

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR
BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul De Urologie
Departamentul De Gastroenterologie Și Hepatologie**



TEZĂ DE DOCTORAT

**ELASTOGRAFIA ÎN DEPISTAREA CANCERULUI
PROSTATIC. PUNCȚIA BIOPSIcĂ PROSTATICĂ
GHIDATĂ ELASTOGRAFIC. INTEGRAREA DATELOR
ELASTOGRAFICE ÎNTR-UN SISTEM DE
INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ**

REZUMAT

Conducător Științific:
Prof. Univ. Dr. Ioan Sporea

Doctorand:
Cosmin Ciprian Secășan

Timișoara

2024

CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
1. NOȚIUNI GENERALE DESPRE CANCERUL DE PROSTATĂ.....	4
1.1 Incidența și epidemiologia.....	4
1.2 Factorii de risc.....	4
1.3 Anatomie patologică	4
1.4 Histologia cancerului de prostată.....	4
1.5 Prognosticul cancerului de prostată.....	4
2. DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ.....	4
2.1 Depistarea cancerului de prostată.....	4
2.2 Diagnosticul histologic al cancerului de prostată	5
2.3 Examinările complementare.....	5
3. TRATAMENTUL CANCERULUI DE PROSTATĂ.....	5
3.1 Tratamentul loco-regional și hormonal.....	5
3.2 Tratamentul sistemic: Chimioterapie.....	5
4. PUNCȚIA BIOPSICĂ PROSTATICĂ GHIDATĂ ULTRASONOGRAFIC.....	5
4.1 Metoda.....	5
4.2 Interpretarea rezultatelor biopsiei.....	6
5. ELASTOGRAFIA PROSTATEI.....	6
5.1 Elastografia cvasi-statică (Strain Elastography) SE.....	6
5.2 Elastografia cu unde de forfecare (SWE).....	6
6. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN ULTRASONOGRAFIE ȘI ELASTOGRAFIE.....	7
7. OBIECTIVELE CERCETĂRII.....	7
8. ELASTOGRAFIA PROSTATEI NORMALE ȘI PATOLOGICE.....	7
8.1 Motivație.....	7
8.2 Pacienți, material si metode.....	7
8.3 Rezultate.....	9
8.4 Discuții.....	9
9. ELASTOGRAFIA ÎN DETECȚIA SI DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ.....	9
9.1 Motivație.....	9
9.2 Pacienți, material si metode.....	9
9.3 Rezultate.....	9
10. IMPLEMENTAREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ÎN DETECȚIA CANCERULUI DE PROSTATĂ UTILIZÂND MĂSURĂTORILE DE ELASTOGRAFIE 2D-SWE.....	10
10.1 Motivație.....	10
10.2 Pacienti, material și metode.....	10
10.3 Rezultate.....	11
11. UTILIZAREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ÎN MANAGEMENTUL GRUPURILOR DE RISC ALE CANCERULUI DE PROSTATĂ.....	11
11.1 Motivație.....	11
11.2 Pacienți, material și metode.....	11
11.3 Rezultate.....	12
12. METODĂ BAZATĂ PE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ DE EFICIENTIZARE A MANAGEMENTULUI GRUPURILOR DE RISC ÎN CANCER PRIN CUPLAREA UNUI MECANISM DE ATENȚIE LA CARACTERISTICI LA O REȚEA NEURONALĂ ARTIFICIALĂ PROFUNDĂ.....	12
12.1 Motivație.....	13
12.2 Material și metode.....	13
12.3 Rezultate.....	14
13. CONCLUZII	14
Bibliografie selectivă.....	15

INTRODUCERE

Cancerul de prostată (CaP) reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial. CaP este cea mai frecvent diagnosticată tumoră malignă la bărbații adulți, iar rata sa de incidență este în continuă creștere [1]. CaP este a doua cauză de deces prin cancer la bărbați, după cancerul pulmonar. În ultimii 20 de ani, aplicarea metodelor de screening prin determinarea antigenului specific prostatic (prostate specific antigen – PSA), tușeul rectal (digital rectal examination – DRE) și ecografia transrectală (transrectal ultrasound – TRUS) au schimbat simțitor modul de depistare, diagnosticare și abordare terapeutică al cancerului de prostată.

TRUS este o procedură sigură care poate oferi dovezi eficiente pentru detectarea CaP. TRUS este însă o metodă non-cantitativă care este asociată cu măsurători subiective și depinde în mare măsură de capacitatea medicului care efectuează examinarea [2]. Deși ultrasonografia transrectală tradițională în tonuri de gri este utilizată în mod obișnuit în diagnosticarea CaP și pentru a ghida biopsia, nu este suficient de sensibilă sau specifică pentru procedurile de biopsie. Protocoalele de biopsie ar trebui optimizate pentru a detecta cu precizie CaP, reducând în același timp numărul de probe de biopsie de prostată și morbiditatea pacientului asociată biopsiei [3]. O tehnică nouă de ultrasonografie propusă și folosită actual pentru ghidarea biopsiilor prostatice este elastografia. CaP este mai rigid decât țesutul normal din cauza celularității sale crescute, aspect care se poate decela de multe ori și la tușeul rectal [4]. Elastosonografia transrectală a fost deja testată ca fiind fezabilă în ghidarea biopsiilor și utilă pentru îmbunătățirea detectării leziunilor de prostată [5]. Elastografia prin unde de forfecare (Shear Wave Elastography - SWE) reprezintă o tehnică nouă de imagistică ce oferă posibilitatea unei aprecieri cantitative a rigidității țesutului prostatic, cu exprimare în unități de măsură (kiloPascali) [6], indicând prezența nodulilor de CaP și localizarea lor precisă în glanda prostatică, prin diferențiere de țesutul sănătos sau de leziuni cu caracter benign. Astfel, SWE aduce un avantaj considerabil în ghidarea biopsiilor prostatice și poate reduce numărul de biopsii necesare pentru detectarea și diagnosticarea CaP.

În ultimii ani, tehnicile tot mai avansate și mai performante de imagistică medicală au oferit date și măsurători de mare acuratețe integrabile și cuantificabile în matrice, rețele și algoritmi folosite în sistemele de Inteligență Artificială. Medicina a început să utilizeze Inteligența Artificială (IA) / Artificial Intelligence (AI) tot mai mult, aceasta venind în ajutorul practicienilor în stabilirea de diagnostice și luarea de decizii terapeutice, prin analiza unui număr mare de parametri într-un timp foarte scurt și propunând soluții de management și conduită terapeutică.

Astfel, în această lucrare, am propus ca teme de cercetare în primul rând evaluarea acurateții depistării CaP prin biopsie prostatică transrectală ghidată concomitent ultrasonografic standard în tonuri de gri dar și elastografic pe un lot de peste 200 de pacienți diagnosticați cu CaP iar în al doilea rând corelarea și integrarea datelor obținute în urma măsurărilor elastografice prin raportare ulterioară la examenul histopatologic ca standard de referință într-un sistem dinamic auto-adaptativ de AI, utilizând algoritmi de clasificare de tip Machine Learning (ML) și Deep Learning (DL). Am evaluat în consecință fiabilitatea și reproductibilitatea sistemului de AI în depistarea CaP în vederea utilizării ulterioare în practică clinică, având în vedere datele foarte limitate publicate în literatura de specialitate până în momentul actual.

