

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

TEZĂ DE DOCTORAT

***OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI
ADENOCARCINOMULUI DE PROSTATĂ ÎN CONTEXTUL APARIȚIEI
MARKERILOR TUMORALI URINARI ȘI A INTERVENȚIILOR
MINIM INVAZIVE***

Rezumat

**Doctorand
Dr Nicolae Crișan**

**Coordonator științific
Prof. Dr Gheorghe Funariu**

2010

CUPRINS

1. Introducere si obiective.....	3
2. Cuvinte cheie.....	4
3. Cercetarea personala.....	4
3.1 Programul CLOSER – program de diagnostic precoce al cancerului de prostata.....	4
3.2 Prevalenta si caracteristicile sindromului metabolic la pacientii cu cancer de prostata.....	6
3.3 Rolul UMP 3 ca marker tumoral urinar si al genelor DD3-PCA, HTERT ȘI GDF15 in diagnosticul cancerului de prostata.....	7
3.4 Cuantificarea proteinelor serice de angiogeneza implicate in patologia prostatai.....	9
3.5 Sisteme inteligente de decizie clinica in diagnosticul cancerului de prostata, bazate pe inteligenta artificiala – arbori de clasificare si regresie.....	9
3.6 Prostatactomia radicala laparoscopica si clasica – rezultate dupa primele 108 interventii chirurgicale.....	10
3.7 Prostatactomia radicala robotica.....	11
4. Concluzii.....	13
5. Bibliografie	14

1. Introducere si obiective

Cancerul de prostată (CP) este cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. În Europa, CP este cea mai frecventă malignitate diagnosticată în populația masculină, reprezentând aproximativ 20% din totalul cancerelor noncutanate (1). Situația acestei patologii în Europa de Est este mai puțin cunoscută, datorită absenței programelor coerente de screening și diagnostic precoce. În România, cancerul de prostată reprezintă în prezent o problemă de sănătate a populației masculine, deoarece, în absența unor programe de screening, 95% din pacienți sunt diagnosticați în fază local avansată sau cu metastaze (2). Ca urmare a acestui fapt, în marea majoritate a cazurilor, tratamentul în cancerul de prostată are doar viză paliativă în România.

Pornind de la aceste considerente, echipa de urologi de la Spitalul Clinic Municipal din Cluj-Napoca a dezvoltat un program de diagnostic precoce al cancerului de prostată la care au aderat peste 10.000 de bărbați cu vârsta peste 50 de ani (3). Existând această platformă pentru cercetare au fost demarate multiple studii care vizau în special îmbunătățirea diagnosticului pe de o parte, dar și dezvoltarea tehnicilor de tratament minim invaziv al cancerului de prostata pe de alta parte.

1. În ce privește îmbunătățirea diagnosticului în cancerul de prostata preocuparea principală a fost legată de creșterea acuratății metodelor existente: creșterea sensibilității și specificității testului prin antigenul prostatic specific prin asocierea de noi markeri tumorali, în special markerii tumorali urinari. Pornind de la acest considerent s-a urmărit detectarea unor proteine urinare ca expresie a activității oncogenelor cancerului de prostata. Dezvoltând cercetarea în această direcție am întâmpinat dificultăți datorită instabilității acestor proteine în ex vivo cuantificarea și validarea prin teste fiind dificilă. În paralele am deschis și o altă direcție de cercetare, care a fost ulterior linia principală a studiului, care a constat în identificarea serică a moleculelor de angiogeneza cu rol în cancerogeneza cancerului de prostata. Ulterior s-a continuat cercetarea până la introducerea acestor markeri de angiogeneza în practica clinică prin dezvoltarea unor algoritmi care cresc predicția pentru prezența cancerului de prostată la o persoană la risc.
2. În ce privește dezvoltarea tehnicilor de tratament minim invaziv, cercetarea a fost dominată de respectarea unor principii moderne în medicina:
 - a. trecerea de la principiul tratamentului maxim tolerat la principiul de minim tratamentului care este efectiv
 - b. tratament cu maxim de rezultate oncologice și functionale (continuența și erectii)
 - c. respectarea calității vieții cu reinsertie socială, profesională și familială precoce.

În lumina acestor principii tratamentul chirurgical al cancerului de prostata reprezintă o adevărată provocare datorită rezultatelor care se așteaptă de la o astfel de intervenție: eradicarea

cancerului (fara margini pozitive si cu o scadere la valori nedetectabile a antigenului prostatic specific) cu pastrarea continentei si a functiei erectile (conservarea sfincterului striat si a bandeletelor neurovasculare).

În acest context teza are 4 categorii de obiective:

1. Evaluarea rezultatelor primului program modern de diagnostic precoce în cancerul de prostată din Romania desfășurat la Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Municipal. Stabilirea prevalenței CP, evaluarea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic în CP (tușeul rectal, PSA, ecografia endorectală, punția biopsie prostatică ecoghidată), definirea factorilor de risc asociați prezenți la pacienții diagnosticați cu CP. Evaluarea modului în care screening-ul CP modifică rata de diagnostic și permite dezvoltarea și aplicarea de metode moderne de tratament curativ cu implicații sociale, economice și asupra politicii de sănătate populațională.
2. Evaluarea prevalenței sindromului metabolic și a componentelor acestuia la pacienții cu CP. Evaluarea căilor metabolice comune pentru CP și sindromul metabolic, urmată de conturarea factorilor de risc comuni.
3. Studiarea de noi metode de diagnostic precoce în CP pe fondul imperfecțiunii metodelor prezente. Evaluarea markerilor urinari și serici (8 molecule de angiogeneză) ca și teste noninvazive de screening și diagnostic a CP asociate testelor consacrate. Utilizarea metodelor de inteligență artificială în prelucrarea datelor oferite de testele de diagnostic a CP pentru un diagnostic corect și evitarea astfel de biopsii ne-necesare.
4. Evaluarea rezultatelor chirurgiei în tratamentul CP: prostatectomia radicală deschisă și laparoscopică. Evaluarea prostatectomiei radicale laparoscopice asistată de robotul da Vinci ca metodă mini-invazivă recentă de tratament a CP. Evaluarea rezultatelor oncologice și funcționale (continența urinară, funcția erectilă) după aceste metode de tratament a CP.

2. Cuvinte cheie:

cancer de prostata, screening, markeri tumorali, prostatectomia radicala, chirurgie robotica

3. Cercetarea personala

3.1 Programul CLOSER – program de diagnostic precoce al cancerului de prostata

Beneficiind de o platforma larga de cercetare care a cuprins in perioada martie 2005 – martie 2008, peste 10.000 de barbati cu varsta peste 50 de ani, a fost creat cadrul pentru desfasurarea mai multor studii cu relevanta statistica. Un prim studiu a urmarit pacientii diagnosticati cu cancer de prostata in functie de diferiti parametrii clinci, boumorali si imagistici: determinarea valorii PSA, tușeul rectal, ecografia abdominală prostatica, diferite chestionare care evaluau antecedentele familiale în patologia prostatei, afecțiuni asociate, obiceiuri (consumul de alcool, tutun, medicamente), simptomatologia urinară (IPSS) si optional funcția erectilă (IIEF).

Suspiciunea prezenței CP s-a stabilit prin tușeu rectal și/sau prin valoarea anormală a PSA (peste 4 ng/ml). Pacienții cu suspiciune clinică (tușeu rectal) sau serică (valoarea antigenului prostatic specific mai mare de 4 ng/ml) pentru prezența CP au fost investigați prin ecografie endorectală și puncție prostatică (inițial sau efectuat biopsii sextante, ulterior standardul a fost recoltarea a cel puțin 10-12 biopsii din zonele periferice). Rezultatele au fost prelucrate statistic prin aplicarea Chi-Square Tests și Crosstab.

Deși cei 10.000 de bărbați sunt o cifră importantă pentru România, totuși aceștia reprezintă doar 9,8% din totalul populației masculine cu vârsta peste 50 de ani din județul Cluj (care este de 98.815 persoane). Majoritatea acestor persoane (72,6%) au avut vârsta între 50 și 69 de ani, cu o medie de 64,8 ani, reprezentând o populație activă, .

Suspiciunea prezenței unui CP (prin tușeu rectal și/sau PSA > 4 ng/ml) s-a stabilit pentru 748 de bărbați (7,48%). Pacienții cu suspiciune pentru CP care au acceptat biopsia prostatică, adică 560 de bărbați (5,6%) (10 – suspiciune doar prin tușeu rectal, 41 – suspiciune doar prin PSA > 4 ng/ml, 509 – suspiciune atât la tușeu rectal cât și prin PSA), au efectuat ecografia endorectală și biopsia prin puncție prostatică ecoghidată, fiind diagnosticați 315 pacienți cu adenocarcinom de prostată. Vârsta medie a pacienților diagnosticați cu adenocarcinom de prostată a fost de 65,3 ani. Cei 315 pacienți cu adenocarcinom de prostată au fost stadializați astfel: 19 pacienți T1c (6,03%), 113 pacienți T2 (35,87%), 96 pacienți T3 (30,47%) și 87 pacienți T4 (27,61%). Caracteristicile patologice ale pacienților diagnosticați cu CP sunt prezentate în Tabelul I.

Tabel I.

Caracteristicile clinice și patologice ale pacienților diagnosticați cu CP

<i>Caracteristica</i>	<i>Număr pacienți (%)</i>
Număr total subiecți	10.000
Număr pacienți cu CP	315 (3,15%)
IPSS pacienți CP	
asimptomatici	25 (7,93%)
usoară	71 (22,61%)
moderată	124 (39,36%)
severă	95 (30,15%)
Stadiul T	
T1c	19 (6,03%)
T2	113 (35,87%)
T3	96 (30,47%)
T4	87 (27,61%)
PSA la pacienții cu CP	
4 ng/ml	7 (2,22%)
4-10 ng/ml	105 (33,33%)
> 10 ng/ml	203 (64,44%)
Scor Gleason	
2-4	28 (8,88%)
5-6	186 (59,04%)
7	44 (13,96%)
8-10	57 (18,09%)

Sensibilitatea antigenului prostatic specific a fost de 77,8%, specificitatea PSA de 95,5% iar valoarea predictivă pozitivă a fost de 41,6%. Pentru tușeul rectal sensibilitatea a fost de 67,2%, specificitatea de 93% iar valoarea predictivă pozitivă de 29,8%. Pacienții care au completat chestionarul de evaluare a funcției erectile, 6373 de persoane, au fost diagnosticați cu diferite grade de disfuncție erectilă: 2797 cu disfuncție erectilă ușoară, 1647 moderată, 1041 severă și 888 fără disfuncție erectilă. Tratamentul celor 132 de pacienți în stadiul T1c-T2 a fost următorul: prostatectomia radicală laparoscopică s-a efectuat la 49 de pacienți (37,12%); prostatectomia radicală deschisă s-a efectuat la 48 pacienți (36,36%); radioterapia externă curativă sau brahiterapia interstitală s-au efectuat la 35 pacienți (26,51%).

În urma programului CLOSER s-a reușit pentru prima oară în România diagnosticul precoce al cancerului de prostată în stadiul localizat (stadiul T1c și T2) într-un procent de 42%, prevalența generală a cancerului de prostată fiind de 3,15%. Creșterea numărului de cazuri de cancer prostatic diagnosticat în fază localizată a permis introducerea și dezvoltarea de noi tehnici de tratament curativ: prostatectomia radicală laparoscopică și robotică, brahiterapia interstițială, crio-chirurgia și HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Programul CLOSER este un model nou de abordare simultană atât a depistării precoce a cancerului de prostată, cât și a disfuncției erectile.

