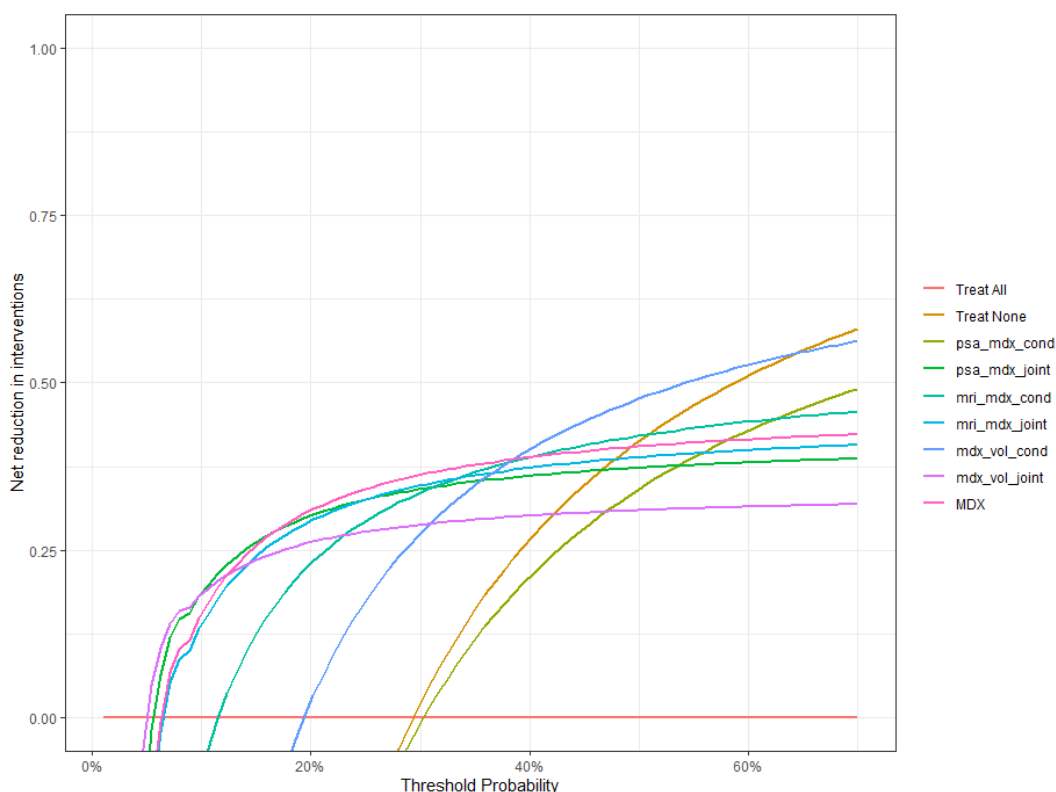


Fig. 11.10. Analiză DCA utilizând fiecare test diagnostic în combinație cu testul SelectMDx în diagnosticul cancerului de prostată (ilustrând rata de reducere a biopsiilor evitate)

Discuții

Scorul PI-RADS, utilizat în interpretarea mpMRI, reprezintă un instrument valoros pentru stratificarea riscului înainte de efectuarea unei biopsii. În studiul nostru, scorul PI-RADS ≥ 4 s-a asociat cu un risc de 7,13 ori mai mare de a diagnostica un cancer prostatic clinic semnificativ.

În studiul nostru, SelectMDx a avut o sensibilitate de 90,62% și o valoare predictivă negativă de 94,34%, susținându-i aplicabilitatea ca test de excludere. Rezultatele sunt în acord cu cele obținute de Hendriks și colegii săi într-un studiu multicentric prospectiv publicat în *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, în care SelectMDx a demonstrat performanțe similare la pacienții biopsy-naïve.

Faptul că testul SelectMDx ar trebui integrat într-un algoritm clinic modern reiese clar din rezultatele noastre, în special din analiza curbelor ROC și a celor de tip DCA. Pe scurt, atunci când este folosit singur, SelectMDx oferă cea mai bună acuratețe diagnostică. Am observat că, dimpotrivă, combinarea lui cu alte metode nu a îmbunătățit performanța, ci a dus chiar la o ușoară scădere a acesteia. Același lucru a fost confirmat și de analiza DCA, care a arătat că SelectMDx, folosit ca test de sine stătător, aduce cel mai mare beneficiu

clinic și ajută cel mai bine la evitarea biopsiilor inutile. Această concluzie este susținută și de datele publicate de Pepe și colaboratorii (2020), care au comparat eficiența SelectMDx și mpMRI în contexte clinice de supraveghere activă, ajungând la concluzii similare. [6]

În concluzie, acest studiu arată că testul SelectMDx este un instrument foarte util pentru a decide care pacienți cu PSA intermediar chiar au nevoie de biopsie. Cu o sensibilitate mare și o capacitate excelentă de a exclude cazurile fără cancer agresiv, SelectMDx poate reduce semnificativ numărul biopsiilor inutile, lucru esențial într-o practică medicală modernă și echilibrată.

