

## Rezumatul tezei de doctorat

### Titlul tezei de doctorat:

„Aspecte clinice, imagistice și morfologice în patologia ovariană”

Doctorand: Roxana-Adelina Lupean (căs. Ștefan)

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Carmen Mihaela Mișu

### Cuprins:

- A. Stadiul actual al cunoașterii
- B. Contribuția personală

Studiul I: Analiza texturală a imaginilor IRM ca instrument în diferențierea chisturilor ovariene benigne și maligne.

- 1. Introducere
- 2. Ipoteza de lucru
- 3. Material și metodă
- 4. Rezultate
- 5. Discuții
- 6. Concluzii

Studiul II: Diferențierea endometrioamelor de chisturile ovariene funcționale hemoragice utilizând analiza texturală în IRM.

- 1. Introducere
- 2. Ipoteza de lucru
- 3. Material și metodă
- 4. Rezultate
- 5. Discuții
- 6. Concluzii

Studiul III: Diferențierea endometrioamelor de chisturile ovariene hemoragice prin IRM: rolul măsurătorilor cantitative ale intensității semnalului.

- 1. Introducere
- 2. Ipoteza de lucru
- 3. Material și metodă
- 4. Rezultate
- 5. Discuții
- 6. Concluzii

### Cuvinte-cheie:

- 1. chisturi ovariene
- 2. endometrioză
- 3. imagistică prin rezonanță magnetică (IRM)
- 4. analiză texturală (AT)
- 5. coeficient aparent de difuzie (ADC)
- 6. secvențe IRM de difuzie (DWI)

## **A. Stadiul actual al cunoașterii**

Formațiunile chistice ovariene reprezintă o patologie deseori întâlnită în practica medicală curentă. Uneori, acestea pot determina simptome pentru care pacientele se prezintă la consult ginecologic de specialitate sau pot reprezenta descoperiri întâmplătoare în cadrul unor examinări de rutină.

Imagistica reprezintă domeniul medical cu probabil cele mai importante progrese înregistrate în ultimii ani. În ultimele decenii, răspândirea pe scară tot mai largă a imagisticii (mai ales ultrasonografică) a crescut exponențial detecția și capacitatea de caracterizare a leziunilor ovariene. Una dintre cele mai mari deziderate ale imagisticii formațiunilor chistice ovariene este diferențierea celor benigne de cele maligne. Din nefericire, caracteristicile morfologice ale leziunilor ovariene chistice nu sunt întotdeauna specifice unei anumite clase histopatologice, de aceea, un diagnostic chiar orientativ în multe situații poate fi dificil de realizat.

În ciuda progreselor importante ale imagisticii, interpretarea imaginilor furnizate rămâne una subiectivă. Din această pricină, există o serie de disconcordanțe în ceea ce privește caracterizarea și stadializarea diferitelor tipuri de leziuni chistice ovariene. Unele dintre cele mai dificile întrebări la care imagistica contemporană trebuie să răspundă sunt reprezentate de distincția dintre leziunile ovariene benigne și maligne respectiv de distincția între leziunile ovariene endometrioizice și chisturile funcționale hemoragice. Datorită acestor limitări, cercetările din domeniul imagisticii caută să găsească noi criterii diagnostice, obiective și non-invazive, care să aducă diagnosticul imagistic cât mai aproape de performanța celui histopatologic. Astfel, tehnici IRM funcționale precum și modalități din spectrul radiomicii precum analiza texturală, își propun să ofere medicilor parametri cantitativi care să ajute la stabilirea unui diagnostic cât mai obiectiv, eliminând astfel subiectivismul interpretării imaginilor formațiunilor ovariene.

Studiile cuprinse în această lucrare au avut ca scop definirea pe baza imaginilor medicale, a unor criterii noi, non-invazive, cantitative și obiective care să ajute la facilitarea diferențierii între leziunile anexiale chistice maligne și benigne și de asemenea în diferențierea endometrioamelor de chisturile ovariene hemoragice.

## **B. Contribuția personală**

**Studiul I:** Analiza texturală a imaginilor IRM ca instrument în diferențierea chisturilor ovariene benigne și maligne.

### **1. Introducere**

Aspectul IRM al chisturilor ovariene oferă uneori informații insuficiente asupra naturii benigne sau maligne ale acestora. Pe imaginile IRM ponderate T2 aspectul fluidului poate varia de la un semnal înalt la un semnal intermediar sau scăzut, însă aceste aspecte nu sunt de obicei considerate în momentul formulării diagnosticului. Analiza histopatologică a chisturilor ovariene relevă faptul că fluidul conținut poate fi specific pentru anumite leziuni anexiale din punct de vedere fizic, chimic și histologic. Proprietățile specifice ale fluidului conținut în chisturile ovariene se pot reflecta în imaginile obținute prin IRM, modificând intensitatea și distribuția pixelilor, dar influența

acestora asupra semnalului este prea subtilă pentru a fi apreciată vizual. Analiza texturală reprezintă o tehnică specială care furnizează informații cantitative despre intensitatea și distribuția pixelilor imaginii.

## 2. Ipoteza de lucru

Acest studiu a avut ca obiectiv extragerea informațiilor texturale din imaginile IRM a chisturilor ovariene benigne și maligne pentru a explora posibilitatea creării unor parametrii cantitativi și obiectivi care să ajute la discriminarea imagistică a celor două tipuri de entități histopatologice.

## 3. Material și metodă

Lotul final al studiului a fost format din 28 de paciente. Pacientele au fost împărțite în funcție de diagnosticul lor histopatologic final în grupul de chisturi ovariene benigne (n=15) și chisturi ovariene maligne (n=13).

