I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest ”Vasile Goldiş” din Arad
ŞCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

Arad, 2019

TEZA DE DOCTORAT

Metode terapeutice urologice în cancerul de prostată hormono-refractar

Doctorand: **Adrian Silviu Crișan**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Ioan Ioiart**

PhD THESIS

Urological therapeutical methods in castrate-resistant prostate cancer

PhD Student: **Adrian Silviu Crișan**

Scientific supervisor: **Prof.univ.dr. Ioan Ioiart**

Motto:

"Cât timp nu încetezi să urci, treptele nu se vor termina"

Franz Kakfa

Dedicație:

Dedic fiicei mele Ioana această lucrare cu speranța unei vieți ce va fi trăită cu fericire și realizări personale, cu frumusețea adolescentului și mai apoi a adultului care știe că viața este un dar ce nu trebuie irosit.

Mulțumiri:

Doresc să mulțumesc pe această cale domnului Profesor Dr. Ioan Ioiart pentru profesionalismul și exigența în coordonarea acestei teze de doctorat, doamnei Conferențiar Dr. Cristina Popescu pentru sfaturile pertinente în momentele de cumpănă, domnului Șef de Lucrări Dr. Horia Mureșanu pentru susținerea acordată, precum și prietenilor și familiei pentru sprijinul și imboldul permanent în finalizarea acestei lucrări.

CUPRINS

INTRODUCERE.....1
CAPITOLUL I: STADIUL ACTUAL AL CUNOAŞTERII DESPRE CANCERUL DE PROSTATĂ HORMONO-REFRACTAR.....2
1. GENERALITĂŢI.....2
1.1 Epidemiologia cancerului de prostată şi factori de risc.....2
1.2 Carcinogeneza prostatică.....4
1.2.1 Rolul inflamaţiei în cancerul de prostată.....4
1.2.2 Stresul oxidativ şi deteriorarea ADN-ului.....5
1.2.3 Scurtarea telomerelor.....5
1.2.4 Îmbătrânirea.....6
1.2.5 Modificări genomice.....6
1.2.6 Factorii genetici.....6
1.2.7 Modificări epigenetice în cancerul de prostată.....8
1.3 Metode de diagnostic în cancerul de prostată.....9
1.3.1 Metode imagistice de diagnostic şi urmărire în cancerul de prostată.....9
1.3.2 Markerii tumorali în cancerul de prostată.....12
1.3.3 Diagnosticul pozitiv al cancerului de prostată.....16
1.4 Cancerul de prostată hormono-refractar.....17
1.4.1 Mecanisme de apariţie.....17
1.4.2 Tratamentul cancerului de prostată hormono-refractar.....19
CAPITOLUL II: MATERIALE ŞI METODE UTILIZATE ÎN STUDIUL PERSONAL.....35
2.1 Selecţia şi evaluarea grupului de studio.....35
2.1.1 Criterii de includere în studiu.....35
2.1.2 Design-ul studiului.....35
2.1.3 Evaluarea clinică şi paraclinică a pacienţilor incluşi în studiu.....38
2.1.4 Examenul histopatologic şi imunohistochimic.....39
2.2 Evaluarea calităţii vieţii a pacienţilor.....41
2.2.1 Statusul de performanţă ECOG.....41
2.2.2 Indexul de evaluare a calităţii vieţii şi scorul internaţional al simptomatologiei prostatice (IPSS).....42
2.3 Metode terapeutice urologice investigate.....43
2.4 Metode biostatistice.....44
CAPITOLUL III: REZULTATELE CERCETĂRILOR PERSONALE.....46
3.1 Date descriptive ale cohortei de studiu.....46

3.1.1 Distribuţia pacienţilor cu CRPC pe mediu de provenienţă....48
3.1.2 Distribuţia numărului de cazuri cu CRPC pe grupe de vârstă....49
3.1.3 Distribuţia numărului de cazuri de CRPC pe ani de diagnostic....50
3.1.4 Comorbidităţile şi complicaţiile pacienţilor cu CRPC....51
3.1.5 Încadrarea pacienţilor pe grupe de risc conform ghidurilor de urologie....53
3.1.6 Influenţa grupelor de risc asupra apariţiei anemiei secundare în CRPC....54
3.1.7 Influenţa grupelor de risc asupra apariţiei metastazelor osoase în CRPC...57
3.1.8 Tratamente oncologice administrate pacienţilor cu CRPC....60
3.2 Metode terapeutice urologice în tratamentul pacienţilor cu CRPC....62
3.3 Evaluarea eficienţei metodelor terapeutice urologice utilizate în tratamentul pacienţilor cu CRPC....65
3.3.1 Dinamica indicatorilor de calitatea vieţii pacienţilor diagnosticaţi cu CRPC înainte şi după tratament urologic....66
3.3.2 Analiza efectului aplicării simple a diferitelor metode urologice asupra calităţii vieţii pacienţilor cu CRPC....70
3.3.3 Efectul aplicării în combinaţie a diferitelor metode urologice asupra calităţii vieţii pacienţilor cu CRPC....72
3.3.4 Analiza comparativă a efectului aplicării diferitelor metode urologice asupra QoL pacienţilor cu CRPC....75
3.3.5 Analiza variaţiilor nivelului creatininei serice înainte şi după tratament urologic....78
3.4 Evoluţia pacienţilor diagnosticaţi cu CaP spre stadiul de CRPC....86
3.4.1 Dinamica instalării hormono-rezistenţei la pacienţii incluşi în studiu....86
3.4.2 Dinamica valorilor PSA la pacienţii incluşi în studiu....90
3.4.3 Analiza modificărilor parametrilor clinici şi paraclinici la pacienţii din studiu....91
3.4.4 Analiza gradului de inflamaţie apreciat prin metode histopatologice şi imunohistochimice la pacienţii cu CRPC....95
3.5 Supravieţuirea pacienţilor cu CRPC în funcţie de tratamentul urologic....104
3.5.1 Relaţia dintre durata supravieţuirii şi caracteristicile clinice şi paraclinice ale pacienţilor diagnosticaţi cu CRPC....109
3.5.2 Probabilitatea supravieţuirii pacienţilor cu CRPC după tratament urologic....114
DISCUŢII....117
CONCLUZII....124
BIBLIOGRAFIE....127
LISTA DE PUBLICAŢII....139

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEZĂ

AA	abirateron acetat
AND	acid dezoxiribonucleic
AMPc	adenozin monofosfat ciclic
ANXA3	anexina 3
APC	gena pentru polipoza adenomatoasă colonică
ARN	acid ribonucleic
ATP	adenozin trifosfat
BCV	boală cardio-vasculară
CaP	cancer de prostată
CGH	hibridizare genomică comparativă
CRPC	cancer de prostată hormono-refractar
CT	tomografie computerizată
CTLA-4	antigen-4 al limfocitului T citotoxic
D/P	combinația docetaxel/prednison
DZ	diabet zaharat
ECOG	scor de performanță
FDA	food and drug administration
GSH	glutation redus
GSTP1	glutation S-transferază P1
HE	Hematoxilin-eozină
hK2	kalicreina umană 2
HPC	cancer de prostată ereditar
IHC	imunohistochimie
IL-6	interleukina 6
IPSS	scorul internațional de simptome prostatice
IRC	insuficiență renală cronică
IRM	imagistică prin rezonanță magnetică
mCRPC	cancer de prostată rezistent la castrație metastatic
NFkB	factor nuclear amplificator de lanțuri ușoare kappa ale celulelor B activate
NST	nefrostomie percutanată
PAP	fosfataza acidă prostatică
PBP	puncție biopsie prostatică
PCA3	antigenul 3 al cancerului de prostată
PIA	atrofie inflamatorie proliferativă
PIN	neoplazie intra epitelială de prostată
PR	prostatectomie radicală
PSA	antigen specific prostatic
QoL	calitatea vieții
RA	receptor androgenic
RARB	receptor beta al acidului retinoic
RMN	rezonanță magnetică nucleară
RT	radioterapie
SCJUA	Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
SF	Sondă uretro-vezicală Foley
SRE	evenimente osoase întâlnite în CRPC, ”skeletal-related events”
SU	stent ureteral
TC	tomografie computerizată
TGF-β1	factorul beta-1 de transformare
TRUS	ecografie transrectală
TURp	rezecția transuretrală a prostatei
UHN	uretero-hidronefroză
uPA	urokinaza activatoare de plasminogen
US	ultrasonografie/ecografie
VEGF	factor de creștere al endoteliului vascular

INTRODUCERE

Cancerul de prostată (CaP) este unul dintre cele mai frecvente tipuri de neoplasm la bărbaţi. Datele publicate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii în anul 2018 arată, că incidenţa globală a CaP este 7.1%. Despre incidenţa CaP din România nu sunt date exacte.

Datorită evoluţiei lente şi simptomatologiei discrete diagnosticul precoce al CaP rămâne principala provocare. Cu toate că această neoplazie este curabilă în stadiul incipient şi poate fi stabilizat în stadii mai avansate, studiile au demonstrat, că în lipsa tratamentului curativ evoluează invariabil spre stadiul de cancer de prostată hormono-refractar (CRPC).

În CRPC calitatea vieţii (QoL) pacienţilor este grav afectată prin apariţia complicaţiilor determinate atât de evoluţia locală cât şi de extinderea la distanţă a bolii. Una dintre cele mai grave complicaţii este insuficienţa renală cronică obstructivă. Uropatia obstructivă este şi cea mai comună manifestare a CRPC. Recuperarea funcţiei renale este invers proporţională cu perioada obstrucţiei.

Metodele terapeutice urologice sunt larg utilizate în tratamentul paliativ al CRPC, fiind necesare pentru ameliorarea stării generale a pacienţilor şi a perioadei de supravieţuire. Cele mai des folosite metode terapeutice urologice sunt cele minim invazive (drenajul urinar intern prin stenturi ureterale şi nefrostomia percutanată), ele înlocuind metodele chirurgicale clasice mult mai traumatizante.