3.2 Prevalența și caracteristicile sindromului metabolic la pacienții cu cancer de prostată

Sindromul metabolic (SM) asociază un risc crescut pentru boli cardiovasculare sau pentru boli neoplazice, în mod special pentru cancere hormonodependente cum ar fi cancerul de prostată (4). Din cei 315 pacienți diagnosticați cu cancer de prostată, 82 de pacienți au fost evaluați din punctul de vedere al prezenței sindromului metabolic a componentelor acestuia (ca număr și ca tip de asociere). Pentru acești pacienți s-au determinat următorii parametri: circumferința abdominală, tensiunea arterială, glicemia bazală, trigliceride, colesterol total și HDL-colesterol. Pentru analiza statistică am utilizat $media \pm DS$ pentru variabilele cantitative, iar semnificația statistică a fost stabilită folosind *hi pătrat*, testul Pearson, cu limita de 0,05 pentru semnificație statistică.

Prevalența SM în grupul de pacienți diagnosticați cu CP a fost de 68.29% (56 pacienți). Caracteristicile clinice ale acestor pacienți sunt prezentate în tabelul II. Cei mai frecvenți factori de risc au fost obezitatea abdominală (69.51%), HDL-colesterolul scăzut (58.53%) și valori crescute ale glucozei plasmatice (57.31%). Cele mai frecvente caracteristici ale CP întâlnite la pacienții cu CP și SM au fost: stadiul clinic T3-T4 (53.65%) și scorul Gleason între 5 și 7 (79.26%). Valoarea crescută a glicemiei plasmatice și HDL-colesterolul scăzut s-au corelat puternic cu prezența CP, Odds Ratio fiind 7.31 în cazul hiperglicemiei și 9.93 în cazul HDL-colesterolului scăzut. Stadiul tumoral T3 sau T4 s-a corelat mai frecvent cu hiperglicemia ($p=0,005$) și cu dislipidemia, în mod special cu nivelul crescut al trigliceridelor ($p=0.001$). Analiza multivariată indică faptul că SM se corelează semnificativ cu CP în stadiul avansat

locoregional, în timp ce CP localizat poate fi influențat de valoarea crescută a glicemiei, de valoarea scăzută a HDL-colesterolului și de hipertrigliceridemie.

Tabel II.

Caracteristicile clinice și biologice ale grupului de studiu

Variabile	No. %, Mean +/- DS
Vârsta	66,25+/-5,64
Prezența SM	56 (68.29%)
Obezitatea abdominală	57 (69.51%)
HDL-colesterol	44.67+/-16.99
HDL-colesterol scăzut	48 (58.53%)
Trigliceride	164.04+/-58.61
Hipertrigliceridemie	32 (39.02%)
Glicemie bazală	120.19+/-36.58
Hiperglicemie	47 (57.31%)
Hipertensiune arterială	40 (48.78%)
Stadiul T	
T3-4	44 (53.65%)
T1-2	38 (46.34%)
Scorul Gleason	
G2-4	6 (7.31%)
G5-7	65 (79.26%)
G8-10	11 (13.41%)

Prevalența SM la pacienții cu CP este crescută. Cea mai frecvent întâlnită componentă a SM a fost obezitatea, apoi HDL colesterolul scăzut și hiperglicemia. Pacienții diagnosticați cu CP și SM au prezentat stadii ale bolii neoplazice mai avansate, cu forme histopatologice cu agresivitate medie (scor Gleason între 5 și 7) sugerând că SM este un factor de risc pentru carcinogeneza prostatică.

3.3 Rolul UMP 3 ca marker tumoral urinar si al genelor DD3-PCA, HTERT ȘI GDF15 in diagnosticul cancerului de prostata

Beneficiind de o platforma de cercetare extinsa, de o colaborare importanta cu laboratorul de genetica al Intitutului Oncologic Cluj-Napoca si de un sprijin financiar si material important prin intermediul mai multor granturi de cercetare au fost abordate studii de genomica și proteomica pentru identificarea unui număr mare de biomarkeri, precum și pentru stabilirea unor legături ai acestor markeri cu diagnosticul, progresia și predicția supraviețuirii. Parte dintre acești markeri, includ atât oncogene, gene supresoare de tumoră sau proteine de citoschelet care sunt comune cu alte localizări neoplazice, cât și molecule noi specifice, implicate în reglarea proceselor transcripționale sau în metabolismul acizilor grași. În 2004 a fost publicată pentru prima oara o lucrare ce evidențiază creșterea sensibilității diagnostice prin introducerea în diagnostic a detecției proteinei urinare uPM3 dozată prin real-time PCR (5). Acest test diagnostic, uPM3, are la bază faptul că în CP există o expresie crescută de ARN, gena responsabilă pentru această expresie crescută fiind PCA3 (sau DD3 – această genă este de 34 de

ori mai exprimată în CP față de țesutul prostatic normal). Practic uPM3 este fenotipul genei PCA 3 (prostate cancer antigen) cromosomul 9 locusurile q21 – q22.

Scopul acestui studiu a fost reprezentat de punerea la punct a metodei de analiză cantitativă (evaluarea transcriptului) prin reacția de PCR cantitativ (real time PCR) pentru genele DD3^{PCA} și hTERT implicate în diagnosticul și prognosticul carcinomului de prostată. Pe parcursul studiului s-a constatat necesitatea unor modificări în concepția proiectului. Astfel, datorită faptului că transcriptul genei DD3PCA nu se traduce în proteină (deci nu se pot realiza studii de imunohistochimie de evaluare a proteinelor), iar obiectivul major al studiului consta în cuantificarea nivelului de expresie genică al acestui transcript, s-a considerat ca fiind mai importantă evaluarea cantitativă a genei DD3PCA la nivel tisular (țesut tumoral vs normal) precum și corelarea acesteia cu gena hTERT care este implicată în activitatea telomerazică. Ulterior, s-a încercat corelarea celor trei gene DD3PCA, hTERT și GDF15, toate cunoscute ca fiind implicate în progresia tumorală.

Au fost incluși în studiu un număr de 10 pacienți (numarul de subiecți a fost limitat în principal de costurile crescute pe care le implica acest tip de determinări) confirmați cu CP prin puncție biopsie prostatică. Acești pacienți au fost supuși intervenției chirurgicale – prostatectomia radicală prin abord deschis sau laparoscopic. Produsele biologice utilizate pentru evaluarea nivelului de amplificare au fost tumoră (recoltată din piesă de prostatectomie radicală), țesut normal și urină. Recoltarea de urină s-a efectuat preoperator în urma unui masaj prostatic intens. Pentru toate cazurile studiate se constată un nivel mult crescut al genei DD3PCA în țesutul tumoral față de cel normal. Valorile de expresie au fost de 4-14 ori mai mari cu o medie de 6 ori supraexpresie pentru adenocarcinoame comparative cu țesutul normal.

Nivelele de expresie pentru gena hTERT au fost în medie de 3 ori mai mari pentru adenocarcinoame comparativ cu țesutul normal, iar în cazul genei GDF 15 se constată nivele de expresie mult crescute pentru adenocarcinoame comparativ cu țesutul normal cu o medie de 5 ori în favoarea adenocarcinoamelor. Dacă se compară nivele de expresie a celor trei gene între ele și la nivelul țesuturilor normale vs tumorale se constată că genele DD3PCA, hTERT și GDF15 reprezintă un set de markeri ai căror valori de expresie luate împreună definește în mod clar importanța acestora în prognosticul patologiei prostatei.

Cele trei gene evaluate: DD3PCA, hTERT și GDF 15 reprezintă un set de biomarkeri cu o bună valoare de diagnostic în cancerul de prostată, fiind însă necesară investigarea unui număr mai mare de pacienți pentru ca valorile obținute să poată fi întărite de putere statistică.

Marker-ul urinar UPM3 ridică probleme de cuantificare ca urmare a instabilității ARN mesager in vitro. Determinarea acestui marker în urină este dificilă orientând studiul de față spre cercetarea componentei de genomică cu implicații în dezvoltarea și progresia cancerului de prostată. Studiul de genomică se va extinde în capitolele următoare prin determinarea genelor implicate în procesul de angiogeneză, iar ulterior a proteinelor active în angiogeneza cancerului de prostată. Aceste studii vor fi transpuse în practica clinică fiind baza pentru a dezvolta sisteme inteligente de decizie clinică în diagnosticul cancerului de prostată.

3.4 Cuantificarea proteinelor serice de angiogeneza implicate in patologia prostatei

Angiogeneza reprezintă un proces foarte reglementat, care debutează din perioada de embriogeneza și se manifestă până la pubertate fiind esențială pentru dezvoltarea normală a prostatei și implică o multitudine de factori favorizanți și inhibitori (numeroase molecule stimulează proliferarea endotelială, migrația și fenomenul de întrunire). Tehnologiile noi pot facilita descoperirea în ser de biomarkeri, inclusiv a celor implicați în procesele de angiogeneza, care pot juca un rol important în gestionarea pacienții cu cancer de prostată în viitor. O înțelegere mai bună a angiogenezei în patologia prostatei ar trebui să ofere în continuare descoperiri asupra mecanismelor de angiogeneza tumorală (6, 7).

Ipoteza pentru acest studiu se bazează pe faptul că diverse molecule acționând pe mai multe căi sunt implicate în dezvoltare de leziuni prostatice de la prostatită (inflamatorii) până la adenocarcinoame și că acestea pot fi exploatate ca markeri suplimentari ai patologiei prostatei. Au fost analizate 8 factori implicați în angiogeneza: PDFG-BB, FCEV, bFGF, angiogenin, KGF, timp-1, ICAM-1, și ANG-2. Evaluarea acestor molecule de angiogeneza s-a efectuat prin utilizarea de tehnologii FAST Quant matrice ®. Patruzeci de pacienți au fost incluși în studiu, treizeci și patru dintre acești pacienți fiind cu suspiciune de cancer prostatic (concentrații serice de tPSA > 4 ng / ml (4.1-862 ng / ml) și tușeu rectal anormal) și fiind supuși unei puncții biopsii de prostată ecoghidată. Restul de 6 pacienți au fost luați în considerare ca grup de control cu niveluri de tPSA <4 ng / ml (0.6-2.1 ng / ml) și tușeu rectal normal.

Datele obținute în studiul nostru demonstrează că valoarea serică ale moleculei de angiogeneza KGF a fost semnificativ statistic mai scăzută în cancerul de prostată comparativ cu hiperplazia benignă de prostată și prostatita cronică. Nivelurile serice ale PDFG-BB ar putea fi folosite pentru diferențierea între hiperplazia benignă de prostată și prostatita cronică iar ANG2 ar putea fi folosită ca o moleculă serică indicatoare pentru prezența hiperplaziei benigne de prostată și prostatita cronică.

3.5 Sisteme inteligente de decizie clinica in diagnosticul cancerului de prostata, bazate pe inteligenta artificiala – arbori de clasificare si regresie

O modalitate posibilă de a îmbunătăți acuratețea diagnostică în cancerul de prostată și de a reduce numărul biopsiilor necesare ar fi identificarea unor noi markeri neinvazivi pentru diagnosticul cancerului de prostată. Noi strategii care utilizează biomarkeri serici, incluzând cei implicați în procesele angiogenetice, ar putea juca un rol important în managementul pacienților cu cancer prostatic. Arborii de decizie și clasificare sunt una dintre principalele tehnici de inteligență artificială utilizate în descoperirea cunoștințelor în baze de date mari (8).