Din cadrul fiecărei examinări IRM, de pe secvența T2, a fost extrasă imaginea considerată reprezentativă pentru conținutul chistic ovarian. Imaginile au fost importate într-un program dedicat analizei texturale (TexRAD). Acesta din urmă a extras parametrii texturali care ulterior au fost utilizați în compararea dintre cele două grupuri, utilizând teste statistice clasice. Inițial, imaginile au fost filtrate utilizând un filtru Lapalacian Gaussian (LoG) de tip trecere joasă. Diametrele filtrului LoG (SSF) au fost cuprinse între 2 și 6 mm. Filtrul cu diametrul de 2 mm a corespuns texturilor fine, cel cu diametrul de 4 mm a fost utilizat pentru texturile medii iar cel cu diametrul de 6 mm pentru texturile grosiere. După etapa de filtrare, cuantificarea texturii a fost realizată utilizând parametrii statistici și histograme pe fiecare imagine derivată (valoare SSF), precum și pe imaginea convențională (fără aplicarea filtrelor, anume SSF=0).

## 4. Rezultate

Analiza multivariată a arătat rezultate semnificative din punct de vedere statistic pentru parametrul ce reflectă media intensității pixelilor extrasă la fiecare valoare a filtrului (Mean), entropie și deviație standard a intensității pixelilor (SD) (ambii parametrii extrași din imagini brute), parametrul kurtosis extras la două dimensiuni ale filtrului și media pixelilor pozitivi (MPP) și skewness extrase din trei dimensiuni ale filtrului.

Analiza univariată a demonstrat diferențe semnificative statistic între chisturile benigne și maligne pentru SD extrasă din filtrul mediu (SSF=4) (p=0,033), pentru skewness (p=0,017) și pentru kurtosis (p=0,002) calculate din imagini brute (nefiltrate).

Analiza de regresie multiplă a arătat ca SD (SSF=4; p=0,03) a fost singurul predictor independent pentru leziunile maligne.

Rezultatele analizei Receiver Operating Characteristics Curve Analysis (ROC) au indicat că parametrul kurtosis calculat din imagini brute a avut cea mai mare arie de sub curbă (ASC) dintre toți parametrii individuali (0,836). Ariile de sub curbă (ASC) prezentate de modelul de predicție (0,841) nu au fost statistic diferite de cele prezentate de cei trei parametrii cuprinși în model (p=0,29, 0,3 și respectiv 0,9). Compararea curbei

ROC a arătat rezultate semnificative statistic între skewness și kurtosis, dar nu și între SD și ceilalți doi parametri.

## 5. Discuții

Analiza univariată a acestui studiu a arătat că SD extrasă prin intermediul unui filtru mediu (SSF=4) ( $p=0,033$ ), precum și skewness ( $p=0,017$ ) și kurtosis ( $p=0,002$ ) extrași din imaginile nefiltrate au demonstrat capacitatea de a diferenția cu succes între chisturile ovariene benigne și cele maligne.

Parametrul SD este o măsură a variației intensităților pixelilor raportată la valoarea medie a acestei intensități. O deviație standard ridicată indică faptul că intensitățile pixelilor din regiunea de interes selectată din imagine (ROI) posedă o gamă largă de valori (sunt larg distribuite). Conținutul heterogen al leziunilor maligne ar fi putut sta la baza variațiilor de intensitate din cadrul imaginilor acestui grup, determinând o gamă mai largă de valori măsurate, care consecutiv au crescut valorile parametrului SD în cadrul grupului de leziuni maligne.

Parametrul skewness măsoară asimetria histogramelor. Această asimetrie este oglindirea gradului de dezechilibru în distribuția intensităților nivelului de gri în jurul mediei. S-a observat o valoare mai mică a asimetriei în grupul benign, ceea ce sugerează că aceste leziuni prezintă o intensitate a semnalului mai mare pe secvența T2, probabil datorită conținutului mai puțin contaminat al fluidelor intrachistice.

De asemenea, rezultatele acestui studiu au arătat că parametrul textural kurtosis, calculat din imagini IRM nefiltrate a avut o capacitate diagnostică ridicată de a identifica leziunile maligne. S-au observat valori mai mici ale acestui parametru pentru grupul malign, probabil pentru că lichidul conținut în aceste formațiuni este mult mai heterogen decât cel cuprins în formațiunile din grupul benign.

Limitările studiului provin din natura retrospectivă a acestuia, astfel fiind posibil să existe erori de selecție a pacienților incluse. De preferință, au fost selectate doar paciente cu leziuni ovariene necomplicate cu sângerare, cu scopul de a permite evaluarea reală a proprietăților de textură ale fluidului, deoarece o contaminare masivă cu sânge poate reduce semnalul pe secvențele T2. Datorită criteriilor stricte de includere și excludere ale acestui studiu pilot și a numărului limitat de cazuri care s-au adresat departamentului de Radiologie și Imagistică Medicală Cluj-Napoca în perioada stabilită în studiu, a fost inclus un număr relativ redus de entități histopatologice distincte în fiecare grup. De asemenea, numărul total de paciente a fost mic.

## 6. Concluzii

Rezultatele studiului pilot actual demonstrează că analiza texturală a imaginilor IRM a formațiunilor ovariene ar putea fi benefică pentru pacientele cu chisturi ovariene insuficient caracterizate ultrasonografic și necomplicate de sângerare, dar numai dacă se va putea demonstra o relație directă între celulele tumorale și parametrii texturali rezultați.

**Studiul II:** Diferențierea endometrioamelor de chisturile ovariene funcționale hemoragice utilizând analiza texturală în IRM.