1. NOȚIUNI GENERALE DESPRE CANCERUL DE PROSTATĂ

1.1 Incidența și epidemiologia

Cancerul de prostată (CaP) reprezintă una din cele mai frecvente neoplazii în țările dezvoltate, riscul crescând progresiv cu vârsta. În Uniunea Europeană, peste două milioane de persoane trăiesc cu cancer de prostată, cel mai frecvent diagnosticat cancer în rândul bărbaților [7]. Incidența cancerului clinic manifest este extrem de variabilă pe plan mondial. S-a observat că aria geografică și rasa au o influență importantă asupra incidenței, majoritatea cazurilor noi fiind înregistrate în America de Nord și în țările scandinave, în timp ce afecțiunea este mai rară în Extremul Orient. Pe plan mondial, cancerul de prostată s-a clasat ca al doilea cel mai frecvent diagnosticat cancer la bărbați, cu aproximativ 1,4 milioane de diagnostice în întreaga lume în 2020, cu creșterea ulterioară a incidenței spre primul loc [8]. Riscul actual, pentru un bărbat dintr-o societate occidentală, de a dezvolta în cursul vieții cancer de prostată microscopic este de circa 30%, riscul de a dezvolta boală clinică este de circa 10% iar riscul de a deceda din cauza acestei afecțiuni este de circa 3% [9].

1.2 Factorii de risc

Factori genetici și factori de mediu determină apariția cancerului de prostată fără a se cunoaște, însă, cauza precisă. *Vârsta înaintată* are în mod cert o influență asupra factorilor de risc și a modificărilor genetice care conduc la apariția cancerului de prostată. *Istoricul familial* poate dubla riscul de apariție a cancerului de prostată la rudele de sex masculin de gradul I.

Hormonii androgeni joacă un rol important în inițierea și progresia cancerului de prostată. *Hormonii estrogeni* acționează asupra țesutului prostatic normal și tumoral prin intermediul receptorilor estrogenici. *Rasa*: există numeroase studii care arată incidența mai crescută a cancerului de prostată la rasa neagră comparativ cu caucazienii și chiar cu asiaticii.

Alimentația. Studii epidemiologice și biologice au arătat că aportul caloric crescut și consumul excesiv de grăsimi sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a cancerului de prostată.

Stilul de viață. Excesul ponderal și activitatea fizică redusă, activitatea sexuală intensă și precoce, partenerii sexuali multipli, antecedentele de boli cu transmitere sexuală, vasectomia, fumatul sunt factori posibil asociați cu un risc crescut de cancer al prostatei.

Factori genetici. Nivelurile plasmatice crescute de IGF-1 și polimorfismele citocromilor CYP17α și P450 3A4 implicați în biosinteza și în degradarea testosteronului, par a fi asociate cu un risc crescut [10].

1.3 Anatomie patologică

Anatomia zonală a prostatei, cuprinzând zonele anterioară, centrală, tranzițională și periferică, este importantă pentru a înțelege originea atât a hiperplaziei benigne cât și a cancerului de prostată. Majoritatea cancerelor se dezvoltă în zona periferică. Pe piesele de prostatectomie radicală, tumorile maligne au contur neregulat, consistență variabilă și culoare gri-albicioasă sau gălbuie. Focarul inițial se extinde centrifug și invadează progresiv parenchimul prostatic extinzându-se spre capsula prostatică.

1.4 Histologia cancerului de prostată

Cancerul de prostată este de regulă un adenocarcinom cu origine în stratul epitelial al aciniilor secretori, cu caracter histogenetic multicentric și aspect histologic mixt. Adenocarcinoamele reprezintă marea majoritate a neoplasmelor prostatice. După gradul de diferențiere se clasifică în: *G1 - foarte bine diferențiat, G2 - bine diferențiat, G3 - moderat diferențiat, G4 - slab diferențiat și G5 - anaplastic (foarte slab diferențiat)*

1.5 Prognosticul cancerului de prostată

Factorii prognostici în momentul diagnosticării CaP sunt reprezentați de vârstă, stadiul bolii, gradul de diferențiere tumorală (scorul Gleason), valoarea PSA și într-o măsură mai mică de nivelul fosfatazei acide serice și ploidia ADN.

2. DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

2.1 Depistarea cancerului de prostată

Diagnosticul precoce al CaP sau screening-ul CaP la bărbatul asimptomatic se realizează prin: *evaluarea periodică a PSA, examinarea rectală digitală a prostatei (DRE) și examinarea ecografică transrectală (TRUS)*. Evaluarea de rutină a pacientului suspectat pentru CaP va include: *hemoleucograma, fosfataza alcalină, creatinina și dozarea PSA*.

2.2 Diagnosticul histologic al cancerului de prostată constă în:

Examen citologic urinar în flux liber, din urina proaspăt emisă, ce permite uneori descoperirea celulelor de adenocarcinom clasa IV, deci maligne.

Aspirația citologică transrectală cu ac simplu. Materialul de studiu este format din celule și nu din fragmente de țesut.

Punctia biopsică prostatică presupune prelevarea de fragmente cilindrice de țesut prostatic cu un ac Tru-Cut, fie transrectal, dirijat prin tușeu rectal sau ecografic, fie transperineal, dirijat ecografic cu transductor endorectal.

Biopsia prin TUR-P asigură simultan atât reluarea micțiunilor normale cât și prelevarea de fragmente pentru diagnostic histologic.

2.3 Examinările complementare sunt reprezentate de: *Rezonanța Magnetică Nucleară multiparametrică (RMNmp)*, *Radiografia simplă*; *Urografia i.v.*, *Ecografia abdominală*, *Uretero-pielografia retrogradă*, *Radiografia pulmonară*, determinarea fosfatazelor acidă și alcalină, *Limfografia și limfo-scintigrafia* precum și *Scintigrafia osoasă*.

3. TRATAMENTUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

3.1 Tratamentul loco-regional și hormonal

Urmărirea fără tratament ("watchful waiting"). Este rezervată pacienților cu scor Gleason ≤ 4 , cu speranță de viață redusă și/sau cu comorbidități importante la care intenția este de paliativ. Constă în evaluare la fiecare 6 luni, cu examen clinic, DRE și PSA seric.

Supravegherea activă. Este adresată pacienților cu CaP localizat, de grad scăzut sau intermediar, cu speranța de viață > 10 ani, cu reevaluare clinică, DRE, PSA și rebiopsiere periodică până la primul semn de progresie subclinică, când vor fi integrați în tratament curativ.

Chirurgia. Prostato-veziculectomia radicală retropubică, asociată cu limfadenectomia pelvină, reprezintă tratamentul chirurgical de elecție în CaP.

Radioterapia. *Radioterapia externă (RTEx)* este utilizată pentru tratamentul formelor localizate de CaP. RTEx oferă rezultate comparabile cu prostatectomia radicală în termenii supraviețuirii la 5-10 ani. *Brahiterapia interstițială* cu paladiu (^{103}Pd) sau iod radioactiv (^{125}I) este utilizată la pacienții cu tumori T1-2, PSA < 10 ng/ml, scor Gleason < 6 , ca boost după RTEx, sau ca terapie unică. *Radioterapia cu scop paliativ*, cu doze totale de 20-30 Gy, se axează în special pe segmentele osoase cu metastaze dureroase, fracturi patologice sau semne de compresie.

Hormonoterapia. Deoarece CaP este o tumoră dependentă de androgeni chiar și în stadiile inițiale, hormonoterapia precoce reprezintă tratamentul de elecție în toate stadiile de boală.

Privarea de androgeni. *Castrarea chirurgicală* constând în orhiectomie subcapsulară bilaterală reprezintă „standardul de aur” pentru reducerea nivelului de testosteron circulant.

Castrarea chimică constă în administrarea de analogi de hormoni gonadotropinici hipofizari sau analogi LH-RH, ce reglează eliberarea hormonului luteinizant (LH) hipofizar și scade consecutiv producția de testosteron la nivelul testiculelor.

