
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Factori de predicție pentru diagnosticul și tratamentul cancerului de prostată

Doctorand **Iulia Mădălina Pop (Andraș)**

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



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Factori de predicție pentru diagnosticul cancerului de prostată	17
1.1. Rezonanța magnetică multiparametrică a prostatei	17
1.2. Biopsia prostatei	21
1.3. Scoruri de predicție pentru prezența cancerului de prostată	24
1.4. Noi markeri	25
1.4.1. Metabolomica în cancerul de prostată	25
1.4.2. Genomica în cancerul de prostată	25
1.4.3. Proteomica în cancerul de prostată	26
1.4.4. Markerii inflamatori în cancerul de prostată	27
2. Factori de predicție pentru tratamentul cancerului de prostată	29
2.1. Prostatectomia radicală minim-invazivă	29
2.1.1. Prostatectomia radicală laparoscopică	29
2.1.2. Prostatectomia radicală robotică	33
2.2. Rolul noilor tehnologii asupra rezultatelor chirurgicale	36
2.3. Curba de învățare în chirurgia minim-invazivă	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	41
2. Studiul 1 - Dezvoltarea unui scor metabolomic de predicție pentru prezența cancerului de prostată și indicația pentru rezonanță magnetică pre-biopsie	43
2.1. Introducere	43
2.2. Obiective	44
2.3. Pacienți și metodă	44
2.4. Rezultate	46
2.5. Discuții	57
2.6. Concluzii	58

3. Studiul 2 - Biopsia de prostată ghidată prin IRM-TRUS fusion - experiența inițială	59
3.1. Introducere	59
3.2. Ipoteza de lucru	59
3.3. Pacienți și metodă	60
3.4. Rezultate	65
3.5. Discuții	69
3.6. Concluzii	70
4. Studiul 3 - Valoarea de prognostic a raportului neutrofile/limfocite în cancerul de prostată	71
4.1. Introducere	71
4.2. Ipoteza de lucru	72
4.3. Pacienți și metodă	72
4.4. Rezultate	73
4.5. Discuții	78
4.6. Concluzii	78
5. Studiul 4 - Rolul experienței în chirurgia robotică asupra rezultatelor oncologice și funcționale pe termen scurt ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D	79
5.1. Introducere	79
5.2. Ipoteza de lucru	80
5.3. Pacienți și metodă	80
5.4. Rezultate	85
5.5. Discuții	90
5.6. Concluzii	91
6. Concluzii generale	93
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	95
REFERINȚE	97

Cuvinte cheie: cancer de prostată, prostatectomie radicală laparoscopică, metabolomică, rezonanță magnetică multiparametrică, biopsia prostatei

Introducere. Obiective generale

Cancerul de prostată reunește două entități clinico-patologice, cu impact major asupra prognosticului pacientului: cancerul de prostată semnificativ clinic, cu potențial evolutiv local și la distanță și care necesită sancțiune terapeutică și cancerul de prostată indolent clinic, cu potențial metastatic redus și cu un impact nesemnificativ în ceea ce privește supraviețuirea pacientului.

În practica clinică încadrarea corectă a pacienților în una dintre cele două categorii este dificilă datorită faptului că gradarea Gleason pe fragmentele de biopsie este inexactă, asociind o rată de upgrading de până la 65%, iar rezonanța magnetică (IRM) pentru aprecierea volumului tumoral de cele mai multe ori subestimează dimensiunea tumorii.

Opțiunile terapeutice indicate în prezent de către Asociația Europeană de Urologie pentru tratamentul cancerului de prostată cu risc scăzut de progresie și recidivă după terapie sunt supravegherea activă și prostatectomia radicală.

S-a observat că o treime din pacienții incluși într-un program de supraveghere activă vor necesita tratament curativ datorită progresiei bolii sau substadializării inițiale. Mai mult, la 73% dintre acești pacienți se va identifica prezența cancerului de prostată semnificativ clinic pe piesa de prostatectomie radicală. Există, de asemenea, un impact psihologic important al diagnosticului de cancer asupra pacienților, iar lipsa unui tratament radical cauzează un grad înalt de anxietate. Astfel, mai puțin de 8% din pacienții din SUA, respectiv 39% din pacienții din Anglia care ar fi eligibili pentru supraveghere activă optează pentru această atitudine terapeutică.

Pe de altă parte, în 49% din cazurile de prostatectomie radicală se identifică prezența unui cancer indolent clinic pe piesa operatorie. De asemenea, 47% și 44% din pacienții operați raportează un grad de continență și, respectiv, funcție erectilă la 1 an inferioare așteptărilor lor.

Prin urmare, este necesară dezvoltarea unor noi factori predictivi atât pentru caracterizarea cancerului de prostată, cât și pentru stabilirea atitudinii terapeutice individualizate fiecărui pacient.

Scopul lucrării de față a fost evaluarea unor astfel de factori de predicție pentru cancerul de prostată.

Metabolomica, prin ilustrarea fidelă a modificărilor metabolismului intracelular în legătură cu dezvoltarea neoplaziilor, poate selecta pacienții care necesită practicarea unei biopsii de prostată sistematice pentru confirmarea diagnosticului sau cei care necesită un bilanț extensiv, pentru a nu rata cazurile de tumori agresive.