Scopul acestui studiu a fost elaborarea unui test diagnostic neinvaziv, bazat pe 8 molecule serice angiogenice (VEGF, PDFG-BB, FGF-b, KGF, angiogenina (ANG), angiopietina-2 (ANGPT2), ICAM-1 și TIMP-1), asociat valorii PSA, tușeului rectal și examenului histopatologic, utilizând arborii de regresie și clasificare. Au fost incluși în studiu 54

de pacienți:49 reprezintă un eșantion tipic al populației la care se indică biopsie de prostată, având valori ale tPSA > 4 ng/ml (4.1–351.8 ng/ml) și rezultate anormale ale tușeului rectal iar 6 pacienți au fost considerați grupul de control, având nivelul tPSA < 4 ng/ml (0.6–2.1 ng/ml) și tușeu rectal normal. Am testat patru metode de inteligență artificială pentru elaborarea unor sisteme inteligente de decizie clinică pentru predicție diagnostică prin încadrarea în două categorii : diagnostic benign (B) sau malign (M).

1. Dacă FGF bazic \leq 2186,43 și Angiopo2 \leq 50877,69 și vârsta \leq 50,50 atunci M
2. Dacă FGF bazic \leq 2186,43 și Angiopo2 \leq 50877,69 și vârsta > 50,50 atunci B
3. Dacă FGF bazic \leq 2186,43 și Angiopo2 > 50877,69 atunci M
4. Dacă FGF bazic > 2186,43 și Angiopo2 \leq 84685,94 atunci B
5. Dacă FGF bazic > 2186,43 și Angiopo2 > 84685,94 atunci M

1. Dacă PSA \leq 2.7 atunci este normal
2. Dacă PSA > 7,3 și FGF bazic \leq 2186,43 și vârsta \leq 73,5 atunci M
3. Dacă PSA > 7,3 și FGF bazic \leq 2186,43 și vârsta \geq 73,5 atunci B
4. Dacă PSA > 7,3 și FGF bazic > 2186,43 și FGF bazic \leq 2653,34 atunci B
5. Dacă PSA > 7,3 și FGF bazic > 2186,43 și FGF bazic > 2653,34 atunci M

O abordare de tip descoperire a cunoștințelor în baze de date mari prin utilizarea tehnicilor de inteligență artificială non-parametrice poate fi utilizată pentru elaborarea unor sisteme de decizie clinică, facile, neinvazive și de înaltă acuratețe pentru diagnosticul cancerului de prostată. După cunoștințele noastre, aceasta este prima raportare a unor sisteme diagnostice bazate pe CART pentru cancerul de prostată, combinând un panel de markeri moleculari angiogenici cu datele demografice.

3.6 Prostatectomia radicala laparoscopica si clasica – rezultate dupa primele 108 interventii chirurgicale

Prostatectomia radicală clasică este considerată standardul în tratamentul cancerului de prostată localizat, deși este asociată cu o rată importantă de morbiditate (hemoragie, incontinență, disfuncție erectilă). În acest context a crescut interesul pentru a dezvolta tehnici de tratament minim invaziv, care să mențină rezultatele oncologice dar să eludeze complicațiile funcționale ce au implicații asupra calității vieții pacienților.

Obiectivul cercetării a fost evaluarea rezultatelor oncologice și funcționale pentru 108 prostatectomii radicale laparoscopice și clasice efectuate la Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca, în cadrul programului CLOSER: 58 laparoscopice și 50 deschise (9, 10). Rezultatele oncologice imediate au fost evaluate pe baza prezenței marginilor pozitive, definite ca prezența țesutului malign la nivelul marginilor marcate pe piesa de prostatectomie. Rezultatele perioperatorii au fost evaluate ca durata intervenției chirurgicale, sângerarea, timpul de spitalizare postoperator și durata de cateterizare. Rezultatele funcționale au fost evaluate din punct de vedere al continenței (pacientul este considerat continent atunci când nu utilizează sau utilizează cel mult un tampon absorbant pe zi) și din punct de vedere al funcției erectile (posibilitatea de a avea contact sexual cu sau fără terapie orală). Caracteristicile clinice ale pacienților și rezultatele perioperatorii, oncologice și funcționale sunt prezentate în Tabelul III.

Tabel III.**Caracteristicile clinice ale pacienților și rezultatele perioperatorii, oncologice și funcționale**

Variabilă	PR clasică	PR laparoscopică
Nr pacienți	50	58
Vârsta medie (ani)	63,2 (50-72)	62,1 (48-73)
Stadiul clinic <i>n</i> (%)		
T1c	7 (14)	20 (34.4)
T2	43 (86)	38 (65.5)
Media PSA (ng/ml)	11.1 (3.9-18.9)	10.2 (2.3-39)
Scor Gleason biopsii	6 (4-8)	6 (4-8)
Stadiul pT <i>n</i> (%)		
pT2	34 (68)	46 (78)
pT3	14 (28)	12 (22)
pT4	2 (4)	0
Scorul Gleason al piesei de PR	6 (4-9)	6 (4-10)
Margini pozitive (%)	9 (18)	10 (17.2)
Durată operație (min)	207 (150-300)	269 (150-690)
Pierderi de sânge (ml)	745 (300-2700)	474 (200-1200)
Durată spitalizare (zile)	9 (6-21)	13 (5-25)
Cateterizare postop. (zile)	16 (6-25)	15 (7-26)
Continența la 6 luni <i>n</i> (%)	41 (81)	22 (37)
Erecții la 6 luni <i>n</i> (%)	15 (30)	31 (54)

Conservarea bandetelor neurovasculare bilateral sau unilateral s-a realizat pentru 21 dintre pacienții (36%) operați laparoscopic și pentru 31 dintre pacienții (61,5%) operați clasic. Din punct de vedere oncologic valoare PSA <0.2 ng/ml s-a obținut pentru 41 (70,6%) prostatectomii laparoscopice, respectiv 45 (90%) prostatectomii clasice.

Debutul echipei operatorii în prostatectomia radicală pe cale laparoscopică explică rezultatele oncologice și funcționale mai favorabile abordului clasic. Prostatectomia radicală laparoscopică rămâne tehnica cea mai puțin hemoragică comparativ cu cea clasică chiar și pe loturi restrânse de cazuri, pastrând avantajele unei tehnici minim invazive. Dificultățile anastomozei laparoscopice comparativ cu cea clasică obligă, cel puțin la începutul curbei de învățare, la menținerea mai îndelungată a sondei uretrovezicale. Diagnosticul precoce al cancerului de prostată permite obținerea de rezultate oncologice și funcționale mai bune, iar acest fenomen justifică extinderea experienței programului CLOSER cu efectuarea unui screening național al cancerului de prostată.

3.7 Prostatectomia radicala robotica

Chirurgia minim invaziva asistata se defineste ca tehnica chirurgicala care presupune introducerea unei interfate computerizate în interacțiunea medic-pacient din timpul intervenției chirurgicale, interfata care realizează acțiuni ce până atunci erau atribuite în exclusivitate medicului (manipularea tesuturilor, controlul instrumentelor) (11). Sistemul chirurgical da Vinci

este alcătuit dintr-o consolă chirurgicală, un cart chirurgical cu patru brațe robotice interactive, un sistem video HD și instrumente speciale EndoWrist. Cu toată răspândirea și dezvoltarea chirurgiei laparoscopice, rămân unele dezavantaje pe care doar chirurgia minim invazivă asistată le poate depăși prin beneficiile pe care le aduce și anume: vedere tridimensională, confort ergonomic, dexteritate și control prin instrumente articulate ce oferă 7 grade de libertate, precizia și stabilitatea instrumentelor în câmpul operator, reducerea tremurului, magnificație de 10 ori.

Obiectivul cercetării a fost evaluarea rezultatelor intraoperatorii și postoperatorii imediate, a rezultatelor oncologice și a rezultatelor funcționale, pentru 120 de pacienți supuși prostatectomiei radicale laparoscopice asistată robotic (RALP) în perioada 2006 – 2008, la Institutul European de Oncologie și Spitalul San Giuseppe din Milano.

Rezultatele obținute sunt redată în tabelul IV și V.

Tabel IV.

Caracteristici generale ale pacienților incluși în cercetare

Variabilă	Lot de studiu
Nr. Pacienți	120
Vârsta (ani)	63 (47-76)
Stadiul T clinic	T1c 83 (69%)
	T2a 37 (31%)
PSA (ng/ml)	6.9 (0.4-23.0)
Gleason preoperator	6 (4-9)
Stadiul pT	pT2 88 (73%)
	pT3 29 (24%)
	pT4 3 (3%)
Gleason postoperator	7 (4-9)

Postoperator, 73% dintre pacienții supuși la RALP erau în stadiul pT2 și numai 27% erau în stadiu mai avansat ($p=0,041$). Procentajul marginilor pozitive obținute în grupul de pacienți RALP a fost de 22%. Valoarea PSA preintervenție nu pare să influențeze procentul de margini pozitive care este în schimb corelat cu stadiul bolii cu un risc de aproape 3,5 ori mai mare pentru pacienții pT3-4, comparativ cu cei pT2. Procentele de margini pozitive a fost: 17% în grupul de pacienți pT2, respectiv 34,4% pentru grupul de pacienți în stadii mai avansate.

Tabel V.

Rezultatele intraoperatorii și postoperatorii ale pacienților incluși în cercetare

Variabilă	Valori	p-value
Timp operator (min)	295 (165-600)	<0.001
Pierdere de sânge (mL)	200 (50-2000)	<0.001
Suprimare sondă vezicală (zile)	6 (4-30)	<0.001
Durată spitalizare (days)	3 (2-12)	<0.001

Procentajul continenței la 3 luni (Tabel VI) a fost de 51% iar la 6 luni de 78 %. Procentajul obținerii erecțiilor (Tabel VI) a fost la 3 luni 29 % iar la 6 luni 43 %.

Tabel X.3.

Rezultatele funcționale ale pacienților incluși în lotul de cercetare		
Variabilă	Lot RALP (n=120, %)	p
Continență la 3 luni	43 (51%)	0,015
Continență la 6 luni	53 (78%)	0,034
Erecția la 3 luni	24 (29%)	0,033
Erecția la 6 luni	27 (43%)	0,09

Prostatectomia radicală laparoscopică asistată robotic, tehnică minim invazivă, s-a dovedit capabilă să răspundă exigențelor de eradicare a tumorii și de bună calitate a vieții, impuse de evoluția conceptului “de la tratamentul maxim tolerat la tratamentul minim eficace”. Prostatectomia radicală laparoscopică asistată robotic este, pe baza datelor noastre de preferat celei clasice, tradiționale în privința rezultatelor perioperatorii și funcționale, rezultatele oncologice fiind superpozabile.

4. Concluzii

Așa cum se cunoaște, cancerul de prostată este o gravă problemă de sănătate a populației masculine, o provocare pentru sistemele de sănătate din orice țară fiind cea mai frecventă malignitate a sexului masculin. În țările dezvoltate, programele de diagnostic precoce au dus la reducerea importantă a formelor avansate de cancer prostatic. În România, unde nu există aceste programe, situația este inversă predominând formele avansate de cancer prostatic (95%). În acest context, teza are următoarele contribuții originale:

1. Evaluează primul program modern de diagnostic precoce în cancerul de prostată din România, intitulat CLOSER, în care au fost evaluați peste 10.000 de bărbați. Acest program a permis creșterea ratei de detecție a formelor localizate de cancer prostatic de la 5% la 41,9%. Platforma de cercetare creată a permis pentru prima dată în România derularea unor proiecte științifice pe tema cancerului de prostată: studii epidemiologice, de etiopatogenie, de proteomică și genomică, de terapie minim invazivă.
2. Creșterea numărului de cazuri de cancer prostatic diagnosticat în fază localizată a permis introducerea și dezvoltarea de noi tehnici de tratament curativ la nivel local: prostatectomia radicală laparoscopică și robotică, brahiterapia interstițială, criochirurgia și HIFU (High Intensity Focused Ultrasound).
3. Programul CLOSER este un model nou de abordare simultană atât a depistării precoce a cancerului de prostată, cât și a disfuncției erectile.
4. În teză a fost realizat un amplu studiu asupra prevalenței sindromului metabolic la persoanele cu cancer de prostată. S-a înregistrat o prevalență crescută a sindromului metabolic și mai ales a obezității, a hiperglicemiei și a HDL colesterolului scăzut. La acești pacienți, cancerul

de prostată avea forme avansate local și cu agresivitate medie spre înaltă. Astfel, se consideră că sindromul metabolic și cancerul de prostată au căi patogenetice comune (12).