Blocarea receptorului de testosteron. Antiandrogenii steroidieni și nesteroidieni blochează intrarea dihidrotestosteronului (DHT), metabolitul activ al testosteronului, în nucleul celular prostatic. *Blocajul androgenic total*. La pacienții tratați prin castrare chirurgicală sau cu analogi de LHRH, asocierea unui antiandrogen poate determina rezultate pozitive la 30-40% din cazuri.

Estrogenii. Principalul efect al administrării de estrogeni în CaP local avansat și metastatic constă în blocarea secreției hipofizare de LH cu reducerea consecutivă a producției de testosteron din celulele Leydig testiculare.

3.2 Tratamentul sistemic: Chimioterapia. Cancerul de prostată a fost inițial recunoscut ca neresponsiv la chimioterapie, paliativă bolii simptomatice rămânând scopul ei principal [11].

4. PUNCȚIA BIOPSIKĂ PROSTATICĂ GHIDATĂ ULTRASONOGRAFIC

4.1 Metoda

Indicațiile actuale pentru necesitatea efectuării biopsiei de prostată sunt date de PSA Total crescut, PSA Liber $< 20\%$, viteza PSA > 0.75 ng/ml pe an, DRE anormal, biopsii anterioare negative dar după care continuă să existe o suspiciune clinică, biochimică sau histopatologică ridicată pentru cancerul de

prostată.

Anestezia constă în administrarea unui anestezic local, fiind în prezent o practică standardizată [12]. 10 ml de lidocaină 1% se injectează cu ajutorul unui ac lung de 22 Gauge [13]. Anestezicul poate fi administrat în jurul pachetului neurovascular dintre baza glandei și veziculele seminale.

Profilaxia antibiotică este necesară datorită riscului de infecție cu microorganisme precum *Escherichia coli*, anaerobi și bacterii Gram-pozitive [14]. Ratele de infecție post-biopsie fără profilaxie cu antibiotice sunt cotate la 1 - 6%, fapt ce crește potențialul de infecții moderate spre severe sau chiar septicemie care necesită spitalizare în 0 - 4% [15].

Rata generală de complicații a biopsiei de prostată ghidată prin TRUS rămâne scăzută. Principalele complicații posibile sunt: hematuria, hematospermia, retenția acută de urină, disurie persistentă, febră sau frisoane.

Tehnica biopsiei constă în prelevarea transrectală de fragmente de țesut prostatic sub vizualizare și ghidare ecografică, folosind ace de biopsie Tru-Cut de 18 Gauge, regiunile prostatice vizate fiind în principal cele periferice. Numărul de biopsii a crescut de la 6 fragmente prelevate în biopsia originală sextantă propusă și dezvoltată de Hodge [16] la 10 - 12 fragmente reprezentând standardul internațional actual acceptat, recoltate în mod sistematic în funcție de numărul stabilit prin protocol [17]. Protocoalele actuale de biopsie sistematică nu prevăd prelevarea de probe din partea internă a prostatei datorită ratei mai scăzute de apariție și dezvoltare și deci implicit de detecție a cancerului în această regiune precum și a potențialului metastatic mai scăzut al acestuia.

4.2 Interpretarea rezultatelor biopsiei

În cazul diagnosticării histopatologice a cancerului de prostată, este utilizat sistemul de clasificare Gleason, care stabilește agresivitatea și este esențial pentru managementul și stratificarea riscului. Se utilizează o scală în cinci puncte pentru a clasifica arhitectura celulară dintr-un fragment de biopsie, de la foarte bine diferențiată la nediferențiată. Scorul Gleason este obținut prin însumarea celor mai frecvente două grade de diferențiere anatomopatologică, primar și secundar, determinate în fragmentele prelevate, sau prin înmulțirea cu 2 a singurului grad identificat, dacă este cazul. Scorul combinat variază între 2 și 10.

5. ELASTOGRAFIA PROSTATEI

5.1 Elastografia cvasi-statică (Strain Elastography) SE

Elastografia cvasi-statică se bazează pe analiza deformării țesutului într-o anumită regiune, generată prin inducerea unei tensiuni mecanice dată de comprimarea și decompimarea succesive ale acestuia cu transductorul de către operator. Se presupune că deformarea este uniformă în spațiu și în intensitate [18]. Deplasarea ulterioară a țesuturilor este urmărită între perechi de cadre de ecou ARFI - Acoustic Radiation Force Impulse, iar deformarea este calculată din gradientul axial al deplasărilor. Sub o cantitate egală de stres aplicat, o regiune rigidă suferă mai puțină deformare decât țesutul mai moale din jur. Utilizând o hartă colorată pentru a codifica diferențele mărimi ale tensiunii, prin compararea imaginilor înainte și după compresie, se obține o imagine bidimensională a tensiunii numită "elastogramă", care poate fi suprapusă translucid peste imaginea ecografică convențională în modul B, afișată simultan, ajutând la evaluarea relației spațiale dintre imaginea ecografică și datele elastografice. Nu se pot obține măsurători cantitative ale elasticității, deoarece gradul local de tensiune este necunoscut. Prin urmare, elastografia prin deformare este o tehnică calitativă în care sunt afișate diferențele relative de rigiditate în țesutul studiat.

5.2 Elastografia cu unde de forfecare (Shear Wave Elastography SWE)

Spre deosebire de elastografia cvasi-statică, **Shear Wave Elastography (SWE)**, în cazul evaluării prostatei, nu necesită compresie pe peretele rectal pentru a produce elastograme. SWE se bazează pe măsurarea vitezei undelor de forfecare propagate prin țesuturi [19]. Această tehnică oferă o hartă cantitativă a proprietăților elastice ale țesuturilor moi în timp real, afișată fie în kiloPascali, fie în metri pe secundă. Transductorul generează automat o forță de radiație acustică folosind o viteză „supersonică” specială care deplasează mai multe puncte de focalizare urmând principiul conului Mach. Țesutul este apoi excitat mecanic de impulsul conului Mach pentru a genera deplasări tisulare mici, localizate, de 1-10 mm. Aceste deplasări sunt urmărite folosind un sistem de calcul al vitezei de propagare a undei de forfecare, modulul Young, determinând rigiditatea cantitativă a țesutului, exprimată în unitatea de măsură kPa. Modulul Young este definit prin ecuația $E = \sigma/\epsilon$, unde σ este tensiunea aplicată și ϵ reprezintă deformarea produsă.

6. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN ULTRASONOGRAFIE ȘI ELASTOGRAFIE

Inteligența artificială (IA) este definită și caracterizată de capacitatea tehnologiei digitale de a simula inteligența umană, cel puțin în domenii parțiale, cum ar fi luarea deciziilor [20]. Include ca subdomeniu principal învățarea automată (Machine Learning) iar aceasta include la rândul ei ca subdomeniu învățarea profundă (Deep Learning).

În domeniul medical, interpretarea imaginilor medicale este în mod inerent o etapă de prelucrare a datelor în care IA poate fi implementată. Există numeroase oportunități de implementare a IA pentru optimizarea procesului de depistare a CaP, cum ar fi îmbunătățirea ratei de detectare prin ecografie și RMN, reducerea variabilității inter-observatori în rândul radiologilor și asistarea patologiilor în identificarea și clasificarea cancerului pe imaginile histopatologice. Pe măsură ce elastografia a fost utilizată treptat ca o completare a ultrasonografiei convenționale, oferind informații despre elasticitatea țesuturilor, există o tendință în creștere în aplicațiile de analiza a imaginilor elastografice bazate pe AI. Prin eliminarea variabilității dintre examinatori, modelele dezvoltate au permis creșterea preciziei interpretării imaginilor și implicit a diagnosticului bazat pe elastografie.

7. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Partea experimentală a acestei teze a fost structurată în cinci capitole distincte, incluzând cinci studii diferite, în care am propus ca obiective principale:

- 1) Elastografia prostatei normale și a adenomului de prostată
- 2) Elastografia prostatei cu suspiciune de adenocarcinom prostatic
- 3) Puncția biopsică prostatică ghidată elastografic
- 4) Achiziția de imagini și măsurători elastografice comparative între aspecte variate de țesut prostatic: normal, adenomatos și malign
- 5) Achiziția de imagini ultrasonografice standard și elastografice în cazuri cu suspiciune de adenocarcinom prostatic, cărora li s-a practicat apoi puncție biopsică ghidată TRUS ținută pe zonele care au prezentat aspectele cele mai sugestive imagistic pentru o transformare malignă
- 6) Integrarea datelor obținute în urma măsurătorilor elastografice cantitative, folosind tehnica 2D-SWE, într-un sistem de inteligență artificială în vederea creării unei metode de depistare a cancerului de prostată cu acuratețe ridicată

Primele două studii au fost axate pe evaluarea aportului elastografiei în depistarea și diagnosticul cancerului de prostată iar restul de trei pe implementarea unui sistem de Inteligență Artificială bazat pe tehnologiile de Machine Learning și Deep Learning precum și pe crearea unei rețele neuronale care să analizeze datele oferite de elastografia SWE utilizată în determinarea patologiei glandei prostatice.

8. ELASTOGRAFIA PROSTATEI NORMALE SI PATOLOGICE

8.1 Motivație

Acest prim studiu a propus abordarea unui subiect de mare actualitate științifică, și anume optimizarea diagnosticului cancerului de prostată cu ajutorul acestei noi metode ultrasonografice, sonoelastografia prostatică. În prezent, principala metodă de diagnostic pozitiv, cert, în cancerul de prostată, este puncția biopsică prostatică ghidată ultrasonografic transrectal. Elastografia aduce un avantaj considerabil în ghidarea imagistică a puncției biopsice prostatice, evidențiind clar regiunile de țesut neoplazic și oferind posibilitatea diminuării numărului de fragmente de recoltat necesare biopsiei, sporind astfel eficacitatea procedurii dar și reducând timpii operatori și rata posibilelor complicații intraoperatorii și postoperatorii.

8.2 Pacienți, material și metode

Au fost examinați elastografic inițial 100 de pacienți, în perioada octombrie 2016 – martie 2018, împărțiți în 2 loturi: primul lot a inclus 63 de pacienți cu valori ale PSA normale, între 0 și 4 ng/ml iar cel de-al doilea lot a inclus 37 de pacienți cu valori crescute ale PSA seric, peste 4 ng/ml. Pacienții din lotul al doilea au avut vârsta medie de 65 de ani (interval 44 - 86 ani), cu valoarea medie a PSA seric de 11,13 ng/ml (interval 4,5 - 28,3 ng/ml). Lotul 1 a inclus pacienți cu PSA normal, cu vârsta cuprinsă între 35 - 85 ani, cu sau fără simptomatologie de tract urinar inferior. Lotul 2 a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 44 și 86 de ani cu PSA > 4ng/ml cu sau fără tușeu rectal pozitiv, în cazul tușeului pozitiv, cu unul sau mai mulți noduli tumorali decelabili palpator. Criteriile de excludere au avut ca și considerente afecțiuni sau stări

fiziologice cu posibila prezență a inflamației pelvin-perineale: prostatita acută sau cronică, epididimita acută, orhiepididimita, uretrita acută, cistita acută, subacută precum și prezența unor infecții de tract urinar recente sau cronice recurente. Tehnicile elastografice utilizate au fost: *Shear Wave Elastography SWE* (dinamică, operator independentă; aparatul emite unde acustice care deformează țesuturile, măsurând viteza lor de propagare și apreciind deformarea tisulară. Măsurătorile sunt cantitative) și *Strain Elastography SE* (quasi-statică, operator dependentă; examinatorul aplică o presiune repetitivă asupra zonei de interes. Măsurătorile sunt calitative). Aparatura utilizată pentru efectuarea elastografiilor a inclus două ecografe cu module elastografice diferite, unul cu SWE și unul cu SE, respectiv AIXPLORER model RAP2102LM-SSI de la SuperSonic Imagine, cu sonda endocavitară SuperEndocavity SE12-3 și LOGIQ E9 model 5205000 de la General Electric, cu sonda endocavitară IC5-9 cu frecvențe între 3 și 10 MHz.

Redăm în continuare câteva din imaginile de achiziții elastografice relevante obținute:

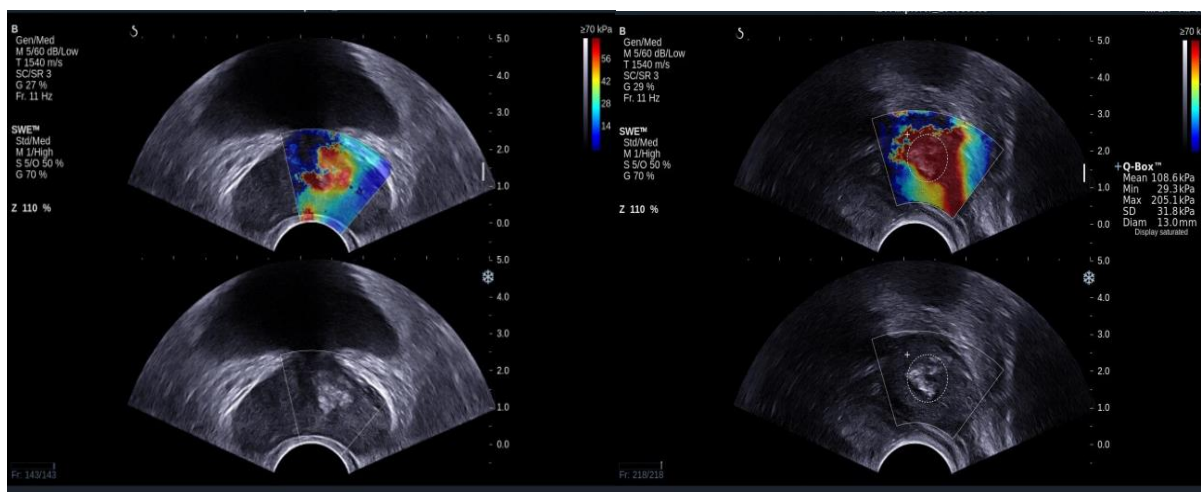


Fig.1 Zonă de calcificare în porțiunea mediană a lobului drept prostatic, cu densitate și rigiditate crescută, evidențiată elastografic prin colorare cu nuanțe de la portocaliu la roșu intens (stânga); Pacient suspiciat cu adenocarcinom prostatic. Colorație intensă în roșu indicând o zonă cu densitate elastografică crescută, foarte probabil malignă (dreapta)

