

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE” DIN TÎRGU MUREȘ

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE
CLINICA DE UROLOGIE TÎRGU MUREȘ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Factori clinico-biologici și patologici cu rol diagnostic și prognostic în cancerul de prostată

Doctorand **Octavian Sabin Tătaru**

Conducători de doctorat **Prof. Dr. Gheorghe Virgil Oșan**

Prof. Dr. med. Dr.h.c. Jens Jochen Rassweiler

TÎRGU MUREȘ 2022



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

Introducere

Cancerul de prostată reprezintă o problemă majoră de sănătate pentru toate sistemele de sănătate din lume, fiind cel de-al treilea cancer diagnosticat la nivel global la bărbați. Un aspect important al managementului cancerului de prostată îl reprezintă posibilitatea de a identifica și stratifica riscul evolutiv al pacientului cu cancer de prostată și care ar putea beneficia în mod optim de tratamentele existente prin utilizarea biomarkerilor de diagnostic și prognostic. Până la acest moment nu s-a identificat un marker capabil să detecteze și să ofere un potențial cu rol prognostic absolut în cancerul de prostată. O serie de biomarkeri au fost descoperiți și studiați pentru rolul diagnostic, pentru prognostic, tratament și urmărirea pacienților după tratament însă studiile actuale nu pot determina recomandarea acestora cu nivel de evidență și putere de discriminare mare de către ghidurile actuale. Cercetările continuă în identificarea unor biomarkeri cu sensibilitate și specificitate crescută pentru cancerul de prostată.

Scopul acestei cercetări doctorale a fost de elucida potențialul diagnostic sau prognostic al unui biomarker seric, nestudiat până în prezent, în cancerul de prostată. S-a urmărit prezența și nivelele serice la bărbații sănătoși, nivelele comparative între pacienți fără cancer de prostată, respectiv cu cancer de prostată, corelarea cu vârstă, PSA, densitatea PSA, volumul prostatic, scorurile grupurilor Gleason, explorarea datelor transcriptomice disponibile online și evaluarea descoperirilor în setul de date TCGA a pacienților cu cancer de prostată. De asemenea, am studiat în două review-uri ale literaturii de specialitate, rolul inteligenței artificiale și a radiogenomicii în diagnosticul și prognosticul cancerului de prostată.

Metodologia cercetării

Studiul doctoral a fost studiu pilot, urmat de un studiu de tip prospectiv, de tip caz-control, desfășurat în perioada 2016-2018, fiind incluși în studiu un număr total de 46 de pacienți în studiul 1, 123 pacienți în studiul 2, internați în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean Târgu Mureș, România. Pentru studiile review am folosit bazele de date internaționale Web of Science, PubMed/Medline, Science Direct pentru identificarea cercetărilor despre inteligența artificială și radiogenomica în cancerul de prostată.

Studiul 1 Fascin este secretată în serul bărbaților: rezultate dintr-un studiu pilot

Nivelul seric al Fascin-1 este scăzut sau aproape absent în epiteliul normal, dar niveluri ridicate de Fascin-1 au fost identificate în diferite tipuri de cancer, cu rol important în progresie, invazie și metastazare. Am efectuat un studiu pentru identificarea prezenței nivelelelor de Fascin-1 în serul diferitelor grupe de vârstă la bărbații fără patologie neoplazică cu obiectivul a fost de a vedea dacă Fascin-1 este secretată în ser și de a compara nivelele serice în funcție de vârstă. Am recoltat sânge de la 46 de bărbați care au fost incluși în grupul de screening pentru cancer de prostată în cadrul clinicii de Urologie. Pacienții incluși au fost împărțiți în trei subgrupe: primul grup cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani (11 pacienți), al doilea grup a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 61 și 70 de ani (25 pacienți), iar al treilea grupul a inclus pacienții cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 de ani (zece pacienți). Nu am identificat nicio diferență statistică a nivelului seric al Fascin-1 între grupuri ($p=0.65$). Rezultatele noastre sunt similare cu cele din literatură care au măsurat Fascin-1 serică la pacienții din loturile de control. Limitările acestui studiu sunt cele ale unui studiu pilot. Deși un număr mai mare de subiecți ar putea crește puterea statistică a studiului, totuși raportăm cel mai mare grup de bărbați în care Fascin-1 serică a fost determinat și am confirmat că Fascin-1 este secretată în serul bărbaților sănătoși. Astfel, Fascin-1 ar putea juca un rol ca biomarker seric în cancerul metastatic și ar putea fi o țintă pentru terapie. La acest moment putem spune că Fascin-1 este într-adevăr secretată în serul bărbaților sănătoși, fără semnificație statistică între grupele de vârstă.