5. De asemenea, a fost realizat primul studiu de genomică și proteomică în cancerul de prostată din România: markeri tumorali urinari; oncogenele DD3PCRA, hTERT și GDF 15; molecule de angiogeneză (KGF, PDGF-BB, ANG2 și TIMP-1). În corelație cu valoarea PSA, tușeul rectal și confirmarea histologică, profilul angiogenic sangvin ar putea fi utilizat ca și test neinvaziv pentru detectarea precoce a cancerului de prostată. Prin identificarea moleculelor-cheie implicate în angiogeneză, este posibil să se identifice noi direcții de terapie individualizată și noi modalități de monitorizare a invazivității tumorale. Acest studiu a permis punerea bazelor necesare pentru dezvoltarea unui studiu mai amplu asupra moleculelor de angiogeneză implicate în carcinogeneză și în progresia cancerului de prostată (13).
6. Rezultatele cercetărilor efectuate în teză au permis aplicarea tehnicilor de inteligență artificială non-parametrice pentru elaborarea unor sisteme de decizie clinică, facile, neinvazive și de înaltă acuratețe în diagnosticul de cancerului de prostată. Este prima raportare a unor sisteme diagnostice bazate pe CART în cancerul de prostată, combinând un panel de markeri moleculari angiogenici și datele demografice.
7. Teza evaluează pentru prima dată în România, rezultatele prostatectomiei radicale laparoscopice, în comparație cu prostatectomia radicală clasică. Prostatectomia radicală laparoscopică rămâne tehnica cea mai puțin hemoragică comparativ cu cea clasică, dar dificultățile anastomozei laparoscopice comparativ cu cea clasică obligă, cel puțin la începutul curbei de învățare, la menținerea mai îndelungată a sondei uretrovezicale. Debutul echipei operatorii în prostatectomia radicală pe cale laparoscopică explică rezultatele oncologice și funcționale mai favorabile abordului clasic (14).
8. De asemenea, teza evaluează tot pentru prima dată în România tehnica și rezultatele prostatectomiei radicale robotice. Cercetarea personală este realizată la Institutul European de Oncologie din Milan. Procedura robotică, așa cum se cere unei tehnici minim invazive, s-a dovedit capabilă să răspundă exigențelor de eradicare a tumorii și de bună calitate a vieții, impuse de evoluția conceptului “de la tratamentul maxim tolerat la tratamentul minim eficace”. Prostatectomia laparoscopică robot-asistată este, pe baza datelor noastre, deși preliminară, o procedură de preferat în termeni de rezultate perioperatorii, funcționale și oncologice. Ulterior, experiența de la Milano a fost utilizată pentru dezvoltarea primului Centru de Chirurgie Robotică Urologică din România de la Spitalul Clinic Municipal din Cluj-Napoca.

5. Bibliografie

1. J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet & P. Boyle, Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-592.

2. Raphaela Waidelich, Gheorghe Bumbu, Marius Raica, Marieta Toma, Teodor Maghiar & Alfons Hofstetter, Screening for prostate cancer in Romania, *International Urology and Nephrology* 2002, 34: 503–505.
3. Crișan N., Feciche B., Porav Hodade D., Z. Mihaly, Meteș O, Petruț B., et al. Experiența „Centrului de Screening în Cancerul de Prostată” Cluj-Napoca în primul an de activitate, *Rev Rom de Urologie*, 2006, 5(1):42-47.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group .The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
5. Bostwick Laboratories Announces uPM3(TM) Test, First Genetic Test for Prostate Cancer., *PR Newswire*, September 23, 2003.
6. Hrouda D, Nicol DL, Gardiner RA: The role of angiogenesis in prostate development and the pathogenesis of prostate cancer. *Urol Res* 2003;30:347–355.
7. Fransworth WE: Prostate stroma: physiology. *Prostate* 1999;38:60–72.
8. Cruz, J.A. and D.S. Wishart, Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Inform*, 2007,2:59-77.
9. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408–410.
10. Coman I, Petrut B, Porav HD, Stanca DV, Cota AR, Jalalizadeh B, Crisan N, Feciche OB, Nechita F, Bodolea C, Cristea T, Prostatectomia radicala laparoscopica – experienta primelor 26 de cazuri, *Rev Rom de Urol* 2005, 4(3), 37-43.
11. Sim HG, Yip SK, Lau WK, Tan YH, Wong MY, Cheng CW. Team-based approach reduces learning curve in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2006;13(5):560-564.
12. Coman I, Crișan N, Marian Ancuța, Crișan Dana, Hancu N. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with prostate cancer, *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008, 17(2):237-238.
13. Balacescu O., Neagoe Ioana, Bălăcescu Loredana, Crisan N, Feciche B, Tudoran O, Coman I, Irimie A. Angiogenesis Serum Protein Quantification for Prostate Pathology. *Current Urology*, 2008. 2(4):181-187.
14. Crișan N, Feciche B, Simon I, Kacso G, Coman I. Recto-urethral fistula as complication following minim invasive procedures for organ-confined prostate cancer, *Rev Rom de Urol*, 2007, 6(4):12-17.

CURRICULUM VITAE

Date personale:

- Nume și prenume: CRIȘAN NICOLAE
- Data nașterii: 26 ianuarie 1978
- Adresa: str. Mareșal Ion Antonescu nr. 20/4, Cluj-Napoca
- Telefon: 0040742-059395
- e-mail: crisan_nc@yahoo.com
- Cetățenia: română
- Naționalitatea: română
- căsătorit cu Dana Alina Crișan, medic specialist medicină internă

Funcție actuală și locul de muncă:

- medic specialist urolog, Clinica E-URO și Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca, Secția Clinică de Urologie

Studii:

- licențiat al Facultății de Medicină Generală a UMF "Iuliu Hațieganu" din Cluj-Napoca (diplomă seria U nr. 0124062); Examenul de Licență 2003, media 9,96
- Diplomă pentru rezultate școlare deosebite în anul universitar IV (2000-2001)
- Lucrarea de Diplomă "Prevalența bolii de reflux gastroesofagian la copii și adolescenți cu astm bronșic", realizată sub îndrumarea Prof. Dr. Mircea NANULESCU și Șef Lucrări Dr. Dorin FARCAU
- absolvent al Liceului "Emil Racoviță" din Cluj-Napoca promoția 1997
- absolvent al Școlii Generale nr. 17 din Cluj-Napoca

Cursuri postuniversitare:

- 2004 – *Curs de laparoscopie urologică* organizat de Catedra de Urologie a Facultății de Medicină Cluj Napoca
- 2004 – *Curs andrologie* (04.10-08.10.2004) organizat de Catedra de Urologie a Facultății de Medicină Cluj Napoca
- 2004 – *Curs postuniversitar de ureteroscopie*, Timisoara, iunie 2004
- 2005 – *Curs postuniversitar de endourologie joasa*, coordonator Conf. Dr. Ioan Coman
- 2005 – curs postuniversitar cu tema "*Nefrectomia laparoscopica la donatorul viu in vederea transplantului renal*" sub coordonarea Conf. Dr. Ioan Coman
- 2005 – curs postuniversitar "*Urologie pediatrică*", coordonator Conf. Dr. Ioan Coman
- 2008 – "*Laparoscopia și telerobotica în chirurgia urologică*" Spitalul San Paolo, Savona, Italia, sub coordonarea prof. dr. Claudio Giberti
- 2009 – Stress Management Program, TMI, *Cheile Grădiștei, Brașov*
- 2009 – "*Chirurgia urologică robotică*" Spitalul San Giuseppe, Milano, Italia, sub coordonarea prof. dr. Deliu Victor Matei
- 2009 – "*Master Class in Radical Prostatectomy*" Brussels, Belgia, sub coordonarea dr. Alex Mottrie

2009 – “*da Vinci Surgical System Off-Site Training Program for a Console Surgeon*” IRCAD-EITS, Strasbourg, Franța, 18-19 Noiembrie 2009

Specializări:

Milano, Iunie 2008 – Chirurgie oncologică și chirurgie robotică – Institutul European de Oncologie, prof dr. Ottavio de Cobelli.

Milano, Septembrie 2008 – Decembrie 2008 – Chirurgia robotică – prostatectomia radicală robotică – Spitalul San Giuseppe, prof. dr. Deliu Victor Matei.

Lucrări publicate în reviste indexate într-o bază de date internațională:

1. **The CLOSER programme – the initial experience with laparoscopic vs. classical radical prostatectomy.** Crișan N., Petruț B., Nechita F., Feciche B., Mihaly Z., Stanca D., Coman I., TMJ, 2010, 60(3).
2. **Hepatic and skin metastases after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer,** Coman I, Crișan N, Petrut B, Bungardean C, Cristea T, Crisan D., J Gastrointestin Liver Dis. 2007 Sep; 16(3):333-5.
3. **Prevalence of the metabolic syndrome in patients with prostate cancer,** Coman I, Crișan N, Marian Ancuța, Crișan Dana, Hancu N, J Gastrointestin Liver Dis. 17(2):237-238, 2008.
4. **Angiogenesis serum protein quantification for prostate pathology,** Balacescu O, Ioana Neagoe, Loredana Balacescu, Crisan N, Feciche B, Oana Tudorana, Coman I, Irimie A, Curr Urol 2008;2:181–187
5. **Robotic (Da Vinci) assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy,** D.V. Matei, B. Rocco, N. Crișan, B. Feciche, D. V. Stanca, C. Manea, O. de Cobelli, I. Coman, Chirurgia, 104(Supl 2), 2009.
6. **Urology surgery using the da Vinci robot, beyond radical prostatectomy: prostatic adenomectomy,** V.D. Matei, N. Crisan, A. Nordio, A. Brescia, I. Coman, Chirurgia, 104(Supl 2), 2009.
7. **Urology surgery using the da Vinci robot, beyond radical prostatectomy: pielolitotomy and pieloplasty,** V.D. Matei, N. Crisan, A. Nordio, A. Brescia, I. Coman, Chirurgia, 104(Supl 2), 2009.