Biopsia de prostată ghidată prin fuziunea imaginilor dintre rezonanța magnetică și ecografia endorectală (IRM-TRUS fusion) are potențialul de a ameliora diagnosticul cancerului de prostată, prin reducerea ratei de supradiagnostic a pacienților cu adenocarcinom prostatic indolent clinic, respectiv creșterea ratei de diagnostic al celor cu tumori agresive în timpul ferestrei terapeutice.

Markerii inflamatori sugerează faptul că mecanismele metastazării sunt mult mai complexe și că nu depind strict de caracteristicile intrinseci de agresivitate ale cancerului de prostată. Astfel, indicația de limfadenectomie extinsă se justifică pentru pacienții cu risc înalt de metastazare limfatică.

Experiența anterioară în chirurgia robotică poate reduce curba de învățare a chirurgiei laparoscopice și are o valoare predictivă pentru recuperarea precoce a continenței și potenței post-operator pentru pacienții cărora li s-a practicat prostatectomie radicală.

Teza de față cuprinde două secțiuni distincte: stadiul actual al cunoașterii, care sistematizează factorii clinici și paraclinici de predicție utilizați în managementul cancerului de prostată, și contribuția personală.

Contribuția personală

Lucrarea de față a avut ca scop identificarea unor factori de predicție care să amelioreze diagnosticul cancerului de prostată și să adapteze atitudinea terapeutică în funcție de prognosticul fiecărui pacient.

Obiectivele specifice au fost următoarele:

- evaluarea valorii de predicție a markerilor metabolomici pentru prezența cancerului de prostată la prima biopsie sistematică
- evaluarea experienței inițiale în biopsia prostatică ghidată prin IRM-TRUS fusion și evaluarea posibilității ca aceasta să crească rata de detecție a cancerelor semnificative clinic
- evaluarea rolului de predicție pentru rezultatele oncologice al markerilor inflamatori în lotul de pacienți cu cancer de prostată localizat și local-avansat operați robotic și reevaluarea indicației operatorii în funcție de aceste rezultate
- evaluarea modului în care experiența prealabilă în chirurgia robotică influențează implementarea chirurgiei laparoscopice 3D și rezultatele oncologice și funcționale precoce ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D.

Studiul 1. Dezvoltarea unui scor metabolomic de predicție pentru prezența cancerului de prostată și indicația pentru rezonanță magnetică pre-biopsie

Obiective. Obiectivul studiului de față a fost de a evalua rolul de predicție al markerilor metabolomici pentru rezultatul biopsiei sistematice de prostată la pacienți cu suspiciune de CaP.

Pacienți și metodă. Grupul de studiu a fost format din 90 de pacienți care s-au prezentat în cadrul departamentului nostru pentru suspiciunea de CaP datorită unei valori crescute a PSA și cărora li s-a practicat puncție-biopsie prostatică sistematică eco-ghidată transrectală în 12 puncte.

Serul obținut de la pacienți a fost centrifugat la 2000 rotații/minut pentru 10 minute și depozitat la $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, conform metodei descrise de Maxim et al. Analiza metabolomică a fost realizată prin cromatografie lichidă de înaltă performanță și spectrometrie de masă (HPLC(ESI+)-QTOF-MS) utilizând aparatul Thermo Scientific HPLC UltiMate 3000. Pentru toate probele incluse în studiu a fost realizată analiza metabolomică nețintită și țintită și Analiza Principalelor Componente cu scopul de a identifica pacienții care vor avea un rezultat pozitiv pentru malignitate al biopsiei de prostată.

Rezultate. Pacienții incluși în studiu au fost randomizați în două grupuri: grupul 1 (cel pe care s-a realizat scorul metabolomic) a inclus 59 pacienți și grupul 2 a inclus 31 pacienți (lotul pe care s-a validat scorul). Cele două grupuri au fost comparabile din punct de vedere al vârstei pacienților și valorii PSA.

În grupul 1, nu am observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește vârsta pacienților diagnosticați cu CaP sau cu rezultat benign al biopsiei, $p=0.16$. Pe de altă parte, mediana PSA a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților cu biopsie pozitivă, $p<0.001$. Rezultatele au fost similare pentru grupul 2 ($p=0.2$ pentru vârstă, respectiv 0.01 pentru PSA).

Cele două grupuri de studiu au fost similare în ceea ce privește concentrația diferiților aminoacizi.

Am observat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește concentrațiile metaboliților următori: hidroxiglutamina; serinil glicină, pregnenolonă, glicero-3-fosfat, benzoil glucuronid; acetil serotonin sulfat, LPC 18:3.

Analizând separat grupul 1, nu am observat diferențe semnificative statistic ale concentrației diversilor aminoacizi între pacienții care au avut un rezultat malign la biopsie și cei cu rezultat benign. Cea mai mare valoare de predicție a PSA pentru prezența cancerului de prostată la biopsie a fost obținută pentru o valoare cut-off de 10.98 ng/ml : AUC 0.793 , $p<0.001$.

Pe baza datelor din grupul 1, am selectat un număr de 6 metaboliți pentru care valoarea p în analiza univariată a fost mai mică de 0.2 , iar coeficienții de corelație cu

alte variabile au fost minime: LPC 18:2, homocisteină-inozină, metil-adenozina, acidul lipoic, hidroxi-melatonina și decanoil carnitina.

Scorul de predicție a fost calculat utilizând următoarea ecuație: $S = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_6X_6$, unde b_0 reprezintă coeficientul de regresie pentru intercept, $b_1 \dots b_6$ sunt coeficienții fiecărei variabile, iar $X_1 \dots X_6$ reprezintă valorile metaboliților.