Studiile actuale se axează pe descoperirea mecanismelor etiopatogenice ale procesului neoplazic şi identificarea unor biomarkeri moleculari generali sau locali noi, care intervin în dezvoltarea şi evoluţia CaP, în vederea prevenirii apariţiei bolii. Aspect important este de asemenea şi creşterea calităţii vieţii la pacienţii în stadii finale de boală.

În România datorită educaţiei sanitare deficitare pacienţii ajung des foarte târziu la medic, când metodele terapeutice sunt deja limitate datorită stadiului avansat de boală, astfel scade perioada de supravieţuire şi creşte riscul de complicaţii.

Studiul nostru are ca scop întocmirea unei baze de date, care să cuprindă pacienţi din judeţul Arad, diagnosticaţi cu CaP, analiza histopatologică şi imunohistochimică iniţială pentru evidenţierea factorilor de risc locali pentru evoluţia bolii, metodele terapeutice urologice utilizate în stadiul de CRPC şi urmărirea parametrilor clinici, paraclinici şi histologici la subiecţii incluşi în studiu în vederea evaluării QoL şi supravieţuirii.

MOTIVAŢIA STUDIULUI: Ideea studiului a pornit de la necesitatea cunoaşterii numărului de pacienţi diagnosticaţi cu CaP şi CRPC din judeţul Arad şi a recomandărilor medicale privind metodele paliative aplicate. Datorită faptului că în România nu există program de screening al CaP, cei mai mulţi pacienţi sunt diagnosticaţi în faza locală avansată sau în faza de metastazare, ceea ce influenţează negativ atât QoL cât şi supravieţuirea, iar tratamentul specific se reduce de multe ori la paliaţie.

Cancerul de prostată devine hormono-refractar după o evoluţie de 3-5 ani. Chirurgia paliativă se impune pentru ameliorarea simptomelor şi asigurarea QoL pacientului şi devine o alternativă rezonabilă când vindecarea nu este posibilă sau atunci când în încercarea de a obţine vindecare apar reacţii adverse pe care pacientul nu le poate tolera. În toate aceste situaţii, metodele terapeutice urologice sunt necesare pentru ameliorarea complicaţiilor CRPC.

Rezultatatele procedeelor paliative urologice aplicate ar trebui să se răsfrângă în QoL cotidiene, deoarece ameliorarea constantelor biologice ar duce implicit la reducerea factorilor psihologici negativi, cu reluarea activităţilor zilnice şi tonus pozitiv.

SCOPUL STUDIULUI: Scopul studiului este cel de urmărire a tratamentelor urologice de tip paliativ aplicate pacienţilor cu CRPC, pornind de la necesitatea implementării acestora datorită deteriorării clinice şi paraclinice a statusului pacientului oncologic până la evaluarea eficienţei acestora, prin urmărirea parametrilor biologici şi a duratei de supravieţuire.

OBIECTIVE:

- **Constituirea unei baze de date a pacienţilor cu evaluarea prevalenţei şi incidenţei CRPC**
- **Evaluarea clinică, paraclinică, histopatologică şi imunohistochimică a pacienţilor cu CRPC concomitent cu urmărirea valorilor PSA în evoluţie**
- **Aplicabilitatea clinică şi eficienţa metodelor terapeutice urologice la pacienţii cu CRPC în vederea îmbunătăţirii QoL şi ameliorării supravieţiurii**

CAPITOLUL II: MATERIALE ŞI METODE UTILIZATE ÎN STUDIUL PERSONAL

În anul 2015 în România s-a început construirea unei baze de date pentru pacienţii cu CaP. Acest program s-a demarat ulterior începerii tezei de doctorat (2013).

Pentru derularea studiului cu subiecţi umani am obţinut aprobările de la Comitetul de Etică al Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad (Nr 34/19.06.2017) cu respectarea normelor de etică şi deontologie.

2.1 Selecţia şi evaluarea grupului de studiu

Studiul prospectiv se desfăşoară pe o perioadă de 4 ani, din anul 2013 până în 2016 şi cuprinde un lot de 71 de pacienţi, care au fost internaţi şi trataţi în Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad. Pacienţii incluşi în studiu au fost diagnosticaţi cu CRPC şi urmăriţi în dinamică din punctul de vedere al evoluţiei după aplicarea metodelor terapeutice urologice paliative. S-a urmărit şi în ce măsura aceste metode cresc speranţa de viaţă şi QoL.

2.1.1 Criterii de includere în studiu

- Pacienţi care au semnat consimţământul informat pentru participarea în studiu.
- Pacienţi diagnosticaţi cu CRPC - conform definiţiei CRPC din Ghidul European de Urologie.
- Prezenţa a două sau mai multe leziuni osoase noi depistate prin metode radio-imagistice.
- Pacienţi care au dezvoltat complicaţii urologice.

2.1.2 Design-ul studiului

Studiul a fost gratuit, s-a desfăşurat pe parcursul a 4 ani, între 2013 - 2016 . Pacienţii au participat voluntar la studiu, nu au fost recompensaţi financiar şi au putut renunţa oricând la controale. După prima consultaţie de înrolare în studiu am efectuat controalele periodice, astfel la pacienţii incluşi în studiu evenimentele de referinţă au fost:

- momentul diagnosticului CaP,
- momentul diagnosticului CRPC,
- starea înainte de tratament urologic şi
- starea după tratament urologic (Figura 2.1).

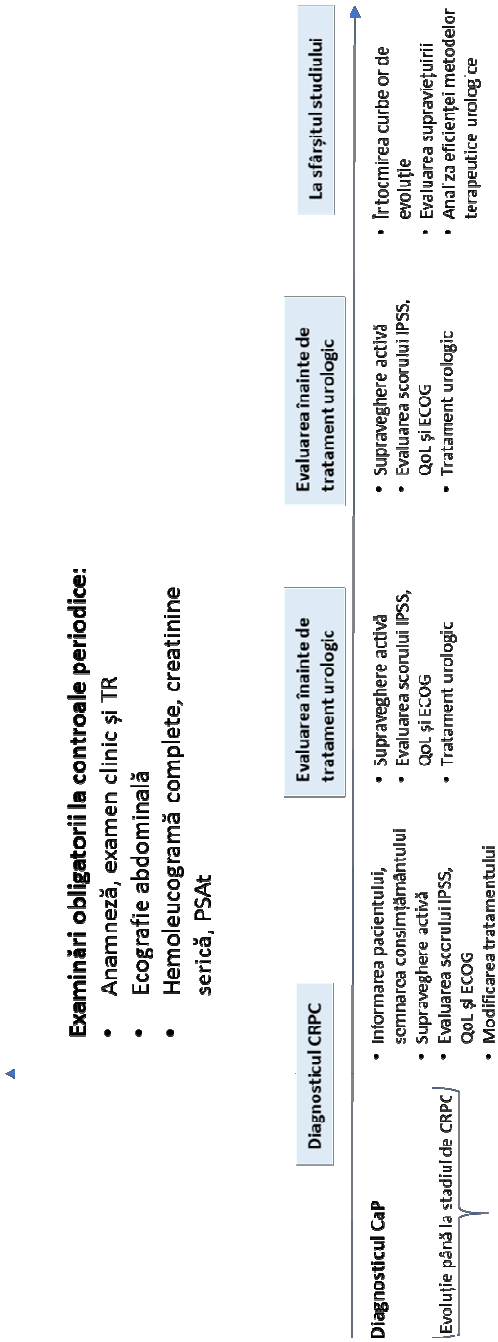

Figura 2.1 Schemă de urmărire a pacienţilor cu CRPC

2.1.3 Evaluarea clinică şi paraclinică a pacienţilor incluşi în studiu

Evaluarea pacienţilor la fiecare control s-a realizat prin metode clinice şi paraclinice specifice. La fiecare control am efectuat examinări clinice şi s-au recoltat de la fiecare pacient probe bioumorale (sânge şi urină) (Tabel 7).

Tabel 7. Metode clinice, biologice şi imagistice utilizate în evaluarea pacienţilor cu CRPC

Metode clinice	Metode paraclinice
• ***Anamneza pacienţilor*** • ***Examenul clinic complet*** • ***Tuşeul rectal***	**Analize de sânge:** ○ ***Hemoleucograma*** ○ ***Creatinina, ureea*** ○ ***Fosfataza alcalină*** ○ ***PSA*** ○ ***Potasiu seric*** : ***Examenul de urină***
Investigaţii imagistice	
○ ***Ecografia abdominală*** ○ ***Ecografia transrectală*** ○ ***Tomografia computerizată*** ○ ***Scintigrafia osoasă*** ○ ***RMN multiparametric***	

2.1.4 Examenul histopatologic şi imunohistochimic

S-au recoltat probe de ţesut de la fiecare pacient, ele au fost analizate prin metode clasice de microscopie optică în coloraţie standard hematoxilin-eozină şi/sau metode imunohistochimice pentru precizarea diagnosticului pozitiv şi aprecierea gradului de inflamaţie la nivelul specimenului bioptic.

Rezultatele histopatologice ajută la determinarea prognosticului şi gruparea pacienţilor pe grupe de risc determinat de scorul Gleason şi stadiu de boală, oferit de clasificarea TNM.

2.2 Evaluarea calităţii vieţii a pacienţilor

Pentru evaluarea QoL pacienţilor am folosit scorul de performanţă (scorul Eastern Cooperative Oncology Group), scorul internaţional IPSS (scorul internaţional al simptomatologiei prostatice), indexul de evaluare a QoL (QoL) şi scorul combinat IPSS cu QoL pentru aprecierea mai bună a afectării QoL pacienţilor.

