

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Epidemiologia și managementul cancerului de prostată în era chirurgiei robotice

Doctorand **Radu-Tudor Coman**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Ioan Stelian Bocșan**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Metodologia epidemiologică de evaluare a factorilor de risc în cancer

- 1.1. Noțiuni de epidemiologie în oncologie
 - 1.1.1. Etiologia cancerului
 - 1.1.2. Indicatori epidemiologici
 - 1.1.3. Factorii epidemiologici de risc în oncologie
- 1.2. Metode de profilaxie în cancer. Programe de screening
- 1.3. Biasurile programelor de screening
- 1.4. Concluzii

2. Criterii clinico-epidemiologice de evaluare a factorilor de risc în cancerul de prostată

- 2.1. Factorii de risc în cancerul de prostată
- 2.2. Screeningul în cancerul de prostată
- 2.3. Concluzii

3. Probleme de management terapeutic în cancerul prostată localizat în era chirurgiei robotice

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru și obiective

2. Metodologie generală

3. STUDIUL 1 - Rolul profilului aminoacizilor serici în diagnosticul cancerului de prostată

- 3.1. Introducere
- 3.2. Obiective
- 3.3. Pacienți și metodă
- 3.4. Rezultate
- 3.5. Discuții
- 3.6. Concluzii

4. STUDIUL 2 – Impactul vârstei pacienților asupra rezultatelor oncologice și funcționale a prostatectomiei radicale asistate de robotul chirurgical *da Vinci*

- 4.1. Introducere
- 4.2. Obiectiv
- 4.3. Pacienți și metodă
- 4.4. Rezultate
- 4.5. Discuții
- 4.6. Concluzii

5. STUDIUL 3 - Impactul sindromului metabolic și al mediului de proveniență al pacienților (urban/rural) asupra rezultatelor oncologice și funcționale ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D-HD utilizată ca alternativă la prostatectomia robotică

- 5.1. Introducere
- 5.2. Obiective
- 5.3. Pacienți și metodă
- 5.4. Rezultate
- 5.5. Discuții
- 5.6. Concluzii

6. Concluzii generale

7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

REFERINȚE

ANEXE (Lucrări publicate)

CUVINTE CHEIE:

factori de risc, markeri tumorali, aminoacizi serici, cancer de prostată, antigen prostatic specific, prostatectomia radicală asistată-robotic, prostatectomia radicală laparoscopică 3D-HD.

INTRODUCERE

De la introducerea în practica zilnică a testului PSA în diagnosticul cancerului de prostată, s-a redus semnificativ numărul de pacienți diagnosticați în fază metastatică, ceea ce a permis unui număr tot mai mare de bărbați, chiar și la vârste din ce în ce mai tinere, sub 50 de ani, să fie depistați ca purtători ai unui cancer prostatic localizat. Acest fapt a permis alternative terapeutice cu viză de radicalitate oncologică, (prostatectomia radicală clasică, laparoscopică și robotică, brahiterapia, criochirurgia, terapia HIFU), alternative care oferă speranță de vindecare, dar cu impact asupra calității vieții bărbaților, în special asupra continenței urinare și a funcției erectile.

Este tot mai mult dezbătut în literatura de specialitate conceptul de cancer prostatic latent, a căror evoluție poate fi supravegheată activ pentru lungi perioade de timp, scutind pacienții de un tratament agresiv. În acest scop, pe lângă PSA, se caută descoperirea și punerea în practica clinică și a altor markeri sanguini sau urinari, nu numai pentru un diagnostic precoce, ci și pentru a putea stabili agresivitatea cancerului de prostată odată diagnosticat.

Prostatectomia radicală clasică este tot mai mult înlocuită cu cea laparoscopică, standard sau asistată-robotic. Deși există controverse asupra rezultatelor oncologice și funcționale, este tot mai mult agreată ideea că „gold-standardul” terapiei cancerului prostatic localizat este prostatectomia radicală efectuată cu robotul chirurgical *da Vinci*.

În *partea teoretică*, am redat cadrul general al problematicei abordate din punctul de vedere al epidemiologului, căutând să fac o actualizare a datelor privind metodologia epidemiologică de evaluare a factorilor de risc în cancer, precum și o standardizare a criteriilor clinico-epidemiologice de evaluare a factorilor de risc în cancerul de prostată.

În *partea originală*, am încercat să identific noi căi pentru un diagnostic precoce în cancerul de prostată, și anume să pun în evidență rolul pe care l-ar putea avea profilul aminoacizilor serici în acest tip de cancer. De asemenea, am considerat oportun să studiez impactul vârstei pacienților asupra rezultatelor prostatectomiei radicale asistate-robotic (sub 50 de ani și peste 65 de ani), precum și impactul sindromului metabolic și al mediului de proveniență (urban/rural) a pacienților asupra rezultatelor oncologice și funcționale ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D-HD, ca alternativă la cea asistată-robotic.

Studiile efectuate sunt în concordanță cu preocupările actuale din literatura de specialitate și mi-au permis să constat faptul că determinarea profilului aminoacizilor serici poate avea un rol important în diagnosticul precoce al cancerului de prostată, dar se impun studii de metabolomică pe loturi mari de pacienți.

Pe lângă acuratețea tehnică oferită de utilizarea robotului *da Vinci* în prostatectomia radicală, vârsta pacienților reprezintă un factor important de predicție pentru recâștigarea mai rapidă a continenței și a potenței postoperatorii.

Deși corelația între cancerul de prostată și sindromul metabolic este o temă larg dezbătută în literatura de specialitate, cercetarea doctorală mi-a permis să remarc

faptul că mediul urban asociază o prevalență crescută a sindromului metabolic, dar prevalența cancerului de prostată agresiv este mai mare la pacienții din mediul rural, fapt ce oferă premiza dezvoltării unor programe de screening care să includă cu preponderență această categorie populațională.

În cercetarea efectuată în prezentul doctorat, abordul laparoscopic 3D-HD s-a dovedit a fi pentru pacienți o alternativă benefică la abordul robotic, atât din punctul de vedere al rezultatelor oncologice, cât și din al celor funcționale, chiar și pentru pacienții cu sindrom metabolic și obezitate abdominală, în condițiile în care echipa operatorie are experiență prealabilă în chirurgia robotică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Metodologia epidemiologică de evaluare a factorilor de risc în cancer

Etiologia cancerului este cunoscută ca fiind complexă și plurifactorială, fără a putea identifica un factor cauzal necesar/suficient pentru dezvoltarea bolii oncologice. În etiologia cancerului întâlnim o multitudine de factori cauzali, de natură genetică, de mediu, comportamentală, ocupațională sau infecțioasă, care pot să declanșeze boala ca urmare a efectelor lor cumulate.

Stabilirea eficienței programelor de screening pentru cancer poate fi foarte utilă pentru pacienții din grupurile la risc de a dezvolta o boală oncologică.

Totodată, *îmbunătățirea performanțelor testelor screening sau inventarea unora noi* pot să ducă la creșterea ratei de detecție a cancerelor, la creșterea supraviețuirii și la evitarea unor proceduri invazive.

2. Criterii clinico-epidemiologice de evaluare a factorilor de risc în cancerul de prostată

Factorii de risc în cancerul de prostată sunt: vârsta, rasa, ereditatea, sindromul metabolic/obezitatea și factorii de mediu.

Screeningul în cancerul de prostată include realizarea *tușeului rectal* și determinarea valorii serice a *antigenului prostatic specific (PSA)*, fiind repetat anual și încetează din momentul în care expectanța de viață se consideră a fi mai mică de 10 ani. Aceste teste se aplică tuturor bărbaților cu vârsta mai mare de 50 de ani sau de la 40 de ani în cazul persoanelor cu risc crescut, istoric familial pentru această neoplazie sau rasa afro-americană.

Potențialii beneficiari ai screeningului pentru cancerul de prostată pot fi:

- a) Pacienții cu vârsta sub 65 de ani, cu expectanță de viață mai mare de 10 ani;
- b) Pacienții cu risc crescut pentru cancerul de prostată, inclusiv cei cu risc crescut de progresie tumorală.

Noi markeri sunt în curs de evaluare pentru ameliorarea ratei de supradiagnostic/subdiagnostic: *biologici* (markerul urinar *PCA3*, markerul celular membranar *PSMA*), *de angiogeneză și genetici*.

3. Probleme de management terapeutic în cancerul de prostată localizat, în era chirurgiei robotice

„Gold-standardul” terapeutic în cancerul prostatic localizat, recunoscut tot mai mult în lumea științifică, este prostatectomia radicală laparoscopică asistată de robotul *da Vinci* care permite o vizibilitate 3D-HD și o manevrabilitate facilă și ergonomică a instrumentarului robotic, articulată.