Pentru acest scor, am obținut o valoare cut-off de 0.528, peste care probabilitatea ca pacientul să aibă un rezultat pozitiv la biopsia sistematică este semnificativă, $p < 0.001$. Nu am observat o diferență semnificativă statistic între valorile AUC ale scorului metabolomic și PSA, $p = 0.8$.

Aplicând scorul metabolomic pe grupul 2 nu am observat o diferență semnificativă statistic cu cele rezultate utilizând datele grupului 1 ($p = 0.1$ pentru sensibilitate și specificitate).

Am observat că pentru lotul de pacienți cu o valoare a PSA mai mică de 10 ng/ml, scorul metabolomic are o sensibilitate și specificitate de 80.95% (95% CI: 58.09% - 94.55%), respectiv 64.52% (95% CI: 45.37% - 80.77%) pentru predicția unui rezultat malign la biopsia de prostată sistematică.

Concluzii. În concluzie, biopsia de prostată sistematică va avea un rezultat negativ în cazul pacienților cu PSA mai mic de 10 ng/ml și un scor metabolomic mai mic de 0.528, indiferent dacă aceștia au cancer de prostată. Acest studiu oferă premisa pentru extinderea cercetărilor și evaluarea măsurii în care acești pacienți ar beneficia de practicarea unei rezonanțe magnetice multiparametrice înainte de biopsie și, în cazul identificării unor leziuni suspecte, realizarea unei biopsii țintite ghidate prin IRM.

Studiul 2. Biopsia de prostată ghidată prin IRM-TRUS fusion – experiența inițială

Ipoteza de lucru. Obiectivul studiului a fost de a evalua fiabilitatea biopsiei prostatice ghidate prin IRM-TRUS fusion în detecția cancerului de prostată. Studiul de față prezintă experiența inițială în biopsia prostatică ghidată prin IRM-TRUS fusion în cadrul departamentului nostru.

Pacienți și metodă. Studiul de față a inclus 43 pacienți cu vârsta sub 70 de ani, care s-au prezentat în cadrul departamentului nostru pentru suspiciunea de CaP: fie datorită unei valori crescute a PSA, fie datorită unei suspiciuni la tușeul rectal.

Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin rezonanță magnetică multiparametrică (T2, DWI și DCE-IRM). Indicația pentru realizarea biopsiei prostatice a fost prezența unei leziuni cu scor PIRADS mai mare sau egal cu 3. Pentru acești pacienți s-a practicat puncție-biopsia prostatică ghidată prin IRM-TRUS fusion sistematică și cu 2 fragmente suplimentare pentru fiecare leziune suspectă la IRM.

Rezonanța magnetică multiparametrică a fost realizată utilizând aparatul Siemens MAGNETOM Aera 1.5 T, fără antenă endorectală. Fiecare leziune identificată

pe imaginile de rezonanță magnetică a fost caracterizată de către medicul radiolog din punct de vedere al localizării și suspiciunii ca aceasta să fie semnificativă clinic (scorul PIRADS). Biopsia de prostată a fost realizată cu aparatul Hitachi Arietta 70a, cu transductor endorectal de 2-10MHz și cu software-ul *Real time Visual Sonography (RVS)*.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 58.3 ani (SD ± 7.6 ani), iar mediana valorilor PSA a fost de 4.38 ng/ml, 95%CI: 3.47-5.44 ng/ml.

Rezonanța magnetică multiparametrică a identificat prezența unei leziuni suspecte (cu scor PIRADS mai mare sau egal cu 3) în 19 cazuri (44.18% din pacienți). Astfel pacienții au fost împărțiți în două grupuri: grupul 1- pacienți cu leziuni suspecte la rezonanța magnetică și grupul 2- pacienți fără leziuni suspecte. Am observat o diferență semnificativă statistic pentru valoarea PSA între cele două grupuri.

Toți cei 19 pacienți din grupul 1 au fost supuși biopsiei de prostată ghidată prin IRM-TRUS fusion. Dintre aceștia, 6 au fost diagnosticați cu cancer de prostată, în două cazuri s-a identificat prezența ASAP, iar 11 pacienți au avut biopsie negativă.

Pacienții cu biopsie negativă, precum și cei cu ASAP au avut un scor PIRADS de 3. Un singur pacient cu rezultat benign în urma examenului histopatologic al fragmentelor recoltate a avut scor PIRADS 4. Toți pacienții diagnosticați cu cancer de prostată au avut leziuni cu scor PIRADS 4 sau 5.

Procentul de biopsii pozitive a fost semnificativ mai mare pentru cele ghidate prin IRM-TRUS fusion (75%), comparativ cu 30.16% din totalul de biopsii, respectiv 22.18% din cele sistematice.

În ceea ce privește agresivitatea CaP diagnosticat prin puncție-biopsie prostatică ghidată prin IRM-TRUS fusion, 4 din 6 pacienți au prezentat boală clinic semnificativă – scor Gleason 7(3+4). Invazia perineurală pe fragmentele de biopsie a fost identificată într-un singur caz.

Concluzii. În concluzie, leziunile cu scor PIRADS 4 și 5 la rezonanța magnetică se corelează cu prezența cancerului de prostată semnificativ clinic. Biopsia de prostată ghidată prin IRM-TRUS fusion are potențialul de a crește rata de detecție a pacienților cu boală agresivă, respectiv de a reduce rata de supradiagnostic și supratratament a pacienților cu cancer indolent clinic.

