

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

**Factorii genetici și implicațiile lor în
diagnosticul, prognosticul și tratamentul
cancerului de prostată**

Conducător științific: Prof. Univ. Dr. Florian Popa

Doctorand: Dr. Traian Grozescu

U.M.F. Carol Davila, București

2017

CUPRINS:

PARTEA GENERALA

1.Introducere.....	1
2.Fundamentarea științifică a temei.....	2

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3. Scopul și obiectivele lucrării.....	5
4. Ipoteze de lucru.....	7
5. Materiale și metode.....	7
6. Rezultate și discuții.....	10
7. Concluzii.....	14
8. Referințe bibliografice.....	15

ABREVIERI:

CaP = cancer de prostata

FT = factorii de transcripție

SNP = Single Nucleotide Polymorphism

1. INTRODUCERE

Prezenta lucrare abordează un subiect deosebit de controversat al medicinei moderne, cel al implicării factorilor genetici (și implicit al decelării lor) în predispoziția, evoluția și prognosticul cancerului de prostată (CaP). Subiectul este unul cât se poate de actual, devreme ce boala este atât multifactorială, cât și poligenică (cu multiple interacțiuni), dovedind chiar participarea unor regiuni non-codante; în plus cu o variabilitate etnică remarcabilă.

Multiplele echipe de cercetare interdisciplinare (urologi, chirurghi, biologi, biochimisti, geneticieni, anatomopatologi, endocrinologi, interniști, dieteticieni, etc) aduc an de an noi informații, menite să contribuie la o predictibilitate mai bună a bolii, la metode de tratament cât mai eficiente, însă bazele etiopatogenice ale cancerului prostatic rămân încă foarte puțin elucidate, în ciuda eforturilor susținute și a fondurilor investite, aspecte dezvoltate pe larg în partea generală, de prezentare a stadiului de cunoaștere a acestui subiect.

Ceea ce complică lucrurile și mai tare este natura „indolentă”, non-invazivă a celor mai multe cazuri de cancer prostatic, precum și faptul că boala pare mai degrabă direct asociată procesului de îmbătrânire decât altor factori (50% din bărbații în vârstă de 50 ani și 80% din cei de 80 ani prezintă leziuni canceroase prostatice, în marea lor majoritate asimptomatice) [1]. Marea provocare a acestei entități clinice este aceea de a determina indicatori de severitate ai bolii (13% reprezintă cazuri agresive, ce metastazează rapid și au un prognostic prost [2]) pentru a putea îndruma medicul către o atitudine terapeutică adecvată. Riscul supradiagnosticării și/sau al tratării inoportune a unor cazuri „indolente”, non-progresive (aspect indicat de toate studiile majore de profil, atât europene [4], cât și americane [5]) este real și ridică multe semne de întrebare.

Acest studiu, la nivelul său, este o încercare proprie de a pune la dispoziție noi date clinice și paraclinice, menite să contribuie la efortul general al abordării corecte a cazurilor de cancer de prostată, din perspectiva Geneticii Medicale.

Principala contribuție a prezentului studiu este aducerea de noi date ce susțin rolul protectiv al unor noi biomarkeri, precum și al nivelului lor ca factori predictivi în boala canceroasă prostatică, coroborați cu cei deja existenți (și ei aflați într-o continuă dezbatere ca nivel de graniță/referință [4,5]).

2. FUNDAMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ A TEMEI PE BAZA LITERATURII DE SPECIALITATE

Cuprinde o serie de subcapitole menite să prezinte cu date actuale o analiză contextuală a prevalenței bolii canceroase prostatice pe zone geografice, etnii și grupe de vârstă, cu particularități. De asemenea, pentru o încadrare urologică a afecțiunii sunt succint precizate mijloacele actuale diagnostice, de tratament și screening utilizate în prezent, precum și istoricul natural al bolii, cu controversele existente între diferitele studii de anvergură, în plină derulare (PLCO și ERSPC) [4,5].

Astfel, **subcapitolul 2.1** înfățișează atât sub formă cifrică dar și grafică, din date preluate de la instituții de prestigiu (NCI/SEER, Cancer Research UK, Globocan), atât incidența, cât și prevalența și rata mortalității (standardizate cu etatea) pe grupe de vârstă, rase/etnicitate, zone geografice (pe glob și în EU-27). Interesant este că, din date culese post-mortem în procesul de autopsiere, rezultă că, **indiferent de cauza decesului și indiferent dacă subiecții știau sau nu**, la analiza anatomopatologică aproximativ jumătate din bărbații între 50-59 ani prezentau dovezi histopatologice ale prezenței cancerului prostatic, procent care la vârsta de 80 ani urca în jurul valorii de 80%, aspect ce **sugerează că boala apare, chiar și asimptomatică, la majoritatea bărbaților, odată cu înaintarea în vârstă.**

Subcapitolul 2.2 - Evoluție și diagnostic punctează tehnicile diagnostice utilizate în prezent pentru diagnosticarea cancerului de prostată, cu precizarea importanței stabilirii stadiului și gradului tumorii, în baza cărora se iau deciziile terapeutice.