Studiul 2: Evaluarea performanței testului molecular SelectMDx în detectarea cancerului prostatic clinic semnificativ într-o cohortă est-europeană

Introducere

Acest studiu reprezintă prima analiză clinică retrospectivă desfășurată în România și chiar în Europa de Sud-Est, care urmărește să evalueze performanța testului SelectMDx într-o populație dintr-o arie determinată. -un alt context demografic sau sanitar nu pot fi automat extrapolate.

Obiectivele studiului

În cadrul celui de-al doilea studiu, ne-am propus să analizăm mai mulți parametri pe care i-am considerat esențiali pentru înțelegerea valorii diagnostice a testului SelectMDx, după cum urmează:

1. Am urmărit, în primul rând, să evaluăm sensibilitatea și valoarea predictivă negativă (VPN) a testului SelectMDx în identificarea cancerului de prostată clinic semnificativ într-o populație din România.
2. Ne-am dorit, de asemenea, să explorăm în mod specific performanța testului SelectMDx în subgrupuri clinice care reflectă situații frecvent întâlnite în practica urologică. Am acordat o atenție deosebită pacienților cu scor PI-RADS ≤ 3 și celor cu valori ale PSA sub 10 ng/mL – două categorii în care decizia de a indica biopsia este adesea dificilă..
3. Un alt obiectiv important al demersului nostru a fost să explorăm în ce măsură testul SelectMDx ar putea fi integrat într-un protocol diagnostic personalizat, adaptat la realitățile din sistemul medical românesc.

Scopul principal a fost să evaluăm performanța testului SelectMDx într-un cadru clinic reprezentativ pentru Europa de Sud-Est, concentrându-ne în mod special pe capacitatea sa de a identifica formele clinic semnificative de cancer de prostată. Am analizat eficiența testului atât ca metodă independentă, cât și în asociere cu scorul PI-RADS, pentru a înțelege dacă integrarea acestuia în algoritmi diagnostici hibridi aduce un plus de valoare.

Rezultate

Având în vedere prezentarea heterogenă a cancerului de prostată și necesitatea unei stratificări de risc mai precise, a fost realizată o analiză detaliată a performanței testului SelectMDx în subgrupuri definite prin caracteristici clinice și paraclinice.

Pacienți cu tușeu rectal negativ

Dintre cei 82 de pacienți pentru care tușeul rectal nu a evidențiat modificări suspecte, am observat că 46 de subiecți (56,1%) au avut un rezultat pozitiv la testul SelectMDx. Din acest grup, 22 de pacienți (47,8%) au fost ulterior diagnosticați, prin biopsie transrectală ghidată ecografic, cu forme clinic semnificative de adenocarcinom prostatic. În schimb, în rândul celor 36 de pacienți (43,9%) cu test SelectMDx negativ, doar două cazuri (5,6%) au avut confirmarea histopatologică a unei tumori agresive.

Rezultatele indică o performanță foarte bună a testului SelectMDx în acest context clinic: o sensibilitate de 91,7%, o specificitate de 57,1% și o valoare predictivă negativă de 94,4% ($p < 0,001$). Astfel, testul și-a demonstrat clar utilitatea în excluderea formelor agresive de cancer de prostată în cazul pacienților fără semne clinice la *tușeul rectal*, oferind un sprijin *semnificativ* în luarea deciziilor privind *necesitatea* biopsiei.

Pacienți cu scor PI-RADS ≤ 3 la mpMRI

În rândul celor 65 de pacienți care au prezentat leziuni imagistice clasificate PI-RADS ≤ 3 , considerate neconcludente sau puțin suspecte pentru malignitate, am observat că 31 de pacienți (47,7%) au avut un rezultat pozitiv la testul SelectMDx. Dintre aceștia, 8 cazuri (25,8%) au fost confirmate ulterior, prin biopsie, ca fiind forme clinic semnificative de cancer de prostată.

În contrast, dintre pacienții cu rezultat negativ la SelectMDx ($n = 34$; 52,3%), doar un singur pacient (2,9%) a fost diagnosticat cu neoplazie semnificativă. Această observație întărește valoarea testului, mai ales într-un context imagistic incert. În acest subgrup, testul a înregistrat o sensibilitate de 88,9%, o specificitate de 58,6% și o valoare predictivă negativă de 97,1% ($p = 0,002$), rezultate care susțin capacitatea testului SelectMDx de a funcționa eficient ca instrument de excludere, reducând riscul de a omite cancere semnificative în rândul pacienților cu leziuni PI-RADS limită sau neconcludente.

Pacienți fără antecedente familiale de cancer prostatic

Dintre cei 116 pacienți care nu aveau un istoric familial cunoscut de cancer prostatic, 60 de persoane (51,7%) au obținut un rezultat pozitiv la testul SelectMDx (Figura 12.2). Dintre aceștia, 28 de pacienți (46,7%) au fost ulterior confirmați cu forme clinic semnificative de cancer de prostată prin analiza histopatologică.

În contrast, în rândul celor 56 de pacienți cu rezultat negativ la test, doar 3 cazuri au prezentat, în cele din urmă, un cancer prostatic relevant din punct de vedere clinic. În acest subgrup, testul SelectMDx a demonstrat o sensibilitate de 90,3%, o specificitate de 56,4% și o valoare predictivă negativă de 94,6% ($p < 0,001$).

