

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ — DOMENIUL MEDICINĂ



MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Teza de doctorat:

Analiza cantitativă a leziunilor neoplazice prin metode de imagistică moleculară

Student-doctorand: Dr. Mario-Demian MUTULEANU

Conducător de doctorat: Prof. univ. dr. Rodica-Maricela ANGHEL

București, 2026

1. Contextul și problema cercetării

Cancerul reprezintă una dintre cele mai complexe patologii ale medicinei contemporane, cu un impact major asupra sănătății populației la nivel global. Caracterul heterogen al neoplaziilor impune o abordare diagnostică și terapeutică complexă, în care detectarea precoce a leziunilor secundare și aprecierea obiectivă a răspunsului terapeutic devin elemente esențiale ale managementului oncologic modern. În acest context, perfecționarea continuă a metodelor imagistice de evaluare a statusului bolii constituie o necesitate clinică reală.

Spre deosebire de imagistica morfologică (CT, IRM), imagistica moleculară evaluează procesele metabolice de la nivelul celulelor maligne cu ajutorul radiofarmaceuticelor. Până relativ recent, interpretarea datelor SPECT-CT se realiza exclusiv prin metode calitative sau semi-cantitative, bazate pe aprecierea subiectivă a intensității captării radiotrasorului. Progresele în reconstrucția iterativă și integrarea corecțiilor fizice esențiale au făcut posibilă

analiza cantitativă a datelor SPECT-CT, prin extinderea conceptului de Standardized Uptake Value (SUV) — consacrat inițial în PET-CT — către imagistica SPECT-CT. Publicarea, în 2023, a ghidului European Association of Nuclear Medicine (EANM) pentru analiza cantitativă SPECT-CT a marcat validarea internațională a acestei metodologii.

Una dintre cele mai relevante aplicații clinice ale SPECT-CT cantitativ este evaluarea metastazelor osoase la pacienții cu carcinom mamar, având în vedere că aproximativ 60–75% dintre acestea dezvoltă determinări secundare osoase. Deși cuantificarea SPECT-CT a fost validată tehnic în studii internaționale, integrarea sa în practica clinică rămâne neuniformă, iar valorile-prag pentru diferențierea diagnostică și criteriile standardizate de evaluare a răspunsului terapeutic nu au fost încă unanim acceptate. La nivel național, până la inițierea prezentei cercetări, nu existau studii sistematice prospective care să valideze utilitatea analizei cantitative SPECT-CT cu [99mTc]-HDP pe loturi semnificative de pacienți. Această lacună a constituit punctul de plecare al cercetării doctorale.

2. Ipoteza de lucru și obiectivele

Cercetarea doctorală a urmărit să răspundă unei întrebări fundamentale a medicinei nucleare oncologice contemporane: în ce măsură analiza cantitativă a datelor SPECT-CT, exprimată prin valorile SUV, poate constitui o metodă obiectivă, reproductibilă și clinic relevantă de evaluare a leziunilor osoase la pacienții oncologici, atât în etapa de diagnostic, cât și în monitorizarea răspunsului terapeutic.

Ipoteza principală susține că aplicarea analizei cantitative SPECT-CT, prin determinarea parametrilor standardizați ai captării radiotrasorului și utilizarea unor valori-prag validate statistic, permite diferențierea cu acuratețe crescută între leziunile osoase metastatice și cele degenerative la pacienții cu cancer mamar, contribuind la îmbunătățirea diagnosticului, stadializării și monitorizării răspunsului terapeutic comparativ cu interpretarea calitativă convențională.

Ipoteza secundară propune că analiza cantitativă SPECT-CT, prin determinarea valorilor SUV_{max} la baseline și la follow-up, permite o evaluare obiectivă și reproductibilă a răspunsului terapeutic la pacienții cu metastaze osoase de origine mamară, prostatică și pulmonară.

Obiectivul general al cercetării a constat în evaluarea utilității analizei cantitative SPECT-CT în diferențierea leziunilor osoase metastatice de cele degenerative la pacienții cu cancer

mamar și în monitorizarea obiectivă a răspunsului la tratament la pacienții cu boală metastatică osoasă. Obiectivele specifice au fost:

1. fundamentarea teoretică și tehnică a procesului de cuantificare SPECT-CT;
2. caracterizarea distribuției anatomice a leziunilor osoase;
3. evaluarea diferențelor cantitative dintre leziunile metastatice și cele degenerative prin determinarea valorilor SUVmax;
4. stabilirea unei valori-prag (cut-off) optime prin analiza ROC;
5. compararea performanței analizei cantitative cu cea a interpretării calitative, pe lotul global și pe subgrupuri tumorale;
6. evaluarea modificărilor parametrilor cantitativi între examinarea inițială și cea de monitorizare;
7. extinderea criteriilor PERCIST 1.0 la analiza datelor SPECT-CT cantitative cu [^{99m}Tc]-HDP;
8. determinarea implicațiilor clinice ale implementării acestei metode.