Subcapitolul 2.3 - Terapii și screening – face referiri interesante (pe lângă tratamentele uzuale practicate în prezent), la cele două studii de anvergură, anume studiul american PLCO (Prostate-Lung-Colorectal-Ovarian) Cancer Screening Trial [4] și cel european ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) [5], care deși încorporează un număr impresionant de subiecți din toate etniile și straturile sociale și cu o mare durată de follow-up, au rezultate diferite, ce influențează decizia terapeutică, neputând fi aplicată generalizat. În timp ce studiul american PLCO a concluzionat că mortalitatea e similară în grupul la care s-a făcut screening utilizând PSA (urmat de biopsie în cazurile la risc, apoi tratament radical în cazurile confirmate) versus grupul fără screening

PSA (și cu management conservator), în timp ce studiul european ERSPC susține scăderea mortalității specifice cu 20% la persoanele cu screening PSA versus fără.

Aș adăuga aici fără rețineri importanța calității vieții pacientului în contextul acestei boli, însă o latură importantă este și va rămâne agresivitatea tipului de cancer, a cărui evaluare constituie unul din obiectivele lucrării de față.

Subcapitolul 2.4 – Etiologia cancerului de prostată țintește principalele interacțiuni între factorii în prezent incriminați ca declanșatori ai bolii: factorii genetici (sub forma predispoziției genetice, respectiv a istoricului familial), vârstă (cum am arătat în subcapitolul 2.1), balanța hormonală endogenă (implicarea hormonală în dezvoltarea cancerului prostatic face dificilă determinarea mai precisă a factorilor de risc, datorită interacțiunilor complexe dintre mai multi hormoni (testosteron, 5- α reductază, sex hormone binding globulin (SHBG), estrogeni etc.), precum și cu factori de mediu (dieta, fumatul etc.)

Subcapitolul 2.5 – Prezentarea histopatologică a cancerului de prostată, datorită naturii **heterogene** (la examinarea histopatologică a țesutului canceros prostatic arată de în mod tipic o juxtapoziție de glande benigne, focare pre-neoplazice (PIN) și focare neoplazice cu grade diferite de severitate și **multifocale** (leziunile neoplazice individuale dintr-o secțiune anatomopatologică de țesut tumoral sunt genetic distincte, chiar și cele în proximitate imediată) ridică serioase bariere în calea elucidării moleculare (și implicit genetice) a bolii.

În **subcapitolul 2.6** al părții generale, doctorandul abordează **aspectele genetice** ale cancerului de prostată. După un review al studiilor citogenetice efectuate până în prezent, am ajuns (în partea specială, cea a contribuției personale) la concluzia că analiza cromozomilor din celulele neoplazice prostatice ar fi atât greu de obținut (din cauza problemelor metodologice) cât mai ales inutilă, din moment ce acolo vom găsi mai multe linii celulare, în mai multe focare, iar modificările atât de număr (care variază de la 52 la 103 cromozomi per celulă, cu multiple rearanjamente, în special translocatii ce variază de la celulă la celulă), cât și de structura, induc confuzie prin enorma heterogenitate și nu furnizează informații menite să ne ajute nici în prevenția, nici în diagnosticul, nici în prognosticul și cu atât mai puțin în tratamentul cancerului de prostata.

În același subcapitol, dar referindu-ne la **genetica moleculară**, am enumerat studiile de asociere derulate în prezent, în vederea elucidării implicării diferitelor gene în

etiopatogenia cancerului de prostată, studii care până în acest moment s-au dovedit neconcludente.