## 1. Introducere

Identificarea imagistică corectă a chisturilor endometrioizice și chisturilor funcționale hemoragice (CFH) este considerabilă pentru evitarea intervențiilor chirurgicale inutile. Descris pentru prima dată de Nishimura și colab. în 1987, semnul “umbrire T2” a devenit una dintre principalele caracteristici IRM în endometrioame. Acest semn descrie un chist anexial care prezintă un semnal ridicat pe imaginile ponderate T1 și un semnal scăzut pe imaginile ponderate T2. Cu toate acestea, deoarece uneori chisturile ovariene hemoragice conțin o cantitate crescută de sânge, semnul “umbririi T2” poate fi prezent și în cadrul acestor leziuni. Studii recente care au cercetat diferențierea endometrioamelor de alte leziuni anexiale hemoragice (inclusiv CFH) au observat că semnul “umbrire T2” are o capacitate de diagnostic mai mică decât se considera anterior.

Prin analiza histopatologică se constată diferențe semnificative de celularitate și caracteristici fizice și biochimice între conținutul regăsit în endometrioame și respectiv în chisturile hemoragice. Este teoretizat că aceste caracteristici pot avea, de asemenea, un impact asupra intensității pixelilor și distribuției în imaginile IRM, dar că influența lor este prea subtilă pentru a fi evaluată vizual, prin examinarea imagistică de rutină.

## 2. Ipoteza de lucru

În studiul actual, analiza texturii a fost utilizată pentru a cuantifica caracteristicile imagistice ale endometrioamelor și ale chisturilor ovariene funcționale hemoragice. Scopul studiului a fost de a determina dacă parametrii de textură pot oferi informații suplimentare care pot fi utilizate pentru a distinge cele două entități.

## 3. Material și metodă

Patruzeci și trei de paciente au fost incluse în studiu după aplicarea criteriilor de includere și excludere. Pacientele au fost împărțite în funcție de diagnosticul histopatologic și/sau clinic final în grupul endometrioame ( $n = 29$ ) și chisturi ovariene funcționale hemoragice ( $n = 14$ ).

Abordarea radiomică a constat din trei pași: segmentarea imaginii folosind regiuni de interes, extragerea caracteristicilor și selecția acestora. Imaginile în secvența T2 a celor două tipuri de chisturi ovariene au fost extrase și importate într-un program de analiză texturală, MaZda. Etapa de segmentare a imaginii a constat în încorporarea fiecărei leziuni chistice într-o regiune de interes tridimensională (ROI). Pasul de extragere a caracteristicilor a fost efectuat automat de programul MaZda. Peste 300 de parametri de textură au fost generați din analiza fiecărui ROI. A fost efectuat un test de analiză univariată (Mann-Whitney U) pentru a compara valorile absolute ale fiecărui parametru de textură evidențiat prin cele trei metode de selecție. A fost efectuată o analiză ROC, cu calculul ariei de sub curbă cu intervale de confidență de 95% pentru parametri arătând rezultate semnificative statistic la analiza univariată. În plus, a fost efectuată o analiză de regresie multiplă folosind un model de introducere „enter” pentru a identifica care dintre parametrii de textură care au arătat rezultate semnificative

statistic în analiza univariată sunt, de asemenea predictorii independenți ai endometrioamelor.

#### 4. Rezultate

Două variații ale parametrului energiei wavelet (WavEn) calculate din banda de frecvență joasă-joasă (LL) din primul (s-1) și al doilea (s-2) nivel de descompunere a imaginii au fost evidențiate prin toate cele trei metode de clasificare. Alături de acești parametri, șapte variații ale entropiei, trei ale momentului al doilea angular (AngScMom), una ale entropiei sumei (SumEntrp) și una a varianței histogramei (Variance) au arătat rezultate semnificative statistic în analiza univariată.

Analiza de regresie multiplă a indicat că CV2S6Entropy a fost singurul parametru asociat independent cu prezența endometrioamelor. Modelul de predicție constând din toți parametrii care au prezentat rezultate semnificative statistic în analiza univariată a fost capabil să identifice endometrioamele cu o sensibilitate și o specificitate de 100%.

#### 5. Discuții

Valorile parametrului energiei Wavelet reflectă variațiile de intensitate a pixelilor în cadrul unei imagini. Rezultatele acestui studiu arată valori mai scăzute ale ambilor parametrii WaveEn pentru CFH, cel mai probabil deoarece CFH au un conținut mai uniform, oferind astfel rate mai mici de variație a semnalului.

Entropia măsoară gradul de dezordine între pixelii dintr-o imagine, fiind invers corelată cu uniformitatea. Un grad ridicat de hazard (dezordine) într-o imagine produce niveluri ridicate de entropie. Parametrul sumei entropiilor (SumEntrp) reprezintă un indicator al complexității distribuției valorilor pixelilor într-o imagine. Rezultatele cercetării de față au arătat valori medii mai mari ale tuturor parametrilor de entropie și sumei entropiilor în cazul endometrioamelor, probabil datorită multiplelor tipuri de subpopulații celulare și componentelor biochimice heterogene, în comparație cu claritatea relativă a conținutului din chisturile funcționale hemoragice. În plus, variația entropiei (CV2S6Entropy) a fost singura raportată ca fiind un predictor independent al endometrioamelor.

Parametrul de variație (Variance) reprezintă suma pătratelor diferențelor dintre intensitatea pixelului central și intensitatea vecinilor săi. Momentul secund angular (AngScMom) măsoară uniformitatea locală a unei imagini, având valori mari atunci când distribuția nivelului de gri are fie o formă constantă, fie o formă periodică. Rezultatele studiului actual au arătat valori mai mari ale parametrului AngScMom și valori mai mici ale varianței pentru grupul CFH, indicând un conținut mai uniform pentru aceste leziuni.

