

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***Aspecte ecografice si histopatologice ale cancerului
de prostată***

REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. COSTACHE ADRIAN

Student doctorand:

SALLOUM OSAMA

2026

CUPRINS

Lista de lucrări.....	7
Lista de abrevieri.....	8
Introducere.....	10
I. PARTEA GENERALĂ	
1. Factori de risc și markeri de diagnostic în cancerul de prostată: perspective genetice, metabolice, clinice și imagistice	13
1.1. Factori de risc ai cancerului de prostată	13
1.1.1. Vârsta.....	13
1.1.2. Istoricul familial.....	14
1.1.3. Factorii genetici.....	15
1.2. Diagnosticul cancerului de prostată.....	17
1.2.1. Evaluarea clinică inițială.....	18
1.2.2. Examenul clinic.....	18
1.2.3. Antigenul specific prostatic (PSA).....	19
1.2.4. Biomarkerii moderni utilizați în diagnosticul cancerului de prostată.....	21
1.2.5. Rezonanța magnetică multiparametrică a prostatei.....	22
1.2.6. Sistemul PI-RADS în evaluarea cancerului de prostată.....	24
1.2.7. Biopsia prostatică.....	26
2. Epidemiologia și histopatologia cancerului de prostată: de la evoluția istorică la clasificarea modernă și rolul imunohistochemiei	31
2.1. Importanța epidemiologică a cancerului de prostată	31
2.2. Histopatologia cancerului de prostată	34
2.2.1. Sistemul Gleason și clasificarea ISUP.....	35
2.2.2. Tipurile histopatologice ale cancerului de prostată.....	36
2.2.3. Clasificarea TNM actuală.....	38
2.2.4. Rolul imunohistochemiei în diagnosticul cancerului de prostată.....	39

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru, direcții de cercetare și obiectivele studiilor	40
3.1. Ipoteza de lucru.....	40
3.2. Direcțiile de cercetare și obiectivele studiilor.....	44
4. Metodologia generală a cercetării.....	46
4.1. Analiza narativă a literaturii de specialitate	46
4.2. Studiu retrospectiv privind randamentul diagnostic al biopsiilor ghidate prin fuziune și randomizate în cancerul de prostată	47
4.2.1. Designul studiului și aprobarea etică.....	47
4.2.2. Participanți și eşantionare.....	47
4.2.3. Pregătirea pacientului.....	48
4.2.4. Imagistică și încadrare PI-RADS.....	49
4.2.5. Procedura de biopsie.....	49
4.2.6. Analiza histopatologică.....	50
4.2.7. Colectarea datelor.....	50
4.2.8. Analiza statistică.....	52
4.3. Analiza monocentrică a complicațiilor biopsiei transrectale a prostatei	52
4.3.1. Designul și încadrarea studiului	52
4.3.2. Selecția pacienților	52
4.3.3. Variabile clinice și imagistice	53
4.3.4. Evaluarea RMN	53
4.3.5. Proceduri de biopsie	54
4.3.6. Definiții histopatologice.....	54
4.3.7. Statusul patologic chirurgical.....	54
4.3.8. Rezultate și analiză statistică.....	55
5. Abordarea actuală a complicațiilor și dificultăților în timpul biopsiilor de prostată ghidate prin ultrasonografie transrectală.....	56
5.1. Scorul Gleason	56
5.2. Biopsie prostatică ghidată cu ultrasunete prin abord transrectal (TRUS).....	56
5.3. Complicații post-procedurale	60
5.3.1. Hematospermia.....	61

5.3.2. Hematuria.....	61
5.3.3. Sângerarea rectală.....	62
5.3.4. Dificultățile erectile.....	62
5.3.5. Retenția urinară acută.....	63
5.3.6. Infecții urinare.....	63
5.3.7. Sepsis.....	63
5.4. Dificultăți tehnice	64
5.4.1. Patologii rectale.....	64
5.4.2. Diametrul și volumul prostatei.....	64
5.4.3. Hiperplazia benignă de prostată (HBP).....	65
5.4.4. Localizarea leziunii suspecte.....	65
5.4.5. Mișcarea prostatei.....	67
5.4.6. Durere.....	67
5.5. Discuții.....	68
6. Beneficiile diagnostice ale utilizării combinate a biopsiei țintite prin fuziune cu cea randomizată	73
6.1. Rezultatele studiului	73
6.2. Discuții	81
6.3. Limitări	86
7. Analiza monocentrică a complicațiilor biopsiei transrectale a prostatei	88
7.1. Caracteristicile de bază	88
7.2. Depistarea cancerului de prostată și a afecțiunilor semnificative clinic.....	89
7.3. Concordanța și neconcordanța dintre metodele de biopsie	91
7.4. Modele de detecție stratificată PI-RADS	93
7.5. Starea chirurgicală a patologiei și analiza exploratorie a pacientului operat	94
7.6. Complicații	96
7.7. Discuții	99
8. Analiza critică a limitelor studiilor și perspective inovatoare.....	103
8.1. Limitările studiilor.....	103
8.2. Perspective inovatoare.....	107
9. Concluzii și contribuții personale	114

9.1. Concluzii.....	114
9.2. Contribuții personale.....	117
Bibliografie	123

Lista de lucrări

1. Osama S, Serboiu C, Taciuc I-A, Angelescu E, Petcu C, Priporeanu TA, Marinescu A, Costache A. Current Approach to Complications and Difficulties during Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsies. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(2):487. <https://doi.org/10.3390/jcm13020487>, **FI – 2,9, Q1, indexat PubMed**, <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/487> (Capitolul 3 – pag. 40-42, 44; Capitolul 4 – pag. 46; Capitolul 5 – pag. 56-72)
2. Salloum O, Taciuc I-A, Dick A, Petcu C, Gingu C, Sanda N, Marinescu AN, Serboiu C, Costache A. Diagnostic Yield of Fusion-Guided and Randomized Biopsies in Prostate Cancer: Evidence for an Integrated Approach. *Healthcare*. 2025; 13(17):2214. <https://doi.org/10.3390/healthcare13172214>, **FI – 2,7, Q2, indexat PubMed**, <https://www.mdpi.com/2227-9032/13/17/2214> (Capitolul 3 – pag. 40, 42-45; Capitolul 4 – pag. 47-52; Capitolul 6 – pag. 73-87)
3. Osama Salloum, Romica Cergan, Nicoleta Aurelia Sanda, Alex Dick, Costin Petcu, Gingu Costin, Amelia Nicoleta Buturin, Adrian Costache. Antibiotic Stewardship and Safety in Office-Based Transrectal Prostate Biopsy: A Single-Center Retrospective Analysis of Complications. *Journal of Medicine and Life*. 2026; 4:JML-2026-0067. <https://doi.org/10.25122/jml-2026-0067>, **indexat PubMed** (Capitolul 3 – pag. 42, 45; Capitolul 4 – pag. 52-55; Capitolul 7 – pag. 88-102)

Lista de abrevieri

PSA - antigenul specific prostatic

DRE - tușeul rectal

TRUS - ultrasonografie transrectală

HBP - hiperplazia benignă de prostată

RMNmp - Rezonanță Magnetică Multiparametrică

ASAP - proliferare atipică de mici acini (Atypical Small Acinar Proliferation)

HMWK - citocheratine de înaltă greutate moleculară

ISUP - Societatea Internațională de Patologie Urologică

EAU - Asociația Europeană de Urologie

NCI - Institutul Național al Cancerului din Statele Unite

AUA - Asociația Americană de Urologie

NCCN - Rețeaua Națională Comprehensivă pentru Cancer

SUO – Societatea de Urologie Oncologică

LUTS - simptomatologia urinară joasă

PSAD - densitatea PSA

PSAV - viteza PSA

PHI - Indicele de sănătate prostatică

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System

GCO - Observatorul Global al Cancerului

OMS - Organizația Mondială a Sănătății

GUPS - Societatea de Patologie Genitourinară

CAP - Colegiul American al Anatomopatologilor

IDC-P - Carcinom intraductal de prostate

IIEF - indexul internațional al funcției erectile

VAS - scala analogică vizuală

PPNB - Blocarea Nervilor Periprostatici

mpUS-MRI-TRUS - ultrasunete multiparametrice - rezonanță magnetică multiparametrică - ghidaj ecografic transrectal

ADC - coeficientul de difuzie apparent

DCE - contrastul dinamic îmbunătățit

AI Radiomics - Radiomica bazată pe Inteligență Artificială

Introducere

Cancerul de prostată reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, fiind a doua cea mai frecventă neoplazie diagnosticată în rândul populației masculine și o cauză de top a mortalității prin cancer. Managementul modern al acestei afecțiuni a cunoscut o evoluție remarcabilă, trecând de la detectarea tardivă în stadii clinice avansate la strategii complexe de screening și diagnostic precoce.

Traseul diagnostic al pacientului suspect de neoplazie prostatică se bazează pe o triadă clasică: determinarea serică a antigenului specific prostatic (PSA), tușeul rectal (DRE) și ecografia transrectală (TRUS). Cu toate acestea, confirmarea certă și stabilirea profilului de agresivitate tumorală revin exclusiv examenului histopatologic, obținut prin biopsie ghidată imagistic.

Examenul histopatologic reprezintă un factor esențial în algoritmul de diagnostic. Acesta nu doar că stabilește prezența malignității, dar oferă și parametrii prognostici esențiali care dictează conduita terapeutică: tipul histologic, scorul Gleason, prezența invaziei perineurale și statusul marginilor de rezecție [1].

Majoritatea covârșitoare a cancerelor de prostată sunt adenocarcinome acinare clasice. Diagnosticul histopatologic pe fragmentele bioptice se bazează pe criterii arhitecturale și citologice riguroase. Glandele neoplazice prezintă o anomalie de distribuție, fiind de regulă mai mici, aglomerate, cu dispunere infiltrativă printre acinii benigni normali (perturbare arhitecturală). Acinii prostatici normali și cei hiperplazici prezintă o structură bistratificată (celule secretorii lumenale și celule bazale turtite). Carcinomul prostatic se caracterizează prin pierderea completă a stratului celulelor bazale (absența stratului celulelor bazale). Celulele tumorale prezintă nuclei măriți de volum, monomorfi, cu nucleoli proeminenți, unici sau multipli, vizibili la un obiectiv mic. Citoplasma poate prezenta un aspect amfofil (bazofil deschis). Prezența celulelor tumorale care înconjoară sau infiltrază spațiile perineurale din stroma prostatică este un indicator puternic de malignitate și un factor de prognostic nefavorabil corelat cu extensia extraprostatică (invazia perineurală).

Sistemul Gleason se bazează exclusiv pe modelul arhitectural de creștere al celulelor tumorale (de la gradul 1 - cel mai bine diferențiat, la gradul 5 - cel mai slab diferențiat). În practica curentă, scorul Gleason se obține prin adunarea celui mai frecvent model arhitectural (constituent primar) cu al doilea cel mai frecvent model (constituent secundar) [2].

Ecografia prostatică și histopatologia reprezintă elemente interdependente în managementul cancerului de prostată. În timp ce aspectele ecografice moderne (inclusiv tehnicile de fuziune) oferă harta topografică și ghidează acul de biopsie către zonele cu suspiciune înaltă, analiza histopatologică este cea care deține decizia finală. Corelarea precisă dintre volumul și aspectul ecografic al leziunii (hipoecogenitate, rigiditate elastografică) și gradarea microscopică ISUP/Gleason permit stratificarea corectă a riscului oncologic al pacientului, deschizând calea către o terapie personalizată, de la supravegherea activă până la prostatectomia radicală sau radioterapia țintită în formele agresive [3].

În prezenta teză de doctorat am urmărit într-o primă etapă centralizarea datelor publicate în literatura de specialitate privind atât complicațiile biopsiilor prostatice ghidate prin TRUS, cât și dificultățile procedurale care pot apărea în timpul acestei proceduri.