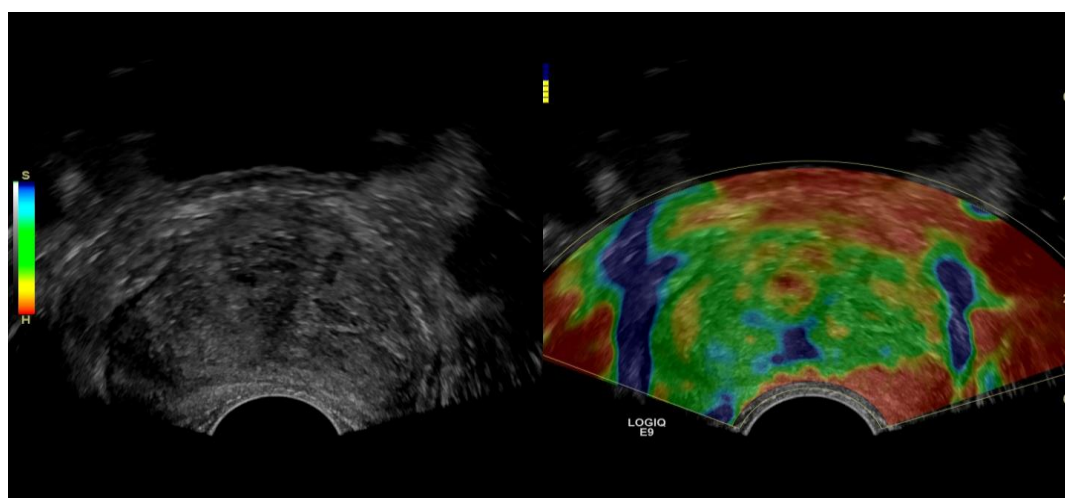


Fig.3 Adenom de prostata evidentiata prin tehnica SE. Se observă prostata relativ omogenă din punct de vedere al consistenței tisulare, fără arii de densitate crescută care în acest caz ar produce semnal în nuanțe de albastru, corespunzător codificării specifice tehnicii strain elastography

8.3 Rezultate

Am obținut un lot de 526 de imagini elastografice caracteristice țesutului prostatic normal, adenomatos și neoplazic, dintre care 410 prin tehnica SWE și 116 prin tehnica SE, într-o proporție semnificativă privind relevanța examenelor elastografice adresate prostatei.

8.4 Discuții

Prostata normală oferă o aparență omogenă cu valori elastografice de regula sub 30 kPa prin tehnica SWE. În adenomul de prostată zonele centrală și tranzitională devin heterogene și dense, mai dure, cu valori crescute ale elastogramei. Cancerul de prostată oferă în special în zona periferică valori elastografice mult crescute, preponderent cu mult peste 35 kPa, obținându-se valori chiar de peste 200 kPa în cazurile cu noduli duri tipici maligni.

9. ELASTOGRAFIA ÎN DETECȚIA ȘI DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

9.1 Motivație

Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua rata de rezultate fals-negative a biopsiei prostatice în 12 fragmente ghidată elastografic. De asemenea am luat în considerație caracteristicile de suspiciune pentru CaP ale pacienților ce pot afecta rata de detecție.

9.2 Pacienți, Material și Metode

Am inclus în studiu doar pacienți diagnosticați cu cancer de prostată prin puncție biopsică sistematizată în 12 fragmente ghidată ecografic transrectal, selectați inițial după nivelul PSA seric crescut și după semne clinice de malignitate prezente la tușeul rectal pozitive, noduli prostatici palpabili sau regiuni de țesut indurat, cu consistență crescută la palpare, la care anterior efectuării puncției biopsice sistematizate am evaluat elastografic prin tehnica 2D-SWE întreaga glandă prostatică. Un total de 30 de pacienți selectați au fost incluși prospectiv în studiu, cu vârsta medie de 60,81 de ani, interval de vârstă cuprins între 47 și 75 de ani, cu PSA seric între 4,5 și 52 ng/ml cu sau fără suspiciune de cancer de prostată la tușeul rectal. Nu am inclus în studiu pacienți cu biopsie prostatică în antecedente sau tratament chirurgical endoscopic sau clasic adresat patologiei prostatice. De asemenea nu au fost considerați eligibili pacienții care au avut antecedente patologice recente de prostatită, adenomită, infecții urinare de tract inferior în ultima lună. Am efectuat măsurători elastografice aferente regiunilor prostatice vizate pentru puncția sistematizată și am luat în considerare prezența unor eventuale regiuni nodulare suspecte situate în afara acestora. Perioada studiului a fost cuprinsă în intervalul februarie 2017 - mai 2018. Biopsiile s-au efectuat în Clinica Urologică din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Timișoara, în colaborare cu Clinica de Gastroenterologie. Toți pacienții incluși în studiu au urmat ulterior tratament chirurgical respectiv prostatectomie radicală retropubică. Au fost luate în considerare vârsta pacienților, volumul prostatic măsurat ecografic preoperator, valoarea PSA seric, densitatea PSA, scorul Gleason obținut preoperator la efectuarea biopsiilor și postoperator, după efectuarea prostatectomiei. Puncția biopsică prostatică a fost efectuată în anestezie locală, cu 10 ml xilină 1% sau lidocaină, anesteziul local fiind injectat la baza veziculelor seminale, postero-lateral bilateral în raport cu glanda prostatică. Aparatul utilizat pentru efectuarea puncțiilor și pentru corelarea elastografică a zonelor suspecte de cancer de prostată a fost AIXPLORER de la SuperSonic Imagine cu probă transrectală SE12-3 MHz, pe care a fost aplicat un sistem de ghidaj „endfire” endocavitar al puncțiilor, produs de CIVCO Medical Solutions, reutilizabil prin sterilizare. Pistolul de puncție folosit a fost BARD MG1522 Magnum reutilizabil, cu sistem dual spring, cu setări de profunzime a biopsiilor de 15 și 22 mm, în asocieră cu ac de puncție BARD Magnum Needle 18G sau compatibil.

9.3 Rezultate

Scorul Gleason obținut după examenul histopatologic al pieselor de exereză după prostatectomie a rămas același la 23 de pacienți (76,6%), a crescut la 5 pacienți (16,6%) și a scăzut la 2 pacienți (0,06%), în comparație cu scorul Gleason obținut după examenul histopatologic preoperator corespunzător puncțiilor biopsice transrectale. Din totalul de pacienți, 12 au avut PSA preoperator cuprins între 4 și 10 ng/ml. La 4 dintre aceștia s-a constatat o diferență între scorul Gleason inițial și cel post prostatectomie radicală. Ceilalți 3 pacienți la care scorul Gleason diferă au avut PSA între 10 și 15 ng/ml. Scorul Gleason nu a fost diferit la niciunul din cei 9 pacienți cu PSA > 15 ng/ml. Am constatat creșterea ratei de diagnostic corect corelată cu creșterea valorii PSA seric, însă și cu reducerea volumului prostatic.

10. IMPLEMENTAREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ÎN DETECȚIA CANCERULUI DE PROSTATĂ UTILIZÂND MĂSURĂTORILE DE ELASTOGRAFIE 2D-SWE

10.1 Motivație

Obiectivul nostru principal a fost acela de a proiecta un sistem de inteligență artificială capabil să prezică cancerul de prostată folosind datele obținute prin elastografia cu unde de forfecare a prostatei, comparându-le ulterior cu datele colectate din examenul histopatologic al probelor de biopsie de prostată, considerat standard de referință.

10.2 Pacienți, material și metode

Am realizat un studiu prospectiv, care a inclus peste 350 de pacienți prezentați inițial pentru consult în ambulatoriul nostru de specialitate, programați ulterior pentru biopsie de prostată ghidată prin ecografie transrectală, pentru suspiciune de cancer de prostată, în perioada ianuarie 2017 - noiembrie 2019. Dintre pacienții incluși inițial, 223 au fost diagnosticați și confirmați cu CaP în urma examenului histopatologic efectuat după biopsia de prostată. Am folosit următoarele criterii de includere pentru selecția pacienților: cel puțin o valoare a antigenului specific prostatic (PSA) total peste 4 ng/ml și/sau un examen rectal digital anormal, care să ridice suspiciunea de cancer de prostată. Examinarea ultrasonografică a fost combinată, incluzând ecografia transrectală convențională și elastografia SWE, pentru efectuarea directă a biopsiei imediat după achiziția imaginii elastografice. Prostata a fost împărțită în douăsprezece zone țintă circulare cu diametrul de 5 mm, dintre care șase periferice și șase para-uretrale, la o distanță de aproximativ 1 cm între ele. Fiecare zonă a fost evaluată inițial pentru existența leziunilor hipocogene în ecografia în scară de tonuri de gri, care a fost urmată de elastografia bidimensională cu unde de forfecare.