Studiul 3. Valoarea de prognostic a raportului neutrofile/limfocite în cancerul de prostată

Ipoteza de lucru. Obiectivul studiului de față a fost de a evalua rolul de predicție al NLR în ceea ce privește rezultatele oncologice în lotul de pacienți cu cancer de prostată localizat și local-avansat operați robotic în cadrul departamentului nostru.

Pacienți și metodă. Studiul de față include 87 pacienți cu CaP localizat și local-avansat cărora li s-a practicat prostatectomie radicală robotică cu limfadenectomie pelvină în cadrul departamentului nostru în perioada 2009-2015.

Toți pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați cu CaP în urma biopsiei prostatice eco-ghidată transrectal în 12 puncte, iar stadializarea pre-operatorie a inclus realizarea rezonanței magnetice pelvine (disponibilă doar din anul 2012), a tomografiei abdomino-pelvine și a scintigrafiei osoase pentru pacienții cu indicație.

Pentru limfadenectomia pelvină s-a utilizat ca indicație un risc mai mare de 4% la nomogramele Memorial Sloan Kettering Cancer Center, respectiv suspiciunea imagistică de prezență a metastazelor ganglionare. Prezervarea bandelelor neuro-vasculare a fost realizată pentru pacienții activi sexual, în funcție de stadiul clinic al bolii.

Rezultatele oncologice ale prostatectomiei radicale robotice au fost evaluate prin rata de recidivă biochimică, definită ca detecția unei valori a PSA de peste 0.2 ng/ml în cazul unui pacient care a prezentat o valoare nedetectabilă imediat post-operator.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 62 ani (± 5.5 ani). Mediana valorilor PSA pre-tratament a fost de 11 ng/ml (95% CI: 9.5-11.9 ng/ml), iar mediana numărului de biopsii pozitive a fost de 5 (95% CI: 4-6).

Majoritatea pacienților au fost în stadiul clinic localizat (68.9%). În lotul studiat, a existat o rată de substadializare de 31%. Scorul Gleason post-operator a fost în majoritatea cazurilor 7(3+4), iar cel mai frecvent tip histologic întâlnit a fost adenocarcinomul acinar. Infiltrarea perineurală a fost prezentă în 77.3% din cazuri.

Rata generală de margini de rezecție pozitive în lotul studiat a fost de 34,1%, acestea fiind corelate semnificativ cu stadiul patologic al bolii. Numărul mediu de ganglioni excizați a fost de 8 (minim 5- maxim 21 ganglioni).

În lotul studiat, mediana NLR a fost de 1.8, 95% CI: 1.7-1.9. Am observat că valoarea NLR s-a corelat semnificativ statistic cu prezența de determinări secundare limfoganglionare ($p=0.006$). Nu s-a evidențiat o corelație semnificativă statistic între NLR și caracteristicile cancerului de prostată.

Am observat că o valoare a NLR peste 1.99 are o valoare de predicție moderată pentru prezența ganglionilor pozitivi, cu o AUC de 0.75, sensibilitate 77.7%, specificitate 65.3%, $p=0.001$.

Concluzii. În concluzie, pacienții cu un risc de ganglioni pozitivi peste 4% la nomogramele Memorial Sloan Kettering Cancer Center și un NLR peste 1.99 au un risc crescut de prezență a metastazelor ganglionare. Pentru acești pacienți, limfadenectomia supra-extinsă are potențialul de a ameliora rezultatele oncologice.

Studiul 4. Rolul experienței în chirurgia robotică asupra rezultatelor oncologice și funcționale pe termen scurt ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D

Ipoteza de lucru. Obiectivul studiului de față a fost evaluarea modului în care experiența prealabilă în chirurgia robotică influențează implementarea chirurgiei laparoscopice 3D prin evaluarea rezultatelor oncologice și funcționale precoce ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D.

Pacienți și metodă. În studiul prezent au fost incluși un număr de 248 pacienți cărora li s-a practicat prostatectomie radicală robotică în perioada 2009-2015. Al doilea lot de studiu a constat în primele 98 cazuri de prostatectomie radicală laparoscopică 3D, realizate începând cu anul 2015.

Intervențiile chirurgicale au fost realizate de 2 chirurghi, cu experiență prealabilă în prostatectomia radicală clasică. Aceștia au realizat inițial tranziția directă de la abordul clasic la cel robotic și, ulterior, datorită costurilor crescute, la abordul laparoscopic 3D.

Prostatectomia radicală robotică a fost realizată prin abord transperitoneal cu 6 trocare, conform tehnicii descrise de Patel. Prostatectomia radicală laparoscopică 3D a fost realizată similar, dar prin abord properitoneal cu 5 trocare.

Evaluarea rezultatelor oncologice și funcționale a fost realizată pentru studiul de față la 3 și 6 luni post-operator. Potența a fost definită ca prezența erecției suficiente pentru un act sexual (cu sau fără administrarea de inhibitori de 5 fosfodiesterază), iar continența ca utilizarea a 0 sau 1 tampon de siguranță pe zi. Recidiva biochimică a fost definită ca detecția unei valori a PSA peste 0.2 ng/ml la un pacient cu PSA nedetectabil imediat post-operator.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 63 ani în ambele grupuri, valoarea medie a PSA a fost de 8.54 ng/ml în grupul RALP, respectiv 9 ng/ml în grupul LRP 3D, iar numărul mediu de fragmente de biopsie pozitive a fost de 3 pentru RALP și 4 pentru LRP 3D, fără să existe diferențe semnificative între cele două grupuri.

