
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Evaluarea imagistică prin Rezonanță Magnetică- multiparametrică în cancerul de prostată

Doctorand **Cristian Popița**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Ioan Coman**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Considerații generale	17
1.1. Date epidemiologice	17
1.2. Factori de risc	18
2. Stadializare și clasificare	19
3. Metode diagnostice	21
3.1. Determinarea antigenului specific prostatic	21
3.2. Tușeul rectal	22
3.3. Examinări imagistice	22
3.3.1. Ultrasonografia (US)	22
3.3.2. Tomografia Computerizată (CT)	24
3.3.3. Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM)	24
3.3.4. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)	28
3.3.4.1. PET-CT	29
3.3.4.2. PET-RM	30
3.4. Biopsia prostatei	30
3.4.1. Biopsia transrectală	30
3.4.2. Biopsia transperineală	31
3.4.3. Biopsia sistematică	31
3.4.4. Biopsia de saturație	31
3.4.5. Biopsia ghidată prin Rezonanță Magnetică	32
3.5. Diagnosticul anatomo-patologic	32
4. Opțiuni terapeutice	35
4.1. Tratamentul cancerului de prostată localizat	35
4.2. Tratamentul cancerului de prostată avansat	37
4.3. Tratamentul cancerului de prostată metastatic	38

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	39
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Metodologie generală	41
3. Studiul 1 – Detecția cancerului de prostată prin Rezonanță Magnetică-multiparametrică	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru	46
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	49
3.5. Discuții	56
3.6. Concluzii	58
4. Studiul 2 – Stadializarea locală a cancerului de prostată prin Rezonanță Magnetică	59
4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru	60
4.3. Material și metodă	60
4.4. Rezultate	63
4.5. Discuții	73
4.6. Concluzii	76
5. Studiul 3 – Variabilitatea interobservațională în detecția și stadializarea locală a cancerului de prostată utilizând Imagistica prin Rezonanță Magnetică	77
5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteza de lucru	78
5.3. Material și metodă	78
5.4. Rezultate	81
5.5. Discuții	102
5.6. Concluzii	105
6. Concluzii generale	107
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	109
REFERINȚE	111

Cuvinte cheie: cancer de prostată, Imagistică prin Rezonanță Magnetică, detecție tumorală, stadializare, Rezonanță Magnetică-multiparametrică, variabilitate interobservațională.

Introducere

Creșterea speranței de viață la nivel mondial și îmbunătățirea metodelor de diagnostic sunt principalii factori care au determinat în ultimii ani o creștere semnificativă a numărului de pacienți diagnosticați cu cancer de prostată. Neoplasmul de prostată este actualmente al doilea cancer ca frecvență la sexul masculin, reprezentând la nivel global, a cincea cauză de mortalitate prin neoplazii.

Măsurarea nivelului seric al antigenului specific prostatic (PSA), tușeul rectal și biopsia prostatică ghidată prin ecografie transrectală sunt utilizate pe scară largă ca metode diagnostice în cancerul de prostată.

Bilanțul inițial al acestei neoplazii include detecția, localizarea și stadializarea, acuratețea acestor date influențând în mod direct adoptarea atitudinii clinice optime și instituirea terapiei adecvate.

Determinarea PSA a dus la creșterea ratei de detecție a cancerului de prostată, în special prin diagnosticarea mai multor cancere în stadii incipiente – adesea tumori indolente, de mici dimensiuni. Existând așadar riscul supradiagnosticării și al tratamentului inutil, a apărut necesitatea definirii cancerului de prostată semnificativ clinic, a cărui detecție să permită reducerea mortalității.

Deși este o metodă larg utilizată și nu implică costuri suplimentare, tușeul rectal este limitat la evaluarea tumorilor din zona periferică a prostatei și are dezavantajul unei mari variabilități între examinatori. În plus, tușeul rectal și determinarea PSA nu permit stabilirea extensiei locale a neoplasmului de prostată, substadializând aproximativ jumătate din cazuri.

Ultrasonografia transrectală (TRUS) poate evidenția tumorile din zona periferică, dar examinarea zonei tranzitionale este, de asemenea, limitată. Actualmente, această tehnică este folosită în principal pentru ghidarea biopsiei prostatice, utilizarea ei în stadializarea cancerului de prostată fiind controversată.