#### 6. Concluzii

Considerând rezultatele acestui studiu, se poate concluziona că parametrii de textură menționați mai sus sunt reprezentativi pentru neregularitatea imagistică a conținutului endometrioamelor posibil datorită reflectării unora dintre caracteristicile histologice ale acestor leziuni în aspectul lor IRM.

**Studiul III:** Diferențierea endometrioamelor de chisturile ovariene hemoragice prin IRM: rolul măsurătorilor cantitative ale intensității semnalului.

## 1. Introducere

Semnul „umbrire T2” a devenit una dintre principalele caracteristici IRM în endometrioame. Cu toate acestea, analiza pierderii semnalului T2 este apreciată subiectiv, ceea ce limitează utilitatea acestui semn. Un alt aspect care pune sub semnul întrebării acuratețea diagnostică a acestuia este lipsa unor criterii obiective documentate pentru modificările semnalului, evaluarea lor realizându-se subiectiv de către examinatori în funcție de cunoștințele și experiența lor.

Imagistica ponderată prin difuzie este o tehnică IRM care oferă informații despre consistența țesutului prin măsurarea coeficientului aparent de difuzie (ADC). De asemenea, secvența de difuzie descrie viteza microscopică de difuzie a apei în țesut. Deși rolul ADC în diagnosticul endometrioamelor a fost evaluat anterior, este posibil ca secvențele ponderate prin difuzie să conțină informații importante de diagnostic care pot oferi o caracterizare superioară a acestor leziuni.

## 2. Ipoteza de lucru

Obiectivul cercetării de față a fost descrierea cantitativă a semnelui „umbrire T2” prin măsurători și calcule ale intensităților semnalului exprimate pe secvențele T1 și T2. Am evaluat dacă aceste măsurători ar putea îmbunătăți evaluarea subiectivă clasică a semnelui „umbrire T2” în diferențierea endometrioamelor de CFH. De asemenea, ne-am propus să investigăm dacă intensitatea semnalului măsurată pe secvențe ponderate prin difuzie la diferite valori de achiziție, precum și pe hărțile ADC, poate îmbunătăți diagnosticul diferențial al celor două entități.

## 3. Material și metodă

În studiul prezent au fost incluse 46 de paciente (vârsta medie, 35,3 de ani). Acestea au fost împărțite în funcție de diagnosticul histopatologic și/sau clinic final al leziunilor lor în grupul endometrioamelor (n=28) și grupul de chisturi ovariene funcționale hemoragice (n=18). Grupul endometrioamelor a fost reprezentat de 22 de paciente care au fost diagnosticate prin analiză histopatologică după îndepărtarea chirurgicală a leziunilor. Șase cazuri au fost diagnosticate clinic și au fost supuse tratamentului și urmăririi neinvazive. Toate CFH selectate (n=18) au aparținut pacientelor în premenopauză și au măsurat mai puțin de 5 cm, astfel încât, nu au necesitat urmărire ginecologică implicită. Analiza histopatologică a chisturilor ovariene hemoragice a evidențiat opt chisturi de corp luteal cu hemoragie intrachistică și pereți îngroșați și șase chisturi foliculare cu conținut hemoragic și pereți subțiri. Toate cele 14 chisturi ovariene hemoragice examinate au avut conținut lichid serosanguinolent și cheaguri de sânge în lumen.

Din fiecare examinare IRM a fost selectată doar o leziune considerată reprezentativă. Măsurătorile cantitative ale semnalului pe secvențele IRM au fost realizate de către doi radiologi. Semnul „umbrire T2” a fost evaluat cantitativ folosind două metode. Prin prima metodă, s-au scăzut valorile intensității semnalului măsurate pe T2WI din cele cuantificate pe secvența T1WI ( $A=T1-T2$ ). Valorile rezultate au fost

considerate o expresie a pierderii de intensitate a semnalului. Prin a doua metodă, procentul de scădere a semnalului înregistrat pe T2 în raport cu intensitatea măsurată pe secvența T1 a fost de asemenea investigat prin calcularea proporției de scădere a semnalului între secvențele T1 și T2 [ $B = 100 - (T2 \times 100/T1)$ ]. Pentru măsurarea intensităților coeficientului aparent de difuzie (ADC) și a semnalului pe trei secvențe de difuzie (DWI) (b50, b400, b800), cele patru au fost sincronizate împreună cu secvența postcontrast sau T1WI nativă, pentru a evita plasarea ROI pe peretele leziunilor sau pe zonele intrachistice solide. Cercetătorii au vizat regiunile care au prezentat cele mai mari semnale pe secvențele DWI și respectiv, cele mai scăzute semnale pe hărțile ADC.

Normalitatea distribuției datelor a fost analizată prin efectuarea testului Kolmogorov-Smirnov. Testul Mann-Whitney U a fost utilizat pentru a compara diferențele de intensitate ale semnalului T1-T2, procentele de pierdere ale semnalului, valorile ADC și măsurătorile DWI între endometrioame și chisturile ovariene funcționale hemoragice. Același test a fost utilizat pentru compararea valorilor înregistrate de cele două entități pe imaginile T1 și T2. Pentru parametrii semnificativi statistic, a fost realizată și analiza curbei ROC.

#### 4. Rezultate

Endometrioamele au înregistrat semnal crescut pe secvența T1 și semnal scăzut pe secvența T2, în timp ce chisturile hemoragice au prezentat semnal scăzut și apropiat ca valoare pe ambele secvențe. Cele două entități au avut diferențe statistic semnificative doar în ceea ce privește semnalul T1, în timp ce pe baza măsurătorilor pe secvențele T2 cele două entități nu au putut fi diferențiate.

Gradul de restricție al difuziei a fost mai scăzut pentru endometrioame comparativ cu chisturile hemoragice, dar diferența nu a fost semnificativă statistic. Pe secvențele de difuzie DWI nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic la nicio valoare a lui b.