În ceea ce privește stadializarea clinică, grupul RALP a inclus un procent mai redus de cazuri de CaP în stadiul localizat (76.1% vs 77.8% în lotul LRP 3D), $p=0.89$. De asemenea, scorul Gleason pre-operator a fost similar în cele două grupuri de studiu.

Am observat că grupul LRP 3D a inclus cu 5.4% mai mulți pacienți în grupele de risc intermediar și înalt, în comparație cu grupul RALP.

Timpul operator mediu a fost semnificativ mai redus pentru LRP 3D, diferența de 110 minute fiind semnificativă statistic. Tipul de preservare a bandeletelor neuro-vasculare nu a diferit în funcție de grupul de studiu, indicația pentru aceasta fiind stadiul clinic al bolii.

Pierderile sangvine și rata de complicații peri-operatorii au fost similare între RALP și LRP 3D. O singură reintervenție pentru hemostază s-a practicat în grupul RALP. În fiecare dintre cele două grupuri de studiu, a existat câte un caz de leziune rectală, care a fost recunoscută și rezolvată intra-operator.

Stadializarea patologică a demonstrat o rată de upstaging de la stadiul cT2 la pT3 de 18.6% și 24.4% pentru LRP 3D, respectiv RALP ($p=0.34$). 67.1% din pacienții operați laparoscopic 3D au fost în stadiul localizat, în comparație cu 60.4% din cei operați robotic ($p=0.24$).

Am identificat o diferență semnificativă statistic între numărul maxim de ganglioni prelevați (5-11 ganglioni pentru LRP 3D vs 5-21 pentru RALP), deși numărul mediu de ganglioni a fost similar între cele două grupuri – 8.

Rata generală de margini de rezecție pozitive a fost de 25.4% pentru RALP în comparație cu 17.3% pentru LRP 3D. Cea mai importantă diferență observată a fost în stadiul pT3 (40.8% pentru RALP vs 25.3% pentru LRP 3D). Abordul robotic s-a asociat cu un procent mai mare de margini de rezecție cu localizare anterioară ($p=0.03$) și postero-laterală ($p=0.0002$), precum și cu prezența de margini de rezecție pozitive multiple ($p=0.0014$), marginile de rezecție pozitive localizate la apexul prostatei fiind mai frecvente în abordul laparoscopic.

Timpul mediu de menținere a cateterului uretro-vezical a fost de 7 zile pentru RALP, respectiv 8 zile pentru LRP 3D.

Nu am observat diferențe semnificative din punct de vedere al recidivei biochimice, precum și al rezultatelor funcționale (continență și potență) precoce între cele două grupuri.

Concluzii. În concluzie, experiența prealabilă în chirurgia robotică a asigurat o implementare rapidă și eficientă a abordului laparoscopic 3D pentru prostatectomia radicală, cu rezultate oncologice și funcționale similare, dar cu avantaje în ceea ce privește timpul operator și costurile intervenției.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei constau în dezvoltarea unui scor metabolomic de predicție pentru rezultatul biopsiei de prostată sistematice. Pentru cazurile cu probabilitate crescută ca biopsia să fie negativă, indiferent de prezența cancerului de prostată, se deschide premisa că acești pacienți ar beneficia de practicarea unei rezonanțe magnetice multiparametrice înainte de biopsie și, în cazul identificării unor leziuni suspecte, realizarea unei biopsii țintite ghidate prin IRM.

Biopsia de prostată ghidată prin IRM-TRUS fusion reprezintă o alternativă fezabilă la biopsia clasică eco-ghidată, cu avantaje în ceea ce privește detecția cancerului de prostată agresiv și caracterizarea acestuia. Prin reducerea ratei de supradiagnostic a pacienților cu cancer indolent, biopsia de prostată ghidată prin

IRM-TRUS fusion crește calitatea vieții acestor pacienți și reduce costurile determinate de realizarea unui supratratament pentru sistemele de sănătate.

Valoarea de prognostic a raportului de neutrofile/limfocite are un impact asupra indicației de limfadenectomie pentru pacienții cu cancer de prostată. Realizarea limfadenectomiei supraextinse în cazul pacienților cu risc crescut de metastaze ganglionare poate ameliora rezultatele oncologice pe termen lung.

Utilizarea sistemelor laparoscopice 3D, precum și a celor robotice poate scurta curba de învățare a chirurgiei laparoscopice validată prin rezultatele oncologice și funcționale post-operatorii similare cu cele ale abordului robotic, dar cu timp operator mai scurt și costuri reduse.

PhD THESIS ABSTRACT

Prediction factors for the diagnosis and treatment of prostate cancer

PhD Student **Iulia Mădălina Pop (Andraș)**

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



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Prediction factors for the diagnosis of prostate cancer	17
1.1. Prostate multiparametric magnetic resonance imaging	17
1.2. Prostate biopsy	21
1.3. Prediction scores for the presence of prostate cancer	24
1.4. New biomarkers	25
1.4.1. Metabolomics in prostate cancer	25
1.4.2. Genomics in prostate cancer	25
1.4.3. Proteomics in prostate cancer	26
1.4.4. Inflammatory biomarkers in prostate cancer	27
2. Prediction factors for the treatment of prostate cancer	29
2.1. Minimally-invasive radical prostatectomy	29
2.1.1. Laparoscopic radical prostatectomy	29
2.1.2. Robotic radical prostatectomy	33
2.2. The importance of new technologies upon the surgical outcomes	36
2.3. The learning curve in minimally-invasive surgery	37
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis and objectives	41
2. Study 1 – Development of a metabolomic prediction score for the diagnosis of prostate cancer and the indication for prostate magnetic resonance imaging before biopsy	43
2.1. Introduction	43
2.2. Objectives	44
2.3. Patients and method	44
2.4. Results	46
2.5. Discussion	57
2.6. Conclusions	58