Ulterior, am evidențiat rolurile complementare ale biopsiilor prostatice ghidate prin fuziune și ale biopsiilor randomizate sistematice în îmbunătățirea ratelor de detectare a cancerului de prostată printr-un extins studiu retrospectiv.

De asemenea, am evaluat randamentul diagnostic incremental al biopsiei fuzionale pentru detectarea generală a cancerului de prostată, având la bază o analiză a unei perechi monocentrice care a comparat biopsia fuzională RMN-ecografie cu biopsia sistematică în aceeași cohortă. Astfel, am realizat compararea detectării semnificative clinic a cancerului de prostată, examinarea concordanței și discordanței dintre metodele de biopsie, evaluarea modelelor de detectare stratificate PI-RADS și explorarea concordanței biopsie-patologie chirurgicală în subgrupul de pacienți care au suferit prostatectomie radicală.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Factori de risc și markeri de diagnostic în cancerul de prostată: perspective genetice, metabolice, clinice și imagistice

1.1. Factori de risc ai cancerului de prostată

Analiza factorilor de risc ai cancerului de prostată contribuie la înțelegerea mecanismelor implicate în apariția și progresia bolii. În prezent, cancerul de prostată este considerat rezultatul unei interacțiuni complexe între predispoziția genetică, procesele biologice asociate îmbătrânirii, factorii metabolici, expunerile de mediu și contextul clinic individual.

Interpretarea factorilor de risc în cancerul de prostată necesită o abordare particulară, deoarece această patologie este caracterizată prin heterogenitate biologică importantă și prin

diferențe majore între formele indolente și cele clinic semnificative. În acest context, noțiunea de „risc” nu trebuie raportată exclusiv la probabilitatea de diagnostic, ci și la agresivitatea tumorală, progresia bolii și mortalitatea specifică [4].

Conform datelor actuale furnizate de Asociația Europeană de Urologie (EAU), Institutul Național al Cancerului din Statele Unite (NCI), Asociația Americană de Urologie (AUA) și Rețeaua Națională Comprehensivă pentru Cancer (NCCN), factorii de risc ai cancerului de prostată pot fi împărțiți în factori majori nemodificabili și factori modificabili sau parțial modificabili [5].

1.2.Diagnosticul cancerului de prostată

Diagnosticul cancerului de prostată a cunoscut modificări majore în ultimele decenii, odată cu dezvoltarea markerilor biologici, a tehnicilor imagistice moderne și a strategiilor actuale de biopsie țintită. Dacă în trecut diagnosticul era bazat predominant pe tușeul rectal și confirmarea histopatologică obținută prin biopsii sistematice, în prezent evaluarea pacientului cu suspiciune de cancer prostatic presupune integrarea datelor clinice, biologice și imagistice într-un algoritm complex și individualizat [6].

Obiectivul diagnosticului modern nu îl reprezintă exclusiv identificarea oricărei forme de cancer de prostată, ci diferențierea tumorilor clinic semnificative de leziunile indolente, cu risc biologic redus. Această abordare urmărește reducerea supradiagnosticării și supratratamentului, două dintre principalele probleme asociate screeningului și utilizării extensive a antigenului specific prostatic (PSA) [7].

Conform recomandărilor actuale formulate de Asociația Europeană de Urologie (EAU), Asociația Americană de Urologie (AUA) și Rețeaua Națională Comprehensivă pentru Cancer (NCCN), evaluarea diagnostică trebuie adaptată profilului individual de risc și trebuie să includă analiza valorilor PSA, examenul clinic, rezonanța magnetică multiparametrică și confirmarea histopatologică prin biopsie.

În acest context, introducerea rezonanței magnetice multiparametrice de prostată și dezvoltarea biopsiilor țintite au modificat profund algoritmul diagnostic tradițional și au crescut capacitatea de identificare a cancerului de prostată clinic semnificativ.

2. Epidemiologia și histopatologia cancerului de prostată: de la evoluția istorică la clasificarea modernă și rolul imunohistochimiei

2.1. Importanța epidemiologică a cancerului de prostată

Cancerul de prostată reprezintă una dintre cele mai importante probleme oncologice masculine la nivel global, atât prin frecvența sa ridicată, cât și prin heterogenitatea biologică și epidemiologică. Această patologie se caracterizează printr-o variabilitate semnificativă a evoluției, de la forme indolente, cu progresie lentă, până la forme agresive, asociate cu mortalitate crescută.

Conform estimărilor GLOBOCAN 2022 ale Agenției Internaționale pentru Cercetarea Cancerului (IARC), cancerul de prostată a generat 1.467.854 cazuri noi și 397.430 decese la nivel mondial în anul 2022. În același timp, prevalența la 5 ani a fost estimată la 5.033.178 cazuri, reprezentând una dintre cele mai mari prevalențe în rândul cancerelor solide masculine. În populația masculină globală, această neoplazie ocupă locul al doilea ca frecvență după cancerul pulmonar, iar în clasamentul tuturor cancerelor, la ambele sexe, se situează pe locul al patrulea în ceea ce privește incidența [8].

Această combinație între incidență foarte mare, mortalitate intermediară și prevalență ridicată reflectă faptul că un număr important de tumori sunt diagnosticate în stadii tratabile sau au o evoluție relativ lentă. Totodată, aceste date evidențiază faptul că povara bolii asupra sistemelor sanitare rămâne considerabilă [9].

Cancerul de prostată prezintă o distribuție geografică largă, fiind în mai mult de jumătate dintre țările lumii cel mai frecvent cancer diagnosticat la bărbați, iar în aproximativ un sfert dintre state constituie principala cauză de deces oncologic masculin. În Europa, această patologie este cel mai frecvent cancer la bărbați și a treia cauză de mortalitate oncologică [10].

Din perspectivă epidemiologică, una dintre caracteristicile definitorii ale cancerului de prostată este contrastul dintre incidența foarte variabilă și mortalitatea relativ mai puțin variabilă. Diferențele geografice ale incidenței sunt influențate în mod semnificativ de intensitatea testării PSA, de accesul la servicii de diagnostic, de structura pe vârste a populației și de practicile de raportare [11].

2.2. Histopatologia cancerului de prostată

În continuarea datelor epidemiologice prezentate anterior, evaluarea histopatologică a cancerului de prostată reprezintă un element central în înțelegerea biologiei tumorale, în aprecierea agresivității bolii și în stabilirea conduitei terapeutice. Evoluția cunoștințelor privind această

patologie a fost strâns legată de dezvoltarea microscopiei, a tehnicilor histologice, a sistemelor moderne de grading, a imunohistochemiei și, mai recent, a biologiei moleculare

În prezent, diagnosticul histopatologic modern al cancerului de prostată se bazează pe criteriile elaborate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Societatea Internațională de Patologie Urologică (ISUP), Societatea de Patologie Genitourinară (GUPS) și protocoalele Colegiul American al Anatomopatologilor (CAP), integrate clinic prin recomandările Asociației Europene de Urologie (EAU). Aceste sisteme moderne permit nu doar confirmarea diagnosticului, ci și evaluarea prognostică, stratificarea riscului și individualizarea managementului terapeutic.

Din perspectiva actuală, histopatologia cancerului de prostată nu mai are exclusiv un rol descriptiv, ci reprezintă un instrument esențial în evaluarea extensiei bolii, în aprecierea agresivității biologice și în orientarea deciziilor terapeutice moderne [12].

Sistemul Gleason reprezintă în continuare baza gradării adenocarcinomului prostatic și unul dintre cei mai importanți factori prognostici utilizați în practica clinică și anatomopatologică [99]. Acest sistem evaluează cele două patternuri dominante de creștere tumorală și generează un scor final rezultat din suma celor două componente predominante. Importanța sa derivă din corelația strânsă dintre arhitectura glandulară și agresivitatea biologică a tumorii. În timp, sistemul Gleason a suferit multiple actualizări prin consensurile internaționale ISUP din 2005, 2014 și 2019, fiind introdus sistemul modern Grupe de Grad Histologic (Grade Groups) 1–5, cu scopul simplificării interpretării clinice și îmbunătățirii corelației prognostice.

Clasificarea actuală include:

- Grade Group 1 = Gleason 3+3=6
- Grade Group 2 = Gleason 3+4=7
- Grade Group 3 = Gleason 4+3=7
- Grade Group 4 = Gleason 8
- Grade Group 5 = Gleason 9–10

Această clasificare este considerată mai intuitivă clinic și prezintă o corelație mai fidelă cu prognosticul oncologic, riscul de recurență biochimică și supraviețuirea specifică bolii [13].

II. CONTRIBUȚII PROPRII

3. Ipoteza de lucru, direcții de cercetare și obiectivele studiilor

3.1. Ipoteza de lucru

Pentru detectarea precoce a cancerului de prostată cu volum mic, majoritatea țărilor utilizează o combinație de screening pentru nivelul seric al PSA, împreună cu un tușeu rectal și o biopsie prostatică transrectală sistematică ghidată ecografic [14]. Studiile pe termen lung au arătat că screening-ul bazat pe PSA reduce riscul de mortalitate cauzat de cancerul de prostată, dar există încă discuții pe această temă din cauza numărului considerabil de supradiagnostice care pot apărea din cauza acestuia [15,16].

Biopsia prostatică este instrumentul de investigație de bază cu care se stabilește un diagnostic cert, iar odată cu recenta revoluție diagnostică și avansul tehnologiei, precizia acestei biopsii a crescut și mai mult. În ultimii ani, biopsia prostatică ghidată prin ecografie transrectală (TRUS) cu 12 probe a fost considerată procedura standard de aur în detectarea cancerului de prostată [17]. Capacitatea reală a ecografiei transrectale de a detecta cancerul de prostată în sine este limitată, cu o sensibilitate de aproximativ 73,6% și o specificitate de 61,3%. Astfel, precizia diagnostică a biopsiilor prostatice variază în funcție de tehnicile imagistice utilizate [18]. Cu toate acestea, s-a demonstrat că biopsia prostatică TRUS are o specificitate ridicată de 96%, dar o sensibilitate de doar 48% [19,20].

În România, tendințele mortalității prin cancer au fost descrise ca o preocupare importantă de sănătate publică, susținând necesitatea unor date de diagnostic și rezultate generate local [21]. Căile de diagnostic moderne urmăresc din ce în ce mai mult nu doar identificarea cancerului de prostată, ci și detectarea preferențială a bolii semnificative clinic, reducând în același timp supradiagnosticul tumorilor indolente [22].

Fuziunea dintre biopsia ghidată prin TRUS în timp real și RMN-ul mp a permis vizarea zonelor cu risc crescut, reducând astfel numărul de puncții [23]. Există numeroase studii care demonstrează că biopsia fuzională crește șansa de detectare a cancerului de prostată [24,25]. Unul dintre cele mai valoroase instrumente oferite de RMN-ul mp este Sistemul de raportare și date privind imagistica prostatei (PI-RADS). PI-RADS împarte prostata în mai multe regiuni, de obicei între 16 și 27, și atribuie un scor leziunilor individuale pe baza probabilității lor de a fi cancer de prostată semnificativ clinic. Această abordare standardizată îmbunătățește consecvența

caracterizării leziunilor, ajutând la stratificarea riscului și ghidând deciziile privind biopsia [26]. Din septembrie 2019, versiunea 2.1 a PI-RADS este disponibilă.

Printre actualizările cheie ale acestei versiuni revizuite se numără reclasificarea anumitor caracteristici imagistice. În special, nodulii rotunzi, încapsulați, sunt acum clasificați ca PI-RADS 1, reflectând aspectul lor benign.

În plus, leziunile zonei de tranziție cu un scor ponderat T2 (T2W) de 2 rămân PI-RADS 2 dacă scorul DCE/Coeficientul de difuzie aparentă (ADC) este egal sau mai mic de 3, dar sunt actualizate la PI-RADS 3 dacă scorul DCE/ADC este egal sau mai mare de 4 [27].

Rezultatele fals negative la biopsia ghidată nu sunt neobișnuite, ceea ce ridică îngrijorări cu privire la ratarea diagnosticelor, în special atunci când RMN-ul multiparametric (RMN-mp) identifică o potențială leziune.