Diferența de intensitate a semnalului între T1-T2 a avut valori pozitive înalte pentru endometrioame și negative pentru CFH. Similar, procentul de scădere a semnalului între T1 și T2 a avut o distribuție asemănătoare a valorilor. Cele două modalități de cuantificare a semnelor „umbră T2” au avut sensibilitate (100%) și specificitate (81.8%) identică în diferențierea celor două entități.

#### 5. Discuții

Rezultatele cercetării de față arată că nivelul semnalului pe secvențele T2 este aproape similar între cele două entități, în timp ce intensitatea semnalului pe T1 arată diferențe clare între cele două. Acest semnal T1 și T2 este influențat de vechimea sângerării (fiind mai scăzut pe T2 și mai crescut pe T1 în cazul sângerărilor cronice) precum și de cantitatea de proteine din fluid (având valori mai scăzute T2 și mai crescute T1 când există mai multe proteine). De obicei, endometrioamele se constituie prin sângerare cronică și conțin mai mulți produși proteici, în timp ce CFH prezintă sângerare recentă și puține proteine. Cu toate acestea, deoarece unele cazuri de CFH pot acumula diverse cantități de deoxihemoglobină și methemoglobină intracelulară, și aceste entități pot prezenta hipointensitate pe imaginile T2.



Endometrioamele au arătat o scădere a semnalului mai accentuată între secvențele T1 și T2 comparativ cu CFH. În cazul CFH, valorile medii înregistrate pe T2 le-au depășit pe cele măsurate pe imaginile T1. Această observație poate fi justificată și prin existența de scurtă durată a acestor leziuni. Deoarece CFH regresează de obicei în aproximativ două luni, este posibil ca aceste leziuni să nu acumuleze suficientă methemoglobină extracelulară pentru a produce o scădere mare a semnalului pe secvențele T2. Cu toate acestea, am observat că intensitățile semnalului măsurate pentru cele două leziuni pe imaginile T2 nu diferă semnificativ. De fapt, valorile medii înregistrate de endometrioame le-au depășit pe cele măsurate pentru CFH. Ar fi fost de așteptat ca din cauza hemoragiilor repetate, endometrioamele să acumuleze cantități mai mari de sânge și proteine care, teoretic ar produce o scădere mai mare a semnalului T2. Cu toate acestea, a fost documentat anterior că aceste leziuni produc o gamă largă de comportamente imagistice ale semnalului datorită faptului că prezintă diferite stadii de hemoragie.

Pe baza măsurătorilor hărților coeficientului aparent de difuzie (ADC), diferențierea dintre cele două tipuri de chisturi ovariene nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Acest rezultat nu este în concordanță cu alte studii din literatură. Cu toate acestea, lucrările de cercetare din literatura de specialitate arată o inconsecvență în ceea ce privește valorile medii măsurate pentru fiecare grup de leziuni.

## 6. Concluzii

Prin cercetarea de față s-a demonstrat cu succes că diagnosticul IRM al endometrioamelor și chisturilor ovariene funcționale hemoragice poate fi îmbunătățit prin evaluarea cantitativă a semnalului pe secvențele T1 și T2. Deși studiile anterioare au arătat o diferențiere bună pe baza valorilor ADC, rezultatele actuale pot indica faptul că măsurătorile DWI au o variabilitate crescută în funcție de examinador, prin urmare aceste măsurători pot să nu ofere o soluție adecvată pentru diagnosticul endometrioamelor și CFH.

## **PhD Thesis Summary**

### **PhD Thesis title:**

„Clinical, imaging and morphological aspects in ovarian pathology”

PhD student: Roxana-Adelina Lupean (căs. Ștefan)

PhD coordinator: Prof. Dr. Carmen Mihaela Mihu

### **Contents:**

- A. Current state of knowledge
- B. Personal contribution

Study I: Radiomic Analysis of MRI Images is Instrumental to the Stratification of Ovarian Cysts.

- 1. Introduction
- 2. Working hypothesis
- 3. Material and method
- 4. Results
- 5. Discussions
- 6. Conclusions

Study II: Differentiation of Endometriomas from Ovarian Hemorrhagic Cysts at Magnetic Resonance: The Role of Texture Analysis.

- 1. Introduction
- 2. Working hypothesis
- 3. Material and method
- 4. Results
- 5. Discussions
- 6. Conclusions

Study III: Differentiation of Endometriomas from Hemorrhagic Cysts at Magnetic Resonance: The Role of Quantitative Signal Intensity Measurements.

- 1. Introduction
- 2. Working hypothesis
- 3. Material and method
- 4. Results
- 5. Discussions
- 6. Conclusions

### **Keywords:**

- 1. ovarian cysts
- 2. endometriosis
- 3. magnetic resonance (MRI)
- 4. texture analysis (TA)
- 5. apparent diffusion coefficient (ADC)
- 6. diffusion weighted imaging (DWI)

## **A. Current state of knowledge**

Ovarian cystic lesions are a pathology often encountered in current medical practice. Sometimes, they can cause symptoms for which patients go to the gynecologist or they can represent accidental findings during routine examinations.

Imaging is the medical field with probably the most important advances in recent years. In recent decades, the widespread use of imaging (especially ultrasonography) has exponentially increased the detection and characterization of ovarian lesions. One of the biggest goals of the imaging of ovarian cystic formations is to differentiate between benign and malignant. Unfortunately, the morphological characteristics of cystic ovarian lesions are not always specific to a certain histopathological class, therefore, even an indicative diagnosis in many situations can be difficult to make.