Alternativele terapeutice minim-invazive la prostatectomia radicală sunt reprezentate de brahiterapie, terapia HIFU (standard sau focală) și crio-chirurgia prostatei, terapii care rămân soluții de rezervă în cazul existenței unui risc anestezico-chirurgical major sau în cazul refuzului pacientului. Între timp, laparoscopia standard a evoluat și ea la performanța vederii tridimensionale (3D-HD) asemenea celei robotice, fiind însă tributară, în continuare, instrumentarului rigid, nearticulat a cărui utilizare presupune o curbă lungă de învățare.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Obiectivul general al tezei este identificarea unor posibili noi factori predictivi care să amelioreze diagnosticul precoce al cancerului de prostată și să permită adaptarea atitudinii terapeutice în funcție de caracteristicile fiecărui pacient și de particularitățile sistemului medical din țara noastră, în această eră a chirurgiei minim-invazive, tot mai mult robotizată.

3. STUDIUL 1. Rolul profilului aminoacizilor serici în cancerul de prostată

3.2. Obiectiv. Realizarea unui profil metabolomic al aminoacizilor serici pentru cancerul de prostată, cu scopul de a identifica unul sau mai mulți posibili noi biomarkeri specifici pentru această neoplazie.

3.3. Pacienți și metodă. ●Grupul de studiu a fost format din 113 pacienți, internați în Secția Clinică de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca, cu suspiciunea de cancer de prostată, cărora, după obținerea consimțământului informat, li s-a recoltat sânge și, ulterior, li s-a efectuat biopsia prostatică transrectală. Serul pacienților a fost supus unei analize metabolomice în cadrul Centrului de Cercetare-Dezvoltare pentru Biotehnologii Aplicate BIODIATECH Cluj în scopul identificării unor biomarkeri specifici pe baza profilului metabolomic al aminoacizilor serici pentru cancerul de prostată. Lotul MARTOR a fost constituit din 12 bărbați tineri cu vârsta sub 30 de ani, fără patologii prostatică cunoscută. ●Biopsia de prostată a fost realizată conform Standardelor Asociației Europene de Urologie, prin abord transrectal ecoghidat în 12 puncte. Toate fragmentele de biopsie prostatică au fost analizate de către același anatomopatolog specializat în patologia urologică. ●Analiza statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programelor Office Excel și Medcalc v 16.8. Concentrația aminoacizilor identificați a fost exprimată statistic prin valoarea medie și deviația standard, respectiv valoarea mediană și intervalul de confidență (IC), în funcție de distribuția normală a datelor. Valoarea pragului de semnificație $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

3.4. Rezultate. •Un număr total de 125 de pacienți au fost incluși în grupul de studiu și au fost repartizați pe baza diagnosticelor stabilite în 5 loturi, conform Tabelului V.

Tabel V. Repartizarea pe loturi de studiu a grupului de pacienți incluși în studiu

GRUPUL DE STUDIU	DIAGNOSTICUL STABILIT	NUMĂR PACIENȚI
Lotul 1 (ADKP)	Cancer de prostată în urma biopsiei de prostată	74 (59%)
Lotul 2 (HBP)	Hiperplazie benignă de prostată în urma analizei histopatologice a fragmentelor de biopsie prostatică	5 (4%)
Lotul 3 (INFLAM)	Patologie prostatică de tip inflamator acut sau cronic, încadrabilă tot în spectrul benign	25 (20%)
Lotul 4 (ASAP+HGPIN)	Modificări de tip proliferare atipică celulară, respectiv preneoplazică	9 (7%)
Lotul 5 (MARTOR)	Lotul martor	12 (10%)

•Parametrii clinici și paraclinici, precum și concentrațiile medii ale aminoacizilor identificați prin metodele de metabolomică în serul subiecților incluși în studiu sunt prezentați în Tabelele VI-X, în teză: (Lot ADKP – Tabel VI; Lot HBP – Tabel VII; Lot INFLAM – Tabel VIII; Lot ASAP + HGPIN – Tabel IX; Lot MARTOR – Tabel X). •Conform datelor obținute (Tabel XI teză), prezența cancerului de prostată asociază o concentrație crescută de Fenilalanină în comparație cu toate celelalte loturi studiate. Dintre aminoacizii identificați, am observat că doar Fenilalanina se corelează clinic semnificativ (analiză statistică ANOVA) cu diagnosticul de cancer de prostată (Lot ADKP, $p=0,026$), respectiv cu absența oricărei patologii prostatice (Lot MARTOR, $p=0,037$) (Tabel XII teză). •Concentrația mediană (nmoli/mL) a Fenilalaninei la pacienții cu cancer de prostată (Lotul ADKP) a fost de 68,59, în timp ce această concentrație a avut valori relativ mai mici la pacienții din loturile fără această boală, și anume: 57,88 pentru Lotul HBP; 66,61 pentru Lotul HGPIN+ASAP; 54,91 pentru Lotul INFLAM; respectiv 47,38 pentru Lotul MARTOR (Figura 8).

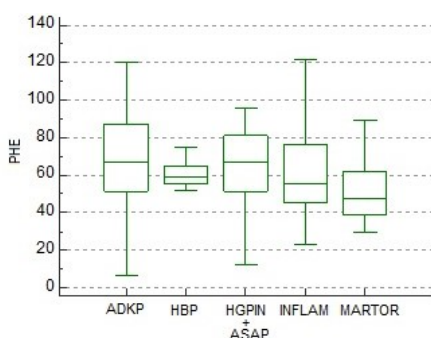


Fig. 8.

Comparație între concentrațiile mediane ale Fenilalaninei (nmoli/mL) în cele cinci loturi de studiu, în prezența (LOTUL ADKP) sau absența (LOTURILE HBP, HGPIN+ASAP, INFLAM, MARTOR) cancerului de prostată

3.5. Discuții. Dintre cei 18 aminoacizi identificați în Lotul ADKP, singurul corelat semnificativ statistic cu prezența cancerului de prostată a fost Fenilalanina. De asemenea, deși nu au demonstrat semnificație statistică, aminoacizii Glutamină ($p=0,92$), Acid glutamic ($p=0,1$) și Glicină ($p=0,33$) implicați în metabolismul energetic al celulelor neoplazice au prezentat valori crescute în cancerul de prostată (Tabel VI teză). Alte studii de metabolomică realizate pe probe de ser au prezentat rezultate comparabile cu cele ale studiului de față.

3.6. Concluziile STUDIULUI 1. •Determinarea profilului aminoacizilor serici poate avea un rol important pentru diagnosticul precoce al cancerului de prostată. •Prezența acestei neoplazii asociază o concentrație semnificativ crescută de Fenilalanină. Celelalte modificări înregistrate în concentrațiile aminoacizilor serici confirmă și susțin datele publicate în literatură până în prezent, date referitoare la selectarea cazurilor de cancer de prostată agresiv de cel indolent (Alanina și Glicina). •Aceste date preliminare arată importanța realizării unor studii de metabolomică pe loturi mai mari de pacienți, utilizând metode standardizate și reproductibile de prelucrare a probelor, cu potențialul de a oferi pentru cancerul de prostată o nouă metodă de diagnostic precoce, într-o manieră minim-invazivă.

4. STUDIUL 2. Impactul vârstei pacienților asupra rezultatelor oncologice și funcționale ale prostatectomiei radicale asistate de robotul chirurgical da Vinci

Prostatectomia radicală asistată-robotic este una dintre intervențiile chirurgicale cu evoluția cea mai rapidă după implementarea chirurgiei robotice. Pentru stadializarea rezultatelor preoperatorii, precum și a celor pe termen lung, urmare a prostatectomiei radicale, Patel a propus conceptul *pentafecta* care evaluează cinci parametri cu rol important în prostatectomia radicală: (1) rata marginilor de rezecție chirurgicală pozitive, (2) complicațiile imediate, (3) dinamica PSA postoperator, (4) continența și (5) potența pacientului.

4.2. Obiectiv. Evaluarea impactului pe care **vârsta** pacienților o are asupra rezultatelor prostatectomiei radicale asistate-robotic.

4.3. Pacienți și metodă. Studiul a evaluat un număr de 202 pacienți cu cancer de prostată, localizat sau local-avansat. Acestor pacienți li s-a efectuat prostatectomia robotică în Secția Clinică de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca. Pacienții au fost împărțiți în două loturi, 99 cu vârsta peste 65 de ani (Lotul 1) și 103 cu vârsta sub 50 de ani (Lotul 2), în scopul identificării impactului pe care vârsta pacienților îl are asupra rezultatelor oncologice și funcționale postoperatorii.