2.3 Metode terapeutice urologice investigate

Am urmărit evoluţia pacienţilor, cărora le-au fost aplicate următoarele metode terapeutice urologice:

- **Derivaţia urinară prin nefrostomie (NST) uni- sau bilaterală** – se efectuează în caz de boală avansată, cu ureterohidronefroză uni- sau bilaterală, când montarea de stent ureteral este imposibilă prin nevizualizarea orificiilor ureterale în timpul cistoscopiei prin invazia tumorală a trigonului vezical.
- **Montare de stent ureteral (SU) uni- sau bilateral** – se efectuează în cazul ureterohidronefrozei uni- sau bilaterale.
- **Cistostomia suprapubiană** – se efectuează în caz de glob vezical, când este imposibilă montarea de sondă sau cateter uretro-vezical (prin stricturi uretrale, prostată mult mărită în volum).
- **Sonda uretro-vezicală autostatică (SF)** – sondajul uretro-vezical se efectuează în caz de retenţie acută de urină prin dezvoltarea loco-regională a cancerului de prostată, cu obstrucţia colului vezical.
- **TUR-P de deblocare cervico-prostatică (rezecţie transuretrală a prostatei)** – se efectuează în caz de dezvoltarea loco-regională a cancerului de prostată cu apariţia retenţiei acute sau cronice incomplete de urină, fără distensie de căiurinare superioare, în postoperator cu reluarea micţiunilor fiziologice ale pacientului.
- **Combinarea acestor metode terapeutice urologice** – mulţi pacienţi au prezentat mai multe derivaţii diferite, care au fost analizate ulterior.

2.4 Metode biostatistice

Datele au fost analizate statistic cu ajutorul Microsoft Office Excel, precum şi printr-un program special de statistică (Statistica 10), în care au fost introduşi pacienţii în ordinea înrolării în studiu. Informaţiile s-au colectat pe parcursul urmăririi pacienţilor, din perioada primei internări şi a reinternărilor ulterioare. S-a pus accent pe metodele clinice şi paraclinice: analize de laborator (probele bioumorale), metode imagistice (ecografia abdominală, ecografia transrectală, tomografie computerizată, scintigrafie osoasă), examenul histopatologic şi imunohistochimice (probe de ţesut obţinute prin puncţie biopsie de prostată sau rezecţie transuretrală de prostată) şi s-au aplicat chestionare pentru evaluarea QoL pacienţilor pre- şi postoperator.

Efectul aplicării simple nefrostomiei percutanate, sondelor uretro-vezicale Foley, cistostomiei suprapubiene şi a rezecţiei transuretrale de prostată asupra valorilor măsurate pentru indicatorilor de calitate a vieţii ECOG, IPSS, QoL şi gradul de afectare QoL (scor combinat IPSS şi index de evaluare a QoL) la momentul diagnosticării CRPC şi post-tratament a fost realizat cu teste t pentru grupuri dependente (separat pentru fiecare metoda urologică aplicată). Abordare similară a fost folosită şi în cazul variantei aplicării simple şi combinate a metodelor urologice mai sus menţionate. Premergător acestor analize, valorile au fost logaritmate în baza 10 pentru reducerea varianţei. Ulterior, s-a realizat analiza comparativă a eficienţei aplicării simple şi combinate a acestor metode urologice asupra ECOG, IPSS, QoL şi a gradului de afectare QoL. A fost aleasă această variantă să fie analizată (în detrimentul aplicării simple a metodelor urologice) întrucât ea este întâlnită în mod uzual în practica medicală curentă. În acest scop a fost folosită analiza utilizând ANOVA plurifactorială, unde aceste tratamente urologice paliative au fost considerate drept variabile independente. În această direcţie, stratificarea pacienţilor CRPC pentru variabilele SF, SU, NST şi TURp a fost:

(i) pacienţi la care nu a fost aplicată această metodă terapeutică urologică – codaţi cu 0;

(ii) pacienţi la care a fost aplicată această metodă terapeutică urologică (cumulaţi ca numărul cazurilor la care NST a fost aplicat simplu sau în combinaţie cu alte metode terapeutice urologice) – codaţi cu 1.

Eficienţa aplicării metodelor urologice a fost estimată ca diferenţa dintre valoarea măsurată diagnosticul CRPC şi cea determinată post - tratament. Premergător aplicării analizei ANOVA, a fost verificată omogenitatea varianţelor valorilor măsurate utilizând teste Bartlett.

Datorită designului experimental şi numărului inegal de indivizi din cadrul grupurilor corespunzătoare fiecărui factor, analiza ANOVA a permis identificarea efectului principal al acestor factori dar nu şi studierea posibilelor interacţiuni dintre ei.

Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de prezenţa sau absenţa anemiei la momentul diagnosticării CRPC. Prezenţa anemiei a fost definită ca valoare a hemoglobinei din sânge mai mică de 13 mg/dL [86]. Drept rezultat, pacienţii au fost clasificaţi în următoarele două grupe:

(i) pacienţi fără anemie în momentul diagnosticării CRPC – codaţi cu 0;

(ii) pacienţi cu anemie în momentul diagnosticării CRPC – codaţi cu 1.

Datorită numărului redus de pacienţi cu scor Gleason mic (5 şi respectiv 6), în analiza statistică ANOVA a fost inclusă stratificarea pacienţilor în funcţie de categoria de scor Gleason şi nu cea având la bază scorul Gleason efectiv.

Diferenţele în ceea ce priveşte grupa de prognostic şi scorul Gleason al pacienilor anemici versus cei non-anemici au fost analizate utilizând teste t pentru grupuri inegale, după verificarea omogenităţii varianţelor variabilelor considerate cu ajutorul testelor F. În mod similar a fost realizată şi analiza statistică a acestor variabile în funcţie de nivelul de fosfatază alcalină serică la momentul diagnosticării CRPC.

Pentru determinarea dinamicii temporale a creatininei serice în funcţie de vârsta, mediul de proveninţă, scorul Gleason şi grupa de prognostic a pacientului a fost utilizată metoda ANOVA cu măsuratori repetitive, sau testul Kruskal-Wallis, în cazul existenţei unei varianţe heterogene a valorilor măsurate pentru acest parametru.

Efectul utilizării simple sau simple şi combinate a diferitelor metode urologice asupra evoluţiei creatinei serice a fost estimat prin aplicarea testelor t pentru grupuri dependente pe valorile măsurate la diagnosticarea CRPC şi respectiv post-tratament.

Relaţia dintre dinamica temporală a PSA în funcţie de vârstă, mediul de proveninţă, scorul Gleason şi grupa de prognostic a pacientului a fost analizată prin intermediul ANOVA cu măsuratori repetitive. Valorile PSA au fost în prealabil standardizate prin logaritmare în baza 10. Analiza post hoc a fost realizată cu ajutorul procedurii Newman-Keuls. În cele de urmă, analiza supravieţuirii a avut la bază aplicarea testului Log-Rank (pentru 3 sau mai multe grupuri) şi respectiv Breslow (pentru 2 grupuri).

CAPITOLUL III: REZULTATELE CERCETĂRILOR PERSONALE

În perioada 2013-2016 au fost diagnosticaţi în judeţul Arad un număr de 227 de pacienţi cu CaP, dintr-o populaţie stabilă de 430.629 de persoane de sex feminin şi masculin (date de recensământ obţinute de la Direcţia Judeţeană de Statistică Arad – anul 2013). Conform acestui recensământ avem un total de adulţi bărbaţi peste 60 de ani de 39.817, dintre care un număr de 20.897 locuiesc în mediul urban şi 18.920 în mediu rural. Astfel, incidenţa cancerului de prostată raportată la numărul de persoane masculine de peste 60 de ani a fost de 0,57% în judeţul Arad între anii 2013-2016.

3.1 Date descriptive ale cohortei de studiu

Prin selecţia şi evaluarea pacienţilor cu CaP s-a identificat acest lot de 227 de pacienţi care au fost internaţi şi trataţi pe secţia de Urologie a SCJUA iar dintre aceştia un procent de 31.28% (71 de pacienţi) au prezentat CRPC (CRPC) (Figura 3.1).

Studiul a relevat că din totalul bărbaţilor de peste 60 de ani din judeţul Arad un procent de 0,18 % pacienţi au fost diagnosticaţi cu CRPC, pe o perioada de 4 ani.

Raportat la numărul populaţiei masculine observăm incidenţă scăzută a cancerului de prostată, deoarece a fost diagnosticat la 0.57% din totalul de 39.817 bărbaţi de peste 60 de ani în judeţul Arad.

Procentul de 31.28% a pacienţilor cu CRPC din totalul pacienţilor cu CaP trebuie luat în considerare, cunoscându-se că acest grup are un prognostic quo ad vitam infaust, quo ad functionem de decompensare şi quo ad laborem cu posibiltate de activitate redusă care implică îngrijirea personală şi activităţile zilnice.

Incidenţa scăzută a cancerului de prostată hormono-refractar se poate explica şi prin numărul mic de bolnavi incluşi în studiu, deoarece CRPC este diagnosticat după o perioadă variabilă de evoluţie a cancerului de prostată, ceea ce este demonstrat de acest procent de 0,18%.

3.1.1 Distribuția pacienților cu CRPC pe mediu de proveniență

Studiul nostru relevă, că din totalul de 71 pacienţi cu CRPC, un număr de 41 de pacienţi (57.75 %) provin din mediul urban ceea ce este în corelaţie directă cu procentul de 52,48 % ocupat de populaţia masculină arădeană urbană şi un număr de 30 de pacienţi (42,25%) provin din mediu rural (Figura 3.2).

3.1.2 Distribuţia numărului de cazuri cu CRPC pe grupe de vârstă

Studiind distribuţia pacienţilor diagnosticaţi cu CRPC pe grupe de vârstă s-a constatatcă, doar un singur pacient a fost diagnosticat cu CRPC având vârsta sub 60 de ani.

Cele mai multe cazuri de CRPC au fost diagnosticate la pacienţii cu vârstă peste 80 de ani, un total de 29 de cazuri din totalul de 71 de pacienţi, cu un procent de 40,85 % urmat la diferenţă foarte mica de 4, 23 % de grupa de vârstă de 70-80 de ani, cu un procent de 36,6 %.

Astfel, grupele de vârstă de peste 70 de ani ocupă primul loc ca şi incidenţă a CRPC cu un procent de 77,47 %, ceea ce se poate considera un procent semnificativ.