O serie de markeri folosiți în clinică sunt analizați din punct de vedere genetic și sunt enunțate ipoteze asupra implicării lor în istoria naturală (debut, progresie, agresivitate) în cancerul de prostată, cu studii (insuficient validate) de susținere. Vorbim aici de mult uzitatul PSA (kalikreina III, seminina, seminogelaza, γ -seminoproteina sau antigenul P-30), de gena receptorului pentru androgeni (receptor exprimat pe suprafața tuturor celulelor neoplazice în timpul tuturor stadiilor carcinogenezei), de gena 5- α -reductazei de tip II (SRD5A2) – a cărei expresie, dacă este scăzută. Este asociată cu un risc mic de a dezvolta cancer prostatic, cum ar fi la populațiile asiatice, de gena receptorului β (ER-beta) și de larga familie a Factorilor de Transcripție (FT), cu multiple ipoteze în studiu, de gena E-Cadherinei (supresor tumoral, în prezent evaluat în cadrul a 26 studii caz-control în etiologia a 7 tipuri de cancere invazive) și, surprinzător, de familia receptorilor Toll-like (TLR), recunoscuta ca o componenta critica a sistemului imunitar innascut (Premiul Nobel pentru Medicina si Fiziologie 2011). Au fost amplu analizate modificarile TLR in bolile autoimune, iar, în ultima vreme, au început cercetari legate de posibila implicare in carcinogeneza. Rezultatele au fost contradictorii, variind de la risc scazut, la asociere nula, sau risc crescut.

În același subcapitol am abordat utilizarea SNP (Single Nucleotide Polymorphism, sau variația unui singur nucleotid) în studiul polimorfismelor asociate riscului de cancer prostatic. Ea fost singura care a dat până acum rezultate, în cadrul unor GWAS (Genome-Wide-Associated-Studies sau studii de asociere genomica) ce au implicat fonduri uriașe și loturi de subiecți de ordinul miilor. Corporații cu mare putere financiară (deCode Genetics) au reușit, prin GWAS pe mari populații și o stratificare etnică de proporții, sa descopere la nivel de SNP, în special în partea pe care o numeam impropriu „junk DNA” câteva modificari predispozante, însă, previzibil, s-au grăbit sa le patenteze și, bineînțeles, comercializeze, astfel că disponibilitatea testării lor se izbeste de costuri mari, în ciuda faptului că puterea lor statistica, deși semnificativă strict matematic, este aproape neglijabilă în practica medicală.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3. Scopul și obiectivele lucrării

Precum am aratat in partea generala a tezei, boala canceroasa prostatica este atat poligenica, cat si multifactoriala, ba mai mult, in ceea ce priveste partea genetica, ea pare, surprinzand lumea medicala de pe intregul mapamond, sa fie corelata mai mult cu ceea ce numim „junk DNA” decat cu gene active. Mai mult, si imi asum aceasta afirmatie, ea pare sa fie privita si tratata ca o boala numai in sensul in care ne-am obisnuit, cel al medicinei clasice, in momentul in care se manifesta, clinic sau paraclinic. Personal, eu as privi-o mai mult ca un fenomen natural, ce se dezvolta la barbati odata cu inaintarea in varsta. Aceasta cu exceptia cazurilor agresive, in care epigenetica, si ea destul de putin elucidata, intervine si agraveaza acest fenomen.

Anual, se investesc sute de milioane de dolari numai in studiile de verificare a unor prezumptii etiopatologice (nu vorbim aici de studii ce vizeaza terapia) fara mare succes.

Marile cercetari randomizate PLCO [4] si ERSPC [5], american si respectiv european, inca dezbat oportunitatea vreunei interventii asupra persoanelor diagnosticate dar asimptomatice, managementul conservator si clasicele tratamente dand rezultate similare in privinta sperantei de viata (care este mare, spre deosebire de altfel de cancere). In acest punct consider calitatea vietii pacientului ca factor determinant.

Corporatii cu mare putere financiara au reusit, prin GWAS pe mari populatii si decelare etnica, sa descopere la nivel de SNP in partea de „junk DNA” cateva modificari predispozante, insa, previzibil, s-au grabit sa le patenteze si, bineinteles, comercializeze, astfel ca disponibilitatea testarii lor se izbeste de costuri mari, in ciuda faptului ca puterea lor statistica, desi semnificativa strict matematic, este aproape neglijabila in practica clinica.

Celula de origine este si ea in disputa (luminala sau bazala), heterogenicitatea si multifocalitatea acestui tip de cancer este unica, pana si markerii utilizati si nivelurile lor predictive sau diagnostice sunt in plina dezbatere.

Nu este de tagaduit factorul genetic, sau mai bine zis factorii genetici, din moment ce exista aglutinare familiala a cazurilor (frecventa crescuta la rudele de gradul I si II), insa substratul scapa modalitatilor de cercetare actuale.

Din acest punct de vedere, am misiunea ingrata a studierii acestor factori genetici neelucidati, in lipsa unor elemente clare care sa-i implice definitiv in diagnosticul, prognosticul si tratamentul cancerului de prostata. Sa speram ca viitorul, impreuna cu o abordare mai putin comerciala, ne vor aduce informatii cu adevarat folositoare. Contributia mea personala constituie, pe langa analiza tuturor factorilor in studiu la nivel global, abordati in partea generala, sa atrag atentia asupra necesitatii unor platforme cu larg acces, accesibile atat pacientilor cat si medicilor. Mercantilismul, ascuns sub mantaua drepturilor de autor, va amana cu cel putin un secol progresele ce se doresc notabile in detectarea factorilor genetici (momentan prezumptivi), precum si epigenetici, si incadrarea lor in protocoalele diagnostice, prognostice si terapeutice.