Prostatectomia asistată-robotic a fost efectuată după tehnica descrisă de Patel. Postoperator, am studiat următorii parametri: rezultatele perioperatorii, rezultatele funcționale, rezultatul oncologic precoce și rezultatele oncologice tardive.



Fig. 10. Consola robotului da Vinci

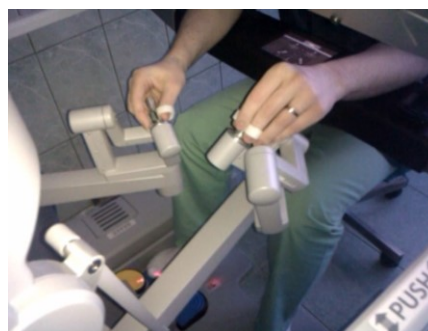


Fig. 11. Comanda robotului (Master handles)

Tehnica chirurgicală a decurs după următorii timpi operatori:

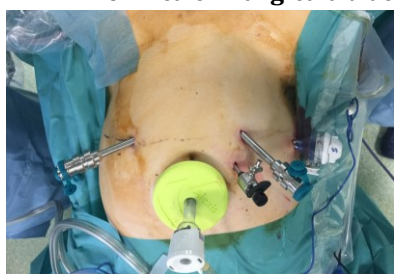


Fig. 14a. Montarea troacarelor la nivelul abdomenului



Fig. 14b. Dokingul brațelor robotului la trocare



Fig. 15. Disecția spațiului prevezical

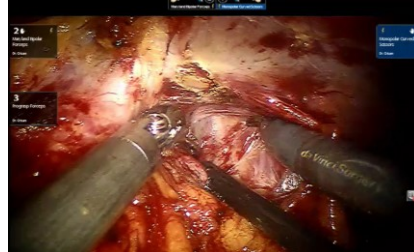


Fig. 16. Incizia fasciei endopelvine



Fig. 17. Ligatura complexului vascular Santorini

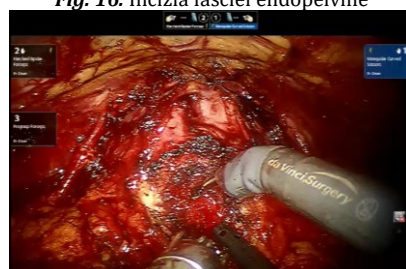


Fig. 18. Incizia colului vezical



Fig. 19. Disecția veziculelor seminale



Fig. 20. Nerve-sparing pe partea dreaptă



Fig. 21. Incizia uretrei



Fig. 22. Anastomoza uretro-vezicală

4.4. Rezultate

Tabel XIV. Caracteristicile clinice ale pacienților din cele două loturi de studiu

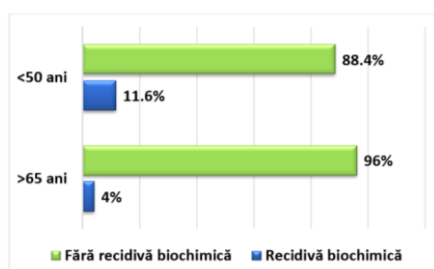
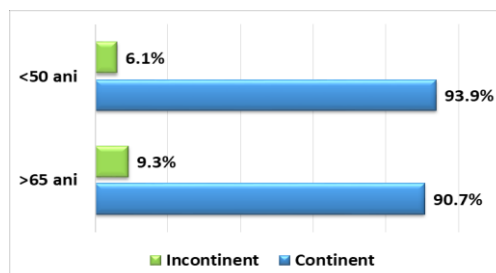
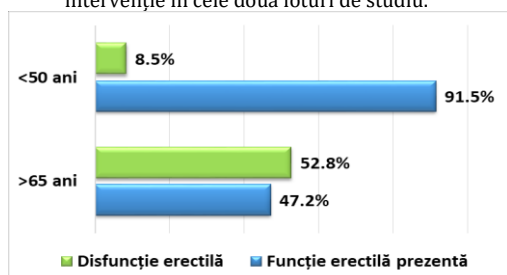
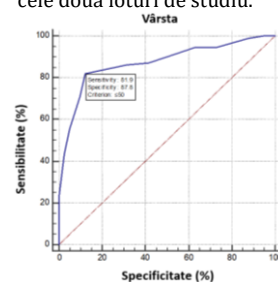
PARAMETRU	VÂRSTA >65 ANI (LOTUL 1)	VÂRSTA <50 ANI (LOTUL 2)	VALOAREA „p”
Vârsta (ani)	68 (95% CI: 67–69)	48 (95% CI: 47–48)	–
PSA (ng/mL)	8,6 (95% CI: 7,99–9,6)	5,4 (95% CI: 4,9–6,8)	0,0013
Nr. puncții biopsii pozitive	3 (95% CI: 3–5)	4 (95% CI: 3–5)	0,16
Nr. puncții biopsii totale	12	12	–
cT			<0,0001
cT1c	14,6%	69,1%	
cT2a	14,6%	21,6%	
cT2b	18,0%	0	
cT2c	28,1%	4,1%	
cT3a	19,1%	5,2%	
cT3b	5,6%	0	
cGleason			0,0004
6(3+3)	34,8%	69,3%	
7(3+4)	38,0%	16,8%	
7(4+3)	17,4%	8,9%	
8	7,6%	3,0%	
9	2,2%	2,0%	
cGleason primar			0,04
3	75,0%	87,1%	
4	25,0%	11,9%	
5		1,0%	
cGleason secundar			0,0004
3	52,2%	79,2%	
4	43,5%	18,8%	
5	4,3%	2,0%	
Grup de risc D'Amico			<0,0001
Scăzut	17,2%	56,0%	
Intermediar	25,8%	33,0%	
Înalt	57,0%	11,0%	

Evaluarea histopatologică nu a evidențiat nicio diferență semnificativă ($p > 0,05$) între cele două grupuri, majoritatea pacienților având stadiul pT2c și pT3. Rata *upstagingului* la finalul evaluării histopatologice de la cT2 la pT3 a fost similară pentru cele două loturi. În lotul pacienților cu vârsta peste 65 de ani, în majoritatea cazurilor s-a identificat prezența scorului Gleason 7(3+4) pe piesa de prostatectomie radicală, în comparație cu grupul pacienților sub 50 de ani, unde cel mai frecvent scor Gleason identificat a fost de 6(3+3).

Per ansamblu, rata marginilor de rezecție pozitive a fost de 21,2% în LOTUL 1 comparativ cu 12,1% în LOTUL 2. Nu s-a identificat nicio diferență semnificativă statistic între cele două loturi în ceea ce privește evaluarea marginilor de rezecție pozitive pentru stadiile pT2 sau pT3, tipul de *nerve-sparing* efectuat sau localizarea marginilor de rezecție pozitive. Singura diferență semnificativă între cele două loturi în ceea ce privește marginile pozitive a fost observată la pacienții cu stadiul pT3 cărora li s-a efectuat *nerve-sparing* bilateral (22,2% în LOTUL 1 *versus* 10% în LOTUL 2), probabil datorită subevaluării preoperatorii a stadiului afecțiunii (Figurile 29–32).

Tabel XVII. Rezultate oncologice și funcționale în cele două loturi de studiu.

PARAMETRU	VÂRSTA >65 ANI (LOTUL 1)	VÂRSTA <50 ANI (LOTUL 2)	VALOAREA STATISTICĂ „p”
Recidiva biochimică la 6 luni	4,0%	11,6%	0,23
Continența la 6 luni	90,7%	93,9%	0,72
Potența la 6 luni	47,2%	91,5%	<0,0001

**Fig. 29.** Rata recidivei biochimice la 6 luni de la intervenție în cele două loturi de studiu.**Fig. 30.** Rata continenței la 6 luni de la intervenție în cele două loturi de studiu.**Fig. 31.** Prezervarea potenței la 6 luni de la prostatectomia radicală în cele două loturi de studiu.**Fig. 32.** Importanța vârstei în predicția redobândirii potenței la 6 luni de la prostatectomia radicală (AUC=0,87).

4.5. Concluziile STUDIULUI 2 •Rezultatele parametrilor perioperatorii și rezultatele oncologice precoce și tardive nu sunt influențate semnificativ statistic de vârsta pacientului căruia i s-a efectuat prostatectomia radicală asistată-robotic. •Vârsta pare să fie însă cel mai important factor de prognostic pentru recâștigarea potenței după prostatectomia radicală asistată-robotic, pacienții mai tineri fiind cei cu șansele cele mai mari de recuperare rapidă a funcției. Această observație permite o consiliere adecvată și realistă în pregătirea preoperatorie a pacienților candidați pentru prostatectomia robotică.