Ceea ce este de subliniat, grupa de pacienţi cu vârstă între 60-70 de ani ocupă un procent de 21,13 % (15 cazuri), care trebuie luat în calcul pentru screeningul precoce al cancerului de prostată (figura 3.3).

La analiza statistică din cauza numărului mic de pacienţi sub 60 de ani (1 caz), această categorie a fost asimilată categoriei de pacienţi până în 70 ani.

3.1.3 Distribuţia numărului de cazuri de CRPC pe ani de diagnostic

Din punct de vedere al depistării pe ani a CRPC avem la începutul studiului, în anul 2013 un număr de 27 de pacienţi, urmat de 6 pacienţi în anul 2014, 22 de pacienţi în anul 1015 şi 16 pacienţi în anul 2016. De menţionat, un număr de 17 pacienţi aparţinând anului 2013 au fost depisaţi cu CRPC începând cu anul 2010, cei depistaţi efectiv în 2013 fiind în număr de 10 (Figura 3.4). Cei 17 pacienţi diagnosticaţi anterior începerii studiului au fost trataţi prin metode urologice paliative începând cu anul 2013. .

Studiul nostru relevă, că cele mai multe cazuri de CRPC au fost diagnosticate în anul 2015, ocupând un procent de 30,98 % din totalul de cazuri urmărite, fiind urmat de un procent de 22,53 % aparţinând anului 2016.

Acest fapt poate fi datorat unor campanii organizate pentru screeningul diferitelor tipuri de cancere din anul 2014, de către zece Direcţii de Sănătate Judeţene (DSP) (Bacău, Braşov, Buzău, Dâmboviţa, Hunedoara, Iaşi, Maramureş, Neamţ, Timiş şi Vâlcea) când s-au organizat activităţi de informare şi distribuire a materialelor referitoare la prevenirea cancerului.

3.1.4 Comorbiditățile și complicațiile pacienților cu CRPC

Studiul nostru a relevat că un număr de 40 de pacienţi au avut patologii preexistente CRP şi anume, afecţiuni cardio-vasculare(BCV), diabet zaharat tip II (DZ), afecţiuni ale apartului digestiv şi anume hepatita cronică şi ciroza hepatica, boli ale vezicii urinare, precum şi cancer rectal (Tabel 11).

Tabel 11. Comorbiditățile și complicațiile directe ale CRPC

Comorbidităţi	Număr cazuri	Complicaţii directe ale CRPC	Număr cazuri
Boli cardio-vasculare	21	Uretero-hidronefroză uni- sau bilaterală	27
Diabet zaharat tip 2	8	Insuficienţă renală acută/cronică	27
Hepatită cronică virală sau toxică/Ciroză hepatica	3	Caşexie	4
Neoplasm rectal	1	Anemie neoplazică	51
		Litiază vezicală	2
		Incontinenţă urinară	2
		Strictură de uretră	4
		Alte complicaţii	12

3.1.5 Încadrarea pacienţilor pe grupe de risc conform ghidurilor de urologie

Pentru încadrarea pacienţilor cu CRPC în grupe de risc s-au urmărit gradele Gleason şi s-a calculat scorul Gleason, ştiindu-se că prognosticul depinde atât de aspectele arhitecturale primare cât şi de cele secundare (Tabel 12).

Tabel 12. Repartiţia pacienţilor în funcţie de scorul Gleason şi grupe de prognostic

Scor Gleason	Număr pacienţi	Procent		Grup de prognostic
5	2	2.82 %		1
6	4	5.63 %		2
7 (3+4)	11	15.49 %		3
7 (4+3)	26	36.62 %		4
8	22	30.99 %	39.44 %	5
9	6	8.45 %		
Total	71	100.0 %		

3.1.6 Influenţa grupelor de risc asupra apariţiei anemiei secundare în CRPC

Din cele 71 de cazuri analizate pe parcursul prezentului studiu, 51 de pacienţi (reprezentând 78,13% din numărul total de pacienţi) au fost anemici la momentul diagnosticării CRPC (hemoglobin eritrocitară medie: 10,247 ± 1,914 g/dL (Figura 3.5).

Analiza statistică arată, că pacienţii anemici au prezentat un scor Gleason semnificativ mai mare comparativ cu cei care nu au prezentat această condiţie (test t pentru grupuri inegale, $t = 3{,}137$, $p = 0{,}002$; Figura 3.6), şi că pacienţii anemici prezintă un prognostic semnificativ mai nefavorabil al evoluţiei CRPC comparativ cu pacienţii fără anemie (test t pentru grupuri inegale, $t = 2{,}892$, $p = 0{,}005$; Figura 3.7).

3.1.7 Influenţa grupelor de risc asupra apariţiei metastazelor osoase în CRPC

Cancerul de prostată, spre deosebire de celalate tipuri de neoplazii, care se diseminează principal pe calea limfatică spre organe parenchimatoase (ficat, plămâni), prima dată metastazează la nivel osos pe cale hematogenă.

Grupele de pacienţi au fost homoscedastice în ceea ce priveşte grupa de diagnostic (test F, p = 1) precum şi scorul Gleason (test F, p = 0,721, Figura 3.9, Figura 3.10). La momentul diagnosticării CRPC, pacienţii cu valori normale ale ALP, au avut un scor Gleason semnificativ mai mic (test t pentru grupuri inegale, p = 0,019) comparativ cu pacienţii cu valori ridicate ale ALP precum şi un prognostic semnificativ mai bun (test t pentru grupuri inegale, p = 0,042, Figura 3.9, Figura 3.10).

3.1.8 Tratamente oncologice administrate pacienţilor cu CRPC

Tratamentul pacienţilor cu CRPC este complex şi în etape (Figura 3.11).

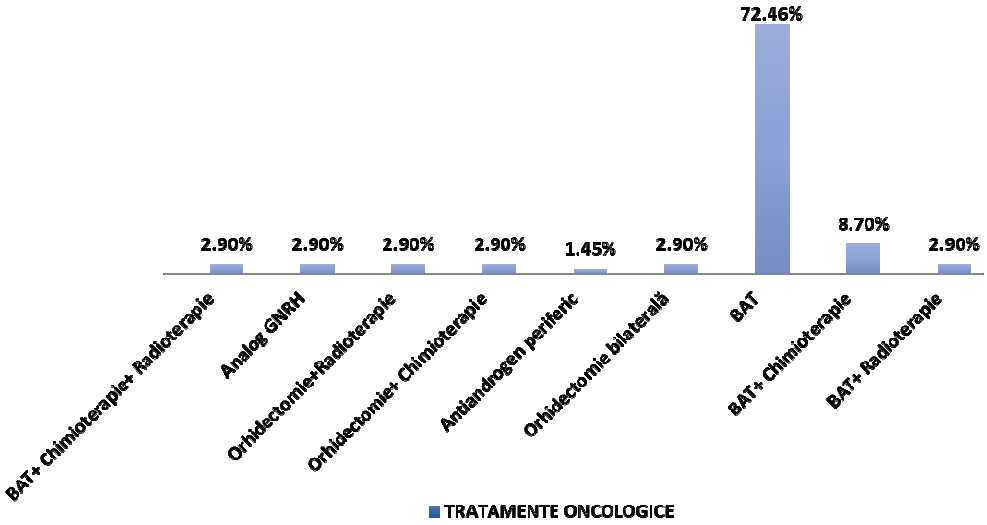

Figura 3.11 Tratamente oncologice administrate la pacienţii cu CRPC

Ceea ce este de subliniat BAT se regăseşte ca indicaţie medicală în majoritatea cazurilor clinice incluse în lot, atât ca recomandare medicală singular, într-un procent într-adevăr mare dar şi în asociaţie cu chimioterapia sau radioterapia sau ambele.

Rezultatele noastre arată, că pacienţii diagnosticaţi cu CRPC prezintă o serie de comorbidităţi, care agravează starea lor generală şi diverse complicaţii, printre care cea mai gravă este ureterohidronefroza uni- şi/sau bilaterală, care evoluează spre IRC şi în lipsa tratamentului chirurgical urologic duce la decesul pacientului.

3.2 Metode terapeutice urologice în tratamentul pacienţilor cu CRPC

Studiul nostru relevă faptul că, cea mai frecventă metodă urologică aplicată ca metodă unică a fost sonda uretro-vezicală Foley în 25.35% din cazuri (n = 71), urmată de deblocarea cervico-prostatică (TURp) în 21.13% din cazuri (Figura 3.12).

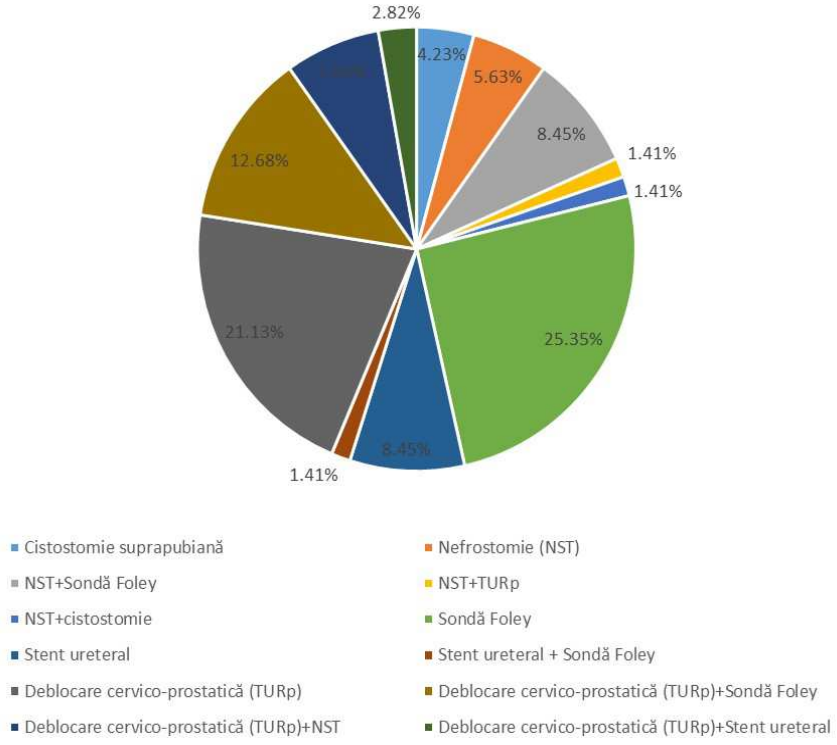

Figura 3.12 Metode terapeutice urologice aplicate pacienţilor cu CRPC

3.3 Evaluarea eficienţei metodelor terapeutice urologice utilizate în tratamentul pacienţilor cu CRPC

Manifestări locale în CRPC sunt de cauză mecanică prin obstrucţii, şi anume: tulburări de micţiune (polachiurie, disurie, hematurie), retenţie incompletă sau completă de urină (globul vezical), falsă incontinenţă urinară (micţiune prin „prea plin").