Cu atat mai mult terapiile genice, chiar si pentru cazurile agresive (aproximativ 13%) sunt de domeniul fantasticului, desi multe universitati de prestigiu incearca interventii asupra unor gene prezumtive in etiopatogenia acestui tip de cancer. Problema nu ar fi ca genele respective nu ar juca un rol, ci enormitatea interactiunilor dintre acestea, dintre ele si zonele crezute pana deunazi „junk DNA” si cu factorii de mediu. Pentru moment putem vorbi de predispozitie genetica (necuantificabila), cel mult.

Initiativa de a studia modificarile cromozomiale din piesa biopsica este, in opinia mea, inutila, din moment ce acolo vom gasi mai multe linii celulare, in mai multe focare, iar modificarile atat de numar (care variaza de la 52 la 103 cromozomi per celula, cu multiple rearanjamente, in special translocatii ce variaza de la celula la celula), cat si de structura, induc confuzie prin enorma heterogenicitate si nu furnizeaza informatii menite sa ne ajute nici in preventia, nici in diagnosticul, nici in prognosticul si cu atat mai putin in tratamentul cancerului de prostata.

4. Ipoteze de lucru

1: Evaluarea Velocității PSA (PSAV) în determinarea riscului de cancer prostatic la bărbații cu niveluri PSA mai mari de 4ng/ml.

2: Evaluarea Velocității PSA (PSAV) ca predictor al agresivității bolii la pacienții cu CaP diagnosticat.

3: Inhibitorii de 5-alfa-reductază (5ARI) scad nivelurile PSA cu o variabilitate individuală: de exemplu, la pacienți cu aceeași doză (5mg/zi) de Finasterid, scăderea nivelurilor free-PSA și PSA total. Această variabilitate este asociată la pacienții cu BPH (adenom de prostată) cu scăderea în dimensiuni a glandei.

4: Evaluarea MSMB ca biomarker (atât independent cât și coroborat cu PSA free-PSA și viteza PSA)

5. Materiale si metode

Studiul de față, efectuat la Spitalul Clinic de Urgență Sf.Pantelimon, include 100 pacienți simptomatici, din care 50 diagnosticați cu cancer (și tratați chirurgical, tumorile fiind localizate) și 50 un grup de control (investigați și la care s-a exclus cancerul de prostată, însă având adenom de prostată, instituindu-se tratament medicamentos cu Finasterid). Studiul s-a desfășurat pe parcursul a 4 ani, din 2013 până în anul curent.

Prezentul studiu este unul prospectiv, analizând atât datele clinice cât și de laborator pentru toți cei 100 pacienți înrolați, evaluându-se atât markerii clasici (PSA, free-PSA, viteza PSA), cât mai cu seamă un nou marker (descriș pe larg în partea generală), anume MSMB (beta-micro-seminal-protein), acesta promitând să fie un mai bun factor predictiv atât în diagnosticul, cât și în tratamentul dar mai ales în prognosticul evolutiv al bolii. De menționat că datele colectate se rezumă strict la fondul genetic local, neavând inclus niciun

pacient de alta etnie (nici macar etnie rroma); din acest punct de vedere valoarea sa se limiteaza la populatia alba din spatiul limitrof Bucurestiului.

In toate cazurile nu au lipsit examinarea digitala rectala, ecografia transrectala si, acolo unde se suspiciona un diagnostic sau o recadere, biopsia; toate coroborate cu datele de laborator mai sus mentionate.

Markerul MSMB seric a fost evaluat in cadrul Institutului Oncologic „Alexandru Trestioreanu. Prin urmare, studiul este 100% romanesc, iar rezultatele promitatoare.