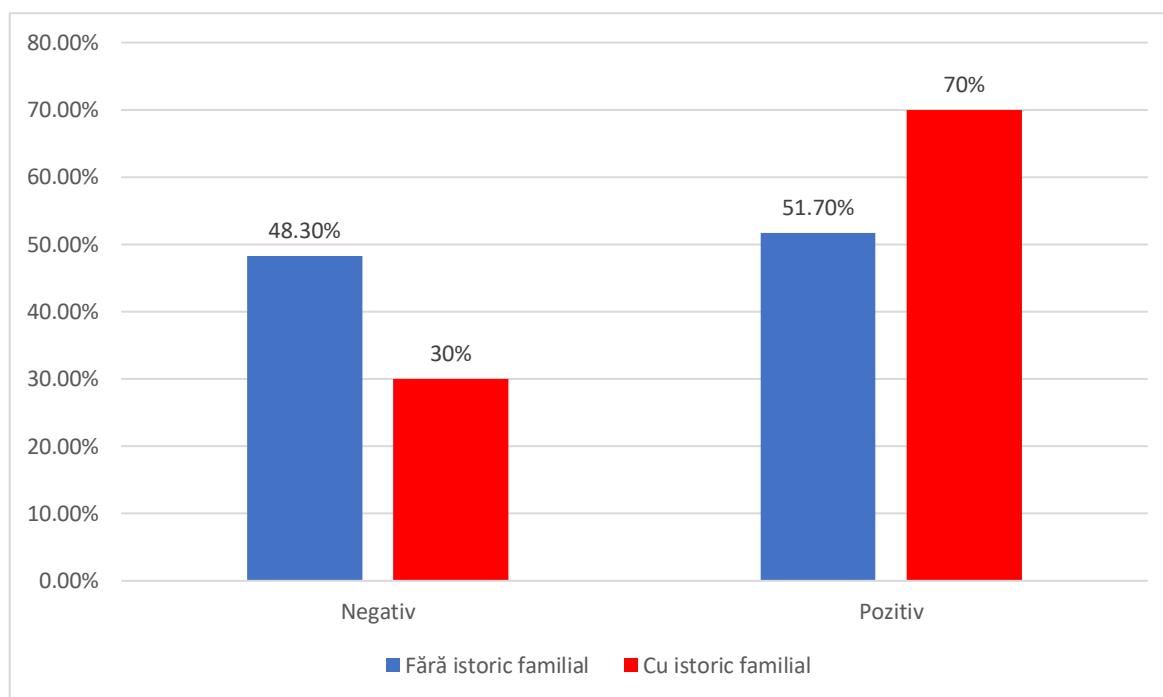


Fig. 12.2. Distribuția pacienților raportată la existența istoricului familial și rezultatul testului SelectMDx

Pacienți cu rezultat pozitiv la tușeul rectal

În rândul celor 44 de pacienți care au avut un tușeu rectal cu suspiciune clinică, 27 de cazuri (61,4%) au prezentat un rezultat pozitiv la testul SelectMDx. Dintre aceștia, 21 de pacienți (77,8%) au fost confirmați ulterior cu cancer de prostată clinic semnificativ. În schimb, în grupul celor 17 pacienți care au avut un rezultat negativ la test, 5 au fost totuși diagnosticați cu tumori relevante din punct de vedere oncologic.

În acest context clinic, testul SelectMDx a obținut o sensibilitate de 80,8%, o specificitate de 50,0% și o valoare predictivă negativă de 70,6% ($p = 0,016$)

Pacienți cu istoric familial pozitiv pentru cancer de prostată

În rândul celor 10 pacienți care au declarat un istoric familial de cancer prostatic – un factor de risc important și bine documentat – 7 au avut un rezultat pozitiv la testul SelectMDx. Dintre aceștia, 5 pacienți au fost ulterior confirmați, prin examen histopatologic, cu forme clinic semnificative de cancer de prostată. Ceilalți 3 pacienți din acest grup au avut un rezultat negativ la test, iar în mod notabil, niciunul dintre ei nu a prezentat neoplazie la biopsia efectuată. În această categorie cu risc ereditar crescut, testul SelectMDx a oferit o

sensibilitate de 100%, o specificitate de 40% și o valoare predictivă negativă tot de 100% ($p = 0,034$).

Pacienți cu scor mpMRI PI-RADS ≥ 4

În grupul celor 61 de pacienți care au prezentat scoruri PI-RADS 4 sau 5, adică leziuni imagistice considerate cu risc crescut pentru malignitate, 40 de pacienți (65,6%) au avut un rezultat pozitiv la testul SelectMDx. Dintre aceștia, 30 (75%) au fost ulterior diagnosticați cu cancer de prostată clinic semnificativ. În schimb, dintre cei 21 de pacienți (34,4%) cu rezultat negativ la test, 6 cazuri (28,6%) au fost confirmate ca având tumori agresive.

Pentru această categorie, SelectMDx a înregistrat o sensibilitate de 83,3%, o specificitate de 36,4% și o valoare predictivă negativă de 71,4% ($p = 0,004$).