În schimb, RMN-mp poate produce, de asemenea, rezultate fals pozitive, detectând leziuni care imită cancerul de prostată (imită cancerul de prostată), ceea ce poate duce la biopsii inutile [28].

Măsurarea PSA seric este unul dintre cei mai importanți biomarkeri în detectarea cancerului de prostată; cu toate acestea, utilizarea sa pe scară largă a dus și la o creștere a diagnosticării tumorilor ne semnificative clinic la nivel mondial [29,30].

3.2.Direcțiile de cercetare și obiectivele studiilor

Obiectivul general comun al studiilor efectuate în prezenta teză de doctorat se concentrează pe optimizarea managementului peri-procedural al biopsiei prostatice transrectale, prin echilibrarea randamentului diagnostic (eficiența detectării cancerului) cu siguranța clinică a pacientului (minimizarea și gestionarea complicațiilor), având la bază dovezi clinice atât din literatura de specialitate, cât și din studii proprii.

Pentru a atinge acest scop general, am urmărit atingerea mai multor obiective specifice:

1. Primul obiectiv specific a fost centralizarea datelor din literatura de specialitate privind atât complicațiile biopsiilor prostatice ghidate prin TRUS, cât și dificultățile procedurale care pot apărea în timpul acestei proceduri, concentrând-se pe identificarea și depășirea

dificultăților anatomice sau tehnice din timpul procedurii propriu-zise ghidate ecografic [20].

2. Cel de-al doilea obiectiv specific a fost compararea biopsiei prostatice randomizate cu biopsia ghidată prin fuziune la pacienții cu valori scăzute ale PSA, ambele fiind efectuate la toți pacienții, abordând astfel o întrebare cheie din literatura de specialitate: care metodă este superioară? Scopul este acela de a depăși această problemă demonstrând că răspunsul este combinarea ambelor metode. Acest studiu retrospectiv a evaluat și comparat performanța diagnostică a biopsiei fuzionale ghidate prin RMN multiparametric și a biopsiei randomizate sistematice pentru detectarea cancerului de prostată la 138 de pacienți cu niveluri de PSA sub 25 ng/ml. Prin încorporarea factorilor de risc clinic - inclusiv PSA, volumul prostatei, scorul PI-RADS și vârsta - într-un model de regresie logistică multivariată, acest studiu oferă o evaluare robustă a valorilor lor predictive individuale și combinate. Metodologia structurată și raportarea cuprinzătoare se aliniază cu standardele actuale de cercetare, asigurând adecvarea pentru includerea în viitoarele revizuri sistematice și meta-analize privind acuratețea biopsiei și strategiile de diagnostic al cancerului de prostată [30].
3. Cel de-al treilea obiectiv specific a fost evaluarea randamentului diagnostic incremental al biopsiei fuzionale pentru detectarea generală a cancerului de prostată. Acest obiectiv a fost atins prin dezvoltarea unui studiu conceput ca o analiză monocentrică a datelor pereche, care a comparat biopsia fuzională RMN-ecografie cu biopsia sistematică în aceeași cohortă. Obiectivele secundare au fost compararea detectării semnificative clinic a cancerului de prostată, examinarea concordanței și discordanței dintre metodele de biopsie, evaluarea modelelor de detectare stratificate PI-RADS și explorarea concordanței biopsie-patologie chirurgicală în subgrupul de pacienți care au suferit prostatectomie radicală [31].

4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Analiza narativă a literaturii de specialitate

Studiul a fost realizat pe parcursul anului 2023 și a fost creat folosind articole PubMed, având drept cuvinte cheie principale de căutare „TRUS” și „biopsie de prostată”. Unele referințe au fost obținute folosind cuvinte din subcâmpurile biopsiei de prostată ghidate prin TRUS și s-au

făcut comparații cu alte tehnici de biopsie. Alte referințe au fost obținute prin referențierea încrucișată a articolelor cheie. Dintre cele 1628 de rezultate returnate de platforma PubMed, au fost selectate 79 de articole, care au respectat următoarele criterii: trebuie să conțină informații fidele (articole complete, cu informații realiste și rezultate realizabile); trebuie să aibă acces la articol; și trebuie să includă informații legate de biopsiile de prostată ghidate prin TRUS. Articolele cu titluri și cuvinte cheie confuze au fost eliminate. Cu câteva excepții, referințele propuse utilizate în acest articol au fost publicate după 2013 (Figura 4.1.) [20].

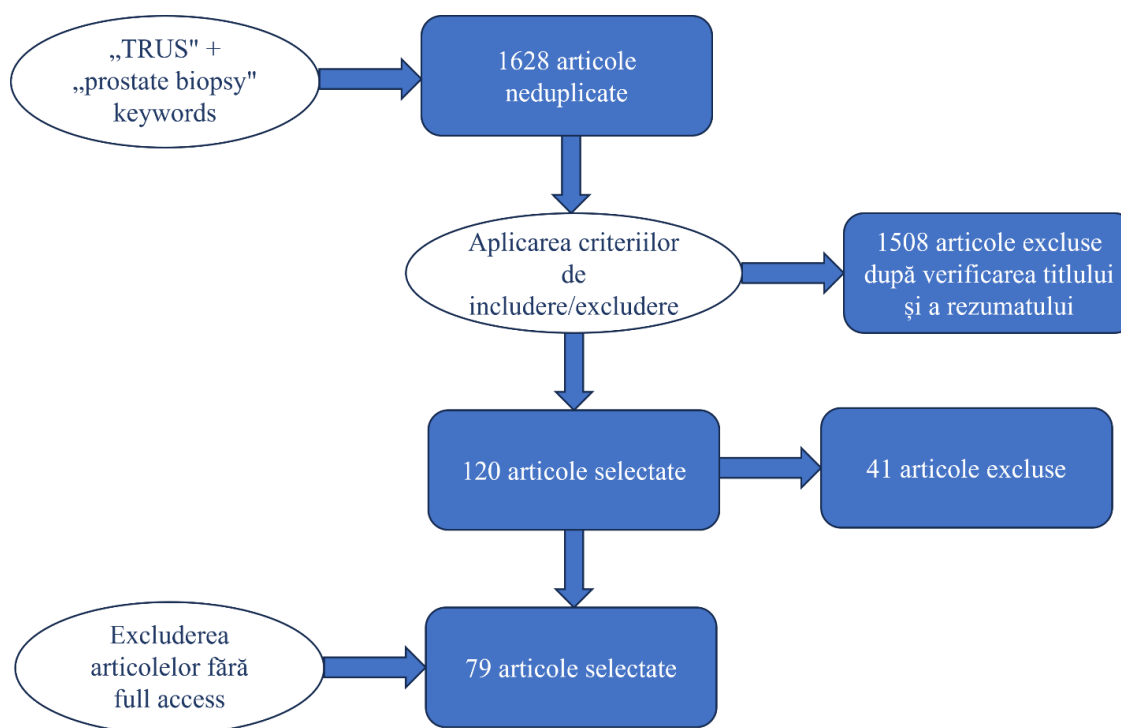


Figura 4.1. Metodologia de selecție a articolelor

4.2. Studiu retrospectiv privind randamentul diagnostic al biopsiilor ghidate prin fuziune și randomizate în cancerul de prostată

Analiza retrospectivă a fost efectuată pe o bază de date cu 891 de pacienți gestionați într-o singură unitate medicală între iunie 2022 și decembrie 2024. Acest studiu a fost efectuat într-o unitate terțiară privată și a fost aprobat de comitetul de etică (nr. 17/2024). Datele au fost colectate între decembrie 2024 și februarie 2025.

În total, au fost evaluați inițial 891 de pacienți de sex masculin care au fost supuși evaluării prostatei.

Criteriile de includere au fost următoarele: disponibilitatea nivelurilor antigenului specific prostatic (PSA) pre-biopsie; finalizarea imagisticii prin rezonanță magnetică multiparametrică (RMN-mp); disponibilitatea rezultatelor patologice; consimțământul informat pentru a primi protocolul instituțional de biopsie prostatică (descriș în secțiunile ulterioare); și efectuarea atât a biopsiilor aleatorii ghidate prin fuziune, cât și a celor sistematice, în aceeași zi, în cadrul unei singure proceduri.

Criteriile de excludere au inclus refuzul de a se supune procedurii, contraindicațiile pentru anestezie, un scor PI-RADS < 3, niveluri PSA > 25 ng/ml și leziuni localizate anterior. După aplicarea acestor criterii, 138 de pacienți au fost eligibili pentru analiza finală (Figura 4.2.).

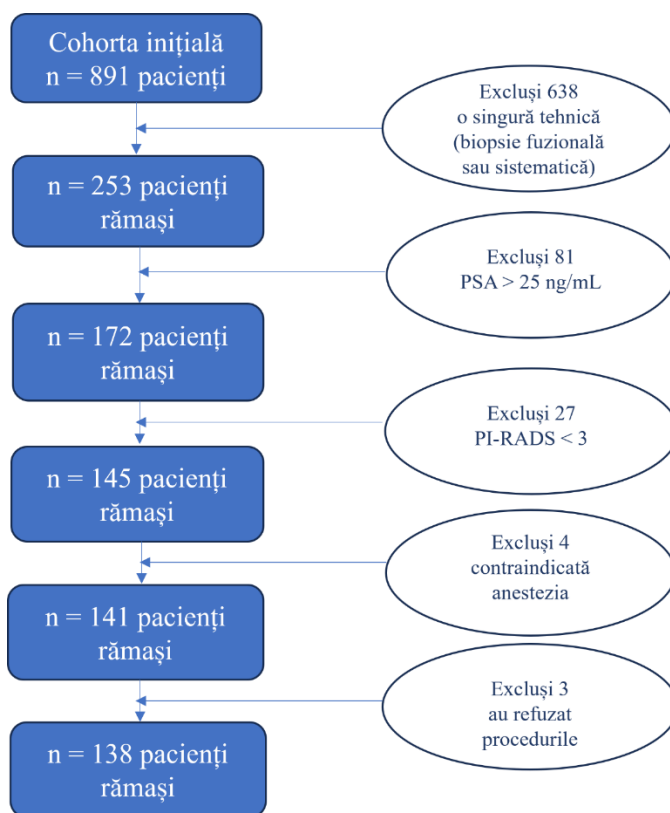


Figura 4.2. Selecția pacienților

Toți pacienții au primit antibiotice fluorochinolone înainte de biopsie pentru a exclude cauzele inflamatorii ale creșterii PSA (toți pacienții incluși au avut PSA < 25 ng/ml). Nivelurile PSA au fost reevaluate după finalizarea tratamentului cu antibiotice, iar valorile post-tratament au fost înregistrate pentru analiză.

Toți pacienții au fost informați despre beneficiile și riscurile procedurii și au semnat un formular de consimțământ informat.

Înainte de procedură, fiecare pacient a fost supus unei consultații pre-anestezice pentru a evalua eligibilitatea pentru sedare intravenoasă. În ziua biopsiei, pacienții au primit o microclismă și o doză profilactică de antibiotice.

RMN-ul mp a fost efectuat utilizând un sistem Siemens Magnetom Skyra de 3 Tesla (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Malvern, PA, SUA). Protocolul imagistic a inclus imagistică triplan T2W, DWI și secvențe pelvine dinamice cu substanță de contrast (DCE), precum și imagistică abdominopelvină post-contrast.

Toate scanările au fost interpretate de doi radiologi experimentați, iar leziunile au fost evaluate conform criteriilor PI-RADS versiunea 2.1. Radiologilor li s-a acordat acces la rezultatele analizelor de sânge corespunzătoare pentru corelarea diagnostică.

Biopsiile au fost obținute prin abord transrectal sub anestezie locală și suplimentate cu sedare intravenoasă. Biopsia ghidată prin fuziune a fost efectuată utilizând un sistem cu ultrasunete BK 5000 (Mileparken 34, 2730 Herlev, Danemarca) echipat cu un traductor endorectal de 7 MHz (Mileparken 34, Herlev, Danemarca).