3.3.1 Dinamica indicatorilor de calitatea vieţii pacienţilor diagnosticaţi cu CRPC înainte şi după tratament urologic

Calitatea vieţii pacienţilor neoplazici este influenţată de complicaţiile CRPC şi de comorbidităţile preexistente bolii.

Am analizat variaţiile scorurilor de performanţă ECOG de înainte şi de după aplicarea metodelor terapeutice urologice (unde scor ECOG= 0 pacient activ, scor ECOG = 5 pacient decedat). Se poate observa ameliorarea Semnificativă a acuzelor subiective şi obiective, prin reducerea scorurilor după aplicarea tratamentelor urologice (Figura 3.14).

Analiza scorurilor IPSS înaintea aplicării metodelor terapeutice urologice (scor IPSS 1) şi după (scor IPSS 2) arată ameliorarea semnificativă a simptomatologiei urinare de tract inferior (LUTS) după tratament urologic, prin reducerea semnificativă a scorului IPSS (Figura 3.15).

Analiza care compară valorile indexului de evaluare a QoL de dinaintea aplicării tratamentelor urologice şi de după aplicarea metodelor, arată îmbunătăţirea QoL după tratamentul urologic (Figura 3.16).

Utilizarea acestor instrumente de evaluarea a QoL pacienţilor ne ajută să înţelegem necesitatea tratamentelor urologice paliative, ne ajută să informăm pacientul asupra efectelor posibile ale diferitelor proceduri Medicale recomandate. Astfel, putem să monitorizăm progresul intervenţilor chirurgicale şi din punctul de vedere al pacientului nu numai a clinicianului, ca în final să ne permită să implementăm metodele paliative care au eficacitate şi eficienţă.

3.3.2 Analiza efectului aplicării simple a diferitelor metode urologice asupra calităţii vieţii pacienţilor cu CRPC

Datele noastre relevă, că din numărul total de pacienţi, s-a aplicat doar sondă uretro-vezicală Foley (SF) la 18 cazuri (43,90% din numărul total de pacienţi); doar stent ureteral (SU) la 3 cazuri (7,31% din numărul total de pacienţi), dintre care 1 caz cu stent uretral drept (2,43% din numărul total de pacienţi) şi 2 cazuri cu stent uretral stâng (4,87% din numărul total de pacienţi); doar nefrostomie (NST) la 3 cazuri (7,31% din numărul total de pacienţi), dintre care nefrostomie pe partea dreapta la 2 cazuri (4,87% din numărul total de pacienţi) şi nefrostomie pe partea dreapta la 1 caz (2,43% din numărul total de pacienţi); doar cistomie (CST) la 3 cazuri (7,31% din numărul total de pacienţi); şi respectiv doar rezecţie transuretrală a prostatei (TURp) la 14 cazuri (34,14% din numărul total de pacienţi).

Tabelul 14 prezintă valorea medie (cu o eroare standard) a indicatorilor de calitate a vieţii pacienţilor ECOG, IPSS, QoL şi respectiv QoL+IPSS la momentul diagnosticării CRPC şi post - aplicare SF, SU, NST, CST şi TURp.

În cazul pacienţilor la care a fost aplicată SF a fost observată o scădere semnificativă a valorii ECOG post-tratament (test t pentru grupuri dependente, p = 0,000), aceasta denotă o îmbunătăţire substanţială a QoL pacienţilor în urma aplicării acestei metode urologice.

Tabel 14. Valorile indicatorilor QoL la momentul diagnosticării CRPC şi după aplicarea simplă a diferitelor metode urologice.

Tratament urologic	SF		SU		NST		CST		TURp	
Indici QoL	To	T1	To	T1	To	T1	To	T1	To	T1
ECOG	3,05 (0,13)	1,11 (0,21)	3,16 (0,22)	1,16 (0,34)	3,33 (0,15)	1,75 (0,23)	3,0 (0,00)	0,66 (0,33)	3,15 (0,31)	0,66 (0,47)
IPSS	25,52 (1,41)	8,88 (0,70)	16,33 (2,11)	6,16 (1,15)	23,58 (1,67)	7,16 (0,82)	29,00 (6,00)	6,00 (0,57)	16,66 (3,21)	6,33 (1,66)
QoL	5,00 (0,16)	2,41 (0,20)	4,66 (0,25)	1,66 (0,34)	5,16 (0,18)	1,25 (0,21)	5,66 (0,33)	2,00 (0,57)	5,33 (0,23)	2,02 (0,49)
QoL+IPSS	3,02 (0,03)	1,88 (0,11)	2,83 (0,04)	1,16 (0,19)	3,02 (0,04)	1,08 (0,12)	3,00 (0,00)	1,33 (0,33)	3,00 (0,07)	1,33 (0,28)

Legenda:
To – înainte de tratament; T1 – după tratament.
Valorile sunt prezentate ca medie cu SE (în paranteză).
ECOG: scor de performanţă; IPSS: scorul internaţional de simptome prostatice; QoL: indicele de calitatea vieţii;
QoL+IPSS: scorul combinat de simptome prostatice şi indice de calitatea vieţii
SF: sondă Foley; SU: stent ureteral, NST: nefrostomie; CST: cistostomie; TURp: rezecţia endoscopică a prostatei

3.3.3 Efectul aplicării în combinaţie a diferitelor metode urologice asupra calităţii vieţii pacienţilor cu CRPC

Datele noastre relevă, că din numărul total de pacienţi, s-a aplicat doar stent uretral bilateral la 3 pacienţi (10,00 % din numărul total de pacienţi); nefrostomie pe partea dreaptă şi sondă Foley la 5 pacienţi (16,66 % din numărul total de pacienţi); nefrostomie pe partea dreaptă, sondă Foley şi TURp la 1 pacient (3,33 % din numărul total de pacienţi); stent ureteral bilateral şi sonda Foley la 1 pacient (3,33 % din numărul total de pacienţi); nefrostomie pe partea stângă şi sondă Foley la 1 pacient (3,33 % din numărul total de pacienţi); nefrostomie pe partea stângă şi stent uretral bilateral la 1 pacient (3,33 % din numărul total de pacienţi); nefrostomie bilaterală la 1 pacient (3,33% din numărul total de pacienţi); nefrostomie bilaterală şi TURp la 3 pacienţi (10,00% din numărul total de pacienţi); nefrostomie pe partea stângă, sonda Foley şi TURp la 1 pacient (3,33 % din numărul total de pacienţi); sonda Foley şi TURp la 9 pacienţi (30,00 % din numărul total de pacienţi); TURp şi stent uretral drept la 2 pacienţi (6,66% din numărul total de pacienţi); TURp şi nefrostomie pe partea dreaptă la 1 pacient (3,33% din numărul total de pacienţi); cistomie şi nefrostomie pe partea dreaptă la 1 pacient (3,33% din numărul total de pacienţi).

În cadrul tabelului de mai jos (Tabelul 15) sunt prezentate valorile medii (cu o eroare standard) ale indicatorilor de calitatea a vieţii pacienţilor ECOG, IPSS, QoL şi respectiv QoL+IPSS la momentul diagnosticării CRPC şi post-aplicarea combinată a SF, SU, NST şi TURp.

Tabel 15. Valorile ECOG, IPSS, QoL şi QoL+IPSS la momentul diagnosticării CRPC şi după aplicarea combinată a diferitelor metode urologice

Tratament urologic	SF		SU		NST		TURp	
Indicator QoL	To	T1	To	T1	To	T1	To	T1
ECOG	3,25 (0,15)	1,26 (0,22)	3,05 (0,24)	1,30 (0,37)	3,35 (0,16)	1,31 (0,24)	3,31 (0,16)	1,55 (0,24)
IPSS	27,76 (1,27)	11,74 (0,62)	21,10 (2,10)	10,30 (1,04)	26,06 (1,38)	9,78 (0,68)	26,41 (1,30)	8,32 (0,64)
QoL	5,54 (0,15)	2,43 (0,17)	5,40 (0,26)	1,95 (0,29)	5,71 (0,16)	2,71 (0,19)	5,31 (0,15)	2,02 (0,18)
QoL+IPSS	3,00 (0,03)	1,85 (0,09)	2,95 (0,05)	1,55 (0,15)	3,01 (0,03)	1,80 (0,10)	3,02 (0,02)	1,49 (0,09)

Legenda:
To – înainte de tratament; T1 – după tratament.
Valorile sunt prezentate ca medie cu SE (în paranteză).
ECOG: scor de performanţă; IPSS: scorul internaţional de simptome prostatice; QoL: indicele de calitatea vieţii;
QoL+IPSS: scorul combinat de simptome prostatice şi indice de calitatea vieţii
SF: sondă Foley; SU: stent ureteral; NST: nefrostomie; TURp: rezecţia endoscopică a prostatei

Rezultatele sugerează următoarele aspecte în ceea ce priveşte efectul utilizării simple şi combinate a SF, SU, NST şi TURp asupra QoL pacienţilor cu CRPC:

- Metodele urologice aplicate au avut aceeaşi eficienţă în ceea ce priveşte îmbunătăţirea scorului ECOG;
- În cazul scorului IPSS aplicarea simplă şi combinată a SU a fost mai puţin eficientă comparativ cu pacienţii la care această metodă nu a fost utilizată şi cu pacienţii la care s-a aplicat SF, NST sau TURp;
- Utilizarea simplă şi combinată a SF a fost cea mai eficientă metodă urologică în ceea ce priveşte creşterea QoL;
- Aplicarea SF a condus la o îmbunătăţire semnificativă a QoL+IPSS, în timp ce aplicarea NST a avut un efect invers asupra acestui index.