3. Study 2 – MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy – initial experience	59
3.1. Introduction	59
3.2. Work hypothesis	59
3.3. Patients and method	60
3.4. Results	65
3.5. Discussion	69
3.6. Conclusions	70
4. Study 3 – The prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in prostate cancer	71
4.1. Introduction	71
4.2. Work hypothesis	72
4.3. Patients and method	72
4.4. Results	73
4.5. Discussion	78
4.6. Conclusions	78
5. Study 4 – The role of previous experience in robotic surgery upon the oncological and functional short term results of 3D laparoscopic radical prostatectomy	79
5.1. Introduction	79
5.2. Work hypothesis	80
5.3. Patients and method	80
5.4. Results	85
5.5. Discussion	90
5.6. Conclusions	91
6. General conclusions	93
7. Originality of research and innovative contribution	95
REFERENCES	97

Key words: prostate cancer, laparoscopic radical prostatectomy, metabolomics, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy

Introduction. General objectives

Prostate cancer (CaP) has two main clinico-pathological subtypes, that have a major impact upon the prognosis of the patient: clinically significant prostate cancer, that will most likely have a local and distance evolution and require active treatment and clinically insignificant prostate cancer that does not alter the survival of the patient.

In the clinical practice, the difference between the two subtypes is difficult due to the fact that Gleason grading of the biopsy specimens is inexact, with an upgrading rate of 65%, and the MRI evaluation can understage the disease.

The therapeutic options, according to the European Association of Urology Guidelines, for the treatment of low-risk prostate cancer are active surveillance and radical prostatectomy.

Up to one third of the patients included in an active surveillance program will require active treatment during the evolution due to disease progression or initial understaging. Moreover, about 73% of these patients will be diagnosed with clinically significant prostate cancer after examining the prostatectomy specimen. Also, the diagnosis of cancer has a significant psychological impact upon the patients and the lack of a radical treatment causes great anxiety. As a result, less than 8% of the patients that would qualify for active surveillance actually choose this treatment.

On the other hand, in almost half of the radical prostatectomy specimens the pathologist finds clinically insignificant prostate cancer. Also, about half of the patients report a lower continence and erectile function than they expected at one year after surgery.

As a result, it is necessary to develop new predictive factors for the characterization of prostate cancer, but also for the assistance of the therapeutic decision.

The objective of the thesis was to evaluate possible prediction factors for the management of prostate cancer.

Metabolomics, by offering an accurate illustration of the alterations of the intracellular metabolism of the neoplasms, can select the patients that require a prostate biopsy in order to confirm the diagnosis from the ones that require a more thorough evaluation.

MRI-TRUS fusion prostate biopsy has the potential to improve the diagnosis of prostate cancer, by reducing the rate of overdiagnosis of clinically insignificant prostate cancer and by ensuring a high rate of diagnosis for aggressive tumors.

The inflammatory biomarkers suggest that the mechanism of metastasis development are much more complex and are not strictly linked to the intrinsic

characteristics of prostate cancer. Thus, extended lymph node dissection should be performed in patients with a high risk of lymph node metastasis.

Previous experience in robotic surgery can reduce the learning curve of laparoscopic surgery and has a predictive value for continence and potency recovery after radical prostatectomy.

This thesis has two main sections: the current state of knowledge, that summarizes the clinical and paraclinical prediction factors employed so far in the management of prostate cancer and personal contribution.

Personal contribution

The present thesis objective was to identify a number of prediction factors that can improve the diagnosis of prostate cancer and adapt the therapeutic decisions based on the prognosis of every individual patient.

The specific objectives were as follows:

- To evaluate the prediction value of metabolomic biomarkers for the presence of prostate cancer at systematic biopsy
- To evaluate the initial experience in MRI-TRUS guided prostate biopsy
- To evaluate the importance of inflammatory biomarkers for the prognosis of the patients with localized and locally-advanced prostate cancer that underwent robotic radical prostatectomy with lymph node dissection
- To evaluate the manner in which previous experience in robotic surgery influence the implementation of 3D laparoscopy for radical prostatectomy

Study 1. The development of a metabolomic prediction score for the presence of prostate cancer at systematic biopsy and the indication for MRI prior to biopsy

Objectives. The objective of our study was to evaluate the prediction role of metabolomic biomarkers for the diagnosis of prostate cancer at first systematic biopsy in patients with clinical suspicion of prostate cancer.

Patients and method. The study group was formed of 90 patients that presented in our department with suspicion of prostate cancer, due to a high PSA or an abnormal digital rectal examination. All these patients underwent ultrasound-guided transrectal systematic prostate biopsy. The serum obtained from the patients was centrifuged at 2000rpm for 10 minutes. The metabolomic analysis was performed using high performance liquid chromatography and mass spectrometry using (HPLC(ESI+)-QTOF-MS) Thermo Scientific HPLC UltiMate 3000.

Results. The patients included in the study were randomized into two groups: 1 – prediction score group (59 patients) and 2 – validation score group (31 patients), which were comparable in terms of age and PSA.