➤ Criterii de selectie a pacientilor

Cei 100 pacienti inrolati in studiu sunt pacienti **simptomatici** prezentati in Clinica, cu varste cuprinse intre 40 si 70 ani; selectia s-a realizat **randomizat**, din circa dublul cifrei, astfel incat sa indeplineasca urmatoarele criterii:

- In urma investigatiilor, sa fi fost diagnosticati fie cu BPH (Adenom de prostata), fie cu cancer prostatic (CaP)
- Sa adere la studiu atat prin complianta cat si prin exprimarea vointei proprii de participare (consintamant informat), sub protectia anonimatului
- Sa corespunda intervalelor de varsta si diagnostice
- Sa nu sufere de afectiuni care necesita un tratament ce risca sa interfereze cu cel din studiu; orice medicament nou introdus este raportat medicului curant

Astfel, stratificarea pe varste a grupurilor de pacienti poate fi sintetizata in urmatorul tabel:

Varsta	Adenom de prostata	Cancer prostatic
40-45 ani	3 pacienti	2 pacienti
45-50 ani	6 pacienti	1 pacient
50-55 ani	8 pacienti	11 pacienti
55-60 ani	7 pacienti	12 pacienti
60-65 ani	10 pacienti	13 pacienti
65-70 ani	16 pacienti	11 pacienti

➤ **Protocolul studiului**

Cele doua grupuri in studiu (cel de control cu BPH, respectiv cel cu CaP diagnosticat) au fost atent investigate *per primam* atat clinic cat si paraclinic, pentru a evita orice confuzie diagnostica.

Dupa instituirea tratamentului in fiecare caz (si implicit in fiecare grup), respectiv cu Finasterid 5mg/zi la cei cu adenom de prostata si cel chirurgical la cei cu cancer de prostata localizat si dupa incheierea spitalizarii (externarea fiind, de asemenea, precedata de o evaluare clinico-paraclinica amanuntita), pacientii se prezinta la fiecare 6 luni (bi-anual) pentru re-evaluare.

Valorile datelor paraclinice urmarite in studiu, corelate cu cele clinice specifice bolii, sunt notate si analizate statistic pentru validarea lor stiitifica.

Pacientul are dreptul sa fie informat asupra rezultatelor studiului la finalizarea lui.

➤ **Parametri monitorizați**

- ✓ Clinic: volumul si consistenta glandei, atat prin tuseu rectal cat si prin ecografie transrectala (la grupul de control, cu adenom de prostata si, initial, la grupul-tinta, cu CaP simptomatic)
- ✓ Paraclinic: nivelurile PSA si free-PSA, PSAV (velocitatea PSA), nivelurile MSMB urinar (beta-micro-semino-proteina) aflata in studiu

6. Rezultate și discuții

În grupul persoanelor diagnosticate cu cancer prostatic, prevalența inițială a bolii a fost asemănătoare în două grupuri de vârstă (46% între 50-60 de ani versus 48% între 61-70 ani), restul cazurilor (6%) aparținând intervalului 40-49 ani. Putem remarca o disproporție majoră a cazurilor simptomatice pe grupe de vârstă, fiind apanajul vârstei înaintate.

Provocarea majoră este decelarea cazurilor maligne de cele benigne, respectiv în cadrul primei categorii a cancerelor latente, lent progresive, ce necesită o monitorizare constantă (management conservativ) de cele agresive (ce impun intervenție chirurgicală și/sau radioterapie).

Și în cadrul studiului nostru pacienții diagnosticați cu CaP au fost urmăritți în funcție de viteza PSA (cu un prag de 0,5ng/ml/an), astfel:

- La măsurătorile inițiale 39 pacienți aveau valori $PSA \leq 4\text{ng/ml}$, 5 pacienți aveau valori ale PSA între 4-9.99 ng/ml, 4 prezentau valori $\geq 10\text{ ng/ml}$, iar la 2 pacienți valorile măsurate depășeau 100 ng/ml
- După prostatectomie, valorile au scăzut variabil, măsurate la 30 zile postoperator
- La măsurătorile ulterioare, s-a constatat o creștere peste prag (0,5ng/ml/an) la 10% (5 pacienți) a PSA, la care s-a urmărit (la fiecare evaluare de 6 luni) valoarea predictivă a PSAV în recădere.
- S-a confirmat valoarea PSAV în evoluția negativă postoperatorie, detectându-se focare neoplazice metastatice la 4 din cei 5 pacienți la care s-a înregistrat o depășire a pragului de viteză PSA de 0,5ng/ml/an, în mod independent de valorile PSA prezentate, la 4 ani.

Prin urmare, viteza PSA (PSAV) poate fi folosită ca un predictor excelent în determinarea agresivității post-operatorii a cancerului de prostată, atunci când este folosită independent de valorile PSA.

Precum am arătat în partea generală a tezei, boala canceroasă prostatică este atât poligenică, cât și multifactorială, ba mai mult, în ceea ce privește partea genetică, ea pare,

surprinzand lumea medicala de pe intregul mapamond, sa fie corelata mai mult cu ceea ce numim „junk DNA” decat cu gene active. Mai mult, si imi asum aceasta afirmatie, ea pare sa fie privita si tratata ca o boala numai in sensul in care ne-am obisnuit, cel al medicinei clasice, in momentul in care se manifesta, clinic sau paraclinic. Personal, eu as privi-o mai mult ca un fenomen natural, ce se dezvolta la barbati odata cu inaintarea in varsta. Aceasta cu exceptia cazurilor agresive, in care epigenetica, si ea destul de putin elucidata, intervine si agraveaza acest fenomen.