Progresele tehnice recent obținute în Imagistica prin Rezonanța Magnetică (IRM) au permis îmbunătățirea detecției și caracterizării tumorilor de prostată, prin utilizarea unei abordări multiparametrice, care combină datele anatomice cu cele funcționale.

Studiile inițiale au arătat că Rezonanța Magnetică-multiparametrică (RM-mp) permite detecția cu o bună precizie a cancerelor de prostată semnificative clinic. De asemenea, examinarea RM-mp poate evalua integritatea capsulei prostatice, cu evidențierea extensiei tumorale extracapsulare și a invaziei veziculelor seminale. Dezvoltarea sistemului PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) a permis raportarea rezultatelor examinărilor RM-mp de prostată într-un format structurat, transmițând clinicianului probabilitatea existenței cancerului de prostată semnificativ clinic.

Obiectivele acestei teze de doctorat au fost evaluarea performanțelor Rezonanței Magnetice-multiparametrice în detecția și stadializarea locală cancerului

de prostată, cu prezentarea variabilității interobservaționale în diagnosticul acestei neoplazii.

Contribuția personală

Studiul 1. Detecția cancerului de prostată prin Rezonanță Magnetică-multiparametrică

Scopul studiului. Acest studiu a urmărit evaluarea performanțelor diagnostice ale Rezonanței Magnetice-multiparametrice în detecția cancerului de prostată.

Material și metodă. În cadrul unui studiu observațional, prospectiv, au fost analizate datele provenite de la pacienți cu suspiciune clinică de cancer de prostată, nebiopsiați sau cu biopsie prostatică negativă în antecedente, examinați imagistic prin RM-mp, în intervalul Octombrie 2012–Octombrie 2016. Au fost excluși din studiu pacienții cu istoric de neoplasm de prostată și pacienții la care nu s-a efectuat biopsie prostatică după examinarea RM.

Investigațiile imagistice au fost realizate cu un aparat de RM de 1.5T, protocolul de examinare fiind identic pentru toți pacienții incluși în studiu. Interpretarea examinărilor RM-mp s-a făcut conform sistemului PI-RADS, iar standardul de referință a fost reprezentat de biopsia sistematică de prostată ghidată prin TRUS. Toate examinările RM au fost efectuate prebiptic, iar ulterior rezultatele radiologice au fost comparate cu datele histopatologice.

Rezultate. Un număr total de 50 pacienți, cu vârste cuprinse între 51 și 83 de ani, au îndeplinit criteriile de includere în studiu și au fost examinați prin RM-mp în perioada anterior menționată. 11 pacienți aveau biopsii negative în antecedente, iar 39 nu au avut anterior biopsii de prostată. Valorile PSA au variat între 1.15 și 250 ng/ml, majoritatea pacienților încadrându-se în categoriile de risc scăzut și intermediar.

În urma biopsiilor de prostată, 30 din cei 50 de pacienți incluși în studiu au avut rezultat histopatologic pozitiv, 76.7% dintre aceștia având un cancer de prostată semnificativ clinic.

Analiza globală a datelor obținute, independentă de utilizarea sau nu a antenei endorectale, a arătat că Se, Sp, VPP și VPN au fost de 93.3%, 75.0%, 84.8% și 88.2%. Aria de sub curbă a fost 0.842, iar rata calculată a acurateții a fost de 85.0%.

La pacienții cu risc scăzut, prevalența bolii a fost de 18.8%; Se RM-mp în detecția neoplasmului de prostată a fost de 66.7%, VPN de 90.9%, iar acuratețea metodei de 75.0%. În rândul pacienților cu risc intermediar, aria de sub curbă a fost de 0.867, iar rata calculată a acurateții de 87.5%; prevalența bolii la această categorie de pacienți a fost de 62.5%. 17 din cei 18 pacienți cu risc crescut, au avut cancer de prostată diagnosticat prin puncție-biopsie, toate aceste cazuri fiind corect identificate prin RM-mp; la un singur pacient din acest grup raportul RM a fost fals pozitiv.

La pacienții examinați prin RM-mp cu antenă endorectală Se și VPN au fost de 100%, iar Sp și VPP au fost de 71.4% și 77.8%. Aria de sub curbă a fost 0.857, iar rata calculată a acurateții de 85.7%.