In group 1, we did not identify a statistically significant difference regarding the age between the patients that had a malignant or benign biopsy result, $p=0.16$. The median PSA was significantly higher in patients with prostate cancer. We obtained similar results in group 2. Also, the two groups showed similar concentrations of different aminoacids.

We observed statistically significant differences between the two groups regarding the following metabolites: hidroxiglutamine; serinyglycine, pregnenolone, glycerol-3-phosphate, benzoylglucuronid; acetyl serotonin sulfat, LPC 18:3.

Separately analyzing group 1, we did not observe statistically significant differences of different aminoacids concentrations between patients with malignant or benign biopsy. The highest prediction value for PSA for the presence of prostate cancer at biopsy was obtained for a cut-off of 10.98 ng/ml, AUC 0.793, $p<0.001$.

Based on the data from group 1, we selected a number of 6 metabolites for inclusion into a prediction score. For a cut-off of 0.528, we observed that our prediction score was significantly correlated with a malignant diagnosis, $p<0.001$. We did not observe a significant difference between the AUC of the metabolomic score and PSA. The prediction score was internally validated in group 2.

Last, but not least, we observed that in patients with PSA lower than 10 ng/ml, the metabolomic score has a sensitivity and specificity of 80.95% (95% CI: 58.09% - 94.55%) and, respectively, 64.52% (95% CI: 45.37% - 80.77%) for the presence of prostate cancer at first systematic biopsy.

Conclusions. In conclusion, prostate biopsy will most likely be negative in patients with PSA lower than 10 ng/ml and a metabolomic score higher than 0.528, irrespectively if prostate cancer is present or not. This study opens the way to further research regarding the possibility that these patients would benefit from an MRI evaluation prior to biopsy and targeted subsequent biopsy.

Study 2. MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy –initial experience

Work hypothesis. The objective of our study was to evaluate the initial experience in MRI-TRUS fusion prostate biopsy in our department.

Patients and method. We included in the present study a number of 43 patients under 70 years, with suspicion for prostate cancer (either because of PSA, or an abnormal digital rectal examination).

All the patients included in the study underwent multiparametric MRI, including T2-WI, DWI and DCE-MRI, without endorectal coil. When the mpMRI identified a lesion

with a PIRADS score equal or above 3, we performed MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy with 12 systematic cores and 2 additional cores for every lesion identified on MRI. We categorized the patients into group 1 if they had any suspicious lesion on prostate MRI and group 2 if the MRI was normal.

The multiparametric MRI was performed using Siemens MAGNETOM Aera 1.5 T. For every lesion identified on MRI, the radiologist mainly assessed two types of information: 1) the location of the tumor (right/left lobe, base/middle/apex, anterior/transitional zone/posterior) and 2) the appearance of the lesion in terms of PIRADS score. For the MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy we used Arietta 70a system from Hitachi, Japan with endfire endocavity probe C41V1 2-10mHz, with 200 degrees field of vision and RVS (real time virtual sonography) fusion software.

Results. The mean age of the patients in the study group was 58.3 years (\pm 7.6 years) and the median PSA was 4.38 ng/ml (95% CI: 3.47-5.44 ng/ml). Multiparametric MRI identified a lesion with a PIRADS score of at least 3 in 19 cases (44.18%). Accordingly, the patients were divided into two subgroups: group 1- patients with suspect lesions on MRI and group 2 – negative MRI.

All 19 patients that had suspicious lesions on MRI underwent MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy. Of these patients, 6 were diagnosed with prostate cancer, 2 with ASAP and 11 had negative biopsy.

The PIRADS score in patients with negative biopsy was 3 in 10 cases. A single patient with negative biopsy had a PIRADS score of 4. The two patients with ASAP had a PIRADS score of 3.

All patients diagnosed with prostate cancer had a PIRADS score of 4 or 5 and almost all had a single lesion identified on MRI. The mean percentages of positive biopsy cores out of total/systematic/MRI-guided number of cores were 30.16%, 22.18% and 75%, respectively. Four out of six patients were diagnosed with clinically significant disease – Gleason grade group 2. A single patient presented perineural invasion.

Conclusions. In conclusion, MRI visible lesions with PIRADS 4 and 5 correlate with the presence of significant disease. The MRI-TRUS guided fusion biopsy can better detect patients with aggressive PCa or disease progression during active surveillance, thus improving the risk stratification and treatment planning.

Study 3. The prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in prostate cancer

Work hypothesis. The objective of our study was to assess the prediction value of neutrophil/lymphocyte ratio regarding the oncological results of the patients that underwent robotic radical prostatectomy in our department.

Patients and method. The present study includes 87 patients with localized and locally advanced prostate cancer that underwent robotic radical prostatectomy in our department between 2009-2015.

For the indication of lymph node dissection we used a risk of more than 4% on Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomograms.

The oncological results were assessed using the biochemical recurrence rate, defined as a PSA of more than 0.2 ng/ml in a patient with postoperative undetectable PSA.

Results. For the patients included in the study we assessed the pre-treatment NLR and we observed that it was significantly correlated with the presence of LN metastasis ($p=0,008$), but not with the pre-operative PSA ($p=0,94$), number of positive biopsy cores ($p=0,06$), clinical or pathological stage ($p=0,48$ and $p=0,107$, respectively), histological subtype ($p=0,21$) or Gleason score ($p=0,797$). Also, a NLR value above 2 showed a sensitivity of 77,7% and a specificity of 64,15% for the prediction of positive LN, with an AUC of 0,745 ($p=0,001$).