3.3.4 Analiza dinamicii creatininei serice înainte şi după tratament urologic

Pentru aprecierea QoL pacienţilor cunoaşterea valorile creatininei serice este importantă. Valorile normale ale creatininei serice sunt între 0.7-1.2 mg/dl, cu variaţii fiziologice în funcţie de sex şi vârstă.

După cum se observă în Tabelul 18 aplicarea diverselor metode urologice simple a fost urmată în toate cazurile cu o reducere a valorii creatininei serice post-tratament comparativ cu momentul diagnosticării CRPC.

Tabel 18. Valorile creatininei serice la momentul diagnosticării CRPC şi după aplicarea simplă/ combinată a diferitelor metode urologice.

Aplicare simplă a metodelor urologice			
	To	**T1**	**p**
SF	3,12 (1,47)	1,34 (0,55)	**0,000**
SU	2,01 (0,76)	1,12 (0,43)	0,291
NST	5,67 (1,02)	2,59 (0,91)	**0,011**
TURp	2,39 (1,12)	1,14 (0,47)	**0,031**
Aplicare combinată a metodelor urologice			

	To	T1	p
SF	3,92 (2,74)	1,39 (0,56)	**0,000**
SU	2,60 (1,84)	1,21 (0,49)	**0,049**
NST	5,78 (3,01)	1,80 (0,68)	**0,000**
TURp	3,47 (2,65)	1,17 (0,55)	**0,000**

Legenda.
To – înainte de tratament; T1 – după tratament.
Valorile sunt prezentate ca medie cu o deviaţie standard (în paranteză)

3.4 Evoluţia pacienţilor diagnosticaţi cu CaP spre stadiul de CRPC

Pentru o analiză amplă a stării generale a pacienţilor cu CRPC, studiul nostru pune accent pe urmărirea lor în timp, de la momentul diagnosticului cancerului de prostată, diagnosticul CRPC, momentul aplicării metodelor terapeutice urologice şi anul decesului, în cazul pacienţilor, care nu au supravieţuit.

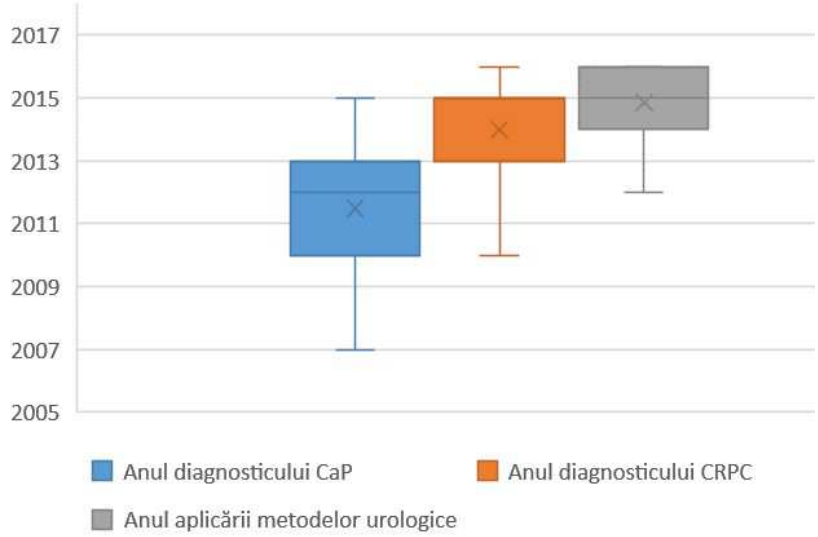

Figura 3.23 Reprezentarea evoluţiei medii a pacienţilor cu CRPC pe ani

În final putem concluziona prin calcularea mediei statistice a anului de diagnostic al CaP, anul de diagnostic al CRPC şi anul în care s-a intervenit chirurgical pentru întreg lotul studiat. Astfel am constatat, că între diagnosticul cancerului de prostată, până la evoluţia bolii spre CRPC au trecut în medie 2.5 ani iar intervalul mediu de timp intre momentul diagnosticului CRPC şi cel al realizării intervenţiei chirurgicale este de aproximativ 8 luni.

Datele obţinute corespund cu cele cunoscute în literatura de specialitate.

3.4.1 Dinamica valorilor PSA la pacienţii incluşi în studiu

Pentru a arata importanţa PSA în evoluţia CaP s-a urmarit valorile acesui parametru înainte şi dupa iniţierea terapiei hormonale deoarece pacienţii din lot au fost urmăriţi în dinamică prin acele controale periodice, diagnosticul CRPC fiind în relaţie strânsă cu creşerea etapizată a valorilor acestuia (Figura 3.24).

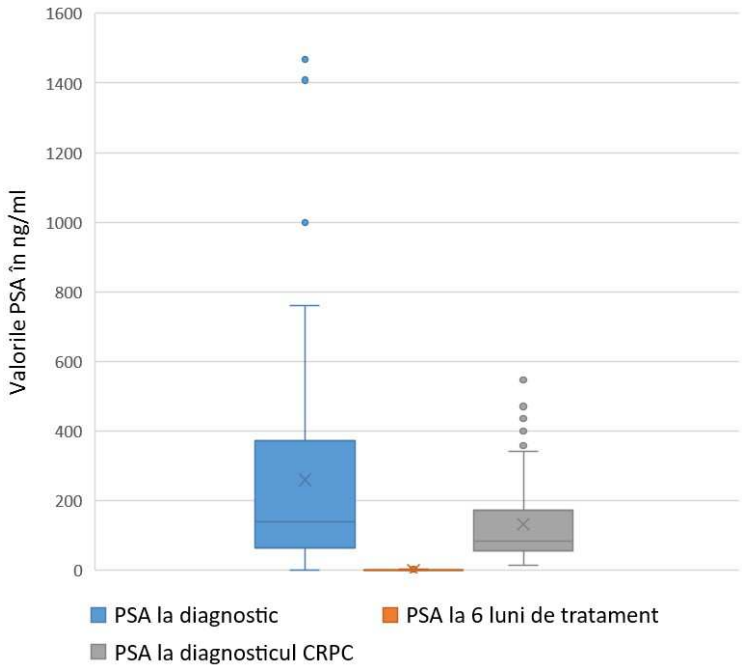

Figura 3.24 Variaţiile nivelului PSA în evoluţia pacienţilor cu CRPC

3.4.2 Analiza gradului de inflamaţie apreciat prin metode histopatologice şi imunohistochimice la pacienţii cu CRPC

În acest studiu am urmărit evoluţia pacienţilor cu CRPC şi din punct de vedere histopatologic. După cum am văzut în partea teoretică a prezentei lucrări, inflamaţia este un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de prostată.

Pentru aprecierea gradului de inflamaţie la nivelul ţesutului prostatic am recurs la analiza histopatologică standard în coloraţie hematoxilin-eozină (HE) şi la examinări imunohistochimice, care au fost necesare atât pentru diagnostic pozitiv, cât şi pentru evaluarea inflamaţiei.

Pentru examinări histopatologice în microscopie optică ţesutul prostatic a fost fixat în soluţia de formalină neutră de 10% şi prelucrat prin tehnica histologică de includere a parafinei. Examinarea microscopică a fost efectuată utilizând colorarea standard HE (Figura 3.25, Figura 3.26, Figura 3.27). Analiza imunohistochimică (IHC) pentru diagnostic pozitiv a fost necesară la 18 pacienţi. Pentru IHC secţiunile de ţesuturi seriale incorporate în formalină, cu parafină, au fost prelucrate utilizând sisteme De detectare UltraVision. Secţiunile s-au incubat în 3,3'-diaminobenzidină (DAB) şi s-au contracarat cu hematoxilină. Pentru diagnostic pozitiv au fost utilizaţi anticorpi anti-PSA (Figura 3.28), anti PSMA (Figura 3.29, Figura 3.30) şi anti-Cromogranină A (pentru diferenţierea neuroendocrină (NED)) (Figura 3.31).

Pentru evaluarea gradului inflamaţiei în ţesutul prostatic canceros am recurs la metode imunohistochimice specifice. Ţesutul prostatic a fost fixat în soluţia de formalină neutră de 10% şi prelucrat prin tehnica histologică de includere a parafinei. Primul pas a fost evaluarea tuturor specimenelor în coloraţie obişnuită de hematoxilină-eozină (HE). Am selectat specimene cu diferite grade de inflamaţie. Specimenele au fost marcate imunochistochimic (IHC) cu anticorpi anti-CD3 (anticorp anti-CD3 policlonal, marca Marcă, cod REF201M98) şi anticorp anti-CD20 (clona L 26, REF120M88). Pentru imunostaining am utilizat un sistem de detecţie a polimerilor (Novolink, cod Novocastra RE7280-K), vizualizat cu 3,3'-diaminobenzidină (DAB) şi contracarat cu hematoxilină. Glisierele IHC au fost realizate pe autostainer Leica Bond Max urmând protocolul producătorului cu recuperarea epitopului indusă de căldură la pH 6.

Am explorat impactul densităţii limfocitelor T şi B asupra evoluţiei bolii în probele de ţesut cu CaP. Numărul celulelor T infiltrate cu CD3-

pozitiv şi limfocitele B CD20-pozitive determinate prin metode IHC şi a fost corelat cu datele clinice şi patologice ale pacienţilor din aceeaşi cohortă. Pacienţii cu număr foarte scăzut şi foarte mare de celule T CD3 pozitive au prezentat evoluţie mai severă, cu apariţia complicaţiilor determinate atât de dezvoltarea locală, cât şi de apariţia metastazelor în comparaţie cu pacienţii cu infiltrat intermediar de celule T (Figura 3.32, Figura 3.33) . Numărul limfocitelor B CD20 pozitive pe spotul de ţesut nu a fost asociat cu alţi parametri clinici şi histopatologici (Figura 3.34, Figura 3.35).