Lucrări publicate în reviste din străinătate:

1. **Radical cure of varicocele by laparoscopic approach: a retrospective study,** Coman I, Nechita F, Petrut B, Feciche B, Sarb D, Stanca DV, Cota R, Porav-Hodade D, Crișan N, Andrologia vol 13 no 2, 5 – 11, 2004

Lucrări publicate în reviste indexate CNCSIS :

1. **Pieloplastia laparoscopică Hynes Andersen Küss – premieră națională,** I. Coman, N. Crișan, B. Petruț, T. Cristea, Revista Roman de Urologie, 2005
2. **Prostatectomia radicală laparoscopică – experienta primelor 26 de cazuri,** Coman I, Petrut B, Porav HD, Stanca DV, Cota AR, Jalalizadeh B, Crișan N, Feciche OB, Nechita F, Bodolea C, Cristea T, Revista Romana de Urologie vol 4 nr 3, 37-43, 2005
3. **Experiența „Centrului de Screening în Cancerul de Prostată” Cluj-Napoca în primul an de activitate,** N. Crișan, B. O. Feciche, D. Porav Hodade, Z. Mihaly, O. Meteș, B. Petruț, D. Stanca, F. Nechita, V. Petcu, R. Coța, D. Sârb, B. Jalalizadeh, C. Bungardean, Z. Spârchez, C. Lăpușan, C. R. Giurgiu, I. Coman. Revista Roman de Urologie, vol 5, nr. 1, 2006

4. **Aspecte clinico - chirurgicale în cancerul cu celule renale**, I.Coman, B.Feciche, I.D.Sârb, A.R.Coța, D.Porav-Hodade, D.V.Stanca, N.Crișan, Mihaly A, C.Bodolea, T.Cristea, Cătălina Bungărdean, Renata Vasii: Revista Romana de Urologie, vol 5, nr. 1, 2006
5. **Cancerul de prostată – abordarea modernă a diagnosticului și tratamentului**, Coman I, N.Crișan, Medic.ro, nr. 22, XX, 2006
6. **Depistarea precoce a malformațiilor genito-urinare la copii**, Coman I, Stanca D, Miu N, Bizo A, Metes O, Crișan, Medic.ro, 75-77, 2006
7. **Screeningul în cancerul de prostată**, Crișan N, Coman I, Quo Vadis, vol 8, nr. 1, 2006
8. **Screening-ul cancerului de prostată în România – între deziderat și realitate**, N. Crișan, B. Feciche, I. Coman, Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca, Viata medicala, nr 38 (924), anul XIX, 21 septembrie 2007-10-31
9. **Cancerul prostatic – o provocare diagnostică și terapeutică**, B. Feciche, N. Crișan, I. Coman: Revista Hipocrate oct 2007
10. **Recto-urethral fistula as complication following minim invasive procedures for organ-confined prostate cancer**, Nicolae Crișan, Bogdan Feciche, Ioan Simon, Gabriel Kacso, Ioan Coman, Revista Romana de Urologie, vol 6, nr. 4, 2007

Activitate medico-chirurgicală:

- Membru în echipa de medici angrenată în programul de screening pentru depistarea precoce a cancerului de prostată desfășurată din 01.03.2005 și până în prezent.
- Membru în echipa de chirurgi (condusa de Conf. Dr. Ioan Coman) care a efectuat prima prostatectomie radicală laparoscopică din Romania.
- Membru în echipa de chirurgi (condusa de Conf. Dr. Ioan Coman) care a efectuat prima pieloplastie laparoscopică Hynes Anderson din Romania.
- Membru, în calitate de cercetător, în 4 proiecte de cercetare științifică.
- Co-autor la capitolul “Infecții de tract urinar” din Tratat de Urologie, sub redacția I. Sinescu, G. Gluk, ediția I-a, 2008
- Membru în echipa de chirurgi care a efectuat prima prostatectomie radicală robotică (condusă de Prof. Dr. Ioan Coman), prima nefrectomie radicală (condusă de Prof. Dr. Ioan Coman) și prima nefroureterectomie radicală (condusă de Prof. Dr. Victor Deliu Matei) din Romania.
- Membru în comitetul de organizare al următoarelor manifestări științifice :
 1. Hot news în cancerul de prostata și Confruntări anatomo-clinice în cancerul renal, februarie 2009, organizator Aging Male Romanian Medical Association
 2. Săptămâna urologică europeană, septembrie 2009, organizator Aging Male Romanian Medical Association
 3. Progrese în uro-oncologie, 3-5 Decembrie 2009, organizator Aging Male Romanian Medical Association, Asociația Română de Urologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”
- Lector în cadrul cursului “Masterclass in Multidisciplinary Prostate Cancer Treatment. Abordarea integrativa diagnostica si terapeutica a cancerului de prostata”, organizator - Institutul Oncologic Cluj, coordonator: Gabriel Kacsó.

Membru al asociațiilor profesionale:

- Membru fondator al *AGING MALE ROMANIAN MEDICAL ASSOCIATION (AMROMA)*, 2007 – prezent;

- European Association of Urology, 2005 – prezent;
- Asociația Română de Urologie, 2004 – prezent;

Material video:

Coautor al DVD-ului “Learning Together Urological Laparoscopy” sub red. Coman Ioan, Cota Radu

Autor al DVD “Robotic Surgery Center – one year experience”, sub red Coman Ioan, Crisan Nicolae

Granturi si proiecte stiintifice:

1. Proiectul științific de cercetare de excelență CEEEX, PROMARKDIATER – “Diagnosticul si terapia adenocarcinomului de prostata in era noilor markeri tumoralii urinari si a metodelor de terapie minim invaziva”, acceptat spre finantare de CNCSIS în 2005.
2. Proiectul științific de cercetare de excelență CEEEX, INTELPRO – “Sistem inteligent de asistare a deciziei terapeutice la pacientul cu cancer de prostată”, acceptat spre finantare de CNCSIS în 2005
3. Proiectul științific de cercetare de excelență CEEEX, OPTIMSEX – “Optimizarea tratamentului medicamentos la pacienții cu disfuncție erectilă”, acceptat spre finantare de CNCSIS în 2005
4. Proiectul științific CEEEX IDEI – “Identificarea prin reacția microarray a unor biomarkeri tumoralii cu valoare de predicție noninvazivă în cancerul de prostată ”, acceptat spre finantare de CNCSIS în 2007

Limbi străine:

- Engleză

15 Noiembrie 2010

Nicolae Crisan

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

PHD THESIS

**OPTIMIZING THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF
PROSTATE CANCER IN THE CONTEXT OF NEWLY
APPEARED TUMORAL URINARY MARKERS AND MINIMAL
INVASIVE SURGERY**

Abstrat

PhD student

Dr. Nicolae Crișan

Scientific Coordinator

Prof. Dr. Gheorghe Funariu

2010

CONTENTS

6. Introduction and objective.....	22
7. Keywords.....	23
8. Personal Research.....	23
3.8 CLOSER program - a program of early diagnosis of prostate cancer.....	23
3.9 The prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients with prostate cancer.....	25
3.10 Role of the UMP 3 urinary tumor marker and DD3-PCA, HTERT AND GDF15 genes in prostate cancer diagnosis.....	26
3.11 Quantification of serum proteins involved in angiogenesis of prostate pathology.....	28
3.12 Intelligent decision-making systems in clinical diagnosis of prostate cancer based on artificial intelligence - classification and regression pathways.....	28
3.13 Open and laparoscopic radical prostatectomy – the first 108 results after surgery	29
3.14 Robotic radical prostatectomy.....	30
9. Conclusions.....	32
10. References.....	33

1. Introduction and objective

Prostate cancer (PC) is the major cause of morbidity and mortality at world level. In Europe, PC it is the most frequent diagnosed malignancy among male population, representing approximately 20 % of the total noncutaneous cancers (1). In the Eastern Europe, and this pathology is less known, due to the lack of coherent screening incentives and early diagnostic programs. In Romania, given the lack of awareness programs, prostate cancer denotes a health problem amongst males, 95 % of patients being diagnosed in an advanced stage or even with metastases (2). Henceforth, in Romania, the treatment of the prostate cancer in these advanced stages involves mostly palliative care.

Furthermore, having these starting points, the Urology team from the Municipal Hospital from Cluj-Napoca developed an awareness program targeting early diagnosis of the prostate cancer involving 10 000 men over the age of 50 (3). Introducing this as our research proposal, multiple studies took off targeting early diagnosis, but also the development of less invasive techniques required for treatment of prostate cancer.

1. In regards to improving prostate cancer diagnosis, our main concern was to enhance the accuracy of the already existing system: enhance the specificity and sensibility of Prostate Specific Antigen (PSA) testing by associating it with new tumour markers, especially urine tumour markers. Starting with this incentive, we traced some urine proteins that were the markers of prostate cancer oncogenic activity. Furthermore, we encountered certain difficulties in expanding our research field due to the ex-vivo protein instability, making its quantification and validation difficult. However, working in parallel, with the already existing methods, we broadened our research domains, via a second path, which, subsequently, proved to be our main research pathway, incorporating serum identification of angiogenesis molecules with a cancerogenesis role in prostate cancer. Subsequently, the research was conducted until the introduction of these markers of angiogenesis, in clinical practice, by developing algorithms for predicting increased presence of prostate cancer in a high-risk person.
2. Regarding the development of minimally invasive treatment techniques, the research has been dominated by respecting the principles of modern medicine:
 - a. shifting the from maximum tolerated treatment principle to the principle of minimum effective treatment.
 - b. treatment that leads to maximum oncological and functional results (continence and erections)
 - c. preserves the quality of life through social, professional and family early reintegration.

In context of these principles the surgical treatment of prostate cancer represents a challenge because of the results to be expected from such an intervention: the eradication of cancer (no positive margins and a decline to undetectable levels of prostate-specific antigen) to maintaining

full continence and preserved erectile function (striated sphincter preservation and intact neurovascular bands).

Having these targets to meet, the four objectives of this paper are as follows:

1. Evaluate the results of the first modern program for early diagnosis of prostate cancer conducted in Romania in Cluj-Napoca, Municipal Hospital. Establishing the prevalence of PC, the evaluation of sensitivity and specificity of diagnostic methods in PC (DRE, PSA, endorectal ultrasound, ultrasound guided prostate biopsy) define possible risk factors present in patients already diagnosed with PC. Evaluate how the PC screening programs affect the rate of diagnosis and how they allow development of modern curative treatments with a social and economic component upon the population well-being.
2. Estimate the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with CP. Evaluation of common metabolic pathways of PC and the metabolic syndrome, followed by shaping the common risk factors.
3. Studying new methods of early diagnosis of PC amid imperfect present methods. Evaluation of urinary and serum markers (8 molecules of angiogenesis) as non-invasive screening tests and diagnostic tests associated with PC. Using artificial intelligence methods to process information provided by diagnostic tests, for diagnosis of PC and thus avoids unnecessary biopsies.
4. Evaluating the results of surgery in the treatment of PC: open and laparoscopic radical prostatectomy. Evaluation of laparoscopic radical prostatectomy assisted by the da Vinci robot as a mini-invasive method of precocious treatment of PC. Evaluation of oncological and functional results (urinary continence, erectile function) after this treatment of PC.

2. Keywords:

Prostate cancer screening, tumor markers, radical prostatectomy, robotic surgery

3. Personal Research

3.1 CLOSER program – a program of early diagnosis of prostate cancer

Having a large time frame, from March 2005 - March 2008, over 10,000 men older than 50 years, were evaluated and lead to more studies, statistically relevant, to be conducted. A first study followed patients diagnosed with prostate cancer according to different clinical, biohumoral and imaging parameters: determining the value of PSA, digital rectal examination, abdominal ultrasound of prostate, various questionnaires evaluating family history of prostate pathology, associated diseases, habits (consumption of alcohol, tobacco, drugs), urinary symptoms (IPSS) and optional erectile function (IIEF).

Suspected presence of PC was established by rectal examination and / or abnormal PSA value (exceeding 4 ng / ml). Patients with clinical suspicion (rectal examination) or serum (prostate-specific antigen value greater than 4 ng / ml) for the presence of PC the patients were

investigated by ultrasound and endorectal prostate puncture (initially sextant biopsies were performed, subsequently the harvesting standard was at least 10 to 12 biopsies from the peripheral areas). The results were statistically analysed by applying Chi-Square Tests and Crosstab. Although the 10,000 men are an important figure for Romania, though they represent only 9.8% of the total male population aged over 50 years of Cluj County (which is 98 815 persons). The majority them (72.6%) were aged between 50 and 69 years, with an average of 64.8 years, representing an active population.

Suspicion of the presence of PC (by rectal examination and / or PSA > 4 ng / ml) was determined for 748 men (7.48%). Patients with suspicion for PC which accepted prostate biopsy, i.e. 560 men (5.6%) (10 - Suspected only by rectal examination, 41 - suspected only by PSA > 4 ng / ml, 509 - suspected via both DRE and PSA) performed endorectal ultrasound and endorectal ultrasound guided prostate puncture, with a final of 315 patients being diagnosed with prostate adenocarcinoma. The average age of patients diagnosed with prostate adenocarcinoma was 65.3 years. The 315 patients with prostate adenocarcinoma were staged as follows: T1c 19 patients (6.03%), T2- 113 patients (35.87%), 96 patients stage T4 (30.47%) and 87 patients stage T4 (27.61%). Pathological characteristics of patients diagnosed with PC are presented in Table 1.