Analiza avansată a performanței testului SelectMDx și corelațiile clinico-biologice

Totodată, am observat că nivelurile serice ale PSA au fost semnificativ mai mari în rândul pacienților cu rezultat pozitiv la testul SelectMDx. Mai precis, valoarea mediană a PSA în acest grup a fost de 7,1 ng/mL (IQR: 4,2–10,1), comparativ cu 5,14 ng/mL (IQR: 4,09–7,00) în grupul cu rezultat negativ ($p = 0,012$; Tabelul 12.3). Această diferență susține premisa că SelectMDx tinde să-și exprime potențialul predictiv în mod mai clar în prezența unui context biochimic deja ușor alterat.

Tabel 12.3 Comparația valorilor PSA raportată la existența cancerului de prostată

Cancer	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Absent ($p < 0.001^{**}$)	7.17 $\pm$ 4.44	5.7 (4.25-8.85)	63.60	0.962
Prezent ($p < 0.001^{**}$)	7.32 $\pm$ 5.02	6.4 (3.45-8.69)	63.26	

*Mann-Whitney U Test, **Shapiro-Wilk Test

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul acestui al doilea segment de analiză din lucrare vin să întărească ideea că testul SelectMDx are un potențial real ca metodă non-invazivă de stratificare a riscului oncologic, în special în acele contexte clinice în care markerii tradiționali – precum PSA – nu reușesc să ofere un grad suficient de specificitate.

Pentru a putea aprecia cu adevărat valoarea clinică a testului SelectMDx, considerăm că este nevoie de studii extinse, multicentrice, care să includă o diversitate de grupuri

populaționale și care să contribuie la definirea unor praguri de interpretare adaptate specificului fiecărei regiuni.

Având în vedere că studiul nostru constituie prima validare a testului SelectMDx realizată în România, considerăm că următorul pas ar fi realizarea unui studiu prospectiv multicentric la nivelul Europei de Sud-Est.

Mai mult, validarea transnațională într-un areal cu caracteristici medicale și demografice variate ar consolida robustețea datelor și ar facilita extrapolarea rezultatelor. Această direcție de cercetare ar fi aliniată cu inițiativele deja implementate în Europa de Vest, cum sunt cele coordonate în Țările de Jos, oferind premisele pentru o integrare mai largă a testului SelectMDx în algoritmi europeni de stratificare a riscului oncologic.

Deși acest studiu aduce contribuții importante în înțelegerea utilității clinice a testului SelectMDx în populația românească, este esențial să recunoaștem câteva limitări metodologice.

În concluzie, datele obținute în acest studiu sprijină în mod convingător utilitatea clinică a testului SelectMDx în populația românească. Performanța sa în optimizarea indicației de biopsie, mai ales în cazurile cu risc intermediar, sugerează că acest test ar putea deveni un reper important în medicina de precizie aplicată oncologiei urologice

Studiul 3: SelectMDx – instrument molecular complementar în optimizarea conduitei diagnostice în cazul leziunilor PI-RADS 3 identificate prin mpMRI

Rezultate

În rândul pacienților cu scor PI-RADS 3 (n=40), s-a observat o asocieră statistic semnificativă între rezultatele testului SelectMDx și prezența cancerului de prostată clinic semnificativ. Așa cum este ilustrat în Figura 13.1, 57,10% dintre pacienții cu rezultat pozitiv la testul SelectMDx au fost diagnosticați cu cancer de prostată, în contrast cu doar 18,2% dintre cei cu rezultat negativ ($p = 0,031$). Pe de altă parte, absența cancerului a fost confirmată la 81,8% dintre pacienții cu rezultate negative, ceea ce evidențiază rolul potențial al SelectMDx în excluderea malignității și reducerea biopsiilor inutile, evidențiind valoarea predictivă negativă a testului SelectMDx în contextul leziunilor imagistice echivoce.