Observăm corelaţie directă între gradul inflamaţiei şi încadrarea pacienţilor în grupe de prognostic. Astfel în grupele cu prognostic nefavorabil şi cantitatea de infiltrat inflamator este mai crescut (Figura 3.37).

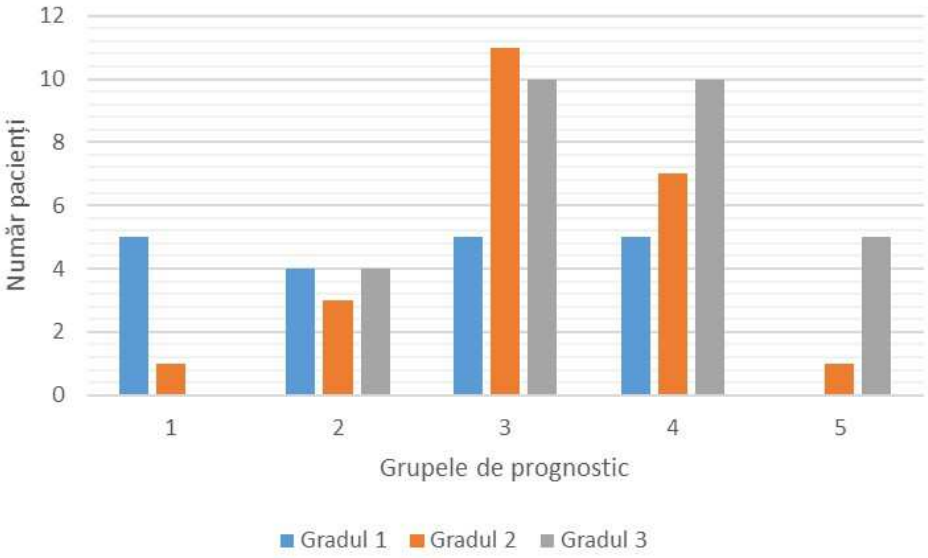

Figura 3.37 Corelaţia dintre grupele de prognostic şi gradul inflamaţiei apreciat pe piesele histopatologice

3.5 Supravieţuirea pacienţilor cu CRPC în funcţie de tratamentul urologic

Am analizat curba supravieţuirii pacienţilor şi din momentul aplicării metodelor terapeutice urologice, nu numai din momentul diagnosticului CRPC. Putem observa, că după aplicarea tratamentului

urologic curba probabilităţii supravieţuirii (după formula Kaplan-Meier) până în luna a 9-a este >90%, apoi începe să scadă treptat în următoarele luni, ajungând la 25% în luna a 24-lea de boală (figura 3.43).

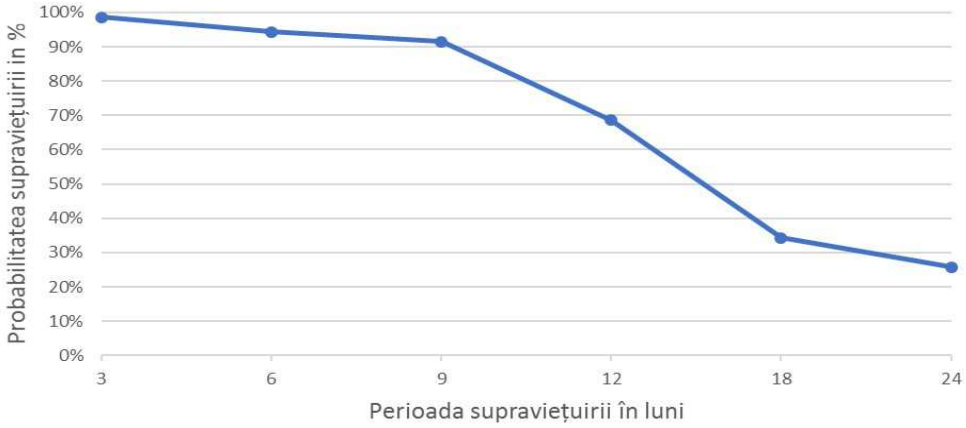

Figura 3.43 Probabilitatea supravieţuirii pacienţilor după aplicarea tratamentului urologic

Pe baza rezultatelor noastre putem concluziona, că valorile PSA au scăzut în mod semnificativ la 6 luni de la diagnosticarea CaP şi au rămas semnificativ mai mici la momentul diagnosticării CRPC decât valoarea de la momentul primului diagnostic. Totuşi au fost pacienţi, la care PSA-ul a ajuns de ordinul sutelor şi la momentul diagnosticului CRPC, care se poate datora amânării controalelor periodice obligatorii şi neglijenţei pacienţilor.

Examenul histopatologic standard şi IHC arată, că infiltratul inflamator la nivelul ţesutul prostatic este direct proporţională cu agresivitatea bolii neoplazice. Putem observa de asemenea, că perioada supravieţuirii a fost uşor mai lungă la pacienţii care au fost trataţi prin TURp, faţă de celelalte metode urologice. Acest aspect se datorează cel mai probabil reducerii în volum al ţesutului prostatic şi eliminării proceselor inflamatorii, care întreţin evoluţia bolii.

Prin metodele terapeutice urologice putem ameliora QoL şi supravieţuirea, care s-a menţinut la 90% până în luna a noua de tratament urologic, după care a început să scadă radical, probabilitatea supravieţiurii la 24 luni ajungând la 25% pentru pacienţii cu CRPC.

DISCUŢII

Literatura de specialitate ne aduce în prim- plan o mulţime de date pertinente legate de pacienţii cu CRPC. Unele studii sunt în concordanţă cu altele sau dimpotrivă ne ridică semnede întrebare la care societatea medicală va trebui să încerce să răspundă.

CaP este a treia formă de cancer din lume din punct de vedere al incidenţei sale şi a şasea în ceea ce priveşte mortalitatea.

1. Prevalenţa CRPC în cadrul pacienţilor diagnosticaţi cu cancer de prostată

Alemayehu şi colaboratorii au realizat un studiu retrospectiv în SUA din 2001 până în 2007. Au analizat 15361 pacienţi cu vârstă peste 40 de ani, diagnosticaţi cu CaP, aflaţi sub tratament antiandrogenic. Perioada de urmărire a fost de 6 ani. Prevalenţa CRPC a fost de 17.8% în cadrul studiului [94].

2. Evoluţia pacienţilor cu CRPC

Studiile cu pacienţi cu CRPC au arătat, că neoplasmul de prostată devine hormono-refractar în 5 ani de la diagnostic în 10-20% din cazuri, iar prevalenţa metastazelor osoase se ridică la 84% din cazuri la diagnosticul CRPC [99].

Comparaţia dintre valorile PSA după 6 luni de hormonoterapie şi momentul diagnosticului CRPC arată valori mult scăzute pentru toţi pacienţii.

Din momentul confirmării CRPC până la aplicarea tratamentului chirurgical urologic paliativ s-au notat perioade diferite de timp şi anume de la câteva luni, până la un an.

Din punct de vedere statistic rezultatele obţinute ne arată că nici unul din factorii analizaţi (categoria de vârstă, scorul Gleason, mediul de provenienţă şi grupa de prognostic) nu avut un efect semnificativ asupra dinamicii temporale a creatininei serice.

3. Prevalenţa metastazelor osoase la pacienţii cu CRPC

În Japonia s-a realizat un studiu între 1990-2004, care cuprinde 151 pacienţi cu CRPC. Vârsta medie de diagnostic a CRPC a fost pentru 26% dintre pacienţi între 60-69 de ani, iar pentru 44% dintre ei între 70-79 de ani. S-a raportat prezenţa metastazelor osoase în 84% din cazuri [100].

Un studiu realizat în Italia a urmărit 200 de pacienţi cu CRPC, cu vârste între 52 şi 92 de ani. Din totalul pacienţilor 37% au primit

chimioterapie. Au descoperit prezenţa metastazelor osoase în 95% din cazuri [101].

În studiul nostru incidenţa metastazelor osoase la pacienţii cu valori crescute a fosfatazei alcaline la momentul diagnosticului de CRPC a fost de 9,86%.

4. Supravieţuirea pacienţilor cu CRPC

Un studiu din Olanda pe 84 de pacienţi cu CRPC, dintre care 23% au primit chimioterapie, a raportat supravieţuirea medie de 10.6±8.6 luni de la momentul diagnosticului CRPC [103].

Un studiu din SUA desfăşurat între 1994-1999, pe 89 pacienţi cu CRPC, dintre care 14% au avut şi chimioterapie, au prezentat supravieţuire medie de 13 luni (variaţii între 0.6-67 luni) de la diagnosticul CRPC [104].

În studiul personal rata de supravieţuire a pacienţilor cu CRPC din judeţul Arad între anii 2013- 2016 a fost de 54.9% de pacienţi. Din totalul deceselor de 32 de cazuri, un număr de 23 de pacienţi, adică 71.9% din pacienţi au murit prin complicaţiile cancerului de prostată şi doar un procent de 28,1% din cazuri au decedat din alte cauze, ştiind că un procent de 23,94% au asociere de boli cardio-vasculare cu CaP.

Urmărind curba probabilităţii supravieţuirii după formula Kaplan-Meier studiul personal indică o probabilitatea a supravieţuirii până în luna a 9-a>90%, apoi scade apoi etapizat în următoarele luni, ajungând la 25% în luna a 24-lea de boală.

5. Simptomatologie şi calitatea vieţii pacienţilor cu CRPC

Un studiu multinaţional cu perioada de urmărire de 9 luni, pe 280 de pacienţi cu CRPC metastatic (cu vârsta medie a bolnavilor de 72 de ani), din care 12% au avut şi chimioterapie, a evaluat QoL pacienţilor prin aplicarea unor chestionare. Rezultatele au arătat că majoritatea pacienţilor au prezentat alterarea rapidă a stării generale pe perioada studiului. Cele mai frecvente simptome au fost durerea, greţuri, vărsături, dispneea şi inapetenţa [106].