Table I.

Clinical and pathological characteristics of patients diagnosed with PC

<i>Characteristics</i>	<i>Number of patients (%)</i>
Total number patients	10.000
Number of patients with PC	315 (3, 15%)
IPSS PC patients	
Asymptomatic	25 (7, 93%)
Slight	71 (22, 61%)
Moderate	124 (39, 36%)
Severe	95 (30, 15%)
T Stage	
T1c	19 (6, 03%)
T2	113 (35, 87%)
T3	96 (30, 47%)
T4	87 (27, 61%)
PSA in patients with PC	
4 ng/ml	7 (2, 22%)
4-10 ng/ml	105 (33, 33%)
> 10 ng/ml	203 (64, 44%)
Gleason Score	
2-4	28 (8, 88%)
5-6	186 (59, 04%)
7	44 (13, 96%)
8-10	57 (18, 09%)

Sensitivity of prostate-specific antigen was 77.8%, 95.5% and specificity of PSA positive predictive value was 41.6%. For DRE sensitivity was 67.2%, 93% specificity and positive predictive value of 29.8%. Patients who completed the evaluation of erectile function questionnaire, 6373 people were diagnosed with different degrees of erectile dysfunction: slight erectile dysfunction 2797, moderate 1647, and 1041 with severe dysfunction and 888 without erectile dysfunction. The treatment of 132 patients in stage T1c-T2 was as follows: laparoscopic radical prostatectomy was performed in 49 patients (37.12%), open radical prostatectomy was performed in 48 patients (36.36%), external curative radiation or Interstitial brachytherapy were performed in 35 patients (26.51%).

Following the CLOSER program, it has been succeeded for the first time in Romania, an early diagnosis of localized stage of prostate cancer (stage T1c and T2) with a 42% percentage; the overall prevalence of prostate cancer was 3.15%. Increasing the number of cases diagnosed with Prostate cancer, in an early stage, has allowed the introduction and development of new curative treatment methods: laparoscopic and robotic radical prostatectomy, interstitial brachytherapy, Cryosurgery and HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). CLOSER is a new model program to address simultaneously both the early detection of prostate cancer and erectile dysfunction.

3.2 The prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients with prostate cancer

Metabolic syndrome (MS) is associated with an increased risk for cardiovascular diseases or neoplastic diseases, particularly for hormone-dependent cancers such as prostate cancer (4). Among the 315 patients diagnosed with prostate cancer, 82 patients were evaluated in terms of the presence of metabolic syndrome and its components (number and type of association). For these patients we determined the following parameters: waist circumference, blood pressure, fasting glucose, triglycerides, total cholesterol and HDL-cholesterol. For statistical analysis we used the mean \pm SD, for quantitative variables, and the statistical significance was determined using the chi square test of Pearson, with the limit for statistical significance of 0.05.

The prevalence of MS in patients diagnosed with CP group was 68.29% (56 patients). Clinical features of these patients are presented in Table II. The most frequent risk factors were abdominal obesity (69.51%), decreased HDL-cholesterol (58.53%) and elevated plasma glucose levels (57.31%). The most frequently encountered features of PC meet by patients with PC and MS were: clinical stage T3-T4 (53.65%) and Gleason score between 5 and 7 (79.26%). The increased plasma glucose and low HDL-cholesterol values were strongly correlated with the presence of PC, with Odds Ratio of 7.31 for hyperglycaemia and 9.93 for decreased HDL-cholesterol. Stage T3 or T4 tumors were frequently correlated with hyperglycaemia ($p = 0.005$) and dyslipidemia, particularly with high levels of triglycerides ($p = 0.001$). Multivariate analysis indicates that MS is significantly related to PC in locoregional advanced stage, whereas localized PC localized can be influenced by high glucose value, low values of HDL-cholesterol and triglycerides.

Table II.

Clinical and biological characteristics of the study group

Variable	No. %, Mean +/- DS
Age	66,25+/-5,64
Presence of MS	56 (68.29%)
Abdominal obesity (waist circumference)	57 (69.51%)
HDL-Cholesterol	44.67+/-16.99
Low HDL-cholesterol	48 (58.53%)
Triglycerides	164.04+/-58.61
Hypertriglyceridemia	32 (39.02%)
Fasting Glucose	120.19+/-36.58
Hyperglycaemia	47 (57.31%)
Arterial blood pressure	40 (48.78%)
T Stage	
T3-4	44 (53.65%)
T1-2	38 (46.34%)
Gleason Score	
G2-4	6 (7.31%)
G5-7	65 (79.26%)
G8-10	11 (13.41%)

The prevalence of MS in patients with PC is increased. The most frequent component of MS was obesity, followed by low HDL cholesterol and hyperglycaemia. Patients diagnosed with PC and MS had more advanced stages of neoplastic disease, with average aggression histopathologic forms (Gleason score between 5 and 7) suggesting that, MS is a risk factor for prostate carcinogenesis.

3.3 Role of the UMP 3 urinary tumor marker and DD3-PCA, HTERT AND GDF15 genes in prostate cancer diagnosis

With an extensive research platform, a major collaboration with the laboratory of genetics of Cluj-Napoca Oncological Institute, along with important financial and material support received from several research grants, varied genomics and proteomics have been undertaken in order to identify a large number of biomarkers, and to establish links of these markers with the diagnosis, progression and survival prediction. Some of these markers, including oncogenes, tumor suppressor genes or cytoskeleton proteins that are common to other cancer sites, as well as new specific molecules involved in regulating transcriptional processes or fatty acid metabolism. In 2004 was published for the first time a paper (study) that emphasizes growth of diagnostic sensitivity through introducing in the diagnostic method the detection of uPM3 urinary protein assayed by real-time PCR (5). This diagnostic test, uPM3, is based on the fact that PC is an increased expression of RNA, the gene responsible for this increased

expression is PCA3 (or DD3 - this gene is expressed 34 times higher in PC compared to normal prostate tissue). Basically uPM3 is the phenotype of PCA 3 gene (prostate cancer antigen) from chromosome 9 locus q21 - Q22.

The purpose of this study was represented by the development of quantitative analytical method (transcript evaluation) by quantitative PCR reaction (real-time PCR) DD3PCA and hTERT genes involved in the diagnosis and prognosis of prostate carcinoma. During the study, we realized the need for certain changes of the initial concept of the project. Thus, because DD3PCA gene transcript is not translated into protein (and therefore an immunohistochemical studies for protein evaluation could not be achieved) and the major objective of the study was to quantify gene expression levels of this transcript, it was considered as of more important quantitative assessment of DD3PCA gene from a tissue level (tumor vs. normal tissue) as well as its correlation with hTERT gene, which is involved in telomerase activity. Subsequently, we tried to correlate the three genes: DD3PCA, hTERT and GDF15, all known to be involved in tumor progression.

In the study a total of 10 patients were included (number of subjects was limited mainly by the increased costs involved by this type of measurements) with a confirmed PC diagnosis by prostate biopsy. These patients underwent surgery - radical prostatectomy by open or laparoscopic approach. The Biological products used for assessing the amplification level were tumor tissue (harvested from radical prostatectomy piece), normal tissue and urine. Preoperative urine collection was performed after an intense prostate massage. For all cases studied there was a much increased DD3PCA gene in tumor tissue than in normal tissue. Expression values were 4-14 times higher with an average of six times for adenocarcinoma over expression compared with normal tissue. hTERT gene expression levels were on average three times higher for adenocarcinoma compared with normal tissue, but the GDF 15 gene is found to have elevated levels of expression for adenocarcinomas compared to normal tissue, with an average of 5 times in favour of adenocarcinoma . If one compares the expression levels of three genes between them and normal tissue vs. tumor found that DD3PCA, hTERT and GDF15 genes represent a set of markers whose expression values together, clearly define their importance in the prognosis of prostate pathology.

The three genes evaluated: DD3PCA, hTERT and GDF 15 represent a good set of biomarkers with good diagnostic value in prostate cancer, but should be investigated upon a larger number of patients so that obtained the values can be augmented statistical data.

The UPM3 urinary marker raises quantification problems due to instability of the in-vitro RNA messenger. Determining this marker in urine was difficult, but we directed the ongoing study toward genomics research with implications for component development and progression of prostate cancer. The study of genomics will expand in subsequent chapters by determining the genes involved in angiogenesis, and later active proteins in prostate cancer angiogenesis. These studies will be translated into clinical practice as the basis for developing intelligent systems for clinical decision in the diagnosis of prostate cancer.

3.4 Quantification of serum proteins involved in angiogenesis of prostate pathology

Angiogenesis is a highly regulated process, which began during the embryogenesis and manifests itself at puberty being essential for normal prostate development and involves many contributing factors and inhibitors (many molecules stimulate endothelial proliferation, migration and the phenomenon of meeting). New technologies can facilitate the discovery of serum biomarkers, including those involved in the process of angiogenesis, which may play an important role in managing patients with prostate cancer in the future. A better understanding of angiogenesis in prostate pathology should provide further insights on the mechanisms of tumor angiogenesis (6, 7).

The hypothesis for this study is based on the fact that different molecules acting on multiple pathways are involved in the development of prostate lesions from prostatitis (inflammation) to adenocarcinoma and can be explored as additional markers of prostate pathology. Furthermore, eight factors involved in angiogenesis were analysed: PDGF-BB, FCEV, bFGF, and angiogenin, KGF, TIMP-1, ICAM-1 and ANG-2. Evaluation of these angiogenesis molecules was performed using Quant Array® FAST technology. Forty patients were included in the study, thirty-four of these patients being suspected prostate cancer (serum tPSA > 4 ng / ml (4.1-862 ng / ml) and abnormal rectal examination) and were subjected to an ultrasound guided prostatic biopsy puncture. The remaining 6 patients were considered as controls with tPSA levels <4 ng / ml (0.6-2.1 ng / ml) and normal rectal examination.

The data obtained from our study show that the value of serum KGF angiogenesis molecule was statistically significantly lower in prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. Serum PDGF-BB could be used to differentiate between benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis and ANG2 could be used as a serum molecule indicator for the presence of benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis.

3.5 Intelligent decision-making systems in clinical diagnosis of prostate cancer based on artificial intelligence - classification and regression pathways

One possible way to improve the diagnostic accuracy of prostate cancer and reduce the number of unnecessary biopsies would be to identify new non-invasive markers for diagnosis of prostate cancer. New strategies using serum biomarkers, including those involved in angiogenic processes could play an important role in the management of patients with prostate cancer. Classification and decision pathways are one of the main techniques in artificial intelligence used to discover information in large databases (8).

The purpose of this study was to develop a non-invasive diagnostic test based on eight serum angiogenic molecules (VEGF, PDGF-BB, FGF-b, KGF, angiogenin (ANG), angiopoietina-2 (ANGPT2), ICAM-1 and TIMP-1) associated value of PSA, digital rectal examination and histopathologic examination, using classification and regression pathways. In the study 54 patients were included: 49 represent a typical sample of the population to whom

prostate biopsy is indicated, with values of tPSA > 4 ng / ml (4.1-351.8 ng / ml) and abnormal DRE, and the other 6 patients were considered the control group with tPSA levels <4 ng / ml (0.6-2.1 ng / ml) and normal rectal examination. We tested four methods of artificial intelligence to develop intelligent systems for prediction of clinical diagnostic decision by the classification into two categories: diagnosis of benign (B) or malignant (M).