Probele de țesut au fost colectate utilizând un pistol Bard Magnum (Bard, Franklin Lakes, NJ, SUA) (ac de 250 mm, 18G). Pentru componenta ghidată prin fuziune, au fost obținute între două și șase probe de țesut din fiecare leziune identificată, în funcție de volumul leziunii. Protocolul a necesitat cel puțin două probe de țesut din leziuni mai mici, obținute din regiuni diferite, și până la șase probe de țesut pentru leziuni mai mari de 125 cc.

Biopsia ghidată prin fuziune a fost imediat urmată de o biopsie randomizată sistematică, în care au fost recoltate 12 probe conform protocolului standard cu sextant. Biopsiile au fost efectuate sub anestezie locală combinată cu sedare intravenoasă, administrată în urma unei consultații preanestezice.

Fiecare procedură a fost efectuată de o echipă formată dintr-un urolog, un anestezist și o asistentă medicală chirurgicală.

Doi patologi cu experiență au examinat toate speciimenele de biopsie conform protocoalelor de laborator standardizate, având acces la rezultatele analizelor de sânge și scorurile PI-RADS. Diagnosticile au inclus scoruri Gleason cuprinse între 6 și 9, precum și hiperplazie benignă de prostată (HPB), neoplazie intraepitelială prostatică de grad înalt (HGPIN), glande atipice suspecte

de malignitate (ATYP) și un caz rar de amiloidoză. O biopsie a fost clasificată ca pozitivă dacă cel puțin un fragment de biopsie obținut din oricare dintre metode conținea celule maligne.

Am extras următoarele date din fișa fiecărui pacient: vârsta, cel mai recent nivel PSA pre-biopsie, volumul prostatei, scorul PI-RADS și rezultatele biopsiilor atât din abordările ghidate prin fuziune, cât și din cele sistematice.

Pentru a ilustra heterogenitatea setului de date, toți pacienții selectați au fost bărbați, cu vârste cuprinse între 50 și 82 de ani, cu un interval intercuartil care indică o distribuție diversă pe vârste. Nivelurile PSA au fost sub 25 ng/ml, iar toți pacienții au avut scoruri PI-RADS ≥ 3 , majoritatea clasificându-se ca PI-RADS 4 sau 5. Niciunul dintre pacienți nu a avut antecedente de biopsie prostatică.

Volumul prostatei a prezentat o variabilitate largă, cuprinsă între 25 și 214 cc (Figura 4.4.). Pentru o interpretare îmbunătățită, pacienții au fost clasificați în funcție de factorii cheie de risc clinic. Nivelurile PSA au fost grupate în trei categorii: scăzute (<6 ng/ml), intermediare (6-11 ng/ml) și crescute (>11 ng/ml).

Volumul prostatei a fost stratificat în intervale de 25 cc pentru a surprinde variația granulară în cadrul cohortei. Scorurile PI-RADS au fost dihotomizate în PI-RADS 3 (echivoc) și PI-RADS 4-5 (probabil sau foarte probabil să reprezinte cancer semnificativ clinic).

Vârsta a fost clasificată în patru grupe (45–55, 56–65, 66–75 și ≥ 76 de ani), în concordanță cu distribuția populației studiate. Aceste variabile au fost încorporate într-un model de regresie logistică multivariată pentru a evalua valoarea lor predictivă combinată pentru cancerul de prostată semnificativ clinic.

Designul monocentric și criteriile de includere selectivă - restricționarea participanților la cei cu scoruri PI-RADS ≥ 3 și fără antecedente de biopsie - pot introduce o eroare de selecție și pot limita validitatea externă.

Acești factori ar trebui luați în considerare la interpretarea generalizabilității rezultatelor la populații mai largi și mai eterogene [30].

4.3. Analiza monocentrică a complicațiilor biopsiei transrectale a prostatei

Această investigație a fost realizată ca un studiu retrospectiv, monocentric, pereche, privind randamentul diagnostic. Designul pereche a fost ales deoarece fiecare pacient inclus a fost supus atât unei biopsii direcționate prin fuziune RMN-ecografie, cât și unei biopsii sistematice, permițând o comparație în cadrul fiecărui pacient a celor două tehnici.

Perioada studiului s-a extins din 2023 până în 2025. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki. Având în vedere designul retrospectiv, cerința consimțământului informat a fost eliminată conform politicii instituționale.

Analiza primară s-a bazat pe histopatologia biopsiei, care a fost disponibilă pentru toți pacienții incluși. Patologia chirurgicală nu a fost utilizată ca standard de referință universal, deoarece era disponibilă numai pentru pacienții care au suferit prostatectomie radicală. Prin urmare, analizele care au implicat patologia chirurgicală au fost considerate exploratorii, mai degrabă decât confirmatorii.

Cohorta finală a cuprins 138 de bărbați adulți investigați pentru suspiciune de cancer de prostată. Criteriile de includere au fost RMNmp pre-biopsie, efectuarea atât a biopsiei cu fuziune RMN-ecografie, cât și a biopsiei sistematice în timpul aceleiași investigații diagnostice și disponibilitatea rezultatelor histopatologice analizabile pentru ambele componente ale biopsiei.

Pacienții cu histopatologie biopsică esențială incompletă, înregistrări duplicate sau constatări care nu au putut fi clasificate drept cancer versus non-cancer au fost excluși din cohorta analizabilă.

Baza de date a inclus variabile demografice, clinice, imagistice, legate de biopsie, legate de complicații și patologie chirurgicală. Acestea au inclus vârsta, PSA total, volumul prostatei, densitatea PSA, categoria PI-RADS, constatările tușeului rectal, acolo unde sunt disponibile, histologia biopsiei de fuziune, histologia biopsiei sistematice, severitatea complicațiilor și variabilele patologice postoperatorii la pacienții operați. Densitatea PSA a fost calculată prin împărțirea PSA total la volumul prostatei și a fost exprimată în ng/mL/cm³.

Toți pacienții au fost supuși unui RMN multiparametric pre-biopsie, conform protocolului RMN prostatic instituțional, utilizând un scanner 3-T. Leziunile vizibile la RMN au fost clasificate conform PI-RADS versiunea 2.1 și utilizate pentru a direcționa eșantionarea țintită prin fuziune [27]. Informațiile PI-RADS au fost disponibile pentru 135 dintre cei 138 de pacienți incluși în analiză. Examinările RMN au fost interpretate de radiologi cu experiență în imagistica prostatei.

Toți pacienții au fost supuși unei biopsii combinate RMN-ecografie țintită prin fuziune și biopsie sistematică în timpul aceluiasi episod de diagnostic. Biopsiile au fost efectuate pe cale transrectală, conform practicii instituționale.

În baza de date sursă, componenta nețintită a fost înregistrată ca „biopsie aleatorie”; în lucrare, se utilizează termenul „biopsie sistematică” deoarece mostrele au fost obținute conform unei strategii de eșantionare nețintită, bazată pe șablon.

Biopsia de fuziune a fost definită ca eșantionare țintită a leziunilor suspecte de RMN după alinierea țintei RMN cu ghidarea ecografică în timp real. Biopsia sistematică a fost definită ca prelevarea de probe nețintite din prostată sub ghidaj ecografic [22,32].

Detaliile procedurale la nivel de pacient, inclusiv numărul exact de probe țintite și sistematice, ordinea prelevării, anestezia și profilaxia antibiotică, nu au fost înregistrate în mod constant în baza de date retrospectivă.

Histopatologia biopsiei a fost evaluată separat pentru probele de fuziune și cele sistematice. Adenocarcinomul a fost clasificat drept cancer. Țesutul benign, hiperplazia benignă de prostată, inflamația, HGPIIN și constatările asemănătoare atipiei/ASAP nu au fost considerate cancer în analiza dihotomizată primară, deși au fost păstrate descriptiv în setul de date sursă.

Cancerul de prostată semnificativ clinic a fost definit a priori ca scor Gleason $\geq 3+4$, corespunzător Grupei de grad ISUP ≥ 2 [33].

A fost introdusă o variabilă dedicată stării patologice chirurgicale pentru a distinge între pacienții cu patologie disponibilă pentru prostatectomie radicală, pacienții fără cancer detectat prin biopsie pentru care patologia chirurgicală nu a fost aplicabilă și pacienții cu cancer detectat prin biopsie pentru care patologia chirurgicală nu a fost disponibilă în baza de date.

Această distincție a fost considerată importantă din punct de vedere metodologic, deoarece absența patologiei chirurgicale nu implică absența bolii. Mai degrabă, reflectă fie absența unei indicații pentru prostatectomie radicală, fie lipsa unui specimen postoperator disponibil în baza de date a studiului [31].

5. Abordarea actuală a complicațiilor și dificultăților în timpul biopsiilor de prostată ghidate prin ultrasonografie transrectală

Avantajele biopsiei transrectale sunt în mare parte legate de rentabilitatea costurilor (în termeni de timp investit, consumabile utilizate și disponibilitate largă) [34]. Unul dintre principalele dezavantaje este rata mare de fals-negativ, care poate apărea din cauza experienței operatorului și a lipsei de contact vizual constant, ceea ce duce la o distribuție inegală a nucleelor de biopsie [35]. Cu experiență și practică, această limitare scade.

Un studiu cu simulator a propus un simulator 3D în timp real pentru a pregăti și antrena tinerii urologi să mențină poziția corectă a sondei în timpul biopsiei laterale de prostată. Rezultatele au arătat că tehnica poate fi învățată de participanți (programul a detectat îmbunătățirile urologilor

în comparație cu deviația standard), sugerând că acest lucru ar putea reduce și numărul de rezultate false-negative ale biopsiilor de prostată [36]. Al doilea dezavantaj se referă la necesitatea profilaxiei cu antibiotice și riscul de infecție și sepsis. Colonul este bogat în microbiotă și perforarea peretelui colonului poate introduce bacterii în prostată [37]. După cum s-a descris mai devreme, ratele complicațiilor infecțioase variază.

Un studiu a comparat mai multe articole și a găsit rate de infecție între 1-17.5% [38]. Din cauza rezistenței recente a bacteriilor la fluorochinolone, au apărut complicații mai grave ale infecțiilor care au necesitat spitalizare [39]. Un studiu recent a comparat eficiența ciprofloxacinei versus ciprofloxacina în combinație cu fosfomicină, în cazurile de urosepsis post-biopsie ghidată de TRUS a prostatei. Concluzia studiului a fost că profilaxia combinată de ciprofloxacina cu fosfomicină a redus semnificativ ratele de urosepsis [41].

Un alt aspect important al biopsiei ghidate de TRUS este impactul social al procedurii. Rolul biopsiei de prostată s-a schimbat de la detectarea pură a cancerului la gestionarea generală a pacientului [41]. Durerea, posibilele complicații și rezultatul au cu siguranță un impact asupra pacienților care se supun acestei proceduri. Simptomele psihologice cele mai frecvent întâlnite în studii sunt anxietatea și depresia [42].

Biopsia de fuziune mpUS-MRI-TRUS (ultrasunete multiparametrice - rezonanță magnetică multiparametrică - ghidaj ecografic transrectal) primește din ce în ce mai multă atenție datorită informațiilor valoroase pe care le furnizează despre focarele de cancer de prostată. Combinarea mpUS cu fuziunea mpMRI-TRUS poate depăși limitele clinice de detectare ale fiecărei modalități de imagistică prin suprapunerea în timp real a imaginilor [43].

Există mai multe software-uri disponibile care efectuează fuziunea în timp real, deși în anumite centre imaginile sunt suprapuse mental de către operatorul care efectuează biopsia [44]. Acest procedeu de fuziune poate detecta cancerul de prostată la rate mai mari decât biopsia normală cu ultrasunete, identificând cu ușurință și leziunile index cu extensie extraprostatică [45]. mpMRI în prezența leziunilor înainte de biopsie are o sensibilitate de 93%, dar o specificitate de doar 41% pentru detectarea leziunilor canceroase.