3. Metodologia cercetării

Cercetarea a fost desfășurată în cadrul Laboratorului de Medicină Nucleară al Institutului Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București, în perioada octombrie 2020 – iulie 2025, sub forma a două studii prospective complementare. Cercetarea a respectat cadrul normativ național și internațional privind cercetarea medicală, conform Declarației de la Helsinki; proiectul a fost aprobat de Comisia de Etică a instituției, iar consimțământul informat scris a fost obținut de la toți participanții.

Fiecărui pacient i-a fost administrată o doză precalculată de radiotrasor [^{99m}Tc]-HDP în funcție de greutatea corporală, cu o activitate medie de aproximativ 680 MBq, urmată de hidratare orală și de un interval de fixare de aproximativ 180 de minute. Achizițiile au fost realizate cu gamma camere SPECT-CT GE Discovery D670, dotate cu colimatori LEHR, prin combinarea unei achiziții planare whole-body cu o achiziție SPECT-CT 3D (matrice 128×128, mod step-and-shoot, 60 de proiecții a câte 20 de secunde, rotație 360°), conform recomandărilor EANM. Componenta CT a fost achiziționată în regim low-dose, cu reconstrucție în secțiuni de 1,25 mm.

Reconstrucția datelor a utilizat algoritmul OSEM (8 subseturi, 10 iterații), cu recuperarea rezoluției, corecția de împrăștiere prin fereastra duală de energie și corecția de

atenuare bazată pe harta CT. Conturarea volumelor de interes a fost realizată semi-automat (GE Q.Volumetrix și Q.Volumetrix AI), iar diferențierea leziunilor metastatice de cele degenerative s-a făcut pe baza criteriilor Even-Sapir, cu confirmare prin coregistrarea focarelor de hipercaptare SPECT cu modificările morfologice CT. Valorile SUV au fost calculate prin normalizare la masa corporală fără grăsime (SUVlbm), considerată cea mai robustă metodă. Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS 26.0 și MedCalc (prag de semnificație $p < 0,05$), utilizând teste de normalitate (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk), testul Mann–Whitney, testul chi-pătrat, corelația Spearman și analiza ROC.

4. Rezultate și contribuții principale

Studiul 1 — Diagnosticul diferențial al leziunilor osoase la paciențele cu carcinom mamar

Studiul prospectiv a inclus 179 de paciente cu carcinom mamar confirmat histopatologic (vârstă medie $61,17 \pm 10,73$ ani), la care au fost analizate în total 880 de leziuni: 591 metastatice (MIOSS) și 289 degenerative (DJD). Analiza descriptivă a evidențiat o diferență substanțială, semnificativă statistic, a valorilor SUVmax: $28,16 \pm 16,15$ g/ml pentru leziunile metastatice, comparativ cu $10,27 \pm 4,70$ g/ml pentru cele degenerative (Mann–Whitney, $p < 0,001$; chi-pătrat $\chi^2 = 335,31$, $p < 0,001$).

Analiza curbei ROC a evidențiat o arie de sub curbă (AUC) de 0,928 (95% CI: 0,908–0,944; $p < 0,0001$), corespunzătoare unei acurateți diagnostice excelente. Valoarea cut-off optimă a SUVmax a fost stabilită la 15,2 g/ml, prag care, aplicat pe lotul de studiu, a furnizat o sensibilitate de 83,9%, o specificitate de 87,5%, o acuratețe diagnostică globală de 85,1%, o valoare predictivă pozitivă de 93,2% și o valoare predictivă negativă de 72,6%. Acest prag a fost validat, pentru prima dată în literatura națională, pe un lot consistent de paciente.

Studiul 2 — Evaluarea răspunsului la tratament al metastazelor osoase

A doua componentă a cercetării a inclus 88 de pacienți cu tumori solide și boală metastatică osoasă confirmată (69 carcinom mamar, 13 prostatic, 6 pulmonar; vârstă medie $60,85 \pm 10,38$ ani), evaluați prin 176 de examinări SPECT-CT cu [^{99m}Tc]-HDP, la baseline și la follow-up. Întrucât nu există criterii formal validate pentru evaluarea răspunsului prin SPECT-CT cantitativ, au fost extinse criteriile PERCIST 1.0, păstrând pragul de 30% și clasificând răspunsul în patru categorii (CR, PR, SD, PD).

Compararea examinărilor a evidențiat o reducere semnificativă statistic a SUVmax (de la $27,44 \pm 16,38$ la $24,31 \pm 14,99$ g/ml; $p < 0,05$), reflectând o scădere reală a activității metabolice osteoblastice la nivel lezional. SumSUV a urmat o tendință similară de scădere ($94,29 \rightarrow 82,74$ g/ml), fără a atinge însă semnificația statistică ($p > 0,05$) — comportament atribuibil fenomenului de „mixed response”. Reproducibilitatea metodologică a fost confirmată prin absența diferențelor semnificative între parametrii de achiziție comparați între examinări. Analiza cantitativă SPECT-CT a oferit o clasificare intermediară și mai prudentă a răspunsului (PR 29,9%, SD 43,7%, PD 26,4%) comparativ cu metodele calitative, individualizând SUVmax ca parametru de elecție pentru evaluarea precoce a răspunsului terapeutic la nivel lezional.