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. If basal FGF \leq 2186,43 and ANGPT2 \leq 50877,69 and age \leq 50,50 then M 2. If basal FGF \leq 2186,43 and ANGPT2 \leq 50877,69 and age > 50,50 then B 3. If basal FGF \leq 2186,43 and ANGPT2 > 50877,69 then M 4. If basal FGF > 2186,43 and ANGPT2 \leq 84685,94 then B 5. If basal FGF > 2186,43 and ANGPT2 > 84685,94 then M | <ol style="list-style-type: none"> 1. If PSA \leq 2.7 then is normal. 2. If PSA > 7,3 and basal FGF \leq 2186,43 and age \leq 73,5 then M 3. If PSA > 7,3 and basal FGF \leq 2186,43 and age \geq 73,5 then B 4. If PSA > 7,3 and basal FGF > 2186,43 and basal FGF \leq 2653,34 then B 5. If PSA > 7,3 and basal FGF > 2186,43 and basal FGF > 2653,34 then M |
|---|--|

An approach to information discovery in large databases using artificial intelligence non-parametric system techniques can be used for the development of specific clinical decision systems, easy, non-invasive and highly accurate for diagnosis of prostate cancer. To our knowledge, this is the first report of diagnostic systems based on the CART for prostate cancer, combining a panel of angiogenic molecular markers with demographic data.

3.6 Open and laparoscopic radical prostatectomy - the first 108 results after surgery

Open radical prostatectomy is considered the standard treatment for localized prostate cancer, although it is associated with a significant rate of morbidity (haemorrhage, incontinence, erectile dysfunction). In the context of increased interest in developing minimally invasive treatment techniques, designed to maintain the positive oncological results, but to evade the functional complications of cancer upon quality of life.

The research objective was to evaluate the oncological and functional results of 108 open and laparoscopic radical prostatectomies performed at the Municipal Hospital Cluj-Napoca, within the CLOSER program: 58 laparoscopic and 50 open (9, 10). Immediate oncological results were evaluated based on the presence of positive margins, defined as the presence of malignant tissue on the edges of the marked prostatectomy pieces. Postoperative results were evaluated as length of the surgical procedure, bleeding, postoperative hospitalization time and duration of catheterization. Functional results were evaluated in terms of continence (the patient is considered continent when he does not use or uses at most one sanitary pad per day) and in terms of erectile function (the ability to have intercourse with or without oral therapy). Clinical

characteristics of patients and postoperative oncological and functional results are presented in Table III.

Table III.

Clinical characteristics of patients and postoperative results, oncological and functional

Variable	Open PR	Laparoscopic PR
No patients	50	58
Average age (years)	63,2 (50-72)	62,1 (48-73)
Clinical Stage <i>n</i> (%)		
T1c	7 (14)	20 (34.4)
T2	43 (86)	38 (65.5)
Average PSA (ng/ml)	11.1 (3.9-18.9)	10.2 (2.3-39)
Biopsy Gleason Score	6 (4-8)	6 (4-8)
pT Stage <i>n</i> (%)		
pT2	34 (68)	46 (78)
pT3	14 (28)	12 (22)
pT4	2 (4)	0
Gleason Score		
PR piece (fragment)	6 (4-9)	6 (4-10)
Positive Margins (%)	9 (18)	10 (17.2)
Duration of surgery (min)	207 (150-300)	269 (150-690)
Blood Loss (ml)	745 (300-2700)	474 (200-1200)
Hospital stay (days)	9 (6-21)	13 (5-25)
Postop. Catheterization (days)	16 (6-25)	15 (7-26)
Continence at 6 months <i>n</i> (%)	41 (81)	22 (37)
Erections at 6 months <i>n</i> (%)	15 (30)	31 (54)

Bilateral or unilateral neurovascular bandelets preservation was achieved in 21 patients (36%) which underwent laparoscopic surgery and for 31 patients (61.5%) open operated on. In terms of oncological PSA value <0.2 ng / ml was obtained for 41 (70.6%) laparoscopic prostatectomies, respectively 45 (90%) for open prostatectomies.

Operating team debut in laparoscopic radical prostatectomy explains the more favourable oncological and functional results more favourable to the open approach. Laparoscopic radical prostatectomy technique remains the least hemorrhagic compared with even small groups of cases of open approach surgeries, keeping the advantages of minimally invasive techniques. Difficulties with laparoscopic anastomosis compared with classical approach requires, at least at the beginning of the learning curve, keeping the urethro-vesical probe longer. Early diagnosis of prostate cancer shows better functional and oncological results, and this justifies the expansion of CLOSER program experience by conducting a national prostate cancer screening.

3.7 Robotic Radical Prostatectomy

Minimally invasive assisted surgery is defined as a surgical technique that involves placing a computer interface in the doctor-patient interaction during surgical intervention, the interface actions performed until then were assigned exclusively to medical (tissue handling,

instrument control) (11). Da Vinci Surgical System consists of a surgical console, a surgical cart with four interactive robotic arms, an HD video system and special EndoWrist. With all the spread and development of laparoscopic surgery, there are still some drawbacks that only assisted minimally invasive surgery may exceed the benefits it brings, namely: three-dimensional view, ergonomic comfort, dexterity and control of articulated instruments offering seven degrees of freedom, precision and stability of the instruments in the operative field, tremor reduction, 10 times magnification.

The research objective was to evaluate the intraoperative and immediate postoperative results, the results of oncological and functional outcomes for 120 patients undergoing robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) from 2006 to 2008, at the European Institute of Oncology and Hospital San Giuseppe in Milan. The results are shown in Table IV and V.

Table IV.

General characteristics of patients enrolled in research

Variable	Study group
No patients	120
Age (years)	63 (47-76)
Clinical T stage	T1c 83 (69%)
	T2a 37 (31%)
PSA (ng/ml)	6.9 (0.4-23.0)
Preoperative Gleason	6 (4-9)
pT Stage	pT2 88 (73%)
	pT3 29 (24%)
	pT4 3 (3%)
Postoperative Gleason	7 (4-9)

Postoperatively, 73% of patients undergoing RALP were at pT2 stage and only 27% were advanced stage (p = 0.041). Percentage of positive margins achieved in the RALP group of patients was 22%. Preoperative PSA value does not seem to influence the rate of positive margins in turn is correlated with disease stage with a risk nearly 3.5 times higher for patients PT3-4 versus pT2. The percentages of positive margins were: 17% in the pT2 patients, respectively 34.4% for the patients in advanced stages.

Table V.

Intraoperative and postoperative results of patients enrolled in research

Variable	Values	p-value
Duration of surgery (min)	295 (165-600)	<0.001
Blood Loss (mL)	200 (50-2000)	<0.001
Urinary catheter removal (days)	6 (4-30)	<0.001
Hospital stay (days)	3 (2-12)	<0.001

Percentage of continence at 3 months (Table VI) was 51% and 78% at 6 months. Percentage achieving erections (Table VI) 3 months was 29 % and at 6 months was 43%.

Table X.3

Functional results of patients in research group

Variable	Group RALP (n=120, %)	p
Continence at 3 months	43 (51%)	0,015
Continence at 6 months	53 (78%)	0,034
Erection at 3 months	24 (29%)	0,033
Erection at 6 months	27 (43%)	0,09

Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy, a minimally invasive technique, has been proven capable of meeting the requirements for the eradication of the tumor and quality of life demanded by the evolving concept of maximum tolerated treatment to minimum effective treatment. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy is based on our preferences to the classical approach, traditional in terms of perioperative results and functional results, the oncological results being super imposable.

4. Conclusions

As it is known, prostate cancer is a serious health problem of the male population, a challenge for health systems from any country being the most common malignancy of males. In developed countries, early diagnosis programs have led to significant reduction in advanced forms of prostate cancer. In Romania, where no such programs exist, the situation is reversed, where the advanced forms of prostate cancer prevail (95%). In this context, the paper has the following original contributions:

1. Evaluates the first modern program in early prostate cancer diagnosis of Romania, entitled CLOSER, which evaluated over 10,000 men. This program has increased the detection rate of localized forms of prostate cancer from 5% to 41.9%.The enabled research platform created for the first time in Romania, allowed the development of scientific projects on prostate cancer: epidemiological studies, of etiopathogenesis for proteomics and genomics, with a minimally invasive therapy.
2. Increasing the number of cases of prostate cancer diagnosed in a localized stage allowed the introduction and development of new techniques for local curative treatment: laparoscopic and robotic radical prostatectomy, interstitial brachytherapy, Cryosurgery and HIFU (High Intensity Focused Ultrasound).
3. CLOSER program is a new model that addresses simultaneously both the early detection of prostate cancer and erectile dysfunction.
4. In this thesis, a comprehensive study was carried out on the prevalence of metabolic syndrome in people with prostate cancer. There was a high prevalence of metabolic syndrome,

especially obesity, hyperglycaemia and low HDL cholesterol. In these patients, prostate cancer was locally advanced and presented aggressive forms of medium to high. Thus, it is considered that the metabolic syndrome and prostate cancer have common pathogenetic pathways (12).

5. Also, this was the first study to be conducted on genomics and proteomics in prostate cancer in Romania: urinary tumor markers, DD3PCRA, hTERT and GDF 15 oncogenes; molecules of angiogenesis (KGF, PDGF-BB, ANG2 and TIMP-1). In line with the value of PSA, DRE and histological confirmation, angiogenic blood profile could be used as a non-invasive test for early detection of prostate cancer. By identifying key molecules involved in angiogenesis, it is possible to identify new directions and new ways of individualized therapy monitoring tumor invasion. This study allowed the necessary foundations for developing a broader study on angiogenesis molecules involved in carcinogenesis and progression of prostate cancer (13).
6. The results of research conducted in the thesis have allowed the application of artificial intelligence techniques to develop non-parametric clinical decision systems, easy, non-invasive and highly accurate in the diagnosis of prostate cancer. It is the first report of diagnostic systems based on the CART in prostate cancer, combining a panel of angiogenic molecular markers and demographic data.
7. The thesis assesses for the first time in Romania, the results of laparoscopic radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy. Laparoscopic radical prostatectomy technique remains the least hemorrhagic compared with the classic technique, but the difficulties of laparoscopic anastomosis compared with conventional approach obliges us, at least at the beginning of the learning curve, to keep the urethro-vesical probe longer. The debut of the operating team in laparoscopic radical prostatectomy explains the more favourable oncological and functional results explain than open approach (14).
8. Moreover, the thesis evaluates for the first time in Romania robotic radical prostatectomy technique and results. Personal research was performed at the European Institute of Oncology in Milan. Robotic procedure as the minimally invasive technique is requires, has proved capable to meet the requirements for the eradication of the tumor and quality of life demanded by the evolving concept of maximum tolerated treatment to minimum effective treatment. "Robot-assisted laparoscopic prostatectomy is, based on our data, although preliminary, a preferred procedure in terms of perioperative outcomes, functional and oncological results. Subsequently, the experience in Milan was used for developing the first Robotic Urologic Surgery Centre in Romania in the Municipal Hospital Cluj-Napoca.

5. References

15. J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet & P. Boyle, Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-592.