5. STUDIUL 3. Impactul sindromului metabolic și al mediului de proveniență al pacienților (urban/rural) asupra rezultatelor oncologice și funcționale ale prostatectomiei radicale laparoscopice 3D-HD utilizată ca alternativă la prostatectomia robotică

Obezitatea și sindromul metabolic sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta diverse patologii severe, printre care se numără și cele neoplazice. În plus, pacienții obezi diagnosticați cu cancer au mult mai frecvent un prognostic infaust comparativ cu populația generală.

5.2. Obiective. •Evaluarea asocierii dintre sindromul metabolic și caracteristicile histopatologice ale cancerului de prostată pe un lot de pacienți operați laparoscopic 3D-HD; •Evidențierea impactului prostatectomiei laparoscopice 3D-HD asupra rezultatelor oncologice și funcționale postoperatorii, ca alternativă la operația robotică, în condițiile concrete ale sistemului medical din țara noastră (din 2009 rețeaua de urologie are roboți în dotare, dar cu limitarea utilizării din 2015 – motive financiare).

5.3. Pacienți și metodă. •Lotul de studiu a fost format din 50 de pacienți diagnosticați cu cancer de prostată localizat sau local-avansat, cărora li s-a practicat prostatectomie radicală laparoscopică 3D-HD de către o echipă chirurgicală cu expertiză prealabilă în prostatectomia robotică. Pentru toți pacienții incluși în studiu, diagnosticul de adenocarcinom prostatic a fost stabilit în urma biopsiei de prostată realizată prin abord eco-ghidat transrectal în 12 puncte. •Pentru toți pacienții incluși în studiu, următorii parametri au fost introduși într-o bază electronică de date: vârsta pacienților la diagnostic, valoarea PSA inițială, mediul de proveniență, antecedentele heredocolaterale de cancer de prostată, prezența hipertensiunii arteriale sau a diabetului zaharat, respectiv a dislipidemiei, dieta, consumul de alcool, expunerea la mediul toxic, circumferința abdominală, indicele de masă corporală, gradul de obezitate, hemoleucograma, glicemia, colesterolul total, HDL, LDL, trigliceridele, tipul de *nerve-sparing* efectuat, tipul histologic al cancerului de prostată, scorul Gleason, stadiul patologic, marginile de rezecție, recurența biochimică, continența și potența pacienților la 3 și respectiv 6 luni postoperator. •Pentru a orienta gradul de extensie a limfadenectomiei pelvine, am analizat hemoleucogramele unui alt lot de 87 de pacienți cărora li s-a practicat și limfadenectomia pelvină cu ocazia prostatectomiei radicale, pornind de la datele din literatura conform cărora înșămânțarea malignă ganglionară în cancerul de prostată se corelează cu raportul seric neutrofile/limfocite.

5.4. Rezultate. •Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 62,2 ani (deviație standard $\pm 5,6$ ani, minim 48 ani și maxim 73 ani). Majoritatea pacienților incluși în studiu au provenit din mediul urban (76%) și nu au prezentat antecedente heredocolaterale de cancer de prostată. •Examenul histopatologic al piesei de prostatectomie radicală a relevat prezența adencarcinomului prostatic acinar în 95,7% din cazuri, 4,3% dintre pacienți prezentând histologie mixtă – acinară și ductală. Majoritatea pacienților a fost în stadiul localizat (pT2a + pT2b + pT2c), reprezentând 75%, iar rata de *upstaging* de la cT2 la pT3 a fost de 10%. •Intervenția chirurgicală a fost realizată în manieră *nerve-sparing* unilaterală în 36% din cazuri, bilaterală în 32% și *non-nerve-sparing* la 32% din pacienți. Evaluarea rezultatelor a urmărit criteriile *pentafecta* ale lui Patel. •Analiza hemoleucogramelor celor 87 de pacienți a evidențiat o corelație semnificativă statistic ($p=0,008$) între raportul seric neutrofile/limfocite mai mare de valoarea 2 și prezența de determinări secundare ganglionare.

Analiza datelor epidemiologice. În lotul studiat, mediul de proveniență s-a corelat cu antecedentele heredocolaterale de cancer de prostată, $p=0,01$, însă nu s-a identificat o corelație semnificativă statistic între mediul de proveniență și dieta pacienților ($p=0,29$), consumul de alcool ($p=0,61$), consumul de tutun ($p=0,39$), respectiv

expunerea la un mediu profesional toxic ($p=0,61$). Totuși, s-a observat o incidență crescută a consumului ocazional de alcool în mediul urban și o frecvență crescută a consumului de tutun și a expunerii la toxice profesionale în mediul rural. •Vârsta la diagnostic și valoarea medie a PSA nu au diferit semnificativ în funcție de mediul de proveniență urban/rural al pacienților: $p=0,77$, respectiv $p=0,75$. •Caracteristicile anatomopatologice ale adenocarcinomului prostatic nu au diferit semnificativ în funcție de mediul de proveniență, totuși am observat că tipul histologic mixt (adenocarcinom acinar și ductal) a fost mai frecvent întâlnit la pacienții din mediul rural ($p=0,43$), precum și scorul Gleason primar 4 ($p=0,39$). •Stadiul local pT2c a fost cel mai frecvent întâlnit atât la populația provenită din mediul rural cât și la cea din mediul urban ($p=0,62$). •Prezența invaziei limfovaskulare și a infiltrării perineurale a fost observată mai frecvent în lotul pacienților proveniți din mediul rural, însă acest fapt nu a atins semnificație statistică, $p=0,59$ și respectiv $p=0,4$. •Rata de recuperare a continenței și a potenței postoperator a fost mai mare pentru pacienții din mediul urban atât la 3 luni, cât și la 6 luni după intervenția chirurgicală, însă fără a se evidenția o corelație semnificativă din punct de vedere statistic (continența la 3 luni $p=0,24$ și 6 luni $p=0,17$; potență la 3 luni $p=0,07$ și 6 luni $p=0,2$).

Evaluarea sindromului metabolic. •Aproape jumătate (46%) din pacienții incluși în studiu au prezentat asociat caracteristicile sindromului metabolic. •Cel mai frecvent stadiu tumoral, indiferent de prezența sau absența sindromului metabolic ($p=0,43$), a fost stadiul pT2c. Nu am observat o corelație semnificativă statistic între prezența marginilor de rezecție pozitive și sindromul metabolic ($p=0,47$). •Caracteristicile de agresivitate ale cancerului de prostată nu s-au asociat cu prezența sindromului metabolic, deși au avut o incidență mai mare în cazul pacienților incluși în acest grup: $p=0,11$ pentru componenta intraductală, $p=0,65$ pentru infiltrarea perineurală și $p=0,11$ pentru prezența invaziei limfovaskulare. •În lotul studiat, după prostatectomia radicală, sindromul metabolic a asociat o rată similară de recurență biochimică (BCR) ($p=0,64$ la 3 luni și $p=0,9$ la 6 luni), o recuperare mai lentă a continenței ($p=0,31$ la 3 luni și $p=0,27$ la 6 luni), dar o recuperare mai precoce a funcției erectile ($p=0,62$ la 3 luni și $p=0,87$ la 6 luni).

5.6. Concluziile STUDIULUI 3. •Mediul urban asociază o prevalență crescută a sindromului metabolic cu cancerul de prostată. •Mediul rural prezintă un risc crescut pentru cancerul de prostată agresiv, ceea ce ar motiva orientarea viitoarelor screeninguri mai ales înspre zonele rurale. •Sindromul metabolic nu s-a validat ca factor de risc pentru prezența unui stadiu mai avansat în momentul diagnosticului, respectiv pentru prezența unui cancer de prostată agresiv. •Raportul neutrofile/limfocite cu valoare mai mare de 2 se corelează semnificativ statistic cu prezența metastazelor ganglionare. Sunt necesare noi studii pentru o posibilă validare a acestui raport ca un indicator al însămânțărilor tumorale ganglionare în cancerul de prostată. •În condițiile unei echipe operatorii cu antrenament și expertiză în prostatectomia robotică, abordul laparoscopic 3D-HD permite depășirea impedimentelor sindromului metabolic, precum și a celor cauzate de obezitatea abdominală în realizarea prostatectomiei radicale, fapt demonstrat prin rezultatele oncologice și funcționale similare obținute în cazul pacienților cu/fără sindrom metabolic.