Analiza datelor obținute la pacienții examinați fără antenă endorectală, a arătat că Se, Sp, VPP și VPN au fost de 87.5%, 83.3%, 93.3% și respectiv 71.5%. Aria de sub curbă a fost 0.854, rata calculată a acurateții a fost de 86.3%.

Concluzii. Rezultatele studiului efectuat au arătat că Rezonanța Magnetică-multiparametrică prezintă performanțe diagnostice bune în detecția cancerului de prostată, cu valori ridicate ale Se și acurateții, iar VPN crescută a metodei îi permite excluderea acestei neoplazii.

Studiul 2. Stadializarea locală a cancerului de prostată prin Rezonanță Magnetică

Scopul studiului. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea prospectivă a performanțelor diagnostice ale RM în stadializarea locală a cancerului de prostată, având ca standard de referință examenul histopatologic al pieselor obținute la prostatectomia radicală.

Material și metodă. Au fost incluși în studiu pacienți cu suspiciune clinică de cancer de prostată sau cu neoplasm de prostată diagnosticat prin puncție-biopsie ghidată prin TRUS, examinați RM în perioada Octombrie 2012–Octombrie 2016. Pacienții diagnosticați cu cancer de prostată și aflați în tratament la momentul efectuării investigației RM, dar și pacienții la care nu s-a efectuat prostatectomie radicală au fost excluși din studiu.

Examinările RM au fost efectuate cu un aparat de 1.5T, folosind același protocolul de investigație pentru toți pacienții. Au fost evaluate RM prezența sau absența extensiei tumorale extraprostatice (EEP) și a invaziei veziculelor seminale (IVS). Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși ulterior prostatectomiei radicale, iar rezultatele radiologice au fost comparate cu datele histopatologice.

Rezultate. 50 pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiu și au fost examinați în perioada anterior menționată. Dintre aceștia, 36 au fost diagnosticați cu cancer de prostată prin biopsie ghidată TRUS înaintea efectuării examinării RM, iar 14 au fost confirmați biptic după investigația RM. Majoritatea pacienților incluși în această analiza s-au încadrat în grupa de risc intermediar.

66% din pacienți au avut boală limitată la prostată, conform rapoartelor histopatologice de la intervențiile de prostatectomie radicală.

Se RM în detecția EEP a fost de 76.5%, Sp de 66.7%, iar rata acurateții de 70%. În lotul de pacienți la care examinarea RM-mp a fost efectuată înainte de biopsia prostatică, Se, Sp și rata acurateții în detecția EEP au fost mai mari decât în lotul examinat RM după biopsie. Se, Sp și rata acurateții RM în diagnosticarea EEP au fost mai mari la pacienții examinați fără antenă endorectală (87.5%, 84.2% și 85.2%), comparativ cu pacienții examinați cu antenă endorectală (66.7%, 42.9% și 52.2%).

Un singur pacient din cei 13 cu risc scăzut a prezentat EEP; acest caz a fost corect diagnosticat RM. Prevalența extensiei extracapsulare a bolii la pacienții cu risc intermediar a fost de 35%. 5 din cele 7 cazuri pozitive și 9 din cele 13 cazuri negative au fost identificate RM, acuratețea diagnostică a metodei fiind de 75%. 9 din cei 17 pacienți cu risc crescut, au prezentat extensie tumorală extraprostatică; prin RM au fost identificate 7 din aceste cazuri și 2 din cele 8 cazuri fără EEP. Aria de sub curbă a fost 0.514, iar rata calculată a acurateții de 52.9%.

Pentru detecția invaziei veziculelor seminale Se RM a fost de 57.1%, Sp de 87.1%, iar rata acurateții de 82%. În grupul de pacienți examinați RM prebiotic, Sp și rata acurateții (91.7%, 85.7%) au fost mai mari decât în grupul investigat după biopsia de prostată (83.9%, 80.5%). Sp RM în detecția IVS și rata acurateții au fost mai mari la pacienții examinați fără antenă endorectală.