Despite important advances in imaging, the interpretation of the images provided remains subjective. In this regard, there are a number of discrepancies regarding the characterization and staging of different types of ovarian cystic lesions. Some of the most difficult questions that contemporary imaging has to answer are the distinction between benign and malignant ovarian lesions and the distinction between endometriotic ovarian lesions and functional hemorrhagic cysts. Due to these limitations, research in the field of imaging seeks to find new diagnostic, objective and non-invasive criteria that bring the imaging diagnosis as close as possible to the performance of the histopathological one. Thus, functional MRI techniques as well as modalities from the radiomic spectrum such as textural analysis, aim to provide physicians with quantitative parameters to help establish a diagnosis as objective as possible, thus eliminating the subjectivity of interpreting the images of ovarian formations.

The studies included in this paper aimed to define on the basis of medical images, new, non-invasive, quantitative and objective criteria to help facilitate the differentiation between malignant and benign cystic adnexal lesions and also in differentiating endometriomas from hemorrhagic ovarian cysts.

## **B. Personal contribution**

**Study I:** Radiomic Analysis of MRI Images is Instrumental to the Stratification of Ovarian Cysts.

### 1. Introduction

The MRI appearance of ovarian cysts sometimes provides insufficient information on their benign or malignant nature. On T2-weighted MRI images, the appearance of the fluid may vary from a high signal to an intermediate or low signal, but these aspects are not usually considered at the time of diagnosis. Histopathological analysis of ovarian cysts reveals that the fluid contained may be specific for certain adnexal lesions from a physical, chemical and histological point of view. The specific properties of the fluid contained in the ovarian cysts can be reflected in the images obtained by MRI, changing the intensity and distribution of the pixels, but their influence on the signal is too subtle to be appreciated visually. Textural analysis is a special technique that provides quantitative information about the intensity and distribution of image pixels.

## 2. Working hypothesis

The aim of this study was to extract textural information from MRI images of benign and malignant ovarian cysts to explore the possibility of creating quantitative and objective parameters to help discriminate imaging of the two types of histopathological entities.

## 3. Material and method

The final study group consisted of 28 patients. Patients were divided according to their final histopathological diagnosis in the group of benign ovarian cysts ( $n = 15$ ) and malignant ovarian cysts ( $n = 13$ ).

From each MRI examination, from the T2 sequence, the image considered representative for the ovarian cystic content was extracted. The images were imported into a textural analysis program (TexRAD). The program extracted the textural parameters which were subsequently used in the comparison between the two groups, using classical statistical tests. Initially, the images were filtered using a low-pass Laplacian Gaussian (LoG) filter. LoG filter diameters (SSF) ranged from 2 to 6 mm. The 2 mm diameter filter matched the fine textures, the 4 mm diameter filter was used for medium textures and the 6 mm diameter filter for coarse textures. After the filtering step, the texture quantification was performed using statistical parameters and histograms on each derived image (SSF value), as well as on the conventional image (without applying filters, SSF = 0).

## 4. Results

Multivariate analysis showed statistically significant results for the parameter reflecting the average pixel intensity extracted at each filter value (Mean), entropy and standard deviation of the pixel intensity (SD) (both parameters extracted from raw images), the kurtosis parameter extracted two-dimensional filter and positive pixel average (MPP) and skewness extracted from three-dimensional filter.

Univariate analysis showed statistically significant differences between benign and malignant cysts for SD extracted from the mean filter (SSF = 4) ( $p = 0.033$ ), for skewness ( $p = 0.017$ ) and for kurtosis ( $p = 0.002$ ) calculated from unfiltered images.

Multiple regression analysis showed that SD (SSF = 4;  $p = 0.03$ ) was the only independent predictor for malignant lesions.

The results of the Receiver Operating Characteristics Curve Analysis (ROC) analysis indicated that the kurtosis parameter calculated from raw images had the largest area under the curve (AUC) of all individual parameters (0.836). The areas under the curve (AUC) presented by the prediction model (0.841) were not statistically different from those presented by the three parameters included in the model ( $p = 0.29$ , 0.3 and 0.9, respectively). The comparison of the ROC curve showed statistically significant results between skewness and kurtosis, but not between SD and the other two parameters.

## 5. Discussions

Univariate analysis of this study showed that SD extracted through a medium filter (SSF = 4) ( $p = 0.033$ ), as well as skewness ( $p = 0.017$ ) and kurtosis ( $p = 0.002$ ) extracted from unfiltered images demonstrated the ability to successfully differentiate between benign and malignant ovarian cysts.

The SD parameter is a measure of the variation of pixel intensities relative to the average value of this intensity. A high standard deviation indicates that the pixel intensities in the selected region of interest (ROI) have a wide range of values (they are widely distributed). The heterogeneous content of the malignant lesions could have been the basis for the intensity variations within the images of this group, determining a wider range of measured values, which consequently increased the values of the SD parameter within the group of malignant lesions.

The skewness parameter measures the asymmetry of the histogram. This asymmetry is a reflection of the degree of imbalance in the distribution of gray level intensities around the mean. A lower asymmetry value was observed in the benign group, suggesting that these lesions show a higher signal strength on the T2 sequence, probably due to the less contaminated content of intracystic fluids.

The results of this study also showed that the textural parameter kurtosis, calculated from unfiltered MRI images, had a high diagnostic capacity to identify malignant lesions. Lower values of this parameter were observed for the malignant group, probably because the liquid contained in these formations is much more heterogeneous than that contained in the formations in the benign group.

The limitations of the study come from its retrospective nature, so there may be errors in the selection of patients included. Preferably, only patients with uncomplicated bleeding ovarian lesions were selected in order to allow a real assessment of the texture properties of the fluid, as massive blood contamination can reduce the signal on T2 sequences. Due to the strict inclusion and exclusion criteria of this pilot study and the limited number of cases addressed to the Cluj-Napoca Department of Radiology and Medical Imaging during the study period, a relatively small number of distinct histopathological entities were included in each group. Also, the total number of patients was small.