6. CONCLUZII GENERALE •Determinarea **profilului aminoacizilor serici** are un rol important pentru diagnosticul precoce al cancerului de prostată. Datele preliminare creează necesitatea realizării unor studii de metabolomică pe loturi mai mari de pacienți, utilizând metode standardizate și reproductibile de prelucrare a probelor, cu potențialul de a oferi o nouă metodă de diagnostic precoce și minim-invaziv al cancerului de prostată. •**Prostatectomia radicală asistată-robotic** reprezintă „gold-standardul” în tratamentul cancerului de prostată din punct de vedere oncologic și funcțional. Totuși, **vârsta** pacienților reprezintă un important factor de predicție pentru recăștigarea potenței după prostatectomia radicală asistată-robotic. Utilitatea acestei informații se validează prin reevaluarea dialogului preoperator medic-pacient cu privire la așteptările legate de rezultatele funcționale. •**Mediul urban** asociază o prevalență crescută a sindromului metabolic, dar un risc scăzut pentru prezența unui cancer de prostată agresiv. De asemenea, sindromul metabolic nu s-a validat ca factor de risc pentru prezența unui stadiu mai avansat la diagnostic, respectiv pentru prezența unui cancer de prostată agresiv. •**Mediul rural** asociază o prevalență crescută pentru diagnosticul unui cancer de prostată agresiv, ceea ce motivează orientarea următoarelor screeninguri mai ales spre aceste zone. •**Abordul laparoscopic 3D-HD** permite depășirea impedimentelor sindromului metabolic și al obezității abdominale în realizarea prostatectomiei radicale, cu asigurarea unor rezultate oncologice și funcționale similare în cazul pacienților cu sau fără sindrom metabolic, în condițiile existenței unei echipe operatorii cu experiență în chirurgia robotică.

8. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

•Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei constau în identificarea unui profil al aminoacizilor serici cu rol în detecția precoce a cancerului de prostată. Dintre cei 18 aminoacizi identificați, **Fenilalanina** a prezentat o concentrație semnificativ crescută în cazul pacienților cu adenocarcinom prostatic. Descrierea unui profil metabolic complet al cancerului de prostată reprezintă un pas înainte pentru aprofundarea patogenezei acestei neoplazii, precum și pentru identificarea unor noi biomarkeri de diagnostic precoce și a unor noi ținte terapeutice. •**Identificarea vârstei** ca factor predictiv semnificativ pentru recuperarea funcției erectile după prostatectomia radicală robotică asigură un dialog medic-pacient corect cu privire la expectanța pacienților asupra acestui aspect funcțional în evoluția postoperatorie. •De asemenea, identificarea unei prevalențe crescute a cancerului de prostată agresiv la pacienții din **mediul rural** oferă premisa dezvoltării unor programe de screening care să includă cu preponderență aceste categorii populaționale. •În era chirurgiei robotice, **abordul laparoscopic 3D-HD**, ca alternativă la costul ridicat al operațiilor robotice, poate fi indicat chiar și pacienților cu sindrom metabolic, respectiv obezitate abdominală, fără ca rezultatele oncologice și funcționale ale prostatectomiei radicale să fie afectate de prezența acestor caracteristici clinice. Esențial pentru obținerea de rezultate competitive între prostatectomia radicală laparoscopică 3D-HD și cea robotică este experiența anterioară a echipei operatorii în intervențiile cu robotul chirurgical *da Vinci*, constatare ce poate fi un argument pentru o viitoare strategie de investiții în aparatura de înaltă performanță în sistemul medical.

"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

SUMMARY OF PHD THESIS

Epidemiology and management of prostate cancer in the era of robotic surgery

PhD Student **Radu-Tudor Coman**

Scientific supervisor Prof.dr. **Ioan Stelian Bocșan**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

FOREWORD

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

1. The epidemiological methodology of risk factor evaluation in cancer

- 1.1. Epidemiological elements in oncology
 - 1.1.1. Cancer etiology
 - 1.1.2. Epidemiological indicators
 - 1.1.3. Epidemiological risk factors in oncology
- 1.2. Prophylaxis methods in cancer. Screening programs
- 1.3. Biases of screening programs
- 1.4. Conclusions

2. Clinical and epidemiological criteria for prostate cancer risk factors evaluation

- 2.1. Risk factors in prostate cancer
- 2.2. Screening in prostate cancer
- 2.3. Conclusions

3. Therapeutic management problems in localised prostate cancer in the era of robotic surgery

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Working hypothesis and objectives

2. General methodology

3. STUDY 1 - The role of seric aminoacids profile in prostate cancer diagnosis

- 3.1. Introduction
- 3.2. Objectives
- 3.3. Patients and method
- 3.4. Results
- 3.5. Discussions
- 3.6. Concluzions of STUDY 1

4. STUDY 2 - Patients' age impact on the oncological and functional results of radical prostatectomy assisted by the *da Vinci* surgical robot

- 4.1. Introduction
- 4.2. Objective
- 4.3. Patients and method
- 4.4. Results
- 4.5. Discussions
- 4.6. Conclusions of STUDY 2

5. STUDY 3 - The impact of the metabolic syndrome and the patients' place of origin (urban/rural) on the oncological and functional results of 3D-HD laparoscopic radical prostatectomy used as an alternative to robotic prostatectomy

- 5.1. Introduction
- 5.2. Objectives
- 5.3. Patients and method
- 5.4. Results
- 5.5. Discussions
- 5.6. Conclusions

6. General conclusions

7. Originality and innovative thesis contributions

REFERENCES

ANNEXES (Published Papers)

KEY WORDS:

Risk factors, Prostate cancer, Prostate specific antigen (PSA), Robotic prostatectomy, Laparoscopic 3D-HD prostatectomy, Tumor markers, Serum amino acids.

INTRODUCTION

Since the introduction of the PSA test in the diagnosis of prostate cancer in the daily practice, the number of patients diagnosed in the metastatic phase has significantly decreased, which has allowed a growing number of men, even in younger age, under 50 years of age to be identified as carriers of localized prostate cancer. This has enabled therapeutic alternatives with oncological radicalism (classical radical prostatectomy, laparoscopic and robotic therapy, brachytherapy, cryosurgery, HIFU therapy), alternatives that offer healing hope with impact on men's quality of life, especially on the urinary continence and erectile function.

The concept of latent prostate cancer is being increasingly debated in the specialized literature. This type of cancer can often be effectively managed by active surveillance for long periods of time, sparing the patients from an aggressive treatment. For this purpose, beside PSA, the discovery and clinical application of other blood or urinary markers is being pursued, not only for an early diagnosis, but also in order to establish the aggressiveness of a diagnosed prostate cancer.

Classic radical prostatectomy is more and more replaced by the laparoscopic prostatectomy, either standard or robotically assisted. Although there is controversy over its functional and oncological results, the idea that the "gold-standard" for localized prostate cancer therapy is the radical prostatectomy assisted by the *da Vinci* surgical robot is gaining significant ground.

In the *theoretical section*, I presented the topic's general framework, approached from an epidemiologist's point of view, seeking to realize an updated review of the data regarding the epidemiological method of risk factors' evaluation in cancer, as well as a standardization of the clinical and epidemiological criteria of prostate cancer risk factors' evaluation.

In the *original section*, I tried to identify new paths for diagnosis in prostate cancer, namely to highlight the role that the serum profile of amino acids could play in this type of cancer. I also considered appropriate to study the impact of patient age on the results of robotic-assisted radical prostatectomy for patients (under 50 years and over 65 years old), as well as the impact of the metabolic syndrome and of the patients' birth place of origin on the oncological and functional results of 3D-HD laparoscopic radical prostatectomy, as an alternative at that robotic-assisted.

The performed studies are in agreement with the current concerns in the field's literature and they have allowed me to realize that the determination of the serum amino acid profile can have an important role in the early diagnosis of prostate cancer, but further metabolical studies on large patient batches are required.

Beside the technical accuracy offered by the use of the *da Vinci* robot in radical prostatectomy, the age of patients represents an important predictive factor for an early recovery of postoperative continence and potency.

Although the correlation between prostate cancer and metabolic syndrome is a widely debated issue in the literature, doctoral research has allowed me to point out

that the urban environment associates an increased prevalence of metabolic syndrome, but the prevalence of aggressive prostate cancer is higher in patients in rural areas, which provides the basis for the development of screening programs that predominantly include these population categories.

As an alternative to the robotic approach, the 3D-HD laparoscopic approach has proven to be, in the research performed for the current thesis, as a beneficial alternative for patients, regarding both the functional and oncological results, even for patients with metabolic syndrome and abdominal obesity, especially if the surgical team has previous experience in robotic surgery.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

1. Epidemiological methodology for assessing risk factors in cancer

The *etiology of cancer* is known to be complex and multifactorial, without being able to identify a causal factor necessary/sufficient for the development of oncological disease. In the etiology of cancer, we encounter a multitude of causal, genetic, environmental, behavioral, occupational or infectious factors that can trigger the disease due to their cumulative effects.