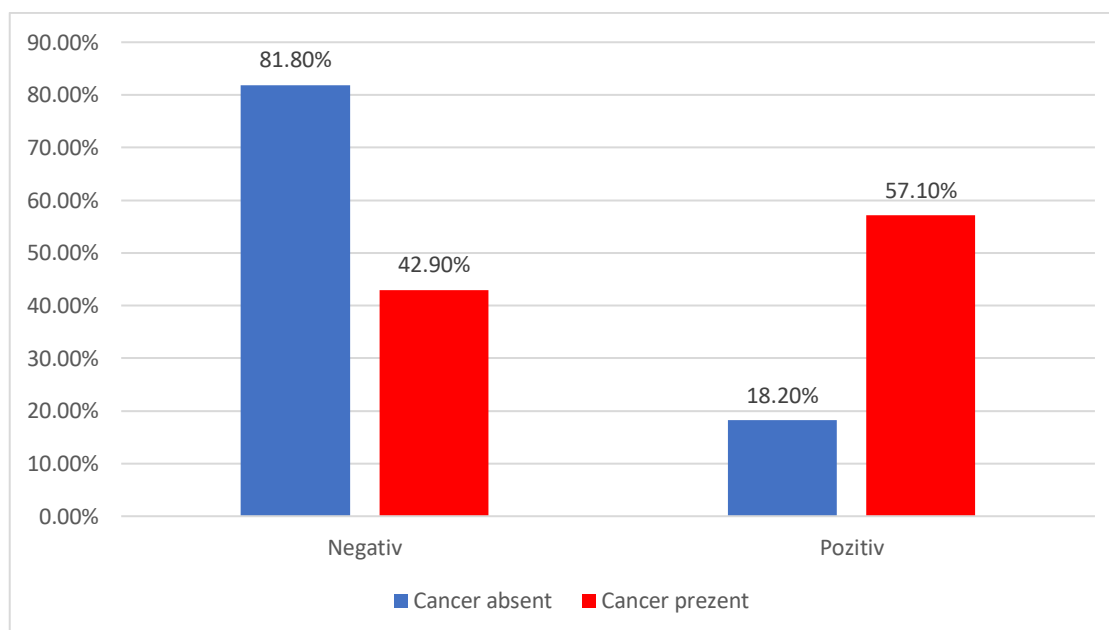


Fig. 13.1 Distribuția pacienților cu scor PI-RADS = 3 raportată la existența cancerului de prostată și rezultatul testului SelectMDx

În cadrul subgrupului de pacienți cu leziuni PI-RADS 3, testul SelectMDx a oferit rezultate interesante în ceea ce privește performanța sa diagnostică. Mai exact, s-au înregistrat o sensibilitate de 57,14%, o specificitate de 81,82%, o VPP de 40% și o VPN de 90%. Acuratețea globală a testului în acest context a fost de 77,5%, ceea ce sugerează un potențial real de a exclude boala clinic semnificativă atunci când rezultatul este negativ.

Nivelurile PSA nu au prezentat diferențe semnificative între pacienții cu și fără cancer. Valoarea mediană a PSA a fost de 5,3 ng/mL în grupul cu cancer, comparativ cu 5,14 ng/mL în grupul fără cancer, rezultatul obținut neatingând pragul de semnificație statistică ($p = 0,326$).

În schimb, vârsta pacienților s-a conturat ca un factor semnificativ de diferențiere între cei diagnosticați cu cancer și cei fără leziuni maligne. Așa cum este ilustrat în Figura 13.3, pacienții cu cancer prostatic au avut o vârstă mediană de 67 de ani (IQR: 67–69), semnificativ mai mare față de cei fără cancer, unde vârsta mediană a fost de 61 de ani (IQR: 57–66,5). Diferența a atins pragul de semnificație statistică ($p = 0,012$), sugerând că vârsta rămâne un parametru important în evaluarea riscului oncologic, inclusiv în cadrul subgrupurilor caracterizate prin incertitudine imagistică.

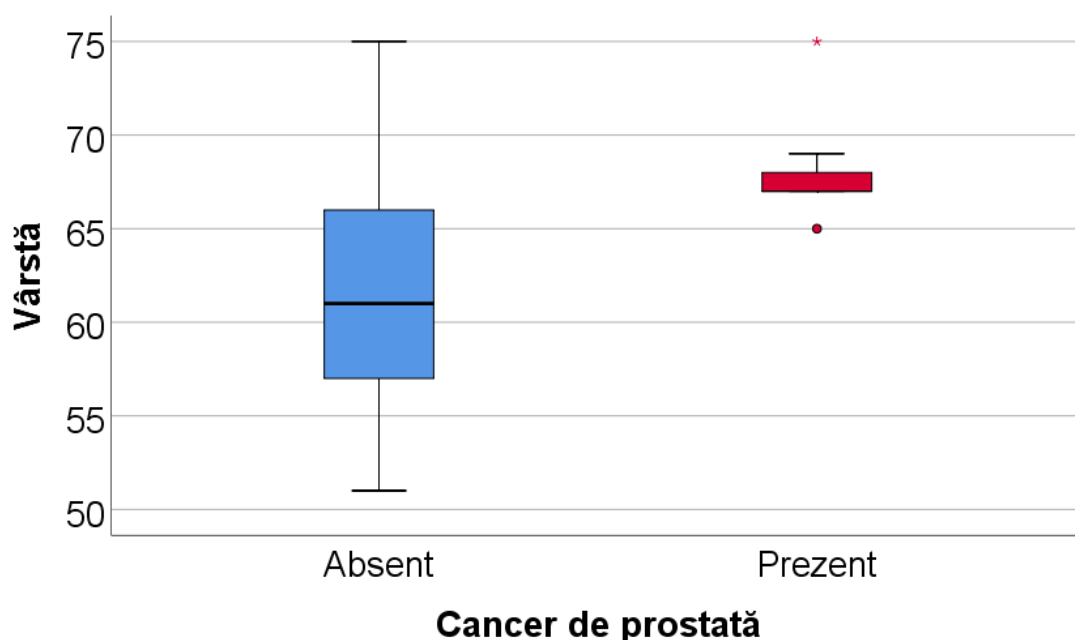


Fig. 13.3 Comparația vârstei raportată la existența cancerului de prostată la pacienții cu scor PI-RADS = 3

În ceea ce privește istoricul familial de cancer de prostată, analiza efectuată în acest subgrup nu a evidențiat o asocieră semnificativă statistic între acest factor și prezența unui diagnostic confirmat de cancer ($p = 0,134$). Cu toate acestea, s-a observat o frecvență numeric mai ridicată a antecedentelor familiale în rândul pacienților cu rezultat pozitiv, conform datelor prezentate în Tabelul 13.1.