Niciun pacient din cei 13 cu risc scăzut nu au avut tumori de prostată cu invazie de vezicule seminale la examenul histopatologic efectuat după prostatectomia radicală. 12 din aceste 13 cazuri negative au fost corect diagnosticate imagistic, într-un singur caz examinarea RM fiind fals pozitivă. La pacienții cu risc intermediar, în 2 cazuri a fost identificată invazia veziculelor seminale, la examenul anatomo-patologic postoperator; unul din aceste 2 cazuri pozitive a fost diagnosticat RM. În schimb, 15 din cele 18 cazuri negative au fost corect identificate, VPN a metodei fiind 93.7%. La pacienții cu risc crescut, RM a permis detecția a 3 din cele 5 cazuri pozitive și a 10 din cele 12 cazuri fără IVS.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu au arătat că Rezonanța Magnetică este o metodă cu acuratețe diagnostică bună în detecția extensiei tumorale extraprostatice și a invaziei veziculelor seminale. În stadializarea locală a cancerului de prostată rezultatele cele mai bune sunt obținute dacă examinările RM sunt efectuate prebiotic.

Studiul 3. Variabilitatea interobservațională în detecția și stadializarea locală a cancerului de prostată, utilizând Imagitica prin Rezonanță Magnetică

Scopul studiului. Scopul acestui studiu a fost prezentarea variabilității interobservaționale în diagnosticul și în stadializarea locală a cancerului de prostată prin Rezonanță Magnetică-multiparametrică, utilizând sistemul PI-RADS 2 și având ca standard de referință examenul histopatologic.

Material și metodă. S-a efectuat un studiu observațional, prospectiv, pe 50 pacienți cu suspiciune clinică de cancer de prostată sau cu cancer de prostată diagnosticat, examinați prin RM-mp. Pacienții cu neoplasm de prostată tratat și cei care nu au efectuat biopsie prostatică și/sau prostatectomie radicală după examinarea RM-mp, au fost excluși din studiu.

Toate investigațiile au fost interpretate de către trei medici radiologi cu trei ani de experiență în examinarea RM a prostatei; în cazul pacienților cu cancer de prostată

diagnosticat la momentul efectuării examinării RM, medicul radiolog a cunoscut rezultatul histopatologic al puncției prostatice.

La pacienții nebiopsiați și la cei cu biopsie prostatică negativă în antecedente, leziunile suspecte au fost notate și interpretate conform sistemului PI-RADS. În cazul pacienților diagnosticați cu cancer de prostată, în raportul RM au fost evaluate de către fiecare examinator EEP și IVS. Rapoartele radiologice au fost apoi comparate cu datele histopatologice obținute la biopsie prostatică sau la prostatectomia radicală.

Rezultate. Analiza globală a datelor obținute în detecția cancerului de prostată, a arătat că Se, Sp, VPP, VPN și rata calculată a acurateții pentru cei trei examinatori, au variat între 93.3-96.7%, 55.0-80%, 76.3-87.9%, 88.2-94.1% și respectiv 80-90%.

Nivelul global al concordanței între examinatori, pentru detecția cancerului de prostată prin RM-mp, a variat între 0.568 și 0.664. Concordanța interobservațională a fost bună în cazul examinărilor RM-mp efectuate cu antenă endorectală și modestă-moderată pentru investigațiile efectuate fără antenă endorectală.

Pentru stadializarea locală a neoplasmului prostatic, analiza globală, a arătat că Se, Sp, VPP, VPN și rata calculată a acurateții în diagnosticul EEP, au variat între 76.5-82.4%, 45.5-84.9%, 43.8-76.2%, 83.3-96.6% și 58-88%.

Nivelul global al concordanței între examinatori, pentru detecția EEP, a variat între 0.349 și 0.638. Concordanța interobservațională a fost moderată-foarte bună în cazul examinărilor RM-mp efectuate înainte de biopsia prostatică și moderată-foarte bună, în cazul examinărilor RM realizate fără antenă endorectală.

Global, Se, Sp, VPP, VPN și rata calculată a acurateții în diagnosticul IVS au variat între 57.1-85.7%, 86.1-97.7%, 40-85.7%, 92.5-97.7% și respectiv 82-96%.

Pentru detecția IVS, nivelul global al concordanței între examinatori a variat între 0.507 și 0.668. Concordanța a fost bună-foarte bună în cazul examinărilor RM-mp realizate prebiotic și în cazul examinărilor RM efectuate fără antenă endorectală.