Determining the effectiveness of screening programs can be very useful for patients in groups at risk of developing an oncological disease.

At the same time, *improving the performance of screening tests or inventing new ones* may increase cancer detection rate, increase survival, and avoid invasive procedures.

2. Clinical-epidemiological criteria for the evaluation of risk factors in prostate cancer

The risk factors for prostate cancer are: age, race, heredity, metabolic syndrome/obesity and environmental factors.

Screening in prostate cancer includes the rectal reticulation and the serum value determination of the prostate-specific antigen (PSA), being repeated annually and ending when the life expectancy is considered to be less than 10 years. These tests apply to all men over the age of 50 years or of 40 years for individuals of high-risk, family history of this neoplasia or African-American race.

The potential beneficiaries of screening for prostate cancer could be:

- a) Patients under the age of 65, with a life expectancy of more than 10 years;
- b) Patients at increased risk for prostate cancer, including those at high risk for tumor progression.

New markers are being evaluated to improve the rate of overdiagnosis / underdiagnosis: *biological* (urinary marker, *PCA3*; cell marker, *PSMA* – prostate-specific membrane antigen), *angiogenesis* and *genetic*.

3. Problems of therapeutic management in localized prostate cancer in the era of robotic surgery

The therapeutic "gold-standard" in the localized prostate cancer, increasingly recognized in the scientific world, is the laparoscopic radical prostatectomy assisted by the *da Vinci* robot that allows 3D-HD visibility and an easy and ergonomic maneuverability of the articulated robotic instrument.

The minimally invasive therapeutic alternatives to radical prostatectomy are brachytherapy, HIFU (standard or focal) therapy and prostate cryosurgery, which remain as reserve solutions in the event of a major anesthetic-surgical risk or patient refusal. Meanwhile, the standard laparoscopy has also evolved into three-dimensional (3D-HD) vision like the robotic, but still being tributary to the rigid non-articulated instrumentation which use requires a long learning curve.

PERSONAL CONTRIBUTION

The **general objective** of the thesis is to identify possible new predictive factors that may improve the early diagnosis of the prostate cancer and permit the adaptation of the therapeutical attitude to each patient's characteristics and to the particularities of the Romanian medical system, in this era of minimally invasive, increasingly robotic surgery.

3. STUDY 1. The role of the serum amino acid profile in prostate cancer

3.2. Objective. To develop a metabolomic profile of serum amino acids for prostate cancer in order to identify one or more possible new biomarkers specific for this neoplasia.

3.3. Patients and method. ●The study group consisted of 113 patients admitted in the Clinical Urological Department of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, with prostate cancer suspected of having received blood constipation after obtaining informed consent, and transrectal prostatic biopsy was subsequently performed. The patient's serum was subjected to a metabolomic analysis at the Center of Research-Development for Applied Biotechnologies (BIODIATECH) Cluj in order to identify specific biomarkers for prostate cancer based on the metabolomic profile of the serum amino acids. The MARTOR Lot consisted of 12 young men under the age of 30 without known prostatic pathology. ●Prostate biopsy was performed according to the European Urology Association Standards, through transrectal eco-guided approach in 12 points. All prostate biopsy fragments were analyzed by the same anatomopathologist specialized in urological pathology. ●The statistical analysis of the data was done using the Office Excel and Medcalc v 16.8 programs. The concentration of the identified amino acids was statistically expressed by the mean value and standard deviation, and by the median and confidence interval (IC), respectively, based on normal distribution of data. The value of significance threshold $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3.4. Results. •A total of 125 patients was included in the study group. The patients were assigned on the basis of the diagnoses established in 5 lots according to Table V.

Table V. Distribution of patients included in the study in lots based on the established diagnosis

STUDY GROUP	ESTABLISHED DIAGNOSIS	PATIENT NUMBER
Lot 1 (ADKP)	Prostate cancer following prostate biopsy	74 (59%)
Lot 2 (HBP)	Benign prostatic hyperplasia following histopathological analysis of prostate biopsy fragments	5 (4%)
Lot 3 (INFLAM)	Prostate pathology of acute or chronic inflammatory type which also belongs to the benign spectrum	25 (20%)
Lot 4 (ASAP+HGPIN)	Modifications of atypical cell proliferation and of pre-neoplasia proliferation	9 (7%)
Lot 5 (MARTOR)	Reference batch	12 (10%)

•The clinical and paraclinical parameters as well as the mean concentrations of amino acids identified by the metabolomic methods in the serum of the subjects included in the study are presented in Tables VI–X in the thesis: (ADKP Lot – Table VI; HBP Lot – Table VII; INFLAM Lot – Table VIII; ASAP + HGPIN Lot – Table IX; MARTOR Lot – Table X). •According to the obtained data (Table XI in thesis), the presence of prostate cancer associates an increased concentration of Phenylalanine compared to all other studied batches. Of the identified amino acids, we observed that only Phenylalanine correlates clinically significantly (ANOVA statistical analysis) with the diagnosis of prostate cancer (ADKP Lot, $p=0.026$), respectively with the absence of any prostate pathology (MARTOR Lot, $p=0.037$) (Table XII in the thesis). •The median concentration (nmol/mL) of Phenylalanine in prostate cancer patients, the ADKP Lot, was 68.59 whereas this concentration was relatively lower in patients of the lots without this disease, namely: 57.88 for the HBP Lot, 66.61 for the HGPIN + ASAP Lot, 54.91 for the INFLAM Lot, and 47.38 for the MARTOR Lot, respectively (Figure 8).

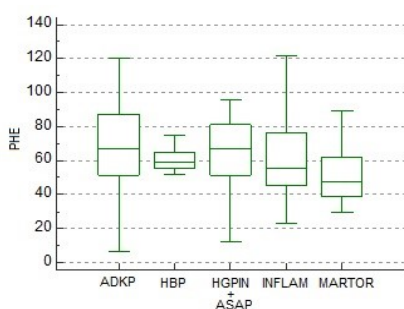


Fig. 8.

Comparison between the median concentrations of Phenylalanine (nmol/mL) from the five lots of study, with (ADKP LOT) or without (HBP, HGPIN+ASAP, INFLAM, MARTOR LOTs) prostate cancer

3.5. Discussions. Of the 18 amino acids identified in the ADKP LOT, the only statistically significant correlation with the presence of prostate cancer was Phenylalanine. Also, although they have not demonstrated statistical significance, the amino acids Glutamine ($p = 0.92$), Glutamic acid ($p = 0.1$) and Glycine ($p = 0.33$) involved in the energy metabolism of the neoplastic cells showed increased values in prostate cancer (Table VI). Other metabolomics studies performed on serum samples showed comparable results to those of the present study.

3.6. Conclusions of STUDY 1. •The determination of serum amino acid profile can have an important role in the early diagnosis of prostate cancer. •The presence of this neoplasm is associated with a significantly increased concentration of Phenylalanine. The other modifications registered in the concentrations of serum amino acids, obtained in our study, confirm and sustain the data published in literature until now on the selection of cases of aggressive prostate cancer compared to the indolent ones (Alanine and Glycine). •These preliminary data show the importance of performing metabolomics studies on larger lots of patients, using standardized and reproducible methods of sample work, with the potential of offering a new method of early diagnosis for prostate cancer, in a minimally invasive manner.

4. STUDY 2. The impact of patient age on the oncological and functional outcomes of radical prostatectomy assisted by the *da Vinci* surgical robot

Robot-assisted radical prostatectomy is one of the surgical interventions with the most rapid evolution after the implementation of robotic surgery worldwide. For the staging of preoperative and long-term results, following the radical prostatectomy, Patel proposed the concept of *pentafecta*. This concept evaluates five parameters which play an important role in radical prostatectomy: (1) the rate of positive surgical resection margins, (2) immediate complications, (3) postoperative PSA dynamics, (4) continence and (5) patient potency.

4.2. Objective. The evaluation of the impact that patients' **age** has on the results of robotic-assisted radical prostatectomy.

4.3. Patients and method. •In this study, 202 patients diagnosed with localized or locally advanced prostate adenocarcinoma who underwent robotic-assisted radical prostatectomy at the Clinical Department of Urology of the Municipal Clinical Hospital from Cluj-Napoca were included. They were split into two lots, one of 99 patients aged over 65 years (Lot 1) and the other of 103 patients aged below 50 years (Lot 2), in order to identify the impact of patients' age on oncological and functional postoperative outcomes.

Robotic-assisted prostatectomy was performed following the technique described by Patel. Postoperatively, we studied the perioperative, functional, early oncological and late oncological outcomes, respectively.