Studiul 2 Fascin-1 și rolul său ca marker serologic în cancerul de prostată: un studiu prospectiv caz-control

La pacienții cu cancer de prostată, prezența Fascin-1 a fost investigată experimental prin tehnici de imunohistochimie și s-a identificat a fi foarte exprimată în cancerul de prostată localizat și hormonorezistent, și că nu este semnificativ statistic asociată cu scorul Gleason, stadiu patologic sau cu recurența biochimică. Această cercetare este prima care își propune să investigheze modificările nivelelor serice de Fascin-1 la pacienții cu cancer de prostată comparate cu un lot de control, având ca obiective identificarea rolului Fascin-1 ca marker circulant în cancerul de prostată și să susținem afirmațiile anterior neconcludente cu privire la prezența Fascin-1 pe baza datelor de imunohistochimie prin utilizarea datelor mRNA ale Fascin-1 din analiza datelor transcriptomice disponibile public. Studiul nostru este un studiu prospectiv caz-control cu grupurile finale ale studiului au inclus 62 de bărbați, cu vârste cuprinse între 55 și 75 de ani, cu diagnostic de cancer de prostată și 61 de bărbați cu vârstă similară au fost înrolați ca grup de control. Resursa publică, online (CANCERTOOL) a fost explorată pentru analiza datelor transcriptomice disponibile. Baza de date de Analiză Interactivă a Profilului de Expresie a Genelor 2 (GEPIA2) a fost utilizată pentru a evalua prezența genei Fascin-1 la un grup mare de pacienți cu cancer de prostată.

Grupul de specimene cu cancer de prostată include date de la 492 subiecți și 152 de specimene normale de prostată. Analizele pentru subgrupul de pacienți cu adenocarcinom de prostată (PRAD)-TGCA (scorul Gleason și prezența metastazelor ganglionare) au fost efectuate folosind portalul UALCAN. Vârsta pacienților nu a diferit între cele două loturi studiate cu $p=0,06$. Nu s-au identificat diferențe pentru volumul prostatei în rândul pacienților cu cancer de prostată și lotul de control $p=0,18$. O diferență semnificativă statistic pentru PSA ($p<0,0001$) și densitatea PSA ($p<0,0001$) a fost identificată. Nicio diferență semnificativă statistic ($p=0,20$) între valorile serice Fascin-1 ale pacienților cu cancer de prostată și în cazul lotului de control nu a fost identificată. Datele lui Grasso, Taylor și Varambally a arătat o prezență înaltă a mRNA a Fascin-1 în țesutul pacienților cu cancer de prostată comparat cu lotul control, în special în probele metastatice. Am evaluat aceste constatări în setul de date TGCA a pacienților cu cancer de prostată și nu am găsit nicio diferență semnificativă statistic între cele două grupuri ($p > 0,05$), deși Fascin-1 a fost supraexprimată în tumorile cu metastaze ganglionare și cu scoruri Gleason mari. În final putem spune că rezultatele noastre privind Fascin-1 ca un nou biomarker la pacienții cu cancer de prostată trebuie văzute ca având un potențial limitat și deși valorile serice ale Fascin-1 au fost diferite în cele două loturi de pacienți, diferența nu a fost semnificativ statistică. Valorile serice ale Fascin-1 stratificate în funcție de scorul Gleason nu au fost semnificativ modificate. A fost identificată o corelație negativă semnificativă statistic între prezența Fascin-1 și vârstă ($\rho = -0,331$; $p=0,009$).

Studiul 3 Inteligența artificială și învățarea automată în managementul pacientului cu cancer de prostată-curente actuale și perspective viitoare

În ultimii ani, cercetările s-au concentrat pe diagnostic, prognostic și predicția rezultatelor prin utilizarea inteligenței artificiale în cancerul de prostată. Sunt disponibile câteva instrumente noi pentru screening și diagnostic al cancerului de prostată cum ar fi genomica, imagistica prin IRM și biomarkeri moleculari. Inteligența artificială poate avea un rol esențial, mai întâi în interpretarea acestei cantități enorme de date, al doilea în dezvoltarea învățării automate prin algoritmi care pot ajuta urologii să reducă numărul de biopsii inutile de prostată, fără a rata diagnosticul de cancer de prostată agresiv. Scopul a fost de a oferi o imagine de ansamblu asupra dovezilor actuale și a direcțiilor viitoare ale inteligenței artificiale în managementul clinic al bolnavilor cu cancer de prostată. Inteligența artificială și algoritmiile rețelelor neuronale artificiale (în special cele de învățare profundă) sunt promițătoare pentru diagnostic și pot juca un rol predictiv pentru evoluția bolii. Necesitatea unor studii suplimentare este reală, deoarece evidențele actuale sunt puține care să susțină integrarea completă în practica de zi cu zi. Potențialul imagisticii pentru evaluarea diagnostică, histopatologică și genomică poate fi foarte promițător pentru viitor, pentru individualizarea tratamentului.