Concluzii. Rezultatele studiului de față au arătat că RM-mp este o metodă utilă pentru detecția cancerului de prostată, având o Se foarte bună și o VPN ridicată. Sistemul PI-RADS 2 asigură o standardizare adecvată a RM-mp, permițând o concordanță interobservațională moderat-bună în detecția acestei patologii. Acuratețea RM în stadializarea locală a neoplasmului de prostată și concordanța interobservațională sunt mai bune în cazul pacienților examinați prebiotic și fără antenă endorectală.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Datorită progreselor tehnice înregistrate în ultimii ani, Rezonanța Magnetică-multiparametrică și-a câștigat un rol important în diagnosticul cancerului de prostată, actualmente fiind considerată o metodă determinantă în alegerea tratamentului adecvat, în supravegherea activă și în evaluarea post-terapeutică a pacienților.

La nivel național, aportul științific adus de lucrarea de față, constă în prezentarea performanțelor diagnostice locale ale unei tehnici imagistice în plină dezvoltare, în caracterizarea neoplasmului de prostată. Sunt prezentate date concrete despre rolul Rezonanței Magnetice-multiparametrice în detecția și stadializarea cancerului de prostată, evaluând pacienți consecutivi, în cadrul unor analize prospective. Studiile efectuate pot constitui un punct de plecare în consolidarea unor grupuri de lucru care să evalueze rolul Rezonanței Magnetice în cancerul de prostată, în cadrul unor analize multicentrice, pe populații mai mari.

În practica medicală curentă din România, rezultatele prezentate – concordante, în mare parte, cu datele raportate de alți autori în publicații internaționale – ar putea justifica introducerea Rezonanței Magnetice în protocoalele de diagnostic și follow-up a pacienților cu cancer de prostată, având astfel un impact pozitiv asupra calității vieții acestora.

La nivel internațional, aportul științific adus de lucrarea prezentă, constă în prezentarea variabilității interobservaționale în detecția și în stadializarea locală a neoplasmului de prostată. Rezultatele obținute în studiile efectuate au arătat în general o reproductibilitate moderat-bună a sistemului PI-RADS 2, între examinatori cu un nivel similar de experiență în Rezonanța Magnetică a prostatei. Creșterea experienței medicilor radiologi în utilizarea Rezonanței Magnetice-multiparametrice, perfecționarea sistemului PI-RADS și a protocoalelor de examinare RM, vor putea îmbunătăți pe viitor concordanța interobservațională și performanțele diagnostice ale acestei metode în caracterizarea cancerului de prostată.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Multiparametric-Magnetic Resonance Imaging in prostate cancer

PhD Student **Cristian Popița**

PhD Scientific Coordinator **Prof. dr. Ioan Coman**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. General considerations	17
1.1. Epidemiology	17
1.2. Risk factors	18
2. Staging and classification	19
3. Diagnostic methods	21
3.1. Prostate specific antigen test	21
3.2. Digital rectal examination	22
3.3. Imaging methods	22
3.3.1. Ultrasound (US)	22
3.3.2. Computed Tomography (CT)	24
3.3.3. Magnetic Resonance Imaging (MRI)	24
3.3.4. Positron Emission Tomography (PET)	28
3.3.4.1. PET-CT	29
3.3.4.2. PET-MR	30
3.4. Prostate biopsy	30
3.4.1. Transrectal biopsy	30
3.4.2. Transperineal biopsy	31
3.4.3. Systematic biopsy	31
3.4.4. Saturation biopsy	31
3.4.5. Magnetic Resonance guided biopsy	32
3.5. Pathological diagnosis	32
4. Treatment options	35
4.1. Treatment for localised prostate cancer	35
4.2. Treatment for advanced prostate cancer	37
4.3. Treatment for metastatic prostate cancer	38

PERSONAL CONTRIBUTION	39
1. Work hypothesis/objectives	41
2. General methodology	41
3. Study 1 – Multiparametric-Magnetic Resonance Imaging in prostate cancer detection	45
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis	46
3.3. Material and method	46
3.4. Results	49
3.5. Discussion	56
3.6. Conclusions	58
4. Study 2 – Local staging of prostate cancer with Magnetic Resonance Imaging	59
4.1. Introduction	59
4.2. Work hypothesis	60
4.3. Material and method	60
4.4. Results	63
4.5. Discussion	73
4.6. Conclusions	76
5. Study 3 – Interobserver agreement for prostate cancer detection and local staging using multiparametric-Magnetic Resonance Imaging	77
5.1. Introduction	77
5.2. Work hypothesis	78
5.3. Material and method	78
5.4. Results	81
5.5. Discussion	102
5.6. Conclusions	105
6. General conclusions	107
7. Originality and innovative contribution	109
REFERENCES	111

Key words: prostate cancer, Magnetic Resonance Imaging, tumour detection, staging, multiparametric-Magnetic Resonance Imaging, interobserver agreement.