În cadrul studiului personal prin observarea scorului combinat dintre IPSS şi QoL pentru evaluarea gradului de afectare a QoL se remarcă scăderea acestuia cceea ce se identifică prin ameliorarea stării generale a pacienţilor în urma tratamentelor urologice aplicate.

6. Tratamentul pacienţilor cu CRPC

Chin şi colaboratorii au efectuat un studiu retrospectiv pe 88 de pacienţi cu CRPC sub tratament cu docetaxel. Din aceştia, 36 de pacienţi

(41%) au prezentat evoluţie negativă şi au necesitat introducerea liniei a 2-a de chimioterapie. Linia a 3-a a fost necesară în cazul a opt persoane (9%), iar linia a 4-a într-un singur pacient (1%) [105].

Un studiu despre QoL pe 280 de pacienţi cu CRPC a raportat, că s-a utilizat în 8% din cazuri terapia cu radioizotopi, în 9% din cazuri radioterapie externă, în 14% din cazuri TURp sau ablaţia laser a prostatei. Docetaxelul a fost cel mai folosit agent chimioterapeutic la aceşti pacienţi (7% din cazuri) [106].

În studiul personal prin aplicarea testul t-student s-au inregistrat valori $0.0069 \leq p \leq 0.0139$, care confirmă rezultate cu semnificaţie statistică înaltă, ceea ce demonstrează eficacitatea tratamentelor urologice la pacienţii cu CRPC pentru ameliorarea insuficienţei renale acute.

7. Gradul inflamaţiei şi evoluţia CaP

Studiul nostru relevă, că gradul de inflamaţie la nivelul ţesutului prostatic este direct proporţional cu agresivitatea bolii şi prognostic nefavorabil. Aceste date sunt în concordanţă cu studiile de specialitate efectuate în domeniu.

Recent, s-a descris o clasă de inflamasomi considerată ca regulator principal al inflamaţiei. Inflamasomii sunt un grup de proteine multimerice care constau în proteine NLR, proteină asociată cu apoptoză. Ansamblul de complexe inflamasomice activează caspaza-1 conducând la secreţia şi maturarea citokinelor proinflamatorii IL-1 β şi IL-18, ceea ce provoacă o mare varietate de efecte biologice asociate cu infecţii, inflamaţii şi alte procese ale bolii. În plus, celulele canceroase, în stadiul avansat, secretă spontan IL-1 β în cazul în care pot activa intrinsec pro-IL-1 β şi funcţia catalitică a caspazei-1. Pe baza activării caspazei-1, au fost descrise patru inflamasomi, inclusiv NLRP1, NLRP3, NLRC4, şi senzorul ADN AIM2 [107].

Studiul inflamasomilor este la început, însă rezultatele sunt promiţătoare în ceea ce priveşte tratamentul CaP în viitor.

CONCLUZII

1. Studiul demonstrează prevalenţă semnificativă a CRPC în cadrul pacienţilor cu CaP, având totodată prognostic rezervat datorită frecvenţei crescute a metastazelor ososase şi perioadei de supravieţuire mai scurtă faţă de pacienţii cu CaP hormono-sensibil.
2. Grupele de vârstă de peste 70 de ani ocupă primul loc ca şi incidenţă a CRPC cu un procent de 77,47%, ceea ce se poate considera un procent semnificativ. Grupa de vârstă cea mai afectată de CRPC a fost cea de peste 80 de ani, un total de 29 de cazuri din totalul de 71 de pacienţi, cu un procent de 40,85 %.
3. Evoluţia pacienţilor diagnosticaţi cu CaP spre CRPC s-a realizat intr- o perioada medie de 2,5 ani. "Celulele stem" din cancerul de prostată supravieţuiesc în lipsa testosteronului, ceea ce duce la apariţia CRPC. Cancerul îşi reia evoluţia indiferent de doza hormonală administrată.
4. Distribuţia pacienţilor pe grupe de prognostic ne arată că un procent mare de 67,76% dintre pacienţi au fost incluşi in grupa 3 şi 4 de prognostic, grupe care sunt atribuite cancerelor cu scoruri Gleason de 7 (4+3) şi 8, cancere agresive şi cu prognostic infaust.
5. Grupa de pacienţi cu vârstă între 60-70 de ani ocupă un procent de 21,13 % (15 cazuri), care trebuie luat în calcul pentru screeningul precoce al cancerului de prostată.
6. Folosirea PSA pentru diagnosticul şi urmărirea evoluţiei cancerului de prostată sub tratament hormonal pe o perioadă de 6 luni a evidenţiat scăderea valorilor maximale (exemplul cel mai semnificativ de la valori de 5000ng/ml la 500ng/ml) corelâdu- se cu evoluţia favorabilă pe termen scurt a bolii. Creşterea valorilor PSA marchează evoluţia nefavorabilă a bolii.
7. Blocada adrenergică totală s-a folosit ca terapie de prima intenţie şi cu succes intr-un procent de 72,46 % din cazuri. Terapia hormonală este prima linie terapeutică pentru pacienţii cu neoplasm de prostată, neavând efectele adverse ale radioterapiei sau chimioterapiei.
8. În 40.85% din cazuri (29 de pacienţi), s-a efectuat TURp de deblocare cervico-prostatică ca tratament urologic unic sau în combinaţii 15,49 % (11 pacienţi) cu alte tipuri de derivaţii urinare (nefrostomia percutanată şi stentingul ureteral)ca metode terapeutice paleative folosite pentru drenajul tractului urinar, în cazul obstrucţiilor neoplazice la pacienţii cu CRPC.

9. Cea mai frecventă complicaţie a derivaţiilor urologice a fost infecţia urinară într-un procent de 52,11% urmată de litiaza urinară 18,31%.Metodele terapeutice urologice pentru CRPC prin derivaţiile urinare necesită supraveghere atentă datorită complicaţiilor posibile (infecţiile urinare, litiaza fosfo-amoniaco-magneziană).
10. În cazul evoluţiei locale a CRPC cu apariţia uropatiei obstructive, metodele terapeutice urologice paliative devin absolut necesare pentru supravieţuirea pacienţilor.
11. Prin analiza valorilor creatininei serice s-a remarcat eficacitatea tratamentelor urologice aplicate diferenţiat pentru ameliorarea insuficienţei renale acute. Metodele terapeutice urologice cresc QoL şi ameliorează supravieţuirea prin ameliorarea funcţiei renale şi simptomatologiei determinate de retenţia azotată.
12. Apariţia metastazelor osoase se coreleaza cu creşteri ale valorilor fosfatazei alcaline serice. Pacienţii cu valori normale în momentul diagnosticului având un prognostic mai bun decât cei cu valori crescute.
13. Prin analiza scorurilor de performanţă ECOG, analiza scorurilor IPSS înaintea aplicării metodelor terapeutice urologiceşi după aplicarea metodelor terapeutice urologice se observa ameliorarea semnificativă a acuzelor subiective şi obiective. Reducerea scorurilor după aplicarea tratamentelor urologice este ceea ce ne confirmă posibilitatea de a îmbunătaţi QoL pacientului cu CRPC.
14. Supravieţuirea pacienţilor cu CRCP este de 54,45% la finalul studiului. Decesul s-a realizat într-un procent semnificativ de 71,9% prin complicaţiile oncologice.
15. Studiul nostru arată că inflamaţia joacă un rol important în progresia bolilor de prostată (atât în BPH cât şi în PC). Se constată o corelaţie uşoară între scorul Gleason şi gradul de inflamaţie. Pacienţii cu grad mai mare de inflamaţie aveau, de asemenea, valori medii mai mari ale scorului Gleason.
16. Pe baza rezultatelor noastre putem considera, că inflamaţia are rol important în patogeneza şi evoluţia CaP. Studiul nostrum arată că densitatea T are rol funcţional în dezvoltarea CaP şi poate avea un impact asupra rezultatelor clinice în această neoplazie.

BIBLIOGRAFIE

1. http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf
2. Justin I. Friedlander, Brian D. Duty, Zeph Okeke, Arthur D. Smith: Obstructive Uropathy from Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer: An Old Problem with New Therapies, JOURNAL OF ENDOUROLOGY, Volume 26, Number 2, February 2012
3. Ahnesjo A., Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media, Med. Phys., 16, 577–592, 1989
4. Eisbruch A., Ship J. A., Dawson L.A. et al., Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. ,World J. Surg. ,27, 832-837, 2003
5. http://jurmed-jurnaldesanatate.ro/medici/5543-2/
6. Eisbruch A., Chao K. S. C., Garden A., for the Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 0022: Phase I/II Study of Conformaland Intensity Modulated Irradiation for Oropharyngeal Cancer [protocol], 2006
7. Antes K., Darby M., Song S., Starkschall G., Comparison of 2D conventional, 3D conformal and intensity modulated treatment planning techniques for patients with prostate cancer with regard to target-dose homogeneity and dose to critical, uninvolved structures, Med. Dosim., 24, 255-263, 1999
8. Peter Boyle, Nigel Gray, Jack Henningfield, John Seffrin, Witold Zatonski Tobacco and public health: science and policy, Oxford University Press, 2004 pg 355-367
9. Adam D., Suditu M. D, Popa R., Ciocaltei V., A treatment study comparing VMAT with 3D conformal radiotherapy for prostate cancer using Pinnacle planning system, Romanian Reports in Physics, Volume 66, 2014
10. Adams E. J., Convery D. J., Cosgrove V. P., McNair H. A., Staffurth J. N., Vaarkamp J., Nutting C. M., Warrington A. P., Webb S., Balyckyi J., and Dearnaley D. P. Clinical implementation of dynamic and step-and-shoot IMRT to treat prostate cancer with high risk of pelvic lymph node involvement,Radiother.Oncol., 70, 1-10, 2004

Număr total bibliografic 107.