## 6. Conclusions

The results of the current pilot study show that textural analysis of MRI images of ovarian formations could be beneficial for patients with insufficiently characterized ultrasonographically and uncomplicated bleeding ovarian cysts, but only if a direct relationship between tumor cells and the resulting textural parameters can be demonstrated.

## **Study II: Differentiation of Endometriomas from Ovarian Hemorrhagic Cysts at Magnetic Resonance: The Role of Texture Analysis.**

### 1. Introduction

Correct imaging identification of endometriotic cysts and functional hemorrhagic cysts (CFH) is considerable to avoid unnecessary surgery. First described by Nishimura et al. in 1987, the "T2 shading" sign became one of the main features of MRI in endometriomas. This sign describes an adnexal cyst showing a high signal on the T1-weighted images and a low signal on the T2-weighted images. However, because sometimes hemorrhagic ovarian cysts contain an increased amount of blood, the sign of "T2 shading" may be present in these lesions. Recent studies investigating the differentiation of endometriomas from other adnexal hemorrhagic lesions (including CFH) have found that the "T2 shading" sign has a lower diagnostic capacity than previously thought.

Histopathological analysis reveals significant differences in cellularity and physical and biochemical characteristics between the content found in endometriomas and hemorrhagic cysts, respectively. It is theorized that these features may also have an impact on pixel intensity and distribution in MRI images, but that their influence is too subtle to be visually assessed by routine imaging examination.

### 2. Working hypothesis

In the current study, texture analysis was used to quantify the imaging features of endometriomas and functional hemorrhagic ovarian cysts. The aim of the study was to determine whether texture parameters can provide additional information that can be used to distinguish the two entities.

### 3. Material and method

Forty-three patients were included in the study after applying the inclusion and exclusion criteria. Patients were divided according to the final histopathological and / or clinical diagnosis in the group of endometriomas (n = 29) and functional hemorrhagic ovarian cysts (n = 14).

The radiomic approach consisted of three steps: segmenting the image using regions of interest, extracting features, and selecting them. The T2 sequence images of the two types of ovarian cysts were extracted and imported into a textural analysis program, MaZda. The image segmentation step consisted of incorporating each cystic lesion into a three-dimensional region of interest (ROI). The feature extraction step was performed automatically by the MaZda program. Over 300 texture parameters were generated from the analysis of each ROI. A univariate analysis test (Mann - Whitney U) was performed to compare the absolute values of each texture parameter highlighted by the three selection methods. An ROC analysis was performed, with the calculation of the area under the curve with 95% confidence intervals for the parameters showing statistically significant results in the univariate analysis. In addition, a multiple regression analysis was performed using an "enter" input model to identify which of the texture parameters that showed statistically significant results in univariate analysis are also independent predictors of endometriomas.

#### 4. Results

Two variations of the wavelet energy parameter (WavEn) calculated from the low-frequency (LL) band of the first (s-1) and the second (s-2) level of image decomposition were highlighted by all three classification methods. Along with these parameters, seven entropy variations, three of the second angular momentum (AngScMom), one of the sum entropy (SumEntrp) and one of the histogram variance (Variance) showed statistically significant results in univariate analysis.

Multiple regression analysis indicated that CV2S6Entropy was the only parameter independently associated with the presence of endometriomas. The prediction model consisting of all parameters that showed statistically significant results in univariate analysis was able to identify endometriomas with a sensitivity and specificity of 100%.

#### 5. Discussions

Wavelet energy parameter values reflect variations in pixel intensity in an image. The results of this study show lower values of both WaveEn parameters for CFH, most likely because CFHs have a more uniform content, thus providing lower rates of signal variation.

Entropy measures the degree of disorder between the pixels in an image, being inversely correlated with uniformity. A high degree of hazard (disorder) in an image produces high levels of entropy. The entropy sum parameter (SumEntrp) is an indicator of the complexity of the distribution of pixel values in an image. The results of the present research showed higher mean values of all entropy parameters and sum of entropies in endometriomas, probably due to multiple types of cell subpopulations and heterogeneous biochemical components, compared to the relative clarity of the contents of functional hemorrhagic cysts. In addition, entropy variation (CV2S6Entropy) was the only one reported as an independent predictor of endometriomas.

The variance parameter is the sum of the squares of the differences between the intensity of the central pixel and the intensity of its neighbors. Angular Secondary Moment (AngScMom) measures the local uniformity of an image, having high values when the gray level distribution has either a constant shape or a periodic shape. The results of the current study showed higher values of the AngScMom parameter and lower values of variance for the CFH group, indicating a more uniform content for these lesions.

#### 6. Conclusions

Considering the results of this study, it can be concluded that the texture parameters mentioned above are representative of the imaging irregularity of the endometrioma content possible due to the reflection of some of the histological characteristics of these lesions in their MRI appearance.

## **Study III: Differentiation of Endometriomas from Hemorrhagic Cysts at Magnetic Resonance: The Role of Quantitative Signal Intensity Measurements.**

### 1. Introduction

The "T2 shading" sign has become one of the main features of MRI in endometriomas. However, the analysis of T2 signal loss is assessed subjectively, which limits the usefulness of this sign. Another aspect that calls into question its diagnostic accuracy is the lack of objective documented criteria for signal changes, their assessment being made subjectively by examiners based on their knowledge and experience.

Diffusion weighted imaging (DWI) is an MRI technique that provides information about tissue consistency by measuring the apparent diffusion coefficient (ADC). The diffusion sequence also describes the microscopic rate of water diffusion into the tissue. Although the role of ADC in the diagnosis of endometriomas has been previously evaluated, it is possible that diffusion-weighted sequences may contain important diagnostic information that may provide a superior characterization of these lesions.