Fig. 10. The robot *da Vinci* console

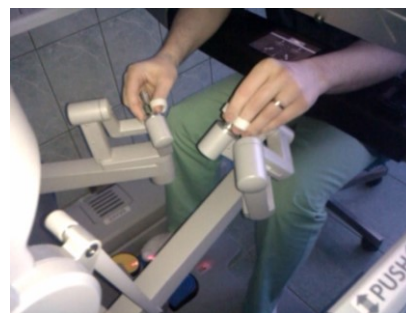


Fig. 11. Robot commands (*Master handles*)

The surgical technique followed the next operatory steps:

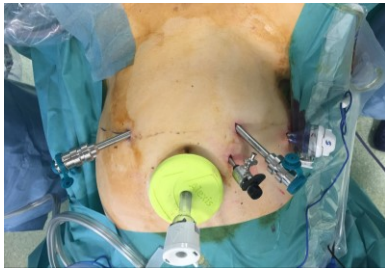


Fig. 14a. Positioning the trocars at the abdomen level



Fig. 14b. Doking robot arms to the trocars



Fig. 15. Dissection of prevesical space

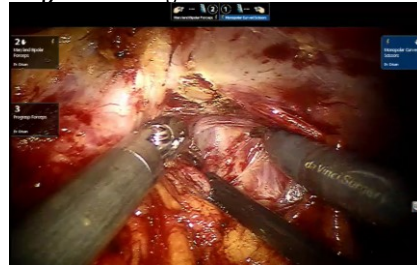


Fig. 16. Incision of endopelvic fascia

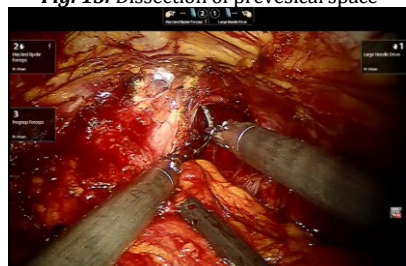


Fig. 17. Ligature of Santorini vascular complex

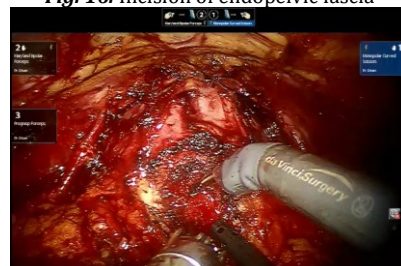


Fig. 18. Incision of bladder neck

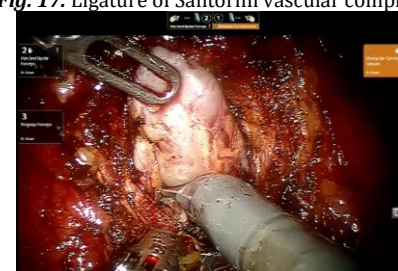


Fig. 19. Dissection of seminal vesicles



Fig. 20. Nerve-sparing on right side

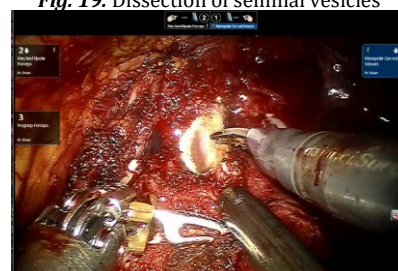


Fig. 21. Incision of urethra



Fig. 22. Urethro-vesical anastomosis

4.3. Results

Table XIV. Clinical characteristics of the patients in the two study lots

PARAMETER	AGE >65 YEARS (LOT 1)	AGE <50 YEARS (LOT 2)	"p" VALUE
Age (years)	68 (95% CI: 67–69)	48 (95% CI: 47–48)	–
PSA (ng/mL)	8.6 (95% CI: 7.99–9.6)	5.4 (95% CI: 4.9–6.8)	0.0013
Number of positive biopsies	3 (95% CI: 3–5)	4 (95% CI: 3–5)	0.16
Number of total biopsies	12	12	–
cT			<0.0001
cT1c	14.6%	69.1%	
cT2a	14.6%	21.6%	
cT2b	18.0%	0	
cT2c	28.1%	4.1%	
cT3a	19.1%	5.2%	
cT3b	5.6%	0	
cGleason			0,0004
6(3+3)	34.8%	69.3%	
7(3+4)	38.0%	16.8%	
7(4+3)	17.4%	8.9%	
8	7.6%	3.0%	
9	2.2%	2.0%	
primary cGleason			0.04
3	75.0%	87.1%	
4	25.0%	11.9%	
5		1.0%	
secondary cGleason			0.0004
3	52.2%	79.2%	
4	43.5%	18.8%	
5	4.3%	2.0%	
D'Amico risk group			<0.0001
Low	17.2%	56.0%	
Intermediate	25.8%	33.0%	
High	57.0%	11.0%	

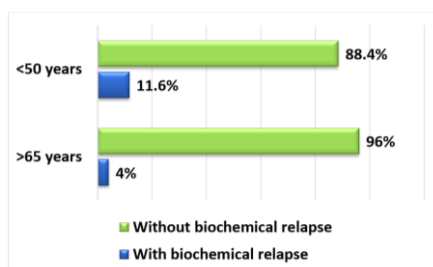
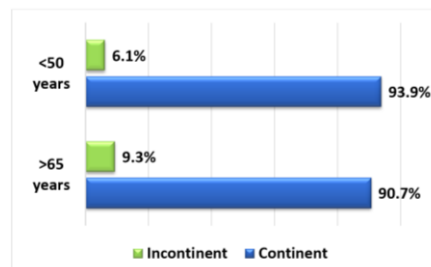
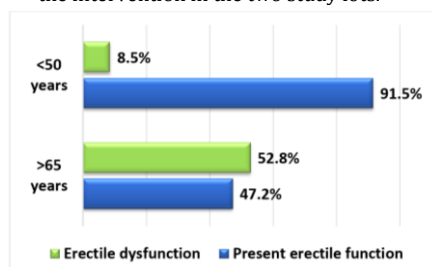
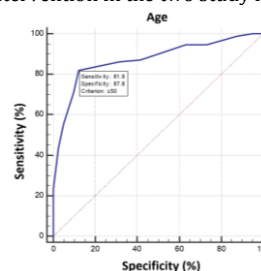
Histopathological evaluation did not reveal any significant difference ($p > 0.05$) between the two groups, most patients with stage pT2c and pT3. The *upstage rate* at the end of the histopathological evaluation from cT2 to pT3 was similar for the two lots. In the lot of patients over the age of 65, the presence of the 7 (3+4) Gleason score on the radical prostatectomy was identified in most cases, compared to the lot of patients under the age of 50 years, where the most commonly found Gleason score was 6(3+3).

Overall, the rate of positive resection margins was 21.2% in LOT 1 *versus* 12.1% in LOT 2. No statistically significant difference was noted between the two lots in the evaluation of positive resection margins for pT2 or pT3 stages, the type of performed *nerve-sparing* or the location of the positive resection margins.

The only significant difference between the two lots in terms of positive margins was observed in patients with pT3 stage having bilateral *nerve-sparing* (22.2% in LOT 1 *versus* 10% in LOT 2), probably due to the underestimation of the disease state (Figures 29–32).

Table XVII. Oncological and functional outcomes in the two study lots.

PARAMETER	AGE >65 YEARS (LOT 1)	AGE <50 YEARS (LOT 2)	STATISTICAL "p" VALUE
Biochemical relapse at 6 months	4.0%	11.6%	0.23
Continence at 6 months	90.7%	93.9%	0.72
Potency at 6 months	47.2%	91.5%	<0.0001

**Fig. 29.** The rate of biochemical relapse at 6 months after the intervention in the two study lots.**Fig. 30.** Continence rate at 6 months after the intervention in the two study lots.**Fig. 31.** Preservation of potency at 6 months after radical prostatectomy in the two study lots**Fig. 32.** The importance of age in the prediction of regaining potency at 6 months after radical prostatectomy (AUC=0.87).

4.4. Conclusions of STUDY 2. •The outcomes of the perioperative parameters and the early and late oncological results are not statistically significantly influenced by the patient's age who underwent robotic-assisted radical prostatectomy. •Age alone seems to be the most important prognostic factor for regaining potency after robotic-assisted radical prostatectomy, the younger patients being the ones with the highest chance of rapid recovery of the function. This observation allows for adequate and realistic counseling in the preoperative preparation of candidates for robotic prostatectomy.

5. STUDY 3. The impact of the metabolic syndrome and the patients' place of origin (urban/rural) on the oncological and functional outcomes of 3D-HD laparoscopic radical prostatectomy used as an alternative to the robotic prostatectomy

Obesity and metabolic syndrome are associated with an increased risk of developing various severe pathologies, including neoplasms. Moreover, the obese patients diagnosed with cancer have an infaust prognosis more frequently than the general population.