Tabel 13.1 Distribuția pacienților cu scor PI-RADS = 3 raportată la existența cancerului de prostată și a istoricului familial

Cancer/ Istoric	Absent		Prezent		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără istoric	31	93.9%	5	71.4%	0.134
Cu istoric	2	6.1%	2	28.6%	

În analiza pacienților cu rezultat negativ la testul SelectMDx, majoritatea covârșitoare — 90% (27 din 30 de cazuri) — au fost confirmați ca fiind fără cancer de prostată, conform rezultatelor histopatologice. Un aspect notabil este că niciunul dintre acești pacienți nu a raportat un istoric familial pozitiv de cancer prostatic, așa cum este ilustrat în Figura 13.4.

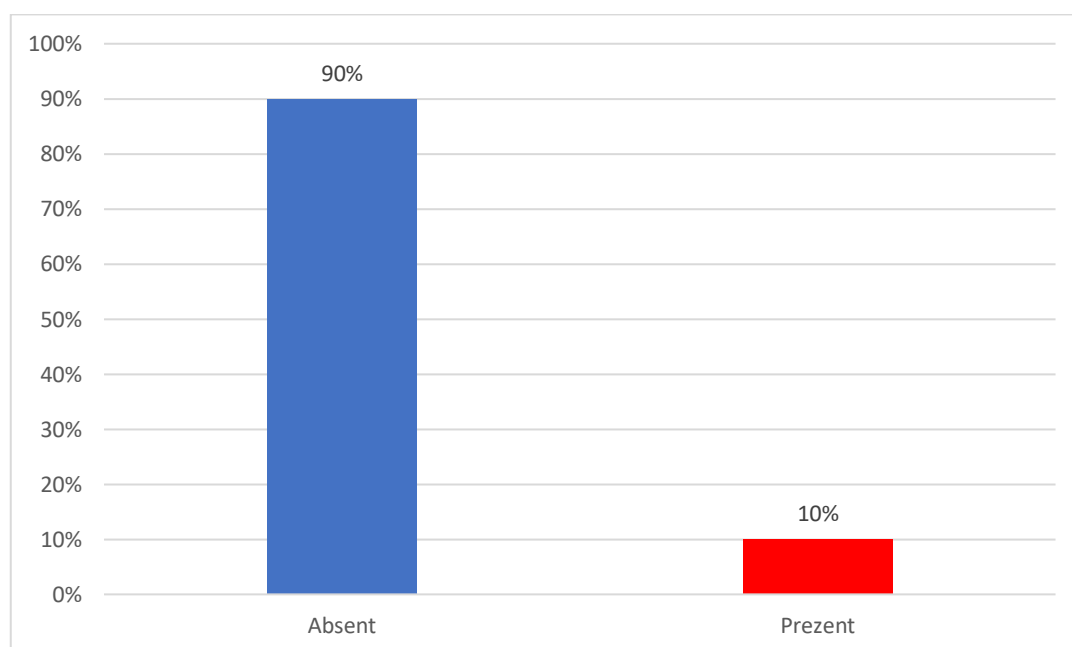


Fig. 13.4 Distribuția pacienților cu rezultat negativ la testul SelectMDx și scor PI-RADS = 3 raportată la existența cancerului de prostată

Discuții

În ultimele decenii, strategia de diagnosticare a cancerului de prostată a cunoscut o tranziție semnificativă, prin integrarea tot mai pronunțată a tehnologiilor imagistice avansate și a biomarkerilor moleculari neinvazivi, în scopul rafinării deciziilor clinice și al reducerii biopsiilor inutile [7]. În această paradigmă modernă, testul urinar SelectMDx își găsește o utilitate clinică deosebită, mai ales în situațiile caracterizate de incertitudine imagistică, cum sunt leziunile mpMRI clasificate PI-RADS 3.

La pacienții cu scor PI-RADS 3, SelectMDx a demonstrat o valoare predictivă negativă ridicată, ceea ce susține rolul său potențial ca instrument de excludere a malignității și de optimizare a indicației de biopsie.

În cohorta noastră, SelectMDx a demonstrat o valoare predictivă negativă ridicată la pacienții cu leziuni PI-RADS 3, susținându-i rolul ca instrument de triaj pentru reducerea supradiagnosticării și supratratamentului.

Deși curba ROC obținută în studiul nostru nu a atins semnificația statistică — cel mai probabil din cauza dimensiunii reduse a eșantionului — estimările noastre privind sensibilitatea și specificitatea sunt în concordanță cu studiile multicentrice anterioare, care au raportat valori AUC cuprinse între 0,75 și 0,85. [8]

Un alt aspect notabil al rezultatelor noastre este lipsa semnificației statistice pentru SelectMDx în modelul multivariabil de regresie logistică, unde vârsta a fost singurul predictor independent.

Analiza noastră nu a identificat o asociere semnificativă între valorile PSA, volumul prostatic sau densitatea PSA și prezența cancerului, ceea ce ridică întrebări privind relevanța acestor markeri tradiționali în contextul evaluării pacienților cu PI-RADS 3.