În comparație cu biopsia ghidată de TRUS cu o sensibilitate scăzută (de 48%) și o specificitate ridicată (de 96%), biopsia de fuziune mpUS-MRI-TRUS ar trebui să acopere atât sensibilitatea, cât și specificitatea [19].

În viitor, asistența inteligenței artificiale ar putea fi cheia pentru a crește exactitatea diagnostică chiar și pentru TRUS, care este considerat o modalitate cu performanțe reduse [46].

În ultimul deceniu, a fost publicat un număr mare de articole despre importanța PSMA PET-CT atât în diagnosticul primar al cancerului de prostată, cât și în recurențele care pot să apară. În prezent, PSMA PET/CT are o importanță mai mare în recurențele în care diagnosticul este deja cunoscut, datorită numărului consistent de patologii care pot exprima receptori PSMA. În ciuda costului ridicat al acestei metode de diagnostic, este necesară o colaborare strânsă între urologi și medicii de medicină nucleară, și trebuie studiate în detaliu diversele factori influențatori pentru a obține cele mai bune rezultate [47].

Punctele forte ale studiului includ analiza atât a dificultăților tehnice, cât și a complicațiilor post-procedurale în același articol, oferind totodată informații despre cum să depășească aceste evenimente.

Din cauza limitărilor, studiul nu este o meta-analiză, așadar criteriile de selecție nu au fost prea stricte. Din cauza accesului limitat, unele articole interesante și relevante au trebuit eliminate, deși probabil că nu ar fi schimbat concluziile acestei lucrări. Găsirea articolelor despre dificultățile tehnice în timpul biopsiei prostatice ghidate prin TRUS s-a dovedit a fi o sarcină dificilă, deoarece cuvintele cheie directe nu au returnat rezultate adecvate.

Biopsia prostatică ghidată prin ecografie transuretrică rămâne o procedură solidă, rentabilă și sigură pentru diagnosticarea cancerului de prostată. Complicațiile sunt de obicei autolimitate și nu necesită asistență medicală suplimentară. Dificultățile generate de procedură pot fi depășite în siguranță dacă nu există alte alternative disponibile. Comunicarea deschisă cu pacienții îmbunătățește atât respectarea tratamentului pre-, cât și post-procedură [20].

6. Beneficiile diagnostice ale utilizării combinate a biopsiei țintite prin fuziune cu cea randomizată

Rezultatele biopsiilor sunt sintetizate în Tabelul VI.1. și Figura 6.1. Analiza histopatologică efectuată în urma biopsiilor ghidate prin fuziune a evidențiat următoarele diagnostice: 44 de pacienți cu scor Gleason 6 (3+3), 34 de pacienți cu Gleason 7 (3+4), 10 pacienți cu Gleason 7 (4+3), 5 pacienți cu Gleason 8 (4+4), 13 pacienți cu glande atipice suspecte de malignitate (ATYP), 6 pacienți cu neoplazie intraepitelială prostatică de grad înalt (HGPIN) și 26 de cazuri de hiperplazie benignă de prostată (HBP).

Tabelul VI.1. Numărul de pacienți pozitivi și negativi la punția biopsie prostatică, în funcție de tehnică

<i>Tehnică</i>	<i>Cazuri pozitive</i>
Pozitivi la tehnica prin fuziune	94
Pozitivi la tehnica prin randomizare	105
Fusion pozitivi, Randomizae negativi (F+/R-)	16
Fusion negativi, Randomizare pozitivi (F-/R+)	28
Pozitivi la ambele (F+ $\cap$ R+)	78
Positivi la cel puțin una dintre metode (F+ $\cup$ R+)	122
Negativi la ambele metode (F-/R-)	16
Număr total de pacienți	138

În ceea ce privește biopsia sistematică randomizată, aceasta a identificat: 49 de pacienți cu Gleason 6 (3+3), 35 de pacienți cu Gleason 7 (3+4), 6 pacienți cu Gleason 7 (4+3), 8 pacienți cu Gleason 8 (4+4), un caz cu Gleason 9 (5+4), 10 pacienți cu ATYP, 20 de cazuri de HBP, 2 cazuri cu HGPIIN și un caz rar de amiloidoză.

Astfel, din totalul de 138 de pacienți incluși în studiu, 94 au avut rezultate pozitive pentru cancer de prostată la biopsia prin fuziune (F+), iar 105 pacienți au fost pozitivi la biopsia randomizată (R+). Dintre aceștia, 16 pacienți au avut rezultate pozitive doar la biopsia prin fuziune (F+R-), iar 28 de pacienți au fost pozitivi doar la biopsia randomizată (R+F-). În plus, 16 pacienți au fost negativi la ambele tipuri de biopsie.

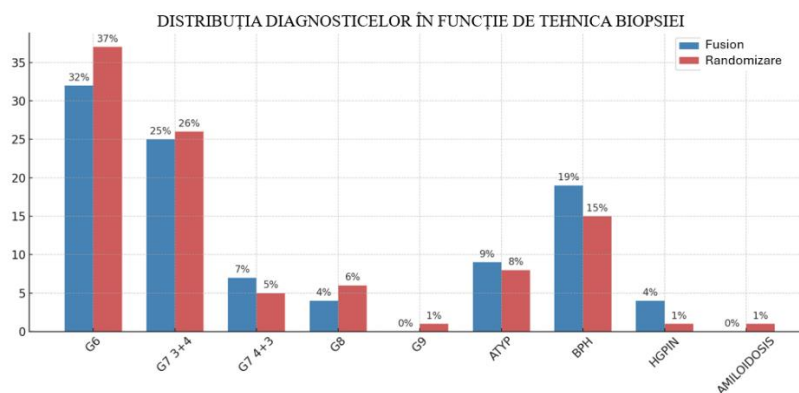


Figura 6.1. Distribuția rezultatelor anatomopatologice identificate prin biopsia fusion și cea randomizată, prezentate procentual [30]

În cadrul cohortei analizate, au fost identificate cazuri în care hiperplazia benignă de prostată (HBP) a fost diagnosticată printr-o metodă, în timp ce cealaltă a evidențiat prezența unui cancer de prostată clinic semnificativ (scor Gleason 6 sau 7 [3+4]). Această discrepanță reflectă potențial diferențele intrinseci dintre cele două tehnici.

Biopsia sistematică, prin distribuția uniformă a prelevărilor, are avantajul unei acoperiri mai largi a glandei prostatice, crescând astfel șansa de a detecta forme multifocale ale bolii care pot scăpa imagisticii țintite.

Pe de altă parte, biopsia ghidată prin fuziune beneficiază de vizualizarea directă a leziunilor suspecte prin mpMRI, permițând prelevarea țintită din zonele cu risc crescut de malignitate. Aceste rezultate subliniază caracterul complementar al celor două metode și susțin utilizarea lor combinată în vederea creșterii acurateței diagnostice.

Având la dispoziție date agregate, am aplicat inițial testul McNemar pentru a compara valoarea diagnostică a biopsiilor ghidate prin fuziune cu cea a biopsiilor randomizate. Testul statistic a avut o valoare de 2,75, cu un nivel de semnificație (p) de 0,097. Deoarece valoarea p este $> 0,05$, diferența dintre cazurile pozitive detectate exclusiv prin biopsie prin fuziune și cele identificate exclusiv prin biopsie randomizată nu este semnificativă statistic. Acest rezultat sugerează că, pe baza datelor noastre, nu există dovezi solide care să indice că una dintre cele două tehnici, utilizată individual, ar avea o rată de detecție superioară celeilalte în ceea ce privește diagnosticul de cancer de prostată.

În ceea ce privește ratele de detecție, biopsia prin fuziune a identificat singură 68,1% dintre cazuri, în timp ce biopsia randomizată a detectat 76,1%. Totuși, combinarea celor două metode (pozitivi la fuziune U pozitivi la randomizată) a condus la o rată totală de detecție de 88,4% (122 pacienți). Aceasta reprezintă un câștig absolut de 20,3% față de biopsia prin fuziune și de 12,3% față de biopsia randomizată.

Toate cazurile discordante între cele două metode (atât cele pozitive doar la fuziune – F+/R–, cât și cele pozitive doar la biopsia sistematică – R+/F–) au fost confirmate ca fiind cancere de prostată clinic semnificative, cu scoruri Gleason de 6 sau 7 (3+4). Acest aspect subliniază valoarea complementară a celor două abordări în creșterea acurateței diagnosticului oncologic.

Volumul prostatic a demonstrat o valoare predictivă moderată (AUC = 0,631), indicând o asocieră cu prezența cancerului, dar cu o acuratețe limitată atunci când este utilizat singular. În ciuda faptului că scorul PI-RADS reprezintă un sistem imagistic standardizat, acesta a obținut o

AUC de 0,619, reflectând o performanță modestă atunci când este utilizat izolat, probabil din cauza variabilității interobservator sau a suprapunerii caracteristicilor între leziunile cu risc scăzut și cele semnificative.

În ceea ce privește vârsta, aceasta a înregistrat cea mai scăzută performanță predictivă individuală (AUC = 0,572), sugerând că, deși este un factor clinic important, nu oferă o putere discriminativă puternică în mod independent. Aceste constatări subliniază importanța utilizării unui model multivariat, în care combinarea mai multor parametri clinici și imagistici contribuie la o predicție mai precisă și mai fiabilă, aspect evidențiat de AUC-ul general al modelului 0,751 și de acuratețea de 89,6%.

Pentru a susține generalizarea și aplicabilitatea clinică a studiului, cohorta a fost analizată în ceea ce privește heterogenitatea, luând în considerare parametrii demografici și clinici principali. Studiul a inclus bărbați cu o gamă largă de vârstă, niveluri variate de PSA și volume prostatice diferite, reflectând diversitatea întâlnită în practica medicală de zi cu zi. Această variabilitate este deosebit de relevantă, întrucât permite evaluarea performanței biopsiilor și a modelelor de predicție a riscului în diferite straturi de risc [30].

7. Analiza monocentrică a complicațiilor biopsiei transrectale a prostatei

Informațiile PI-RADS au fost disponibile la 135 de pacienți. Dintre aceștia, 24 de pacienți au avut leziuni PI-RADS 3, 80 au avut leziuni PI-RADS 4 și 31 au avut leziuni PI-RADS 5. Prin urmare, majoritatea pacienților cu informații PI-RADS disponibile au avut leziuni PI-RADS 4 sau 5.

Tabelul VII.1. Caracteristicile inițiale ale cohortei studiate

<i>Parametru</i>	<i>Valoare</i>
Pacienți, n	138
Vârsta (ani) medie, interval (IQR)	66 (59–71)
PSA (ng/mL) medie, interval (IQR)	7.46 (5.50–10.00)
Volumul prostatei (cm ³) mediu, interval (IQR)	54.5 (39.9–76.7)
Densitatea PSA (ng/mL/cm ³) medie, interval (IQR)	0.14 (0.085–0.199)
PI-RADS disponibil, n	135 (97.8%)
PI-RADS 3, n (%)	24 (17.4%)
PI-RADS 4, n (%)	80 (58.0%)

PI-RADS 5, n (%)	31 (22.5%)
PI-RADS indisponibil, n (%)	3 (2.2%)

Notă: Valorile sunt prezentate ca mediană (interval intercuartil) sau n (%). Procentele au fost calculate utilizând întreaga cohortă ca numitor (n = 138). IQR, interval intercuartil; PSA, antigen specific prostatei; PI-RADS, Sistem de raportare și date privind imagistica prostatei

Biopsia fuzională a detectat cancer de prostată la 65 din 138 de pacienți (47,1%), în timp ce biopsia sistematică a detectat cancer la 56 de pacienți (40,6%). Biopsia combinată a detectat cancer la 72 de pacienți (52,2%). Prin urmare, diferența absolută dintre biopsia fuzională și cea sistematică a fost de 6,5 puncte procentuale în favoarea biopsiei fuzionale. În analiza pereche, acest avantajul numeric nu a atins semnificație statistică (p McNemar exact = 0,093).