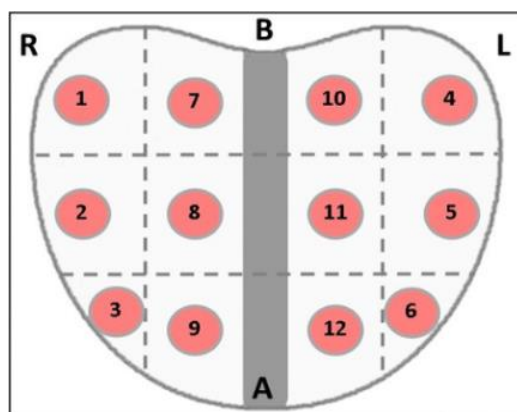


Fig. 4 Prostata împărțită în douăsprezece zone țintă, rezultând un total de douăsprezece fragmente de biopsie la o distanță de aproximativ 1 cm între ele. Fiecare zonă țintă și fragment de țesut corespunde unei regiuni evaluate cu măsurători SWE înainte de prelevarea biopsiilor (R = dreapta, L = stânga, B = bază și A = apex).

Am construit setul de date luând în considerare valorile măsurătorilor în kPa pentru fiecare fragment de puncție biopsică. Pentru analiza setului, am implementat trei algoritmi de clasificare de învățare automată, și anume regresia logistică, un clasificator cu arbore de decizie și o rețea neuronală profundă de tip feed-forward complet conectată [21].

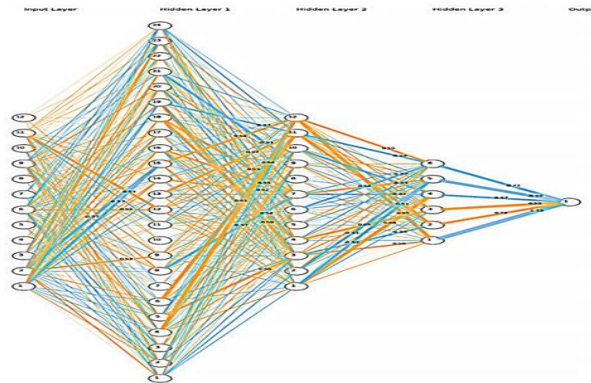


Fig. 5 Vizualizarea modelului de învățare profundă. Neuronii reprezentați de cercurile mici sunt numerotați de jos în sus pe fiecare strat, în ordine crescătoare. Primul strat este stratul de intrare cu valorile de elasticitate. Celelalte patru straturi de procesare (trei ascunse și unul de ieșire) sunt descrise în tabelul V. Ponderile de activare sunt marcate cu o linie îngroșată.

Am utilizat ca măsură de evaluare a performanței curba caracteristică de funcționare a receptorului (ROC) creată prin reprezentarea grafică a ratei pozitivelor adevărate în raport cu rata pozitivelor false la diferite valori de prag [22]. Am utilizat pentru unitățile normalizate aria de sub curbă (AUC), care este egală cu probabilitatea ca un clasificator să clasifice o instanță pozitivă aleasă la întâmplare mai bine decât o instanță negativă aleasă la întâmplare. În plus, am calculat sensibilitatea și specificitatea, deoarece acestea sunt măsuri statistice ale performanței unui test de clasificare binară. S-a efectuat validarea încrucișată, utilizând procedura “k-fold”, care împarte toate eșantioanele în grupuri de eșantioane, numite “folds”, de dimensiuni egale. Funcția de predicție a fost învățată cu ajutorul grupurilor de eșantioane, iar grupul care a rămas pe dinafară a fost utilizat pentru testare.

10.3 Rezultate

Din totalul de 356 de pacienți examinați, care au fost supuși evaluărilor din protocolul nostru, un număr de 223 au fost confirmați cu cancer de prostată. Prin compararea rezultatelor celor trei sisteme AI, am obținut cea mai mare acuratețe cu clasificatorul rețelei neuronale și anume $AUC = 0,94$, urmat de regresia logistică cu $AUC = 0,88$ și arborele de decizie cu AUC de $0,78$. Acest fapt se datorează în principal unui ușor dezechilibru dintre cazurile pozitive și negative, existând o proporție mai mare de cazuri pozitive de cancer de prostată în setul de date. Pentru rețeaua neuronală, valorile finale ale acuratetei au fost: pierdere = $0,0513$, valoare medie absolută = $0,1272$ și eroarea medie pătrată = $0,0513$. Pentru setul de testare, am obținut eroarea absolută medie = $0,12$ pentru ExHP. Pentru a rezolva dezechilibrul, am folosit strategia de supraeșantionare SMOTE [23], însă doar pentru setul de antrenament, astfel încât eșantioanele nou generate să nu influențeze predicția modelului. După aplicarea SMOTE, am obținut un set de date perfect echilibrat cu 290 de intrări în datele de antrenament. Prin reantrenarea clasificatorului rețelei neuronale profunde, AUC s-a îmbunătățit ușor pentru a ajunge la $AUC = 0,95$.

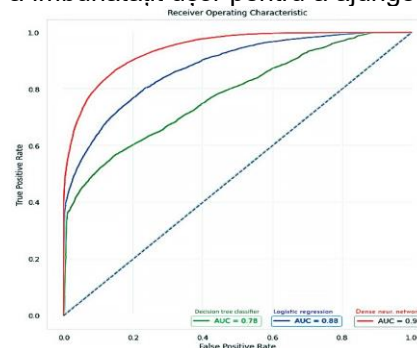


Fig. 6. Curbele ROC ale celor trei sisteme utilizate pentru predicție: regresia logistică (antrenată cu coborârea gradientului în loc de cele mai mici pătrate obișnuite, marcată cu albastru; $AUC = 0,88$), clasificatorul prin arbore de decizie (utilizând algoritmul ID3, marcat cu verde; $AUC = 0,78$) și rețeaua neuronală densă (cu trei straturi ascunse, marcată cu roșu; $AUC = 0,94$).

Sistemul nostru inteligent a oferit în cele din urmă un nivel ridicat de precizie, dar, având în vedere dimensiunea relativ moderată a setului de date, nu ne-a permis să ometem biopsia sistematică randomizată în favoarea biopsiei țintite SWE.

11. UTILIZAREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ÎN MANAGEMENTUL GRUPURILOR DE RISC ALE CANCERULUI DE PROSTATĂ

11.1 Motivație

Obiectivul nostru a constat în proiectarea și utilizarea unui nou sistem de inteligență artificială capabil să determine un scor de prognostic al cancerului de prostată folosind datele obținute prin măsurători de elastografie SWE a prostatei, în comparație ulterioară cu datele examenului histopatologic al specimenelor de biopsie de prostată, selectând numai cazurile cu constatări pozitive ale cancerului de prostată.