Deși rezultatele sunt încurajatoare, trebuie menționate câteva limitări. Numărul mic de pacienți cu scor PI-RADS 3 limitează puterea statistică pentru analizele pe subgrupuri, precum și generalizarea rezultatelor. În plus, deși SelectMDx a arătat performanțe diagnostice promițătoare, nu am evaluat cost-eficiența acestuia — un aspect esențial pentru utilizarea sa clinică.

Prin urmare, se conturează concluzia că testul SelectMDx poate reprezenta o completare valoroasă în algoritmul decizional pentru pacienții cu scor PI-RADS 3, permițând o abordare mai precisă și personalizată. Pentru a valida aceste concluzii și a consolida recomandările practice, sunt necesare studii prospective, multicentrice, cu loturi mari de pacienți și analiză economică integrată.

Concluzii și contribuții personale

Context și justificare

Această cercetare nu a fost gândită ca un simplu exercițiu academic, ci a plecat de la o nevoie reală, pe care o întâlnim frecvent în practica urologică din România: cum putem decide, cu mai multă siguranță și mai puține riscuri, când este sau nu cazul să indicăm o biopsie prostatică. Mai ales în situațiile în care pacientul se află într-o zonă „gri” – cu valori PSA aflate în intervalul intermediar și cu rezultate imagistice neconcludente (precum scorul PI-RADS 3) – decizia devine una dificilă, adesea influențată mai mult de incertitudine decât de dovezi clare. În aceste cazuri, biopsiile se efectuează „preventiv”, dar cu costuri psihologice, logistice și clinice deloc neglijabile.

Prin acest demers, ne-am propus nu doar să validăm un instrument deja cunoscut, ci și să-l înrădăcinăm într-un context local, demonstrând că medicina de precizie poate fi adaptată, cu inteligență și responsabilitate, și în afara marilor centre occidentale.

Realizarea obiectivelor științifice

În raport cu obiectivele propuse, putem afirma că cercetarea și-a atins în mod clar scopurile:

- Obiectivul 1: Evaluarea sensibilității și valorii predictive negative a testului SelectMDx în cohorta românească a confirmat performanțele ridicate raportate în literatura internațională, consolidând ideea că acest test poate exclude cu acuratețe cancerul clinic semnificativ în rândul pacienților cu risc intermediar.
- Obiectivul 2: Analizele efectuate pe subgrupuri clinice – pacienți cu PSA <10 ng/mL, scor PI-RADS ≤3, fără istoric familial – au relevat rezultate consistente, demonstrând aplicabilitatea testului chiar și în cazuri în care parametrii clasici nu reușesc să ofere claritate.
- Obiectivul 3: Explorarea integrării testului într-un algoritm adaptat practicii clinice românești a generat concluzii solide privind rolul combinării SelectMDx cu scorul PI-RADS și vârsta pacientului, ca model de decizie în cazul leziunilor echivoce.

Avantaje și limitări tehnico-economice

Pe lângă validarea științifică, rezultatele sugerează că SelectMDx are un potențial important în practica medicală curentă din România:

- Avantaje:

- Test neinvaziv, ușor de realizat;
- Cost relativ scăzut comparativ cu mpMRI;
- Performanță bună în excluderea cancerelor agresive;
- Posibilitatea de a evita numeroase biopsii inutile.
- Limitări:
 - Specificitate moderată – posibil risc de rezultate fals pozitive;
 - Accesibilitate redusă în unele centre;
 - Necesitatea interpretării corelate cu profilul clinic (vârstă, volum, PSA).

Probleme nerezolvate

Cercetarea a scos la lumină și o serie de aspecte care necesită explorare viitoare:

- Lipsa unui prag standardizat adaptat pe vârstă și volum prostatic;
- Utilitatea în monitorizarea activă rămâne puțin explorată;
- Integrarea într-un model predictiv automatizat bazat pe inteligență artificială nu este încă disponibilă;
- Datele de cost-eficacitate locale sunt încă absente, în ciuda potențialului economic sugerat.

Direcții viitoare

Pe baza rezultatelor obținute, următoarele direcții se conturează clar:

1. Validare multicentrică în restul țării;
2. Nomograme integrate și modele AI – bazate pe vârstă, volum, densitatea PSA, rezultat mpMRI și SelectMDx;
3. Evaluări economice – adaptate la condițiile reale din sistemul sanitar românesc;
4. Aplicabilitate în supravegherea activă – în special pentru pacienții cu risc scăzut;
5. Personalizarea pragurilor de decizie – ajustate în funcție de particularitățile fiecărui pacient.

Contribuții proprii în cadrul cercetării

Această teză de doctorat se constituie nu doar ca o analiză aplicată a unui instrument de diagnostic, ci ca un demers care aduce contribuții originale semnificative – cu impact atât în plan clinic, cât și în plan metodologic. Aceste contribuții nu sunt teoretice sau speculative, ci sunt susținute de date concrete, obținute într-un cadru clinic real și documentate riguros în mai multe capitole ale lucrării.

Validarea locală a testului SelectMDx într-o populație est-europeană

Această lucrare reprezintă prima aplicare concretă a testului SelectMDx într-o cohortă de pacienți din România, investigată într-un context clinic real, nu într-un cadru experimental idealizat.