### 2. Working hypothesis

The aim of the present research was to provide a quantitative description of the 'T2 shading' sign by measuring and calculating the signal intensity expressed on the T1 and T2 sequences. We evaluated whether these measurements could improve the classical subjective assessment of the "T2 shading" sign in differentiating CFH and endometriomas. We also aimed to investigate whether the signal strength measured on diffusion-weighted sequences at different acquisition values, as well as on the ADC maps, can improve the differential diagnosis of the two entities.

### 3. Material and method

The present study included 46 patients (mean age, 35.3 years). They were divided according to the final histopathological and/or clinical diagnosis of their lesions in the group of endometriomas (n = 28) and the group of functional hemorrhagic ovarian cysts (n = 18). The group of endometriomas was represented by 22 patients who were diagnosed by histopathological analysis after surgical removal of the lesions. Six cases were diagnosed clinically and subjected to non-invasive treatment and follow-up. All selected CFHs (n = 18) belonged to premenopausal patients and measured less than 5 cm, so they did not require implicit gynecological follow-up. Histopathological analysis of hemorrhagic ovarian cysts revealed eight luteal body cysts with intracystic hemorrhage and thickened walls and six follicular cysts with hemorrhagic contents and thin walls. All 14 ovarian hemorrhagic cysts examined contained serosanguinolent fluid and blood clots in the lumen.

Only one lesion considered representative was selected from each MRI examination. Quantitative measurements of the signal on MRI sequences were performed by two radiologists. The "T2 shading" sign was evaluated quantitatively using two methods. By the first method, the values of the signal strength measured on T2WI were subtracted from those quantified on the T1WI sequence ( $A = T1 - T2$ ). The resulting values were considered an expression of the loss of signal strength. By the second method, the percentage decrease of the signal recorded on T2 in relation to the intensity measured on



the T1 sequence was also investigated by calculating the ratio of the signal decrease between the T1 and T2 sequences [ $B = 100 - (T2 \times 100 / T1)$ ]. To measure the intensity of the apparent diffusion coefficient (ADC) and the signal on three sequences (DWI) (b50, b400, b800), the four were synchronized with the native postcontrast or T1WI sequence to avoid placing ROI on the lesion wall or on solid intracystic areas. The researchers looked at the regions that showed the highest signals on the DWI sequences and the lowest signals on the ADC maps, respectively.

The normality of the data distribution was analyzed by performing the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used to compare differences in T1-T2 signal strength, signal loss rates, ADC values, and DWI measurements between endometriomas and functional hemorrhagic ovarian cysts. The same test was used to compare the values recorded by the two entities on images T1 and T2. For statistically significant parameters, the analysis of the ROC curve was also performed.

#### 4. Results

Endometriomas showed a high signal on the T1 sequence and a low signal on the T2 sequence, while hemorrhagic cysts showed a low and close signal on both sequences. The two entities had statistically significant differences only in terms of the T1 signal, while based on the measurements on the T2 sequences the two entities could not be differentiated.

The degree of diffusion restriction was lower for endometriomas compared to hemorrhagic cysts, but the difference was not statistically significant. There were no statistically significant differences in the DWI sequences at any value of b.

The difference in signal strength between T1-T2 had high positive values for endometriomas and negative values for CFH. Similarly, the percentage decrease in signal between T1 and T2 had a similar distribution of values. The two ways of quantifying the "T2 shading" sign had identical sensitivity (100%) and specificity (81.8%) in differentiating the two entities.

#### 5. Discussions

The results of the present research show that the signal level on T2 sequences is almost similar between the two entities, while the signal intensity on T1 shows clear differences between the two. This signal T1 and T2 is influenced by the age of the bleeding (being lower on T2 and higher on T1 in case of chronic bleeding) as well as by the amount of protein in the fluid (having lower values T2 and higher T1 when there are more proteins). Endometriomas are usually caused by chronic bleeding and contain more protein products, while CFH has recent bleeding and little protein. However, as some cases of CFH may accumulate various amounts of deoxyhemoglobin and intracellular methemoglobin, these entities may also show hypointensity on T2 images.

Endometriomas showed a more pronounced decrease in signal between T1 and T2 sequences compared to CFH. In the case of CFH, the average values recorded on T2 exceeded those measured on T1 images. This observation can also be justified by the short-lived existence of these lesions. Because CFH usually regresses in about two months, these lesions may not accumulate enough extracellular methemoglobin to

produce a large decrease in signal on T2 sequences. However, we noticed that the signal intensities measured for the two lesions on the T2 images did not differ significantly. In fact, the mean values of endometriomas exceeded those measured for CFH. It would have been expected that due to repeated bleeding, endometriomas would accumulate larger amounts of blood and protein which would theoretically cause a greater decrease in the T2 signal. However, it has been previously documented that these lesions produce a wide range of signal imaging behaviors due to the fact that they present different stages of hemorrhage.

Based on the measurements of the apparent diffusion coefficient (ADC) maps, the differentiation between the two types of ovarian cysts was not statistically significant. This result is not consistent with other studies in the literature. However, research in the literature shows an inconsistency in the measured mean values for each group of lesions.

## 6. Conclusions

The present research has successfully demonstrated that MRI diagnosis of endometriomas and functional hemorrhagic ovarian cysts can be improved by quantitative evaluation of the signal on T1 and T2 sequences. Although previous studies have shown good differentiation based on ADC values, current results may indicate that DWI measurements have increased variability depending on the examiner, so these measurements may not provide an appropriate solution for the diagnosis of endometriomas and CFH.