11.2 Material și metode

Am folosit baza de date din studiul anterior, incluzând doar pacienții cu rezultat histopatologic pozitiv de CaP, și cu clasificare și gradare Gleason pe fiecare fragment prelevat, în cazul fragmentelor pozitive. Am creat un sistem AI bazat pe un clasificator de rețea neuronală proiectat la comandă, adaptat setului de date ale pacienților colectate prin screening medical de înaltă specialitate, în cazul nostru măsurătorile 2D-SWE, cu validări ulterioare. Am prelucrat în continuare acest set de date pentru a completa fragmentele cu valori lipsă cu valoarea neutră 22, valoare medie de referință a măsurătorilor SWE în țesuturile normale sau benigne. Pentru a proiecta clasificatorul nostru tip multi-clasă IA supervizat, a trebuit să definim clasele țintă, urmând nevoile diagnosticului clinic. Prin urmare, am împărțit pacienții din baza de date în trei categorii bine echilibrate: Risc 0 sau scăzut, Risc 1 sau mediu și Risc 2 sau ridicat. Prima categorie este alcătuită din pacienții cu scor Gleason mai mic de 7 și valorile fragmentelor corespunzătoare, categoria Risc 2 este reprezentată de pacienții cu scor Gleason mai mare de 7 și valorile fragmentelor corespunzătoare. Un interes deosebit am acordat pacienților cu scor Gleason exact 7 din variante de grade de diferențiere 3+4 sau 4+3, stabilite de anatomopatolog. Acestea sunt inițial situate în categoria de risc 1, dar după o prelucrare ulterioară pot fi distribuite în continuare într-o categorie de risc scăzut sau ridicat, oferind un prognostic mai clar și o nouă plasare a categoriei de risc dincolo de stadiul acceptat stabilit actual. Am observat că pentru o caracterizare corectă a cazurilor cu scorul Gleason 7, este necesar să introducem un indice nou, având în vedere valorile fragmentelor. Noul scor l-am numit "*Gleason-Fragments Index (GFI)*". Acest scor combinat Gleason-Fragmente l-am calculat folosind următoarea formulă:

$$GFI = \frac{(\text{Frag1} + \text{Frag2} + \text{Frag3} + \text{Frag4} + \text{Frag5} + \text{Frag6} + \text{Frag7} + \text{Frag8} + \text{Frag9} + \text{Frag10} + \text{Frag11} + \text{Frag12})}{12} \text{ Gleason Score}$$

GFI este calculat luând media fragmentelor și apoi împărțind-o în continuare la Scorul Gleason. Pentru a-l putea folosi în practică pentru pacienții cu Risc 1, trebuie să calculăm o valoare de prag pentru GFI. Valoarea prag este calculată luând în considerare media dintre cel mai mare indice GFI calculat pentru pacienții cu risc 0 și cel mai scăzut indice GFI observat pentru pacienții cu risc 2. După efectuarea experimentelor pe setul nostru de date, am obținut pentru acest prag valoarea 11. Această observație completează studiul nostru și ne permite să adăugăm un strat suplimentar bazat pe reguli în rețeaua noastră neuronală pentru determinarea corectă a pacienților cu Risc 1, unde avem scorul Gleason 7 în ambele combinații 3+4 și 4+3. Prin urmare, rețeaua neuronală primește două intrări, și anume scorul Gleason și noul indice GFI.

11.3 Rezultate

Pentru a verifica semnificația statistică a indicelui GFI am calculat în continuare valoarea p (p-value) a nivelului de semnificație statistică pentru corelația dintre valorile fragmentelor considerate împreună cu scorul Gleason și examenul histopatologic. Valoarea p calculată este 0,00235 și deoarece $p < 0,01$, legătura statistică este semnificativă, cu o încredere de aproximativ 99%. Rețeaua neuronală artificială a fost implementată în limbajul de programare Python folosind bibliotecile Keras și Tensorflow. A fost construită cu două intrări și anume scorul Gleason și indicele GFI. Are trei straturi ascunse, unul cu 8 neuroni, al doilea cu 4 neuroni și al treilea, de asemenea, cu 4 neuroni. Pentru antrenament, am folosit validarea K-fold cu K de 4 eșantioane. După etapa de antrenament prin propagare inversă, am obținut

următoarele valori: Sensibilitatea pentru clasa de risc 0: 0,80, Specificitatea: 0,68; Sensibilitatea pentru clasa 1: 0,84, Specificitatea: 0,70; Sensibilitatea pentru clasa 2: 1,00, Specificitatea: 0,78.

12. METODĂ BAZATĂ PE INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ DE EFICIENTIZARE A MANAGEMENTULUI GRUPURILOR DE RISC ÎN CANCER PRIN CUPLAREA UNUI MECANISM DE ATENȚIE LA CARACTERISTICI LA O REȚEA NEURONALĂ ARTIFICIALĂ PROFUNDĂ

12.1 Motivație

În acest ultim studiu, ne-am propus o metodă de eficientizare a gestionării grupurilor de risc în cancer prin cuplarea unui mecanism de atenție la caracteristici cu o rețea neuronală artificială supravegheată profundă. Am utilizat seturi de date provenite de la pacienți cu două patologii neoplazice diferite, pulmonară și prostatică, culese din două clinici diferite, cea de chirurgie toracică și cea de urologie, din două unități sanitare diferite.

12.2 Material și metode

Pentru implementarea metodei în studiul grupelor de risc în cancerul de prostată, am folosit un set de date colectate în Clinica de Urologie din cadrul Spitalului Universitar Clinic Județean de Urgență din Timișoara. Acest set de date a inclus 138 de pacienți diagnosticați prin biopsie prostatică ghidată TRUS și 2D-SWE cu cancer de prostată cu tip histopatologic de adenocarcinom de prostată, cu 20 de caracteristici asociate pentru fiecare persoană: vârstă, PSA, volumul prostatei, rezultatele explorărilor prin tușeu rectal, pozitiv sau negativ pentru noduli de cancer de prostată, examenul histopatologic ca standard de referință, scorul Gleason în funcție de rezultatele examenului histopatologic, numărul de fragmente de biopsie a prostatei, fragmente pozitive de cancer de prostată după evaluarea histopatologică, extensia maximă a tumorii, și, cel mai important, măsurătorile SWE în kPa pentru fiecare dintre fragmentele de biopsie. Pentru alcătuirea setului de date, am grupat pacienții în funcție de scorurile Gleason stabilite de examenul histopatologic. Am luat în considerare doar acei pacienți cu scoruri Gleason egale cu 7, reprezentând grupul de risc intermediar în sistemul de clasificare a grupelor de risc pentru cancerul de prostată în cazul tumorilor localizate (EAU 2019). Dacă pacientul a avut scorul Gleason de $3 + 4 = 7$ sau $4 + 3 = 7$ (ISUP 2 sau 3), iar media tuturor fragmentelor a fost mai mică decât media dintre M.min (cea mai mică medie dintre cele 12 fragmente) și M.max (cea mai mare medie dintre cele 12 fragmente), atunci riscul ar fi 1. Dacă această medie a tuturor fragmentelor ar fi mai mare decât media dintre M.min și M.max, iar scorul Gleason ar fi încă 7 ($3 + 4 = 7$ sau $4 + 3 = 7$) sau mai mare, riscul ar fi 2. În cazurile în care valoarea scorului Gleason este mai mică de 7, riscul este 0. După clasificarea pacienților în funcție de riscul de a suferi de cancer de prostată, am obținut următorul rezultat (figura 7):

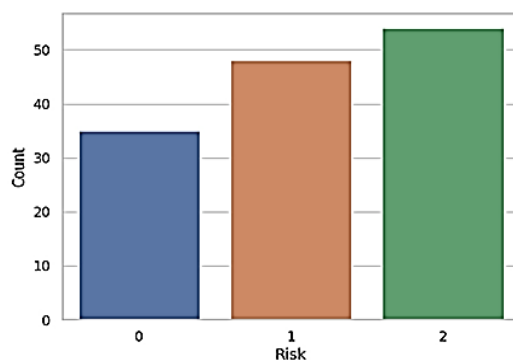


Figura 7. Numărul de pacienți cu niveluri de risc de 0, 1 sau 2 în setul de date urologice

Deoarece valoarea riscului de gestionare a pacienților poate lua valori din intervalul 0 - 2, este vorba despre o clasificare multi-clasă. Valoarea 0 reprezintă un pacient care prezintă cel mai probabil un risc scăzut, 1 denotă faptul că pacientul tinde să aibă un risc intermediar, iar 2 semnifică faptul că pacientul suferă cel mai probabil de o formă avansată a bolii. Pe baza măsurătorilor 2D-SWE, am determinat valoarea în kPa pentru fiecare fragment. Caracteristica SWE nu a inclus un număr fix de valori relevante de elasticitate/densitate tisulară prostatică. Am căzut la un numitor comun completând toate fragmentele

până când nu am mai avut valori irelevante sau lipsă în tabelul cu valorile măsurătorilor SWE. Când valorile relevante din setul de date au fost epuizate, am adăugat valoarea medie de 22 la restul fragmentelor incomplete.