Cancerul de prostată semnificativ clinic a fost detectat prin biopsie fuzională la 37 de pacienți (26,8%) și prin biopsie sistematică la 35 de pacienți (25,4%). Biopsia combinată a detectat boală semnificativă clinic la 45 de pacienți (32,6%). Diferența pereche dintre cele două componente ale biopsiei a fost mică și nesemnificativă (p McNemar exact = 0,815), în timp ce biopsia combinată a detectat mai multe tipuri de cancer semnificative clinic decât oricare dintre componente separat.

La nivel de pacient, ambele tehnici de biopsie au fost negative la 66 de pacienți (47,8%) și pozitive la 49 de pacienți (35,5%). Biopsia fuzională a fost pozitivă, în timp ce biopsia sistematică a fost negativă la 16 pacienți (11,6%), în timp ce biopsia sistematică a fost pozitivă, în timp ce biopsia fuzională a fost negativă la 7 pacienți (5,1%).

Prin urmare, s-au observat rezultate discordante la 23 de pacienți (16,7%). Cazurile pozitive doar pentru fuziune au fost mai frecvente decât cazurile pozitive doar sistematice, ceea ce corespunde unei contribuții incrementale mai mari observate a eșantionării dirijate prin RMN pentru detectarea generală a cancerului în această cohortă.

Cele mai mari rate de detectare au fost observate în cazul leziunilor PI-RADS 5. În acest subgrup, biopsia fuzională a detectat cancerul de prostată în general la 26 din 31 de pacienți (83,9%) și boala semnificativă clinic la 20 din 31 de pacienți (64,5%), comparativ cu 21 din 31 de pacienți (67,7%) și, respectiv, 17 din 31 de pacienți (54,8%), pentru biopsia sistematică. Diferența numerică dintre biopsia fuzională și cea sistematică a fost cea mai mare în subgrupul PI-RADS 5.

Chirurgia patologică a fost disponibilă la 45 de pacienți care au suferit prostatectomie radicală. Printre pacienții rămași, 66 nu au prezentat cancer la biopsie și, prin urmare, au fost

clasificați ca neaplicabili pentru patologia chirurgicală, în timp ce 27 au avut cancer detectat la biopsie, dar nicio patologie chirurgicală disponibilă în baza de date. Această ultimă categorie a inclus pacienți cu cancer detectat la biopsie pentru care nu a fost disponibilă nicio probă de prostatectomie radicală în baza de date a studiului.

În cadrul subgrupului operat, cancerul de prostată semnificativ clinic a fost confirmat la patologia chirurgicală la 43 din 45 de pacienți (95,6%). Trecerea la stadiul postoperator de la biopsie la cel postoperator a avut loc la 21 de pacienți (46,7%), în timp ce concordanța dintre cel mai înalt grad de biopsie și gradul chirurgical final a fost observată la 24 de pacienți (53,3%). Caracteristici patologice adverse au fost identificate la 18 pacienți (40,0%).

Severitatea complicațiilor a fost înregistrată pentru toți pacienții. Nu au fost documentate complicații la 52 de pacienți (37,7%), complicații ușoare la 49 de pacienți (35,5%), complicații moderate la 25 de pacienți (18,1%) și complicații severe la 12 pacienți (8,7%). Deoarece ambele componente ale biopsiei au fost obținute în timpul aceluiași episod de diagnostic, complicațiile au fost atribuite episodului de biopsie în ansamblu, mai degrabă decât fiecăreia dintre componentele biopsiei separat.

În procedurile de biopsie transrectală a prostatei în cabinet, administrarea atentă a antibioticelor pare a fi o abordare sigură și adecvată pentru prevenirea și gestionarea complicațiilor. Constatările patologice postoperatorii sunt informative clinic, dar ar trebui să rămână exploratorii deoarece sunt limitate la subgrupul operat [31].

8. Analiza critică a limitelor studiilor și perspective inovatoare

8.1. Limitările studiilor

Evaluarea riguroasă a unei tehnici de diagnostic invaziv, așa cum este biopsia prostatică ghidată prin ultrasonografie transrectală (TRUS), impune nu doar o analiză a datelor clinice brute, ci și o autorefecție metodologică asupra modului în care literatura de specialitate a fost selectată, procesată și sintetizată.

Majoritatea studiilor publicate în literatura de specialitate tind să izoleze parametrii de execuție chirurgicală de profilul de siguranță pe termen mediu al pacientului. Astfel, complicațiile infecțioase sau hemoragice sunt analizate cel mai frecvent în registre epidemiologice extinse, în timp ce dificultățile anatomice sau tehnice din timpul ecoghidajului sunt retrogradate în secțiuni pur tehnice sau de chirurgie experimentală.

Absența constrângerilor matematice rigide specifice meta-analizelor a permis o flexibilitate mai mare în eșantionarea literaturii. Deși acest lucru poate crește riscul unui grad de heterogenitate, abordarea a fost necesară pentru a asigura o perspectivă holistică asupra subiectului.

Accentul a fost pus pe profunzimea conceptuală și pe relevanța clinică a datelor analizate, în detrimentul unei standardizări pur cantitative, oferind astfel o interpretare contextualizată a realităților din practica urologică.

O provocare logistică semnificativă pe parcursul fazei de documentare a fost reprezentată de accesul restricționat la textul integral al anumitor publicații indexate. Din acest motiv, o serie de articole cu potențial informativ ridicat au trebuit eșantionate negativ și eliminate din bibliografia finală.

Deși excluderea acestor resurse reprezintă o limitare recunoscută, analiza de sensibilitate conceptuală sugerează că absența lor nu exercită o influență perturbatoare asupra concluziilor finale ale lucrării. Ideile fundamentale și liniile directoare identificate în studiile analizate integral prezintă un grad înalt de convergență cu nucleul dur al literaturii urologice globale, validând astfel stabilitatea științifică a modelului rezolutiv.

Unul dintre cele mai complexe obstacole întâmpinate în faza de interogare a bazelor de date (PubMed, Embase) a fost reprezentat de dificultatea identificării articolelor dedicate strict dificultăților tehnice din timpul biopsiei ghidate prin TRUS. Căutările bazate pe cuvinte-cheie directe și standardizate (cum ar fi termenii MeSH) au returnat inițial rezultate insuficiente sau înalt nespecifice.

Natura retrospectivă a cercetării introduce, în mod inevitabil, riscul unor erori sistematice de selecție și de informare (*information bias*). În ciuda aplicării riguroase a unor criterii prestabilite de incluziune și excludere, controlul absolut asupra variabilelor de confuzie din trecut este limitat.

Lipsa unei randomizări prospective poate duce la o distribuție asimetrică a unor caracteristici clinice latente ale pacienților, influențând subtil corelațiile stabilite.

Desfășurarea studiului într-un singur centru medical reprezintă o barieră importantă în calea generalizării rezultatelor (*external validity*). Cohorta reflectă un profil demografic specific, o anumită adresabilitate clinică și un protocol local de management urologic. Extrapolarea acestor date la populații mai largi, cu alte caracteristici etnice, socio-economice sau cu acces la alte niveluri

de asistență medicală, trebuie făcută cu prudență, deoarece mixul de cazuri (*case-mix*) poate varia semnificativ.

Eficiența tehnicilor de diagnostic invazive și neinvazive este puternic influențată de factorul uman și de infrastructura tehnologică.

Curba de învățare în realizarea biopsiilor ghidate prin fuziune RMN-ecografie este lungă. Diferențele fine în abilitățile tehnice ale urologilor implicați pot introduce o variabilitate nedocumentată în acuratețea prelevării bioptice.

Rezoluția ecografelor transrectale (TRUS) și precizia algoritmilor software de fuziune elastică sau rigidă pot diferi. Aceste variații tehnice pot modifica vizibilitatea leziunilor și precizia acului de biopsie, influențând direct performanța diagnostică raportată.

O constatare neașteptată a studiilor a fost valoarea neobișnuit de scăzută a suprafeței de sub curba ROC pentru scorul PI-RADS v2.1, unde am înregistrat o valoare de $ASC = 0,619$. Acest indicator contrastează evident cu valorile raportate constant în meta-analizele multicentrice mari, care plasează acuratețea discriminativă a metodei la un interval mult mai ridicat $ASC \approx 0,86-0,89$.

Această discrepanță nu indică o lipsă de utilitate a sistemului PI-RADS în sine, ci este rezultatul direct al unor caracteristici metodologice specifice cohortei studiate.

8.2. Perspective inovatoare

Imagistica medicală convențională, inclusiv Rezonanța Magnetică Multiparametrică (mpRMN) interpretată prin ghidul PI-RADS v2.1, se bazează pe evaluarea calitativă sau semicantitativă a structurilor tisulare. Radiologul analizează modificările de semnal în secvențele ponderate în T2 (T2W), hărțile coeficientului de difuzie aparent (ADC) și contrastul dinamic îmbunătățit (DCE).

Această abordare tradițională prezintă o limitare fundamentală: ochiul uman este incapabil să perceapă variațiile subtile de textură, gradientii complecși de gri și heterogenitatea spațială distribuite la nivel de voxel.

Radiomica bazată pe Inteligență Artificială (AI Radiomics) redefineste imaginea medicală, transformând-o dintr-un simplu suport vizual într-o bază de date digitală minabilă, compusă dintr-un număr masiv de biomarkeri cantitativi (*high-throughput quantitative features*).

Această abordare inovatoare pornește de la premisa că modificările fiziopatologice, genetice și arhitecturale ale adenocarcinomului prostatic se reflectă direct în organizarea spațială a pixelilor/voxelilor din imaginile radiologice [48].

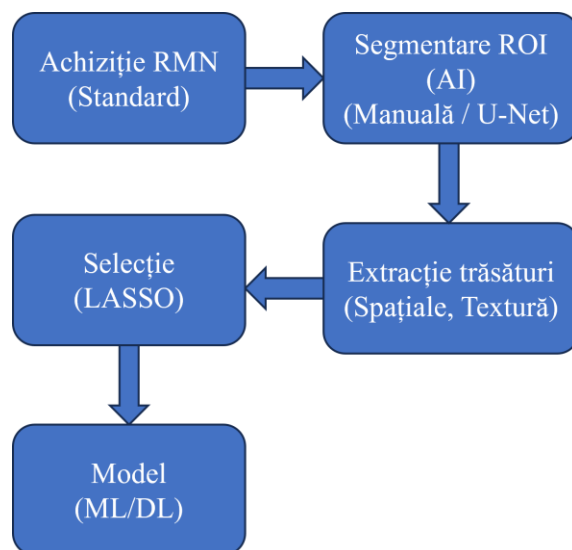


Figura 8.1. Fluxul tehnologic în AI Radiomics [49]

Implementarea unui algoritm de radiomică aplicat cancerului de prostată presupune parcurgerea unui drum standardizat, riguros controlat, divizat în patru etape macro-tehnologice:

1. Achiziția și preprocesarea imaginilor: Standardizarea protocoalelor de achiziție dictează calitatea datelor. Preprocesarea implică reeșantionarea spațială (aducerea voxelilor la dimensiuni izotropice), normalizarea intensității semnalului (pentru a elimina variațiile cauzate de hardware-ul diferit al scannerelor RMN) și corecția artefactelor de mișcare sau de neomogenitate a câmpului magnetic.
2. Segmentarea regiunii de interes (ROI): Delimitarea volumetrică a leziunii suspecte și a glandei prostatice totale. Segmentarea poate fi manuală (efectuată de radiolog), semi-automată sau complet automatizată prin rețele neuronale convoluționale profunde (de tip *3D U-Net*).
3. Extracția trăsăturilor (Feature Extraction): Algoritmii computaționali extrag mii de parametri matematici din volumul segmentat, clasificați în funcție de complexitatea lor arhitecturală.
4. Selecția trăsăturilor și modelarea predictivă: Reducerea dimensionalității pentru evitarea fenomenului de supra-ajustare (*overfitting*). Algoritmi precum LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) sau Random Forest selectează doar trăsăturile cu cea mai mare putere de discriminare, utilizate ulterior pentru antrenarea modelelor de Machine Learning sau Deep Learning [50,51].