5. Concluzii generale și contribuții personale

Rezultatele obținute, pe loturi consistente (179 paciente în primul studiu, 88 de pacienți în cel de-al doilea, cu un total de peste 960 de leziuni evaluate), validează ambele ipoteze formulate la inițierea cercetării. Analiza cantitativă SPECT-CT poate crește acuratețea diagnostică prin determinarea unei valori cut-off SUVmax de 15,2 g/ml, cu performanță diagnostică excelentă ($AUC = 0,928$), și permite evaluarea obiectivă a răspunsului terapeutic prin detectarea unei scăderi semnificative statistic a SUVmax între baseline și follow-up. Cercetarea demonstrează că tranziția de la evaluarea calitativă la cea cantitativă, exprimată în unități absolute, reprezintă o necesitate metodologică pentru creșterea reproductibilității diagnosticului și pentru integrarea SPECT-CT în studii multicentrice moderne.

Contribuțiile originale ale cercetării pot fi rezumate astfel:

1. Validarea, pentru prima dată în literatura națională, a unei valori cut-off SUVmax de 15,2 g/ml pentru diferențierea leziunilor osoase metastatice de cele degenerative la pacientele cu carcinom mamar, prag propus ca instrument practic în algoritmul diagnostic curent.
2. Extinderea criteriilor PERCIST 1.0 la analiza cantitativă SPECT-CT cu [^{99m}Tc]-HDP, validând utilitatea pragului de 30% pentru clasificarea răspunsului terapeutic în metastazele osoase.
3. Realizarea, pentru prima dată în literatura națională, a unei analize comparative riguroase și simultane a trei metode de interpretare imagistică (calitativă planară whole-

body, calitativă SPECT-CT și cantitativă SPECT-CT) pe același lot, cu stratificare pe subgrupuri tumorale.

4. Demonstrarea utilității SUVmax ca biomarker imagistic individual, parametrul reflectând cu acuratețe modificările metabolice la nivel lezional, spre deosebire de SumSUV, influențat de fenomenul de „mixed response”.

5. Demonstrarea reproductibilității metodologice prin absența diferențelor semnificative între parametrii de achiziție, confirmând respectarea riguroasă a protocolului standardizat EANM.

6. Dezvoltarea unei abordări interdisciplinare reproductibile, rezultată din colaborarea dintre medicina nucleară, oncologia medicală și radioterapie, ca model pentru cercetările viitoare.

6. Diseminarea rezultatelor

Rezultatele cercetării doctorale au fost diseminate prin publicații în reviste indexate Web of Science și prin prezentări la manifestări științifice naționale și internaționale. Activitatea științifică a autorului cuprinde 23 de lucrări indexate Web of Science, cu un indice Hirsch de 6.

Lucrări reprezentative aferente tezei (autor / coautor):

1. Gherghe M, **Mutuleanu M-D**, Stanciu AE, Irimescu I, Lazar A, Bacinschi X, Anghel RM. Quantitative Analysis of SPECT-CT Data in Metastatic Breast Cancer Patients — The Clinical Significance. *Cancers*. 2022;14(2):273. doi:10.3390/cancers14020273

2. Gherghe M, **Mutuleanu M-D**, Stanciu AE, Irimescu I, Lazar AM, Toma RV, Trifanescu OG, Anghel RM. Quantitative Assessment of Treatment Response in Metastatic Breast Cancer Patients by SPECT-CT Bone Imaging — Getting Closer to PET-CT. *Cancers*. 2023;15(3):696. doi:10.3390/cancers15030696

3. **Mutuleanu M-D**, Paun DL, Lazar AM, Petroiu C, Trifanescu OG, Anghel RM, Gherghe M. Quantitative vs. Qualitative SPECT-CT Diagnostic Accuracy in Bone Lesion Evaluation — A Review of the Literature. *Diagnostics*. 2023;13(18):2971. doi:10.3390/diagnostics13182971

Premii și distincții:

- Trei articole premiate în cadrul competiției PRECISI (2023), pentru lucrări publicate în 2022;
- Premiul „Promising Young Scientist in Nuclear Medicine” — IMAGO-MOL (2022);
- Premiul pentru cea mai bună prezentare orală — Societatea Română de Medicină Nucleară și Imagistică Moleculară (SRMNIM, 2020).

Activitate în proiecte de cercetare:

- Membru în echipa de cercetare a proiectului „Dr. LASER”, Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei” (din ianuarie 2025).

Afilieri profesionale și activitate de recenzor:

- Membru al Societății Române de Medicină Nucleară și Imagistică Moleculară (SRMNIM) și al European Association of Nuclear Medicine (EANM);
- Recenzor pentru revistele PeerJ, BMC Health Services Research și pentru publicațiile MDPI.