Anual, se investesc sute de milioane de dolari numai in studiile de verificare a unor prezumtii etiopatologice (nu vorbim aici de studii ce vizeaza terapia) fara mare succes.

Marile cercetari randomizate PLCO [4] si ESRPC [5], american si respectiv european, inca dezbat oportunitatea vreunei interventii asupra persoanelor diagnosticate dar asimptomatice, managementul conservator si clasicele tratamente dand rezultate similare in privinta sperantei de viata (care este mare, spre deosebire de altfel de cancere). In acest punct consider calitatea vietii pacientului ca factor determinant.

Corporatii cu mare putere financiara au reusit, prin GWAS pe mari populatii si decelare etnica, sa descopere la nivel de SNP in partea de „junk DNA” cateva modificari predispozante, insa, previzibil, s-au grabit sa le patenteze si, bineinteles, comercializeze, astfel ca disponibilitatea testarii lor se izbeste de costuri mari, in ciuda faptului ca puterea lor statistica, desi semnificativa strict matematic, este aproape neglijabila in practica clinica.

Celula de origine este si ea in disputa (luminala sau bazala), heterogenicitatea si multifocalitatea acestui tip de cancer este unica, pana si markerii utilizati si nivelurile lor predictive sau diagnostice sunt in plina dezbatere.

Nu este de tagaduit factorul genetic, sau mai bine zis factorii genetici, din moment ce exista aglutinare familiala a cazurilor (frecventa crescuta la rudele de gradul I si II), insa substratul scapa modalitatilor de cercetare actuale.

Din acest punct de vedere, am misiunea ingrata a studierii acestor factori genetici neelucidati, in lipsa unor elemente clare care sa-i implice definitiv in diagnosticul, prognosticul si tratamentul cancerului de prostata. Sa speram ca viitorul, impreuna cu o abordare mai putin comerciala, ne vor aduce informatii cu adevarat folositoare. Contributia mea personala constituie, pe langa analiza tuturor factorilor in studiu la nivel global, abordati in partea generala, sa atrag atentia asupra necesitatii unor platforme cu larg acces, accesibile

atat pacientilor cat si medicilor. Mercantilismul, ascuns sub mantaua drepturilor de autor, va amana cu cel putin un secol progresele ce se doresc notabile in detectarea factorilor genetici (momentan prezumptivi), precum si epigenetici, si incadrarea lor in protocoalele diagnostice, prognostice si terapeutice.

Cu atat mai mult terapiile genice, chiar si pentru cazurile agresive (aproximativ 13%) sunt de domeniul fantasticului, desi multe universitati de prestigiu incearca interventii asupra unor gene prezumtive in etiopatogenia acestui tip de cancer. Problema nu ar fi ca genele respective nu ar juca un rol, ci enormitatea interactiunilor dintre acestea, dintre ele si zonele crezute pana deunazi „junk DNA” si cu factorii de mediu. Pentru moment putem vorbi de predispozitie genetica (necuantificabila), cel mult.

De mentionat ca obiectivele acestui studiu au fost mult mai ambitioase, de a analiza setul de SNP (de 6+2) validat deja prin studiul islandez de mari proportii (15 mii de barbati inrolati) replicat mai apoi in Europa. Urmau sa se studieze circa 300 pacienti danezi, prin interventia Prof.dr. Thomas G. Jensen, seful departamentelor de Genetica si Anatomie din cadrul universitatii Aarhus, un colaborator apropiat. Ne-am ciocnit insa de un refuz bazat pe aspecte pecuniare din partea Prof.dr. Kári Stefánsson, fondatorul deCODE Genetics, ce depasesc cadrul colaborarii interuniversitare.

In cazul adenomului de prostata, in prezent putem trata pacientul si in monoterapie cu o singura clasa medicamentoasa (inhibitori de 5 alfa reductaza - Finasterid), deoarece exista studii [33] ce arata eficienta acestora, in detrimentul tratamentului chirurgical, iar medicul urolog are de unde alege o terapie nechirurgicala eficienta in beneficiul pacientului.

Studiul de fata a analizat si el toate aceste aspecte, ajungand la urmatoarele concluzii:

Din cei 50 pacienti diagnosticati cu adenom de prostata, si tratati integral cu Finasterid (in BPH), 27 (54%) au manifestat o stagnare a volumului glandei si lipsa complicatiilor, impreuna cu stagnarea PSA total, free-PSA (implicit a PSAV) si nu au necesitat interventie chirurgicala, in timp ce 23 (46%) au ajuns la terapie chirurgicala prin marirea de volum a prostatei si o crestere alarmanta a PSAV pe seama PSA total, dar uimitor nu si cu cresterea free-PSA.