12.3 Rezultate

Am antrenat o rețea neuronală cu patru straturi profunde și am evaluat performanța modelului folosind validarea încrucișată de patru ori cu sarcina de clasificare binară. Am proiectat de la zero o rețea neuronală cu șase straturi de adâncime pentru setul de date urologice folosind, din nou, o validare încrucișată de patru ori pentru cazul cu clase multiple. După antrenarea setului de date care includea doar caracteristicile cu impact pozitiv relevante pentru analiza noastră, am reușit să creștem acuratețea acestuia cu 20%, comparativ cu instanța în care am utilizat întregul set de date. Valoarea preciziei obținute în urma utilizării metodei LIME și a aplicării mecanismului de atenție pe ambele seturi de date a fost de aproximativ 80%. În cazul claselor multiple, rezultatul a fost și mai bun. Pacienții cu Riscul 1 au avut sub 50 de ani, astfel încât s-au încadrat la mijloc ca volum de pacienți cu risc intermediar de cancer de prostată. Pentru a extinde caracteristica de performanță ROC-AUC la clasificarea multiclassă pentru Riscul 0 și Riscul 2, reprezentând cele mai interesante cazuri clinice, am utilizat o abordare One-vs-Rest (OvR). Prin urmare, a fost trasată o curbă ROC separată pentru fiecare clasă față de toate celelalte clase, tratând efectiv problema multi-clasă ca o problemă de clasificare binară multiplă. În urma rezultatului obținut, putem afirma că modelul dezvoltat a funcționat foarte bine în cazul clasei multiple precum și pe un volum mai mare de informații. Rezultatele obținute înainte de utilizarea metodei dezvoltate au fost: Accuratețe 63.81%, Sensibilitate 50.01% și Specificitate 75.76%, iar după, 78.18%, 54.55% și respectiv 99.97%

13. CONCLUZII

1.Elastografia 2D-SWE, în asociere cu ultrasonografia standard în mod B, este o metodă fiabilă, de încredere, și cu o utilitate considerabilă în studiul imagistic al prostatei, diferențiind cu acuratețe rezonabilă leziunile cu potențial malign de cele benigne și de țesutul normal.

2.Elastografia 2D-SWE poate îmbunătăți rezultatele puncției biopsice prostatice echoghidate, prin țintirea leziunilor suspecte și poate încuraja astfel efectuarea unor biopsii prostatice transrectale strict ghidate elastografic, cu limitarea numărului de fragmente de țesut recoltate, reducând morbiditatea, riscurile și complicațiile intraoperatorii.

3.Prin implementarea sistemelor de Inteligență Artificială în prelucrarea datelor obținute din examinările SWE se pot simplifica semnificativ procedurile de diagnostic și predicție în cancerul de prostată.

4.Sistemul nostru de IA a oferit un nivel ridicat de precizie, dar, având în vedere dimensiunea relativ moderată a seturilor de date, nu am omis complet biopsia prostatică sistematică în favoarea biopsiei strict țintite SWE.

5.Având în vedere rezultatele încurajatoare obținute pe parcursul studiilor incluse în această lucrare, considerăm necesară continuarea cercetării noastre în domeniul integrării și analizei datelor clinice relevante cu ajutorul IA.

Bibliografie selectivă

1. Jemal, A. et al. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 61, 69–90, doi:10.3322/caac.20107(2011).
2. Bjurlin, MA et al. Optimizing baseline prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and sample processing. *Journal of urology* 189, 2039–2046, doi:10.1016/j.juro.2013.02.072(2013).
3. Rodriguez, LV & Terris, MK Risks and complications of transrectal ultrasound. *Current Opinion in Urology* 10, 111– 116, doi:10.1097/00042307-200003000-00011(2000).
4. Konig, K. et al. Initial experiences with real-time elastography-guided biopsies of the prostate. *Journal of urology* 174, 115–117, doi:10.1097/01.ju.0000162043.72294.4a(2005).
5. Sumura, M. et al. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on staged pathological analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. *International journal of urology: the official journal of the Japanese Urological Association* 14, 811–816, doi:10.1111/j.1442-2042.2007.01829.x(2007).
6. Franchi-Abella, S., Elie, C. & Correias, JM Ultrasound elastography: advantages, limitations and artifacts of different techniques in a phantom study. *Diagnostic and Interventional Imaging* 94, 497–501, doi:10.1016/j.diii.2013.01.024(2013).
7. Van Poppel, H et al. Prostate Cancer: Recommendations to lower the risk and mortality of the most frequent cancer in men. *European Association of Urology*. 2018. Accessible at https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_WhitePaper_PCa_final.pdf (last accessed September 2020)
8. Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020. 77: 38.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/>
9. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part III: quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1033–1039. [PubMed] [Google Scholar]
10. Chen TC, Sakaki T, Yamamoto K, Kittaka A. The roles of cytochrome P450 enzymes in prostate cancer development and treatment. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):291-8.
11. Miron L. Cancerul de prostată. In: Bild E, Miron L, eds. *Terapia cancerului – ghid practic*. Iași: Editura Tehnopres, 2003:288-289
12. Kravchick S, Peled R, Ben Dor D, Dorfman D, Kesari D, Cytron S. Comparison of different local anaesthesia techniques during TRUS-guided biopsies: a prospective pilot study. *Urology* 2005;65:109–13.
13. Turgut AT, Dogra VS. Transrectal prostate biopsies. In: Dogra V, Saad W, eds. *Ultrasound guided procedures*. New York, NY: Thieme; 2009. pp. 85–93.
14. Webb NR, Woo HH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int* 2002;89:824–8.
15. Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int* 2004;94:1014–20.
16. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71–4.
17. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrec- tal ultrasound guided biopsy of the prostate. PRCMP Guide no. 1. Sheffield, UK: NHS Cancer Screening Programmes; 2006.
18. Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, et al. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific anti- gen 1.25 ng/mL or greater and 4.00 ng/mL or less. *J Urol* 2010;184(3):913–7.
19. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51(4):396–409.
20. Hamet, P.; Tremblay, J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism* 2017, 69, S36–S40. [CrossRef]
21. **C.Secasan, D.Onchis, R.Bardan, A.Cumpanas, D.Novacescu, C.Botoca, A.Dema, I.Sporea Artificial Intelligence System for Predicting Prostate Cancer Lesions from Shear Wave Elastography Measurements Curr. Oncol. 2022, 29(6), 4212-4223; <https://doi.org/10.3390/curroncol29060336> - 10 Jun 2022**
22. Brown, C.D.; Davis, H.T. Receiver operating characteristics curves and related decision measures: A tutorial. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2006, 80, 24–38. [CrossRef]
23. **Darian M. Onchis,Flavia Costi,Codruta Istin, Ciprian Cosmin Secasan, Gabriel V. Cozma. Method of Improving the Management of Cancer Risk Groups by Coupling a Features-Attention Mechanism to a Deep Neural Network Appl. Sci. 2024, 14(1), 447; <https://doi.org/10.3390/app14010447> - 04 Jan 2024**