Tranziția inovatoare adusă de AI Radiomics atinge apogeul prin dezvoltarea radiogenomicii. Această disciplină hibridă caută punți de legătură matematice între caracteristicile radiomice extrase neinvaziv și profilul de expresie genetică al tumorii (obținut prin secvențiere ARN sau teste genomice de tip *Decipher* ori *Oncotype DX*).

Modelele radiogenomice implementate în prezent utilizează rețele neuronale profunde pentru a asocia semnăturile texturale specifice din mpRMN cu mutații genetice cheie implicate în agresivitatea cancerului de prostată, cum ar fi rearanjamentele genetice TMPRSS2-ERG, pierderea genei supresoare tumorale PTEN sau mutațiile TP53 [52].

Detectarea timpurie a acestor alterări moleculare direct prin mapare computațională imagistică revoluționează strategiile de triaj, permițând selectarea cu precizie maximă a pacienților eligibili pentru supraveghere activă strictă, eliminând necesitatea unor re-biopsieri seriate chinuitoare.

Aceste soluții tehnologice avansate deschid calea spre integrarea pe scară largă a programelor de radiomică în sistemele PACS spitalicești, transformând AI Radiomics dintr-un instrument de cercetare într-un pilon clinic standardizat al medicinei de precizie.

9. Concluzii și contribuții personale

9.1. Concluzii

Investigațiile întreprinse în cadrul prezentei tezei de doctorat au vizat abordarea actuală a biopsiilor de prostată pentru detectarea cancerului cu analizarea eficacității diferitelor tipuri de proceduri, dar și a gestionării complicațiilor și dificultăților survenite în timpul prelevării probelor.

Teza de doctorat este structurată în două părți distincte: **Partea generală** ce realizează o sinteză critică a datelor din literatura de specialitate pentru a ancora tema investigată în contextul științific actual și **Contribuțiile științifice proprii** care reflectă contribuția originală prin detalierea metodologiei de lucru, expunerea și discutarea rezultatelor și enunțarea concluziilor finale.

Capitolul 1, intitulat „Factori de risc și markeri de diagnostic în cancerul de prostată: perspective genetice, metabolice, clinice și imagistice”, deschide partea generală a lucrării prin realizarea unei sinteze riguroase a elementelor etiopatogenice și a instrumentelor de detecție timpurie a bolii. În cadrul acestui capitol, sunt investigate pe larg mecanismele moleculare, susceptibilitatea ereditară și impactul dereglărilor metabolice asupra verigilor de inițiere și progresie tumorală. Concomitent, secțiunea sistematizează markerii biologici clasici și emergenți

utilizați în clinica modernă, analizând critic evoluția algoritmilor imagistici în stratificarea pacienților.

Capitolul 2, intitulat „Epidemiologia și histopatologia cancerului de prostată: de la evoluția istorică la clasificarea modernă și rolul imunohistochemiei”, continuă fundamentarea teoretică a lucrării prin conectarea dinamicii populaționale cu realitatea microscopică a bolii. În prima sa parte, capitolul analizează indicatorii epidemiologici globali și naționali, evidențiind impactul socio-economic și tendințele de incidență ale adenocarcinomului prostatic. Ulterior, atenția se mută către analiza morfologică, realizând o incursiune de la primele descrieri histopatologice de referință până la criteriile actuale de diagnostic. O atenție deosebită este acordată tranziției către sistemele moderne de clasificare arhitecturală (scorul Gleason și Grupurile de Grad ISUP) și utilității practice a imunohistochemiei.

Secțiunea dedicată contribuțiilor științifice originale este desfășurată pe parcursul a cinci capitole distincte, a căror succesiune reflectă caracterul pronunțat multidisciplinar al investigațiilor experimentale întreprinse.

Capitolul 3 configurează pilonul conceptual și strategic al secțiunii de contribuții originale, marcând tranziția de la reperele teoretice din literatură la demersul aplicativ personal. În cadrul acestui capitol, este definită cu rigurozitate ipoteza de lucru, clarificând premisele științifice și raționamentul de la care s-a pornit în designul experimental. Concomitent, secțiunea sistematizează matricea obiectivelor generale și specifice, prezentând fiecare etapă investigativă ce urmează a fi parcursă. Prin această structurare logică, capitolul oferă o imagine de ansamblu asupra arhitecturii întregului studiu, asigurând coerența, convergența și trasabilitatea tuturor determinărilor experimentale ulterioare.

Capitolul 4 este destinat descrierii metodologiei aplicate, constituind pilonul procedural al întregii secțiuni experimentale. În cadrul acestei secțiuni, sunt detaliate toate protocoalele de lucru, sistemele analitice și tehnicile experimentale puse în practică pentru implementarea studiilor. Prezentarea sistematică și detaliată a metodelor folosite oferă instrumentarul necesar pentru validarea și interpretarea rezultatelor originale expuse în capitolele următoare.

Capitolul 5, intitulat „Abordarea actuală a complicațiilor și dificultăților în timpul biopsiilor de prostată ghidate prin ultrasonografie transrectală”, este conceput sub forma unui studiu de tip review, realizând o sinteză critică și exhaustivă a datelor clinice de ultimă oră. Această secțiune analizează în profunzime incidentele de lucru, particularitățile anatomice problematice și spectrul

de complicații — de la cele hemoragice și algice, până la riscurile infecțioase majore — asociate procedurii TRUS. Prin centralizarea și evaluarea ghidurilor internaționale și a literaturii de specialitate, capitolul oferă o perspectivă actualizată asupra protocoalelor de prevenție și management peri-procedural.

Capitolul 6, intitulat „Beneficiile diagnostice ale utilizării combinate a biopsiei țintite prin fuziune cu cea randomizată”, este dedicat expunerii unui studiu retrospectiv original, aducând dovezi clinice solide în sprijinul unei strategii de diagnostic optimizate. În cadrul acestei secțiuni, sunt analizate și corelate datele clinico-patologice provenite dintr-o cohortă de pacienți, cu scopul de a evalua statistic sinergia dintre biopsia ghidată prin fuziune RMN-TRUS și abordarea sistematică, randomizată. Studiul retrospectiv demonstrează riguros modul în care asocierea celor două tehnici maximizează rata de detecție a adenocarcinomului prostatic clinic semnificativ și reduce substanțial riscul de subgradare tumorală, oferind repere clare pentru personalizarea și calibrarea conduitei terapeutice ulterioare.

Capitolul 7, intitulat „Analiza monocentrică a complicațiilor biopsiei transrectale a prostatei”, aduce o contribuție pragmatică și originală secțiunii aplicative a tezei, fiind configurat sub forma unui studiu clinic bazat pe cazuistica evaluată într-un singur centru medical. Această secțiune este dedicată monitorizării sistematice și cuantificării exacte a incidenței, severității și tipologiei evenimentelor adverse secundare procedurii invazive. Sunt analizate în detaliu atât manifestările imediate de natură hemoragică și algică, cât și riscurile infecțioase post-procedurale, evaluate în strânsă corelație cu schemele de profilaxie antibiotică implementate local. Prin procesarea statistică a acestor date empirice, capitolul oferă o imagine fidelă a realității clinice și identifică factorii predictivi pentru apariția incidentelor, cu scopul direct de a optimiza măsurile de siguranță periprocedurală și de a reduce morbiditatea asociată biopsiei TRUS.

Capitolul 8, intitulat „Analiza critică a limitelor studiilor și perspective inovatoare”, reprezintă secțiunea de autorefecție și sinteză a stadiului cunoașterii a tezei, având rolul de a evalua critic vulnerabilitățile metodologice ale cercetărilor anterioare și de a propune soluții tehnologice de ultimă generație.

9.2. Contribuții proprii

O primă direcție a demersului experimental a constat în realizarea unei analize narative exhaustive a literaturii de specialitate. Acest studiu de sinteză, derulat pe parcursul anului 2023, s-a fundamentat pe o selecție riguroasă de articole științifice indexate în baza de date de referință

PubMed. Strategia de documentare și interogare a literaturii a fost ghidată de utilizarea combinată a unor termeni-cheie specifici, respectiv „TRUS” (*Transrectal Ultrasound*) și „biopsie de prostată”, asigurând astfel o cartografiere fidelă a dovezilor clinice actuale privind această procedură de diagnostic invaziv.

Această secțiune sintetizează retrospectiv performanța cercetării, trecând în revistă punctele de rezistență ale designului conceptual, vulnerabilitățile metodologice asumate și concluziile cu aplicabilitate practică imediată în urologia modernă.

Punctul forte al studiului rezidă în capacitatea de a analiza synergic atât impedimentele tehnice survenite intraprocedural, cât și morbiditatea reprezentată de complicațiile post-biopsie. Dincolo de simpla inventariere a incidentelor de lucru, studiul are un puternic caracter aplicativ, oferind ghiduri clinice concrete și strategii adaptative pentru depășirea și redresarea acestor evenimente adverse.

Identificarea studiilor axate strict pe dificultățile tehnice din timpul ecoghidajului s-a dovedit a fi un demers laborios, din cauza lipsei unor descriptori sau cuvinte-cheie directe și standardizate în literatura de specialitate.

Cea de-a doua direcție de cercetare s-a materializat sub forma unui studiu retrospectiv riguros, dedicat evaluării comparative a randamentului diagnostic obținut prin tehnica fuziunii imagistice (RMN-TRUS) versus abordarea biopsică clasică, randomizată. Această secțiune aplicativă analizează indicatorii de performanță clinică în detectarea adenocarcinomului prostatic, urmărind să aducă dovezi solide în sprijinul implementării unui algoritm de diagnostic integrat și personalizat.

Acest studiu evidențiază rolurile complementare ale biopsiilor prostatice randomizate sistematice și ghidate prin fuziune în îmbunătățirea ratelor de detectare a cancerului de prostată. Deși testul McNemar nu a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic între biopsia prin fuziune și cea randomizată atunci când au fost considerate independent, abordarea combinată a depășit semnificativ fiecare tehnică utilizată izolat, subliniind valoarea diagnostică adăugată a integrării ambelor strategii. Aceste constatări sugerează că utilizarea unei singure metode de biopsie riscă subdiagnosticarea, în timp ce o abordare combinată maximizează detectarea cancerelor semnificative clinic.

În plus, analiza multivariată a confirmat că parametrii clinici precum nivelurile PSA, volumul prostatei, vârsta și scorul PI-RADS au contribuit fiecare independent la predicția

cancerului, PSA demonstrând cea mai mare putere discriminatorie individuală. Absența multicolarității semnificative între predictorii întărește robustețea și interpretabilitatea modelului multivariat.

Cea de-a treia direcție de cercetare s-a concentrat pe analiza monocentrică a complicațiilor biopsiei transrectale a prostatei, fiind concepută ca un studiu clinic observațional abordând o dimensiune critică a siguranței pacientului și a calității actului medical în urologia modernă. Acest studiu clinic original a fost structurat în jurul monitorizării sistematice și cuantificării exacte a incidenței, tipologiei și severității evenimentelor adverse asociate procedurii invazive TRUS. Prin evaluarea retrospectivă a cazuisticii dintr-un singur centru medical, investigația a analizat corelațiile directe dintre apariția complicațiilor infecțioase sau hemoragice și protocoalele de profilaxie antibiotică aplicate local. Datele obținute în cadrul acestei axe experimentale oferă o imagine fidelă a realității clinice din activitatea de rutină, aducând argumente solide pentru optimizarea algoritmilor preventivi peri-procedurali și reducerea morbidității asociate diagnosticului biopsic.