Rezultatele obținute arată că SelectMDx își păstrează performanțele esențiale – în special în ceea ce privește sensibilitatea și valoarea predictivă negativă – chiar și în absența unor resurse imagistice avansate, cum ar fi mpMRI de ultimă generație, care nu este disponibil în toate unitățile sanitare din țară. Astfel, SelectMDx nu doar că oferă un sprijin consistent în evaluarea riscului oncologic, dar reușește să își demonstreze relevanța într-un sistem cu provocări concrete, devenind un instrument de valoare pentru optimizarea traseului diagnostic, mai ales în regiunile unde infrastructura imagistică rămâne limitată.

Dezvoltarea unui algoritm clinic personalizat pentru PI-RADS 3

În cadrul acestei cercetări, am construit un model decizional clinic care integrează trei parametri esențiali: vârsta pacientului, scorul imagistic PI-RADS și rezultatul testului molecular SelectMDx. Această abordare a fost gândită special pentru a răspunde provocărilor cu care se confruntă sistemul medical românesc, unde resursele pot fi limitate, iar accesul la investigații de înaltă performanță nu este întotdeauna uniform.

Sinergie imagistică-moleculară pentru trierea pacienților

Această cercetare marchează, pentru prima dată în România, o demonstrație concretă a eficienței combinației dintre testarea moleculară SelectMDx și evaluarea imagistică realizată prin mpMRI în cazul pacienților cu scor PI-RADS 3 – o categorie frecvent întâlnită, dar adesea dificil de gestionat din punct de vedere decizional.

Explorarea rolului factorilor clinici în optimizarea testului

Am identificat și demonstrat importanța unor factori precum vârsta pacientului și volumul prostatic în interpretarea rezultatelor testului SelectMDx. Prin analiza statistică am arătat că vârsta are o influență semnificativă și independentă asupra riscului oncologic, susținând ideea de interpretare personalizată a rezultatelor.

Analiza comparativă a subgrupurilor clinice

Am efectuat o analiză stratificată a performanței testului în funcție de parametri clinici precum scorul PI-RADS, PSA sub 10 ng/mL sau istoricul familial.

Originalitatea și impactul clinic

Toate aceste contribuții converg spre un rezultat concret: definirea unei soluții practice, sustenabile și adaptate pentru îmbunătățirea procesului de diagnostic al cancerului de prostată în România.

Am arătat că SelectMDx poate deveni mai mult decât un test: poate fi nucleul unui algoritm clinic inteligent, în care deciziile se iau informat, nu doar pe baza unui marker seric singular (precum PSA), ci dintr-o combinație coerentă de date clinice, imagistice și moleculare.

Context instituțional și integrarea în inițiative naționale de cercetare

Această lucrare de doctorat a fost realizată în cadrul unei inițiative instituționale mai ample, menite să susțină excelența în cercetare și inovare în domeniul sănătății. Activitatea științifică prezentată se află în legătură directă cu proiectul: *„Susținerea excelenței CDI în Domeniul Sănătate și creșterea competitivității Universității de Medicină și Farmacie ‘Carol Davila’ din București pentru atingerea Statutului de Lider Regional European”*, desfășurat sub egida Programului 1 – Dezvoltarea sistemului național de cercetare – dezvoltare, Subprogramul 1.2 – Performanță instituțională.

În cadrul acestui proiect, cercetarea s-a desfășurat pe direcția strategică a domeniului „Sănătate”, în perioada 03.01.2022 – 14.06.2024, prin subproiectul dedicat: *„Valoarea testelor genetice în protocolul de investigații al ADK P cu risc crescut (scor Gleason ≥ 7)”*.

Această activitate științifică s-a aliniat în mod direct cu obiectivele Planului Național de Combatere a Cancerului din România, un document strategic care subliniază necesitatea promovării diagnosticării timpurii și a utilizării tehnologiilor moderne, neinvazive și sigure, în special pentru cancerul de prostată.

Bibliografie

1. Simmons, M. N., Stephenson, A. J., & Klein, E. A. (2023). Prostate Cancer. In StatPearls. StatPearls Publishing
2. Moyer, V. A., & U.S. Preventive Services Task Force. (2012). Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(2), 120–134
3. Koning, H. J., Liem, M. K., Biesheuvel, C., et al. (2009). Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 101(11), 1833–1838. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605413>
4. Jayachandran MP, et al. Urinary biomarkers in prostate cancer detection and monitoring progression. *J Proteomics*.2017;166:1–16.
5. Garnica-Marín D, et al. Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis: systematic review highlights race underrepresentation and unmet diversity in studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023
6. Pepe P, et al. [Title]. *In Vivo*. 2020;34(1):393–396. doi:10.21873/invivo.11786.
7. Busetto GM, Del Giudice F, Maggi M, et al. Prospective assessment of two gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. *World J Urol*. 2021;39(6):1869–1877. doi:10.1007/s00345-020-03359-w (appliedradiology.com)
8. Haese, A.; Trooskens, G.; Steyaert, S.; Hessels, D.; Brawer, M.; Vlaeminck-Guillem, V.; Ruffion, A.; Tilki, D.; Schalken, J.; Groskopf, J.; et al. Multicenter Optimization and Validation of a 2-Gene mRNA Urine Test for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer before Initial Prostate Biopsy. *J. Urol*.2019, 202, 256–263.