Introduction

Increasing life expectancy worldwide and improving diagnostic methods are the main factors that have led in the recent years to a significant increase in the number of patients diagnosed with prostate cancer. Prostate neoplasm is currently the second most frequently diagnosed cancer in males and the fifth leading cause of cancer-related death.

Measurement of prostate specific antigen (PSA) serum level, digital rectal examination and transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy are now widely used as diagnostic methods in prostate cancer.

The initial assessing of this neoplasia includes detection, localization and staging, the accuracy of these data influencing the optimal clinical management and the establishment of appropriate therapy.

The PSA test has increased the prostate cancer detection rate, especially by diagnosing more cancers in the early stages - often indolent and small tumors. Therefore, due to the risk of overdiagnosis and unnecessary treatment, there has been a need for the definition of clinically significant prostate cancer, the detection of which should reduce mortality.

Although it is a widely used method and does not involve additional costs, digital rectal examination is limited to the evaluation of peripheral zone tumors and has the disadvantage of a great variability among examiners. Moreover, digital rectal examination and the PSA test do not allow an accurate diagnosis of prostate neoplasm extension, downstaging about half of the cases.

Transrectal ultrasound may highlight tumors in the peripheral zone, but examination of the transition zone is also limited. Currently, this technique is mainly used to guide prostate biopsy, its use in staging prostate cancer being controversial.

Recent technical advances in Magnetic Resonance Imaging (MRI) have improved the detection and characterization of prostate tumors by using a multiparametric approach that combines anatomical and functional data.

Initial studies have shown that multiparametric-Magnetic Resonance Imaging (mp-MRI) allows an accurate detection of clinically significant prostate cancers. The mp-MRI examination can also evaluate the integrity of the prostatic capsule, with evidence of extracapsular tumor extension and seminal vesicles invasion. The development of the PI-RADS system (Prostate Imaging Reporting and Data System) has allowed the results of mp-MRI prostate examinations to be reported in a structured format, conveying to the clinician the probability of clinically significant prostate cancer.

The aims of this PhD thesis were to evaluate the diagnostic performances of multiparametric-MRI in the detection and local staging of prostate cancer, emphasizing the interobserver variability in the diagnosis of this neoplasia.

Personal contribution

Study 1. Multiparametric-Magnetic Resonance Imaging in prostate cancer detection

Objective. The aim of this study was to evaluate the diagnostic performance of mp-MRI for the detection of prostate cancer.

Material and method. In a prospective observational study, consecutive men patients with clinically suspected prostate cancer, with no prior prostate biopsy or with prior negative biopsy who were examined by mp-MRI were enrolled. Exclusion criteria included a prior history of prostate cancer and the lack of subsequent prostate biopsy after mp-MRI.

MRI examinations were performed between October 2012 and October 2016 with a 1.5T unit; the same examination protocol was used for all patients enrolled in the study. The interpretation of mp-MRI examinations was made in agreement with the PI-RADS system. The reference standard was the result of systematic TRUS-guided biopsy. Image interpretation and scoring were done before prostate biopsy, and then all mp-MRI reports were compared with the histopathological data.

Results. 50 consecutive patients (aged between 51 and 83 years) with clinically suspected prostate cancer were included in this analysis: 39 biopsy-naïve men and 11 men with prior negative biopsies. PSA values varied between 1.15 and 250 ng/ml, most patients ranging in low and intermediate risk categories.

30 of the 50 patients included in the study were positive for prostate cancer after TRUS-guided biopsy. 76.7% of these patients had a clinically significant prostate cancer.

The overall analysis of the data, irrespective of the use of the endorectal coil (ERC), showed that Se, Sp, VPP and VPN were 93.3%, 75.0%, 84.8% and 88.2%. The area under the curve was 0.842 and the calculated accuracy rate was 85.0%.

In low-risk patients, the prevalence of the disease was 18.8%. Se of mp-MRI in the detection of prostate neoplasm was 66.7%, NPV 90.9%, and accuracy of the method was 75.0%. Among patients with intermediate risk, the area under the curve was 0.867 and the calculated accuracy rate was 87.5%; the prevalence of the disease in this category of patients was 62.5%. 17 of the 18 high-risk patients had a prostate cancer diagnosed by TRUS-guided biopsy, all these cases being correctly identified by mp-MRI; in one patient from this group, the MR report was false positive.