Cea de-a patra direcție de cercetare este dedicată, în prima sa parte, constrângerilor studiilor clinice aplicate, recunoscând impactul designului retrospectiv în apariția erorilor sistematice de selecție și informare. De asemenea, sunt analizate limitările derivate din caracterul monocentric al cazuisticii, care poate restrânge validitatea externă a rezultatelor, alături de variabilitatea tehnică dependentă de operator și de performanța hardware a echipamentelor de ultrasonografie transrectală (TRUS) utilizate în eșantionarea tisulară.

Un punct de interes major în cadrul analizei critice este dedicat investigării performanței diagnostice a scorului PI-RADS v2.1, care în lotul studiat a înregistrat o valoare neașteptat de scăzută a pantei discriminative ($ASC = 0,619$) prin comparație cu marile registre internaționale. Lucrarea demonstrează statistic că această discrepanță nu invalidează sistemul PI-RADS în sine, ci reflectă un efect de îngustare a spectrului clinic prin excluderea cazurilor cu PSA extins (>25 ng/mL) și eliminarea leziunilor cu risc foarte scăzut (PI-RADS 1-2). Această omogenitate artificială a coortei, amplificată de un probabil bias cognitiv de ancorare medicală în momentul interpretării imagistice și de absența integrării unor factori de confuzie ascunși — precum stilul de viață, comorbiditățile metabolice sau istoricul unor terapii medicamentoase cu impact stromal (metformin, statine, aspirină), justifică pe deplin necesitatea reconfigurării algoritmului diagnostic clasic.

Ca răspuns direct la aceste limitări vizuale și interpretative umane, a doua parte a direcției de cercetare introduce perspectiva inovatoare a radiomicii bazate pe Inteligență Artificială (AI Radiomics), definită ca o schimbare radicală de paradigmă în urologia și radiologia oncologică. Această disciplină computațională translează imagistica medicală de la o evaluare pur descriptivă, calitativă și implicit subiectivă, către o știință cantitativă de înaltă rezoluție, capabilă să transforme pixelii și voxelii în baze de date digitale minabile (*high-throughput quantitative features*). Algoritmii radiomici elimină complet variabilitatea interobservator prin extragerea automată a mii de parametri matematici din secvențele RMN multiparametrice, oferind o mapare tisulară obiectivă, capabilă să izoleze modificările biologice subtile din stroma prostatică, complet independente de experiența vizuală a clinicianului.

În continuare, este detaliată taxonomia descriptorilor radiomici (statistici de ordinul I, caracteristici texturale de ordinul II extrase din matricea GLCM sau parametri de ordin superior obținuți prin transformate Wavelet) și demonstrează modul în care aceștia decodifică heterogenitatea tumorală sub-vizuală. Prin analizarea ordonării spațiale a intensităților de gri la nivel de voxel, AI Radiomics realizează o corelație predictivă de înaltă acuratețe cu dezorganizarea arhitecturală acinară descrisă de Grupurile de Grad ISUP și scorurile Gleason. Această capacitate de a capta amprenta haosului celular direct de pe secvențele imagistice standardizate validează radiomica ca pe un instrument de „biopsie virtuală non-invazivă”, capabil să prevină erorile de eșantionare geografică sau riscul de subgradare tumorală inherent biopsiilor transrectale standard.

În final, este deschis orizontul cercetărilor clinice viitoare prin prisma radiogenomicii și a modelelor predictive multimodale, aliniate la standardele actuale ale medicinei de precizie. Este analizată capacitatea rețelelor neuronale profunde de a asocia semnăturile texturale imagistice cu mutații oncogenice cheie și rearanjamente moleculare (cum ar fi fuziunea TMPRSS2-ERG sau pierderea genei supresoare tumorale PTEN), oferind o prognoză biologică timpurie fără necesitatea re-biopsierii seriate a pacienților. Capitolul se încheie prin trasarea unei foi de parcurs tehnologice, concluzionând că integrarea sinergică a AI Radiomics cu datele clinico-biologice și metabolice reprezintă soluția optimă pentru depășirea limitărilor medicinei convenționale, diminuând supradiagnosticul și personalizând radical managementul pacienților cu cancer de prostată.

Bibliografie

1. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A, et al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 25, 1397-1404, 2001.
2. International Society of Urological Pathology Consensus on Cancer Precursor Lesions. Working Group 1: The Prostate. *Am J Surg Pathol*, 49, e12-e25, 2025.
3. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 44, e87-e99, 2020.
4. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 4, 1-11, 2012.
5. Moses KA, Sprenkle PC, Bahler C, Box G, Carlsson SV, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 1.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21, 236-246, 2023.
6. Martin RM, Turner EL, Young GJ, Metcalfe C, Walsh EI, Lane JA, et al. Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 331, 1460-1470, 2024.
7. Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, et al. The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. *Cancer Causes Control*, 23, 827-835, 2012.
8. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74, 229-263, 2024.
9. Guida F, Kidman R, Ferlay J, et al. Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nat Med*, 28, 2563-2572, 2022.
10. United Nations Development Programme. Human Development Report 2021–22. Uncertain Times, Unsettled Lives: Shaping our Future in a Transforming World. United Nations, New York, 2022
11. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 391, 1023-1075, 2018.

12. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med, 7, a030411, 2017.
13. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma. Urologic pathologists. Hum Pathol, 32, 74–80, 2001.
14. Ramey JR, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonography and Biopsy of the prostate. In Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2007; pp. 2883–2895.
15. Van Poppel H, Albrecht T, Basu P, Hogenhout R, Collen S, Roobol M. Serum PSA based early detection of prostate cancer in Europe and globally: Past, present and future. Nat Rev Urol, 19, 562–572, 2022.
16. Arnsrud GR, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: Outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol, 68, 354–360, 2015.
17. Noureldin ME, Connor MJ, Boxall N, Miah S, Shah T, Walz J. Current techniques of prostate biopsy: An update from past to present. Transl Androl Urol, 9, 1510–1517, 2020.
18. Brock M, von Bodman C, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J. Detecting Prostate Cancer. Dtsch Arztebl Int, 112, 605–611, 2015. 133
19. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: Indications and techniques. Ther Adv Urol, 11, 1756287219870074, 2019.
- 20. Salloum O, Serboiu C, Taciuc IA, Angelescu E, Petcu C, Priporeanu TA, et al. Current Approach to Complications and Difficulties during Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsies. Journal of Clinical Medicine, 13, 487, 2024.**
21. Tereanu C, Baili P, Berrino F, Micheli A, Furtunescu FL, Minca DG, et al. Recent trends of cancer mortality in Romanian adults: mortality is still increasing, although young adults do better than the middle-aged and elderly population. Eur J Cancer Prev, 22, 199–209, 2013.
22. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 86, 148–163, 2024.

23. Mesko SB, Marks L, Ragab O, Patel S, Margolis DA, Demanes DJ, et al. Targeted Prostate Biopsy Gleason Score Heterogeneity and Implications for Risk Stratification. *Am J Clin Oncol*, 41, 497–501, 2018.
24. Shin T, Smyth TB, Ukimura O, Ahmadi N, Abreu ALdC, Ohe C, et al. Diagnostic accuracy of a five-point Likert scoring system for magnetic resonance imaging (MRI) evaluated according to results of MRI/ultrasonography image-fusion targeted biopsy of the prostate. *BJU Int*, 121, 77–83, 2018.
25. Mariotti GC, Falsarella PM, Garcia RG, Queiroz MRG, Lemos GC, Baroni RH. Incremental diagnostic value of targeted biopsy using mpMRI-TRUS fusion versus 14 fragments prostatic biopsy: A prospective controlled study. *Eur Radiol*, 28, 11–16, 2018.
26. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22, 746–757, 2012.
27. 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*, 76, 340-351, 2019.
28. Gold SA, Hale GR, Bloom JB, Smith CP, Rayn KN, Valera V, et al. Follow-up of negative MRI-targeted prostate biopsies: When are we missing cancer? *World J Urol*, 37, 235–241, 2019.
29. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 72, 7–33, 2022.
30. Salloum O, Taciuc IA, Dick A, Petcu C, Gingu C, Sanda N, et al. **Diagnostic Yield of Fusion-Guided and Randomized Biopsies in Prostate Cancer: Evidence for an Integrated Approach.** *Healthcare*, 13, 2214, 2025.
31. Salloum O, Cergan R, Sanda NA, Dick A, Petcu C, Costin G, et al. **Antibiotic Stewardship and Safety in Office-Based Transrectal Prostate Biopsy: A Single-Center Retrospective Analysis of Complications.** *Journal of Medicine and Life*, 4, JML-2026 0067, 2026.
32. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol*, 64, 544-52, 2013.

33. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 40, 244-52, 2016.
34. Moe A, Hayne D. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: Does it still have a role in prostate cancer diagnosis? *Transl Androl Urol*, 9, 3018–3024, 2020.
35. Valerio M, Anele C, Bott SRJ, Charman SC, van der Meulen J, El-Mahallawi H, et al. The Prevalence of Clinically Significant Prostate Cancer According to Commonly Used Histological Thresholds in Men Undergoing Template Prostate Mapping Biopsies. *J Urol*, 195, 1403–1408, 2016.
36. Zhang Z, Lampotang S, Yu Y, Acar YA, Wakim J, Mei V, et al. Attitude is everything: Keep probe pitch neutral during side-fire prostate biopsy. A simulator study. *BJU Int*, 128, 615–624, 2021.
37. Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 23, 716299, 2021.
38. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 71, 353–365, 2017.
39. Liss MA, Taylor SA, Batura D, Steensels D, Chayakulkeeree M, Soenens C, et al. Fluoroquinolone resistant rectal colonization predicts risk of infectious complications after transrectal prostate biopsy. *J Urol*, 192, 1673–1678, 2014.
40. Morin A, Bergevin M, Rivest N, Lapointe SP. Antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Compared efficacy of ciprofloxacin vs. the ciprofloxacin/fosfomycin tromethamine combination. *Can Urol Assoc J*, 14, 267–272, 2020.
41. Minervini A, Vittori G, Siena G, Carini M. Morbidity and psychological impact of prostate biopsy: The future calls for a change. *Asian J Androl*, 16, 415–417, 2014.
42. Wade J, Rosario DJ, Howson J, Avery KNL, Salter CE, Goodwin ML, et al. Role of information in preparing men for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A qualitative study embedded in the ProtecT trial. *BMC Health Serv Res*, 15, 80, 2015.

43. Zhang X, Hong H, Liang D. The combined value of mpUS and mpMRI-TRUS fusion for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Cancer Imaging*, 22, 60, 2022.
44. Pirola GM, Castellani D, Orecchia L, Giulioni C, Gubbiotti M, Rubilotta E, et al. Transperineal US-MRI Fusion-Guided Biopsy for the Detection of Clinical Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Cognitive and Software-Assisted Technique. *Cancers*, 15, 3443, 2023.
45. Kaneko M, Sugano D, Lebastchi AH, Duddalwar V, Nabhani J, Haiman C, et al. Techniques and Outcomes of MRI-TRUS Fusion Prostate Biopsy. *Curr Urol Rep*, 22, 27, 2021.
46. Lorusso V, Kabre B, Pignot G, Branger N, Pacchetti A, Thomassin-Piana J, et al. External validation of the computerized analysis of TRUS of the prostate with the ANNA/C-TRUS system: A potential role of artificial intelligence for improving prostate cancer detection. *World J Urol*, 41, 619–625, 2023.
47. Lisney AR, Leitsmann C, Strauß A, Meller B, Bucerius JA, Sahlmann CO. The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow-Up of Prostate Cancer-A Practical Clinical Review. *Cancers*, 14, 3638, 2022.
48. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*, 25, 485-495, 2019.
49. Thrall JH, Li X, Li Q, et al. Artificial intelligence and machine learning in radiology: opportunities, challenges, pitfalls, and criteria for success. *J Am Coll Radiol*, 15, 504–508, 2018.
50. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. *Radiographics*, 37, 505–515, 2017.
51. Auffermann WF, Gozansky EK, Tridandapani S. Artificial intelligence in cardiothoracic radiology. *AJR Am J Roentgenol*, 19, 1–5, 2019.
52. Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *Int J Comput Vis*, 1, 321–331, 1988.