➤ **Ipoteza: MSMB ca biomarker predictiv al agresivității CaP**

Analizând proteina numita beta-microseminoproteina sau MSMB, deși nu este secretata exclusiv de prostata, se găsește în niveluri reduse la barbatii diagnosticați cu cancer prostatic și sunt, de asemenea, mult mai mici la barbatii cu forme mai agresive de cancer.

Proteina este ușor de detectat deoarece se găsește în urina și ar putea fi un test foarte simplu de efectuat asupra barbatilor pentru a-i identifica pe cei mai expusi riscului de a dezvolta boala și/sau de a suferi o recădere post-chirurgicala la cei deja diagnosticați și la care s-a luat decizia acestei abordări (cum este cazul pacienților din studiul nostru).

La cei 50 pacienți din grupul de control (cu adenom de prostata sub tratament cu Finasterid), nivelurile urinare ale MSMB detectate au variat între 20-30 mg/dl și, în mod interesant, nu au înregistrat variații semnificative de-a lungul întregului studiu, indiferent dacă au înregistrat o stagnare a volumului glandei în urma tratamentului cu Finasterid, sau au urmat un tratament chirurgical în baza criteriilor mai sus menționate.

La cei 50 pacienți din grupul cu cancer de prostata (și tratați chirurgical) au fost detectate inițial valori scăzute între 5-3,2 mg/dl. Post-operator, valorile MSMB au rămas constante, egale cu nivelurile inițiale. Excepția a venit din partea celor 5 pacienți care au dezvoltat forme agresive la 4 ani (metastatice), la care s-au înregistrat scăderi progresive ale MSMB urinar, acesta ajungând la niveluri aproape nedetectabile.

➤ **Interpretarea statistică a datelor**

Interpretarea statistică a datelor a presupus: analiza mediilor și a diferențelor statistice semnificative între grupul subiecților cu adenom (numit și grup de control) și grupul subiecților cu cancer de prostată (numit și grup experimental). De asemenea, am analizat și datele în interiorul grupului experimental, al celor suferinzi de cancer, unde s-au diferențiat cazurile celor care au dezvoltat forme agresive de cancer, cu metastaze.

În concluzie, ipoteza de lucru este validată integral, valorile MSMB reprezintă un indicator atât în predicția cancerului de prostată cât și în evoluția acestuia. Valorile ne sugerează că MSMB urinar acționează ca un factor protector, anti-tumoral, scăderea sa asociindu-se cu dezvoltarea unei forme de cancer prostatic, cu atât mai agresiv cu cât valoarea MSMB urinar este mai mică.

Sunt necesare platforme de studiu mai largi, universale, pentru validarea acestui marker, care promite mult in diagnosticul si prognosticul cancerului prostatic.

7. Concluzii

1. Cancerul de prostata ramane o boala a varstei inaintate, un cancer „indolent”, lent progresiv, ce nu pune probleme de supravietuire decat intr-un mic procent de cazuri (forme agresive 13%).
2. Predictibilitatea dezvoltarii bolii tine de o serie de factori complexi, etnicitatea jucand un rol important (exista variatii importante interetnice, inca neelucidate).
3. Decelarea predictorilor bolii (atat a predispozitiei cat si a formei agresive sau nu) este o provocare abordata din multe directii.
4. Factorul de aglutinare familiala demonstreaza importanta predispozitiei genetice a acestui tip de cancer, fara insa a beneficia de un substrat concret de risc.
5. Din perspectiva genelor posibil implicate (existand multiple studii de asociere in derulare), situatia ramane greu de elucidat.
6. Un mai mare succes au fost descoperirile unor seturi de SNP-uri (majoritatea intergenice) ce se asociaza, si in functie de etnie, cu riscul de a dezvolta acest tip de cancer, respectiv a unor forme agresive.
7. PSA ramane biomarkerul de referinta, insa numai insotit de tuseul rectal, ecografia transrectala si biopsia de tesut prostatic.
8. Velocitatea PSA (cu un prag fixat la o crestere de 0,5ng/ml/an) nu pare un factor prognostic eficient la persoanele asimptomatice, insa isi dovedeste eficacitatea de netagaduit la persoanele diagnosticate anterior, la care anticipeaza o agresivitate mare a tipului de cancer prostatic, ce necesita o abordare precoce. Aceasta independent de valorile PSA pe care le prezinta pacientul.
9. Ca factor de confuzie, PSA creste alarmant si in cazurile de BPH complicate, ce necesita tratament chirurgical, insa valorile *free*-PSA raman constante.
10. MSMB (beta-microseminoproteina) urinara apare ca un marker extrem de promitator atat in predictia bolii, cat si in estimarea agresivitatii ei, fiind si o metoda facila de executat.