16. Raphaela Waidelich, Gheorghe Bumbu, Marius Raica, Marieta Toma, Teodor Maghiar & Alfons Hofstetter, Screening for prostate cancer in Romania, *International Urology and Nephrology* 2002, 34: 503–505.
17. Crișan N., Feciche B., Porav Hodade D., Z. Mihaly, Meteș O, Petruț B., et al. Experiența „Centrului de Screening în Cancerul de Prostată” Cluj-Napoca în primul an de activitate, *Rev Rom de Urologie*, 2006, 5(1):42-47.
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
19. Bostwick Laboratories Announces uPM3(TM) Test, First Genetic Test for Prostate Cancer., PR Newswire, September 23, 2003.
20. Hrouda D, Nicol DL, Gardiner RA: The role of angiogenesis in prostate development and the pathogenesis of prostate cancer. *Urol Res* 2003;30:347–355.
21. Fransworth WE: Prostate stroma: physiology. *Prostate* 1999;38:60–72.
22. Cruz, J.A. and D.S. Wishart, Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Inform*, 2007,2:59-77.
23. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408–410.
24. Coman I, Petrut B, Porav HD, Stanca DV, Cota AR, Jalalizadeh B, Crisan N, Feciche OB, Nechita F, Bodolea C, Cristea T, Prostatectomia radicala laparoscopica – experienta primelor 26 de cazuri, *Rev Rom de Urol* 2005, 4(3), 37-43.
25. Sim HG, Yip SK, Lau WK, Tan YH, Wong MY, Cheng CW. Team-based approach reduces learning curve in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2006;13(5):560-564.
26. Coman I, Crișan N, Marian Ancuța, Crișan Dana, Hancu N. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with prostate cancer, *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008, 17(2):237-238.
27. Balacescu O., Neagoe Ioana, Bălăcescu Loredana, Crisan N, Feciche B, Tudoran O, Coman I, Irimie A. Angiogenesis Serum Protein Quantification for Prostate Pathology. *Current Urology*, 2008. 2(4):181-187.
28. Crișan N, Feciche B, Simon I, Kacso G, Coman I. Recto-urethral fistula as complication following minim invasive procedures for organ-confined prostate cancer, *Rev Rom de Urol*, 2007, 6(4):12-17.

CURRICULUM VITAE

Personal Data:

Name/surname: CRIȘAN NICOLAE

Date of birth: January 26, 1978

Address: Maresal Ion Antonescu Street , No. 20 / 4, Cluj-Napoca

Phone: 0040742-059395 e

mail: crisan_nc@yahoo.com

Citizenship: Romanian

Nationality: Romanian

Marrital status: Married to Dana Alina Crisan, Specialist physician in Internal Medicine

Current Employment/Work:

- Specialist Urologist, E-Uro Medical Center and the Municipal Hospital Cluj-Napoca

Education:

- Bachelor degree, “Iuliu Hatieganu” Faculty of Medicine and Pharmacy, Cluj (certificate series U, no. 0124062), License Exam in 2003, average licence exam 9.96
- Diploma for outstanding educational outcomes in the IV-th academic year (2000 - 2001)
- Degree Certificate “Prevalence of gastroesophageal reflux diseases in children and adolescents with asthma” conducted under the guidance of Prof. Dr. Mircea NANULESCU and Lecturer Dr. Dorin FARCAU
- graduate of “Emil Racovita” Highschool, Cluj, class graduated in 1997
- graduate of General School no. 17 Cluj-Napoca

Postgraduate Courses:

2004 - *Urologic Laparoscopy Course*, organized by the Department of Urology at the Faculty of Medicine, Cluj-Napoca

2004 - *Andrology Course* (10.04 to 10.08.2004), organized by the Department of Urology at the Faculty of Medicine, Cluj-Napoca

2004 - *Postgraduate Ureteroscopy Course*, Timisoara , June 2004

2005 - *Low Endourology Postgraduate Course*, coordinated by Lecturer Ioan Coman

2005 - Postgraduate Course on “*Laparoscopic nephrectomy in living donor for kidney transplantation*”, coordinated by Lecturer Ioan Coman

2005 - Postgraduate Course on “*Pediatric Urology*”, coordinated by Lecturer Ioan Coman

2008 - “*Laparoscopy and telerobotics in urologic surgery*”, San Paolo Hospital, Savona, Italy, coordinated by Prof. Claudio Giberti

2009 - Stress Management Program, TMI, *Gradistea keys, Brasov*

2009 - “Urologic robotic surgery”, San Giuseppe Hospital, Milan, Italy, coordinated by Prof. Victor Matei Deliu

2009 - “Master Class in Radical Prostatectomy”, Brussels, Belgium, under the coordination of Dr. Alex Mottrie

2009 – “*Da Vinci Surgical System Off- Site Training Program for a Console Surgeon*”, IRCAD-EITS, Strasbourg, France, 18-19 of November 2009

Majors:

Milan, June 2008 - Oncological and robotic surgery - European Institute of Oncology, Prof Dr. Ottavio de Cobelli

Milan, September 2008 - December 2008 - Robotic surgery - Radical robotic prostatectomy - San Giuseppe Hospital, Prof. Victor Matei Deliu

Papers published in indexed journals and international database:

1. **The CLOSER programme – the initial experience with laparoscopic vs. classical radical prostatectomy.** Crișan N., Petruț B., Nechita F., Feciche B., Mihaly Z., Stanca D., Coman I., TMJ, 2010, 60(3).
2. **Hepatic and skin metastases after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer,** Coman I, Crișan N., Petrut B, Bungardean C, Cristea T, Crisan D., J Gastrointestin Liver Dis. 2007 Sep; 16(3):333-5.
3. **Prevalence of the metabolic syndrome in patients with prostate cancer,** Coman I, Crișan N., Marian Anuța, Crișan Dana, Hancu N, J Gastrointestin Liver Dis. 17(2):237-238, 2008.
4. **Angiogenesis serum protein quantification for prostate pathology,** Balacescu O, Ioana Neagoe, Loredana Balacescu, Crisan N, Feciche B, Oana Tudorana, Coman I, Irimie A, Curr Urol 2008;2:181–187
5. **Robotic (Da Vinci) assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy,** D.V. Matei, B. Rocco, N. Crișan, B. Feciche, D. V. Stanca, C. Manea, O. de Cobelli, I. Coman, Chirurgia, 104(Supl 2), 2009.
6. **Urology surgery using the da Vinci robot, beyond radical prostatectomy: prostatic adenomectomy,** V.D. Matei, N. Crisan, A. Nordio, A. Brescia, I. Coman, Chirurgia, 104(Supl 2), 2009.
7. **Urology surgery using the da Vinci robot, beyond radical prostatectomy: pielolitotomy and pieloplasty,** V.D. Matei, N. Crisan, A. Nordio, A. Brescia, I. Coman, Chirurgia, 104(Supl 2), 2009.

Papers published in journals abroad:

Radical cure of varicocele by laparoscopic approach: a retrospective study, Coman I., Nechita F., Petrut B., Feciche B., Sarb D., Stanca D., Cota R., -Hodade Porav D Crisan N, Andrology vol 13 no 2, 5-11 , 2004

Papers published in CNCSIS indexed journals:

1. **Anderson Hynes Küss laparoscopic pieloplasty - national premiere,** I. Coman, N. Crisan, B. Petre, T. Cristea, Romanian Journal of Urology, 2005.
2. **Laparoscopic radical prostatectomy - experience of the first 26 cases,** Coman I., Petrut B., Porav H.D., Stanca D., Cota A.R., Jalalizadeh B., **Crisan N.**, Feciche B., Nechita F., Bodolea C., Cristea T., Romanian Journal of Urology vol 4 No 3, 37-43, 2005.
3. **First Year's experience of the "Screening Center in Prostate Cancer "Cluj-Napoca,** N. Crișan, B. O. Feciche, D. Porav Hodade, Z. Mihaly, O. Meteș, B. Petruț, D. Stanca, F. Nechita, V. Petcu, R. Coța, D. Sârb, B. Jalalizadeh, C. Bungârdean, Z. Spârchez, C. Lăpușan, C. R. Giurgiu, I. Coman, Romanian Journal of Urology, vol 5, nr. 1, 2006.
4. **Clinical Aspects - surgery in kidney cell cancer,** I.Coman, B.Feciche, I.D.Sârb, A.R.Coța, D.Porav-Hodade, D.V.Stanca, N.Crișan, Mihaly A, C.Bodolea, T.Cristea, Cătălina Bungârdean, Renata Vasiiu: Romanian Journal of Urology, vol 5, nr. 1, 2006.

5. **Prostate cancer - modern approaches to treatment and diagnosis**, Coman I, N Crişan, Medic.ro, nr. 22, XX, 2006
6. **Early detection of genito-urinary malformation in children**, Coman I, Stanca D, Miu N, Bizo A, Metes O, Crişan, Medic.ro, 75-77, 2006
7. **Prostate Cancer Screening**, Crişan N, Coman I, Quo Vadis, vol 8, nr. 1, 2006
8. **Prostate cancer screening in Romania - between goal and reality**, N. Crişan, B. Feciche, I. Coman, City Hospital, Cluj-Napoca, Medical Life, nr 38 (924), Year XIX, 21 septembrie 2007-10-31.
9. **Prostatic Cancer –a diagnosis and therapy challenge**, B. Feciche, N. Crişan, I. Coman: Revista Hipocrate oct 2007.
10. **Recto-urethral fistula as complication following minim invasive procedures for organ-confined prostate cancer**, Nicolae Crişan, Bogdan Feciche, Ioan Simon, Gabriel Kacso, Ioan Coman, Romanian Journal of Urology , vol 6, nr. 4, 2007.

Medical-surgical activity:

- Member of the medical team involved in the screening program geared for early detection of prostate cancer conducted from 01.03.2005 until now.
- Member of the surgical team (led by Lecturer Ioan Coman) that performed the first laparoscopic radical prostatectomy in Romania.
- Member of the surgical team (led by Lecturer Ioan Coman) that performed the first laparoscopic Anderson Hynes pieloplasty in Romania.
- Member, as researcher, in four research projects.
- Co-author of the chapter „Urinary tract infection” of the Treaty of Urology, edited by I. Sinescu, G. Gluk, first edition, 2008
- Member of the surgeon team who performed the first robotic radical prostatectomy (led by Prof. Ioan Coman), the first radical nephrectomy (led by Prof. Ioan Coman) and first radical nefroureterectomy (led by Prof. Victor Deliu Matei) in Romania.
- Member of the scientific events organizing committee:
 1. *Hot news in prostate cancer* and *Anatomical-clinical Confrontation in kidney cancer*, February 2009, organized by Aging Male Romanian Medical Association
 2. *European Urology Week*, September 2009, organized by Aging Male Romanian Medical Association
 3. *Progress in uro-oncology*, 3 to 5 December 2009, organized by Aging Male Romanian Medical Association, Romanian Association of Urology, „Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy
- Lecturer in the course „Masterclass in the Multidisciplinary Prostate Cancer Treatment”, Integrative diagnostic and therapeutic approach to prostate cancer, organizer - Oncology Institute, Cluj, coordinator: Kacso Gabriel.

Membership of professional associations:

- Founding member of Aging Male Romanian Medical Association (AMROMA), 2007 - present;
- European Association of Urology, 2005 - present;
- Romanian Association of Urology, 2004 - present;

Video:

Co-author of the DVD „Learning Together Urological laparoscopy”, under coordination of Coman Ioan, Cota Radu

Author of the DVD “Robotic Surgery Center – one year experience”, under coordination Coman Ioan, Crisan Nicolae

Grants and scientific projects:

1. Scientific Research Project of Excellence CEEEX, PROMARKDIATER – „Diagnosis and therapy of prostate adenocarcinoma in the new urinary tumor markers and methods of minimally invasive therapy era”, agreed to finance by the CNCSIS in 2005.
2. Scientific Research Project of Excellence CEEEX, INTELPRO – „Intelligent System for assistance of the therapeutic decision in patients with prostate cancer, agreed to finance by the CNCSIS in March 2005.
3. Scientific Research Project of Excellence CEEEX, OPTIMSEX – „Optimizing drug therapy in patients with erectile dysfunction”; accepted for funding in 2005 by the CNCSIS
4. IDEI CEEEX Scientific project – „Identification of tumor biomarkers with noninvasive prediction value in prostate cancer by microarray response, accepted for funding in 2007 by the CNCSIS

Foreign Languages:

-English

15 Noiembrie 2010

Nicolae Crisan