In patients examined with mp-MRI and ERC, Se and NPV were 100%, Sp and PPV being 71.4% and 77.8%, respectively. The area under the curve was 0.857 and the calculated rate of accuracy was 85.7%.

Analysis of data obtained in patients examined without ERC showed that Se, Sp, PPV and NPV were 87.5%, 83.3%, 93.3% and 71.5%, respectively. The area under the curve was 0.854 and the calculated accuracy rate was 86.3%.

Conclusions. The results of the study showed that mp-MRI has good diagnostic performance in prostate cancer detection, with very good Se and accuracy rates. The high NPV of mp-MRI could be used to exclude this neoplasia.

Study 2. Local staging of prostate cancer with Magnetic Resonance Imaging

Objective. The objective of this study was to assess the diagnostic performance of mp-MRI in the local staging of prostate cancer, using the histopathologic findings at prostatectomy as reference standard.

Material and method. This was a prospective, observational, single-center study performed in Cluj-Napoca, between October 2012 and October 2016. Consecutive men patients referred for prostate mp-MRI, either before or after a systematic 12 core TRUS-guided prostate biopsy, were invited to participate. Exclusion criteria included any treatment for prostate cancer before radical prostatectomy and lack of subsequent radical prostatectomy.

Mp-MRI examinations were performed on a 1.5T scanner using the same protocol for all patients. MR was assessed for the presence or absence of extraprostatic tumor extension (EPE) and seminal vesicle invasion (SVI). The reference standard for EPE and SVI was the histopathological report after radical prostatectomy.

Results. After excluding those who did not fulfill the inclusion criteria, 50 patients were enrolled and included in the study. 36 patients of them had a biopsy proved prostate cancer before performing the mp-MRI and in 14 patients the TRUS-guided biopsy was performed after mp-MRI.

Most of the patients included in this analysis were in the intermediate risk group. 66% of patients had an organ confined disease, according to histopathological reports from radical prostatectomy.

Se for EPE detection was 76.5%, Sp 66.7% and accuracy rate was 70%. In the subseries of patients in which mp-MRI was performed before prostate biopsy, the Se, Sp and accuracy rate for EPE detection were higher than in the group examined after biopsy.

In the group of patients examined without ERC, Se, Sp and accuracy rate (87.5%, 84.2% and 85.2%) were higher compared to group with ERC (Se - 66.7%, Sp - 42.9% and Acc - 52.2%).

Only one out of the 13 low risk patients presented extracapsular extension of the disease; this case was correctly diagnosed with mp-MRI. The prevalence of EPE in intermediate risk patients was 35%. 5 out of the 7 positive cases and 9 out of the 13 negative cases were identified with mp-MRI, the diagnostic accuracy of the method being 75%. 9 of the 17 high-risk patients had extraprostatic tumor extensions; 7 of

these cases were correctly diagnosed and also 2 out of 8 cases without EPE. The area under the curve was 0.514, and the calculated rate of accuracy was 52.9%.

For SVI diagnosis, Se was 57.1%, Sp 87.1% and accuracy rate 82%. In the group of patients examined before prostate biopsy, Sp and accuracy rate for SVI detection (91.7%, 85.7%) were higher than in the group in which mp-MRI was performed after biopsy (83.9%, 80.5%). The Sp in SVI detection and the accuracy rate were higher in patients examined without ERC.

None of the 13 low risk patients had prostate tumors with seminal vesicle invasion at the histopathological examination performed after radical prostatectomy. 12 of these 13 negative cases were correctly diagnosed, in one case the mp-MRI being false positive. In intermediate risk patients, SVI was identified in 2 cases in post-operative anatomopathological examination; one of these 2 positive cases was diagnosed with MRI. On the other hand, 15 out of 18 negative cases were correctly identified with mp-MRI, NPV of the method being 93.7%. In high-risk patients, mp-MRI detected 3 out of 5 positive cases and 10 out of 12 cases without IVS.

Conclusions. The results of this study showed that Magnetic Resonance Imaging has good diagnostic accuracy in the detection of extraprostatic tumor extension and seminal vesicles invasion. In the local staging of prostate cancer, better results are obtained if MR examinations are performed before biopsy.