8. Referințe bibliografice

1. NCI Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
2. Prostate cancer - UK and worldwide incidence statistics
[http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence/#geog si](http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence/#geog_si)
<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>
3. Prostate cancer. Fort Washington, Pa.: National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp . Jan. 21, 2015
4. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18; 104(2):125-32. doi: 10.1093/jnci/djr500.
5. N Engl J Med. March 26, 2009; 360:1320-1328. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
6. Potential causes of prostate cancer. <http://www.macmillan.org.uk/information-and-support/prostate-cancer/early-prostate-cancer/diagnosing/causes-and-risk-factors/potential-causes-of-cancer/prostate-cancer-causes.html>.
7. Urol Int. 2007; 79(1):13-8. doi: 10.1159/000102906.
8. Pack RS. Epidemiology of prostate cancer; with emphasis on familial clusters. Cancer Bull. 1993; 45:384–9.
9. American Cancer Society
<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-risk-factors>
10. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. Genes Dev. 200; 14:2410–2434.

11. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol. 1992; 23:273-279.
12. Science. 30 Jul 2010; 329(5991):568-571. doi: 10.1126/science.1189992.
13. Nature. 24 September 2009; 461,495-500. doi:10.1038/nature08361.
14. Cytogenet Cell Genet. 1999; 87(3-4):225-32.
15. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/prostate-cancer>
16. Eeles RA, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. UK ProtecT Study Collaborators. Nat Genet. 2008 Mar; 40(3):316-21.
17. Zheng L, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, Adami HO, Hsu FC, Zhu Y, Bälter K, Karim Kader A, Turner AR, Liu W, Bleecker ER, Meyers DA, Duggan D, Carpten JD, Chang BL, Isaacs WB, Xu J, Grönberg H. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancers. N Engl J Med. 2008; 358:910-919.
18. Haiman CA et al. Characterizing Genetic Risk at Known Prostate Cancer Susceptibility Loci - PLoS Genet. 2011; 7(5):e1001387. doi:10.1371/journal.pgen.1001387.
19. Nat Genet. 2008 Mar; 40(3):281–283.
20. Zoltan Rekasi et al. Tulane University School of Medicine, The Prostate, August 2001, New Orleans, Louisiana.
21. Zhu YS et al. Department of Medicine/ Endocrinology, Weill Medical College of Cornell University, Journal of Andrology, October 2003, New York.
22. Cunningham JM, Hebring SJ, McDonnell SK et al. Evaluation of genetic variations in the androgen and estrogen metabolic pathways as risk factors for sporadic and familial prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16(5):969-78.

- 23.** Lindström S, Zheng SL, Wiklund F et al. Systematic replication study of reported genetic associations in prostate cancer: Strong support for genetic variation in the androgen pathway. *Prostate*. 2006; 66 (16):1729-43.
- 24.** *Mol Med Rep*. 2014 Dec; 10(6):3151-6. doi: 10.3892/mmr.2014.2621.
- 25.** Thellenberg-Karlsson C, Lindström S, Malmer B, Wiklund F, Augustsson-Bälter K, Adami HO, Stattin P, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, Grönberg H. Estrogen receptor beta polymorphism is associated with prostate cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 15; 12(6):1936-41.
- 26.** Wang GY et al. The E-cadherin Gene Polymorphism - *American Journal of Epidemiology*. October 29, 2007; 167(1).
- 27.** Sun J, Wiklund F, Zheng SL et al. Sequence variants in Toll-like receptor gene cluster (TLR6-TLR1-TLR10) and prostate cancer risk. - *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(7):525-32.
- 28.** Chen YC, Giovannucci E, Kraft P et al. - Association between Toll-like receptor gene cluster (TLR6, TLR1, and TLR10) and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(10):1982-9
- 29.** Stevens VL et al. Genetic variation in the toll-like receptor and prostate cancer risk.- *Int J Cancer*. 2008; 123 (11):2644-50
- 30.** Carter B.S., Beaty T.H., Steinberg G.D. et al. – *Proc Natl Acad Sci USA* 1992-89: 3367-71
- 31.** *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46
- 32** Schroder FH et al. – *NEJM* 360: 1320, 2009
- 33.** *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Sep;15(3):222-30. doi: 10.1038/pcan.2012.1. Epub 2012 Feb 14.