Studiul 4 Radiogenomica în cancerul de prostată – de la imagistică la caracterizare moleculară

Cercetările actuale indică faptul că radiogenomica este o parte a medicinei de precizie. În ultimii ani, introducerea tehnicilor avansate de imagistică, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică a prostatei multiparametrică și tomografia computerizată cu emisie de pozitroni cu antigen membranar specific prostatei, au schimbat înțelegerea screening-ului, diagnosticului și tratamentului cancerului de prostată. Radiogenomica este o zonă de cercetare absolut nouă, pentru care cercetările sunt în curs atât pentru identificarea rolului mai precis al radiomicii cât și în combinație cu genomica. Mecanismele prin care funcționează radiomica și genomica sunt puțin cunoscute și adaptate pentru practica clinică urologică, și puțin înțelese de practicieni. Am conceput această recenzie pentru a oferi o imagine de ansamblu asupra dovezilor actuale și direcțiilor viitoare ale radiogenomicii în diagnosticul și prognosticul cancerului de prostată. Combinația între radiomică și genomică în detectarea și urmărirea pacienților cu cancer de prostată după tratament este important de a fi studiată în viitor. Cercetarea incipientă a radiogenomicii vine cu o cantitate redusă de date din literatură în studierea cancerului de prostată. Nu au fost publicate studii prospective randomizate. În acest moment, nu avem nicio aprobare sau validare pentru utilizarea radiogenomicii în practica clinică. Utilizarea modelelor care combină sau nu biomarkeri clinici, radiomici și genomici vor îmbunătăți rolul predictiv sau prognostic. Rolul inteligenței artificiale vor ajuta la depășirea acestor limitări și vor putea permite implementarea clinică a radiogenomicii.

Concluzii generale

Fascin-1 este secretată în serul bărbaților sănătoși, fără semnificație statistică între grupele de vârstă și aceste rezultate pot fi un punct de referință stabil atunci când se măsoară nivelele serice de Fascin-1 la bărbați. În studiul prospectiv caz-control valorile serice ale Fascin-1 au fost diferite în cele două loturi de pacienți dar diferența nu a fost semnificativ statistică fiind puțin probabilă posibilitatea ca Fascin-1 să poată fi privită ca un biomarker de diagnostic. Inteligența artificială sunt promițători pentru diagnostic și pot juca un rol predictiv pentru evoluția bolii. Cercetarea incipientă a radiogenomicii vine cu o cantitate redusă de date din literatură în studierea

cancerului de prostată, iar pentru translația în practica clinică studii mari, prospective, randomizate sunt necesare în viitor la fel și pentru analiza rolului diagnostic sau prognostic al radiogenomicii. În acest moment, nu avem nicio aprobare sau validare pentru utilizarea radiogenomicii în practica clinică, cu o excepție recentă de aprobare din partea Agenției americane de control a medicamentelor și alimentelor a unui software pentru diagnosticul histopatologic al cancerului de prostată. Utilizarea modelelor de diagnostic și prognostic, care combină sau nu biomarkeri clinici, radiomici și genomici vor îmbunătăți rolul predictiv sau prognostic. Se prefigurează că inteligența artificială, în special tehnicile de învățare profundă, vor depăși limitările actuale și vor putea permite implementarea clinică a radiogenomicii.

Originalitatea tezei

Principală notă de originalitate a tezei de doctorat este dat de faptul că nicio lucrare nu a urmărit până la momentul publicării rezultatelor în reviste de specialitate, a modului în care este înțeles rolul biomarkerului Fascin-1 la pacienții cu cancer de prostată. Cercetarea a fost prima din lume care a urmărit să stabilească rolul Fascin-1 ca biomarker diagnostic sau prognostic în cancerul de prostată. De asemenea, cercetarea s-a concretizat și prin faptul că studiile tip recenzii ale literaturii au fost concepute pentru a maximiza cunoștințele actuale cu privire la rolul inteligenței artificiale și a radiogenomicii în identificarea prezentă și viitoare de noi biomarkeri cu rol diagnostic și prognostic în cancerul de prostată.