5.2. Objectives. •To evaluate the association between the metabolic syndrome and the histopathological features of prostate cancer in a lot of patients treated with laparoscopic 3D-HD. •To highlight the impact of 3D-HD laparoscopic prostatectomy on postoperative oncological and functional outcomes as an alternative to robotic surgery, in the concrete conditions of the medical system in our country (since 2009 the urological network is equipped with robots, but their use has been limited since 2015 for financial reasons).

5.3. Patients and method. •The study lot consisted of 50 patients diagnosed with localized or locally advanced prostate cancer who had 3D-HD laparoscopic prostatectomy by a team with expertise in robotic prostatectomy. For all patients enrolled in this study, the diagnosis of prostatic adenocarcinoma was determined by prostate biopsy achieved through a transrectal eco-guided approach in 12 points. •For all patients included in the study, the following parameters were analyzed and entered into an electronic data base: patient age at diagnosis, initial PSA value, background, hereditary prostate cancer history, presence of hypertension or diabetes, dyslipidemia, diet, alcohol consumption, toxic exposure, abdominal circumference, body mass index, degree of obesity, hemoleucogram, blood glucose, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, type of *nerve-sparing*, histological type of prostate cancer, Gleason score, pathologically, resection margins, biochemical recurrence, continence and potency of patients at 3 and 6 months postoperatively, respectively. •In order to guide the extent of pelvic lymphadenectomy, we analyzed the hemoleucograms of another group of 87 patients who had pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy, based on literature data according to which malignant insemination of the lymph nodes in prostate cancer is correlated with neutrophil/lymphocyte serum ratio.

5.4. Results. •The mean age of the patients enrolled in the study was 62.2 years (standard deviation \pm 5.6 years, minimum 48 years and maximum 73 years). Most of the patients enrolled in this study comes from urban areas (76%) and did not have a history of hereditary prostate cancer. •The histopathological examination of the radical prostatectomy piece revealed the presence of acinar prostatic adenocarcinoma in 95.7% of cases, 4.3% of patients presenting mixed acinar and ductal histology. Most patients were also in the localized stage (pT2a + pT2b + pT2c) representing 75%, and the *upstaging rate* from cT2 to pT3 was 10%. •Surgery was performed in unilateral *nerve-sparing* manner in 36% of cases, bilateral in 32% of cases, and *non-nerve-sparing* in 32% of cases. The results' assessment followed the Patel *pentafecta* criteria. •The analysis of the 87 patients' hemoleucograms revealed a statistically significant correlation ($p=0.008$) between the neutrophil/lymphocyte serum ratio greater than value 2 and the presence of secondary lymph node determinations.

Analysis of epidemiological data. •In the studied lot, the environment of origin correlated with the family history of prostate cancer, $p=0.01$, but no statistically significant correlation was found between the patient's area of origin and diet ($p=0.29$), alcohol consumption ($p=0.61$), tobacco consumption ($p=0.39$), and exposure to a professional toxic environment ($p=0.61$), respectively. However, there was an

increased incidence of occasional alcohol consumption in urban area and an increased frequency of tobacco use and exposure to occupational toxicity in rural areas. •The age at diagnosis ($p=0.77$) and the mean PSA value ($p=0.75$) did not differ significantly depending on the urban/rural area of origin of patients. •The anatomopathological characteristics of the prostatic adenocarcinoma did not differ significantly depending on the area of origin, however, we noticed that the mixed histological type, acinar and ductal, of adenocarcinoma was more common in rural patients ($p=0.43$), and also the primary Gleason score 4 ($p=0.39$). •The local pT2c stage was most frequently encountered in both rural and urban populations ($p=0.62$). The presence of lymphovascular invasion and of perineural infiltration was observed more frequently in the group of patients from rural areas, but this fact did not reach statistical significance, $p=0.59$ and $p=0.4$, respectively. •The recovery rate of continence and postoperative potency was higher for urban patients at both 3 months and 6 months after surgery, but without a statistically significant correlation (continence at 3 month $p=0.24$ and at 6 months $p=0.17$; potency at 3 months $p=0.07$ and at 6 months $p=0.2$).

Metabolic syndrome evaluation. •Almost half (46%) of patients enrolled in this study had associated features of metabolic syndrome. •The most frequent tumor stage, regardless of the presence or absence of metabolic syndrome ($p=0.43$), was the pT2c stage. We did not notice a statistically significant correlation between the presence of positive resection margins and the metabolic syndrome ($p=0.47$). •Aggressive features of prostate cancer were not associated with the presence of metabolic syndrome, although these features had a higher incidence in the patients included in this lot: $p=0.11$ for the intraductal component, $p=0.65$ for the perineural infiltration and $p=0.11$ for the lymphovascular invasion. •In the studied lot, after radical prostatectomy, the metabolic syndrome associated a similar rate of biochemical recurrence ($p=0.64$ at 3 months and $p=0.9$ at 6 months), a slower recovery of the continence ($p=0.31$ at 3 months, and $p=0.27$ at 6 months), but earlier recovery of erectile function ($p=0.62$ at 3 months and $p=0.87$ at 6 months).

5.6. Conclusions of STUDY 3. •The urban environment associates a high prevalence of metabolic syndrome with prostate cancer. •The rural environment shows an increased risk for the diagnosis of aggressive prostate cancer what would motivate the focusing of these screenings, especially in these rural areas. •The metabolic syndrome has not been validated as a risk factor for the presence of a more advanced stage at diagnosis, respectively for the presence of aggressive prostate cancer. •The neutrophil/lymphocyte serum ratio greater than value 2 is statistically significant correlated with the presence of lymph node metastases. •New studies are needed for a possible validation of this ratio as an indicator of tumor lymph nodes' insemination in prostate cancer. •Under the conditions of an operator team with expertise in the robotic prostatectomy, the 3D-HD laparoscopic approach allows to overcome the obstructions of the metabolic syndrome as well as those caused by the abdominal obesity in achieving radical prostatectomy, as demonstrated by similar oncological and functional outcomes obtained in patients with or without metabolic syndrome.

6. GENERAL CONCLUSIONS. •The determination of the **serum amino acid profile** plays an important role in the early diagnosis of prostate cancer. The preliminary data create the need to perform metabolomic studies on larger lots of patients using standardized and reproducible methods for sample processing, with the potential to provide a new method of early and minimally invasive diagnosis of prostate cancer. •The **robotic-assisted radical prostatectomy** is the "gold-standard" in the treatment of prostate cancer from the oncological and functional point of view. However, the **age** of patients is an important prediction factor for regaining potency after robotic-assisted radical prostatectomy. The usefulness of this information is validated by re-evaluating the physician-patient preoperative dialogue on expectations related to the functional outcomes. •The **urban environment** associates an increased prevalence of metabolic syndrome, but a low risk for the presence of aggressive prostate cancer. Also, the metabolic syndrome has not been validated as a risk factor for the presence of a more advanced stage of diagnosis or for the presence of an aggressive prostate cancer. •The **rural environment** associates an increased prevalence for the diagnosis of an aggressive prostate cancer which motivates the focusing of the following screenings in particular to these areas. •The **3D-HD laparoscopic approach** allows to overcome the obstructions of metabolic syndrome and abdominal obesity in achieving radical prostatectomy with the assurance of similar oncological and functional outcomes in patients with or without metabolic syndrome provided an operating team has experience in robotic surgery.

8. ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

•The originality and the innovative contributions of this thesis consist of identifying a profile of serum amino acids in the early detection of prostate cancer. Of the 18 identified amino acids, **Phenylalanine** showed a significantly increased concentration in prostate adenocarcinoma patients. The description of a complete prostate cancer metabolomic profile is a step forward for deepening the pathogenesis of this neoplasm, identifying new early diagnostic biomarkers and new therapeutic targets. •**Identifying age** as a significant predictive factor for recovery of erectile function after robotic radical prostatectomy provides a correct physician-patient dialogue on expectations of postoperative progression. •Also, the identification of an increased prevalence of aggressive prostate cancer in **rural** patients provides the premise of developing screening programs that predominantly include these population categories. •In the era of robotic surgery, the **3D-HD laparoscopic approach**, as an alternative to the high cost of robotic operations, can be even indicated to patients with metabolic syndrome and abdominal obesity without the oncological and functional outcomes of radical prostatectomy being affected by the presence of these characteristics clinical. Essential for achieving competitive results between the 3D-HD radical laparoscopic prostatectomy and the robotic prostatectomy is the previous experience of the surgical team in interventions with the *da Vinci* surgical robot, a finding that may be an argument for a future investment strategy for high-performance devices for the medical system.