Conclusions. In conclusion, we consider that patients with MSKCC nomograms risk for positive LN above 4% and a pre-treatment NLR above 2 are at higher risk of harboring LN metastasis and super-extended LN dissection should be performed as it might improve the oncological outcomes of these patients.

Study 4. The role of previous experience in robotic surgery upon the oncological and functional short term results of 3D laparoscopic radical prostatectomy

Work hypothesis. The objective of our study is to assess whether previous experience in robotic surgery has a role in the transition to 3D laparoscopy. We aim to evaluate the influence of robotic experience upon the peri-operative results and short term oncological and functional outcomes of the first patients that underwent 3D laparoscopic radical prostatectomy.

Patients and method. In the present study we included 248 patients that underwent robotic radical prostatectomy (RALP) between 2009-2015 and 98 patients that underwent 3D HD laparoscopic radical prostatectomy (LRP) from 2015- present in our department. The procedures were performed by the same two surgeons, who had previous experience in open approach for radical prostatectomy. After the emergence of robotic surgery, they crossed directly to the robotic approach. In 2015, due to the high costs of robotic procedures, they started 3D HD laparoscopy as a minimally-invasive alternative.

For the robotic radical prostatectomy, we used the transperitoneal approach with 6 trocars (3 for the robotic arms, 1 for the camera and 2 for the assistant

surgeon), following the technique described by Patel. For 3D laparoscopic radical prostatectomy we used the properitoneal approach with 5 trocars, and followed the same surgical steps as for the robotic approach.

The urinary catheter was removed only after having performed a control cystography. The follow-up of the patients in terms of oncological and functional results was assessed at month 3 and 6 after the procedure. We defined potency as erection sufficient for intercourse (with or without PDE5 inhibitors) and continence as the use of 0-1 pads/day. Biochemical recurrence was defined as a PSA >0.2 ng/ml for patients with post-operative undetectable PSA.

Results. The patients were comparable in terms of age, pre-operative PSA and the number of positive biopsy cores.

We observed a slightly lower percentage of clinically localized PCa patients in the RALP group (76.1% vs 77.8% in LRP group), but this did not reach statistical significance. Also, the Gleason score was similar in both study groups. Regarding the pre-operative D'Amico risk groups, we observed that 88.1% of the patients in the LRP group were intermediate and high-risk in comparison with 82.7% in the RALP group ($p=0.06$).

Regarding the operative time, we identified a significant difference between the LRP and RALP groups, with 110 minutes shorter time in favor of LRP. The mean blood loss was insignificantly higher for LRP. The type of nerve-sparing performed depended on the clinical staging and did not differ significantly between the two groups.

The rate of intra- and post-operative complications was similar. In each study group, one case of rectal wall injury was encountered, but the lesion was indentified during the procedure and sutured. Also, we performed one reintervention for bleeding for a patient that underwent RALP. The pathological staging revealed 67.1% of clinically-localized PCa patients in LRP group vs 60.4% in RALP group, with a rate of upstaging from cT2 to pT3 of 18.6% in LRP group and 24.4% in RALP group, none of which reached significance.

The median number of excised lymph nodes was 8 in both RALP and LRP groups, with a minimum of 5– maximum 21 lymph nodes for RALP and a minimum 5– maximum 11 lymph nodes for LRP. We observed a significant difference in the range depending on the type of approach ($p=0.003$).

The overall rate of positive surgical margins was also similar between the two groups, with the biggest difference from 40.8% to 25% in pT3 patients in favor of the laparoscopic approach. Also, we observed that among the patients with positive surgical margins, in the RALP group there was a significantly higher percentage of anterior, postero-lateral and multiple positive surgical margins. On the contrary, in the LRP group the incidence of apex positive surgical margins was higher, albeit not statistically relevant.

The mean time to catheter removal was 7 days for RALP (minimum 7- maximum 21 days) and 8 days for LRP (minimum 7- maximum 25 days), after performing a control cystography ($p=0.1$).

We did not identify any significant difference between RALP and LRP in terms of biochemical recurrence, continence, or potency at 3 and 6 months after the procedure, although the functional outcomes seem to be more favorable for LRP group.

Conclusion. We consider that previous experience in RALP ensured a fast transition to 3D laparoscopic approach for radical prostatectomy, with comparable oncologic and functional outcomes, but with a shorter operative time and reduced costs. If the costs of robotic systems and instruments remain at the present level, the new generation 3D laparoscopic systems will probably become the much expected alternative and the robotic systems will find their place only during the training period.

Originality of research and innovative contribution

The originality of research and the innovative contribution of the present thesis consist in the development of a metabolomic prediction score for the result of systematic prostate biopsy. In patients with a high probability of negative biopsy, prior evaluation using MRI might improve biopsy results and lower the false negative diagnosis rate.

MRI-TRUS fusion guided prostate biopsy is a feasible alternative to standard ultrasound-guided prostate biopsy, with advantages for the detection of aggressive prostate cancer. By reducing the rate of overdiagnosis of indolent prostate cancer, the costs caused by the overtreatment of these patients will be cut off.

The prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio impacts upon the extent of pelvic lymph node dissection in prostate cancer, and, subsequently, upon the long term oncological outcome of these patients.

The use of 3D laparoscopic and robotic systems reduces the learning curve of laparoscopic surgery, validated by comparable oncological and functional outcomes, but with a lower operating time and lower costs.