Study 3. Interobserver agreement for prostate cancer detection and local staging using multiparametric-Magnetic Resonance Imaging

Objective. The purpose of this study was to evaluate the interobserver agreement in the diagnosis and local staging of prostate cancer with mp-MRI, using PI-RADS 2 system and having the histopathological examination as reference standard.

Material and method. This was a prospective observational single-center study. Consecutive men patients with clinically suspected or diagnosed prostate cancer, examined by mp-MRI were enrolled. Exclusion criteria included any treatment for prostate cancer in the past and lack of subsequent prostate biopsy or radical prostatectomy.

All investigations have been interpreted by three radiologists each one with three years of experience in prostate MRI. In the subset of patients with mp-MRI performed after TRUS-guided biopsy, the radiologists were aware of the histopathological results.

In biopsy-naïve men and in those with prior negative biopsies, suspicious lesions were noted and interpreted according to the PI-RADS system. In the case of patients with biopsy-proved prostate cancer, each reader evaluated EPE and SVI. Radiological reports were then compared to histopathological data obtained from prostate biopsy or radical prostatectomy.

Results. The overall analysis of the data in the detection of prostate cancer, showed that Se, Sp, PPV, NPV and Acc for all three readers ranged from 93.3-96.7%, 55.0-80%, 76.3-87.9%, 88.2-94.1% and 80-90%, respectively. The overall level of agreement between readers varied between 0.568 and 0.664. Interobserver agreement was good when mp-MRI examinations were performed with endorectal coil and modest-moderate for investigations performed without ERC.

For local staging of prostate cancer, the overall analysis of the data showed that Se, Sp, PPV, NPV, and accuracy in diagnosis of EPE, ranged between 76.5-82.4%, 45.5-84.9%, 43.8-76.2%, 83.3-96.6 % and 58-88%.

The overall level of agreement for EPE detection ranged from 0.349 to 0.638. The interobserver agreement was moderate-very good in the case of mp-MRI examinations performed before prostate biopsy and moderate-very good when examinations were performed without ERC.

Overall, Se, Sp, PPV, NPV, and accuracy in the diagnosis of SVI ranged between 57.1-85.7% 86.1-97.7%, 40-85.7%, 92.5-97.7% and 82-96% respectively.

For SVI diagnosis, the overall level of agreement varied between 0.507 and 0.668. The agreement was good-very good in pre-biopsy examinations and in the case of mp-MRI performed without ERC.

Conclusions. The results of this study showed that mp-MRI is a useful method for detection of prostate cancer, with a very good Se and a high NPV. PI-RADS 2 system provides an adequate standardization of multiparametric-MRI, allowing a moderate-good level of interobserver agreement in the detection of the disease. The accuracy of mp-MRI in local staging of prostate cancer and the interobserver agreement are better for patients examined before biopsy and without ERC.

Originality and innovative contribution

Due to technical advances in recent years, multiparametric-Magnetic Resonance Imaging has gained an important role in the diagnosis of prostate cancer, and is now considered a determinant method in choosing the right treatment, active surveillance and in post-therapeutic assessment of patients.

At national level, the scientific contribution of this paper is to present the local diagnostic performances of a developing imaging technique in the characterization of prostate neoplasm. Concrete data on the role of multiparametric-MRI in the detection and staging of prostate cancer are presented, evaluating consecutive patients in prospective analyzes. Studies conducted may be a starting point for strengthening working groups to assess the role of Magnetic Resonance Imaging in prostate cancer, in multicentre analysis on larger populations.

In current medical practice in Romania, the results presented in this thesis - overall consistent with the data reported by other authors in international publications - could justify the introduction of Magnetic Resonance in the protocols for the

diagnosis and follow-up of prostate cancer patients, thus having a positive impact on their quality of life.

At international level, the scientific contribution of this work is to present the interobserver variability in the detection and local staging of prostate neoplasm. The results obtained in these studies generally showed a moderate-good reproducibility of the PI-RADS 2 system, between examiners with a similar level of experience in prostate MRI. Increasing the experience of radiologists in the use of multiparametric-MRI, as well as improving the PI-RADS system and the examination protocols will further lead to a better interobserver concordance and diagnostic MRI performance in the characterization of prostate cancer.