

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

***EFICIENȚA BIOPSIILOR PROSTATICE STRUCTURATE
ÎN FORMAT MULTIPLEX ÎN STADIALIZAREA
HISTOPATOLOGICĂ A CANCERULUI DE PROSTATĂ***

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. JINGA VIOREL**

**Student-doctorand:
TOMOȘOIU RADU- BOGDAN**



2023

MULȚUMIRI

Elaborarea științifică a acestei teze de doctorat nu ar fi fost posibilă fără sprijinul, ajutorul și implicit îndrumarea și cooperarea unor oameni extraordinari, care prin dăruire și printr-un grad înalt profesional, au contribuit la efectuarea acestui studiu.

Doresc să îmi exprim recunoștința, respectul profund și mii de mulțumiri pentru sprijinul, sfaturile, ajutorul, răbdarea și pentru permanenta dumnealui îndrumarea acordată pe perioada stagiului doctoral, coordonatorului meu științific Prof. Univ. Dr. Jinga Viorel.

Mulțumirile mele se îndreaptă și către domnul Dr. Mușat Sorin, inventatorul BxChipTM, fără de care acest studiu nu ar fi fost posibil, cât și întregului personal de la laboratorul de anatomie patologică al Spitalului Clinic Prof. Dr. Th. Burghele, pentru răbdarea acordată pe perioada studiului doctorat și suportul de care au dat dovadă.

Nu în ultimul rând doresc să mulțumesc familiei pentru tot sprijinul de care au dat dovadă pe tot parcursul redactării acestei lucrări, în special soției mele Cristina, cât și fiicei mele Delia, căreia îi dedic această teză de doctorat.

Cuprins

Introducere.....	1
I. Partea generală.....	1
1. Stadiul actual al cunoașterii.....	1
1.1. Epidemiologia cancerului de prostată.....	10
1.2. Factori de risc în cancerul de prostată.....	14
2. Diagnosticul cancerului de prostată.....	17
2.1. Puncția biopsie prostatică.....	20
2.2. Scorul Gleason.....	27
2.3. Clasificarea TNM a cancerului de prostată.....	29
II. Contribuții personale.....	36
3. Scop și obiectivele generale.....	36
4. Material și metodă.....	38
5. Valoarea relativă a Scorului Gleason în indicația de active surveillance la pacienții cu adenocarcinom al prostatei	46
5.1. Introducere.....	46
5.2. Material și metodă.....	46
5.3. Rezultate.....	48
5.4. Discuții	51
5.5. Concluzii	53
6. Discrepanța între scorurile Gleason în biopsia convențională versus prostatectomia radicală și biopsia BxChip™ versus prostatectomia radicală în cancerul de prostată.....	54
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	54
6.2. Material și metodă.....	54
6.3. Rezultate.....	56
6.4. Discuții.....	98
6. Concluzii.....	100
Bibliografie.....	101

I. Introducere

În ultimul deceniu medicina modernă a înregistrat progrese semnificative, însă cancerul de prostată (CP) continuă să fie și în prezent o problemă de sănătate publică, cu o prevalență în constantă creștere în rândul populației masculine. De asemenea, CP este una dintre cele mai comune forme de cancer întâlnite la sexul masculin și este una din cauzele semnificative de deces în rândul acestora.

Implementarea la scară largă a biopsiei de prostată și a screeningului efectuat prin testarea serică a antigenului specific prostatic (PSA) au avut un rezultat formidabil în creșterea diagnosticării timpurii a CP, precum și în scăderea semnificativă a cazurilor de cancer de prostată metastatice la momentul diagnosticului. Luând în considerare evoluția îndelungată a CP, beneficiile screening-ului devin mai evidente pe măsură ce perioada de monitorizare se extinde. O actualizare a studiului ERSPC, publicată în 2019, a evidențiat o scădere a numărului de cazuri necesare pentru a diagnostica și implicit, pentru a preveni decesul prin CP[1]. Într-o meta-analiză a patru studii randomizate, la care au participat 675.232 persoane, s-a constatat că bărbații care au fost supuși screening-ului prezintă o incidență mai mare a diagnosticării cancerului (raportul ratei de incidență 1,23, cu un interval de încredere 95% 1,03-1,48) în comparație cu grupul de control. [2] În ciuda tendinței crescânde de depistare precoce a CP, screening-ul extins pentru CP a devenit un subiect controversat în zilele noastre în lumea medicală urologică.

Un rol esențial în diagnosticul, prognosticul și managementul CP îl joacă biomarkerii tumorali. Trendul cercetării este pe identificarea biomarkerilor tumorali neinvazivi prin utilizarea tehnologiilor moderne, pentru a sprijini medicii în luarea deciziilor clinice grele. Consider că este crucială dezvoltarea de noi markeri și biomarkeri pentru diagnosticul, prognosticul și monitorizarea tratamentului atât în cancerul de prostată non-metastatic cât și cel metastatic, precum și implementarea unei strategii personalizate de tratament pentru un management corespunzător al fiecărui stadiu al CP. Factorii de risc ce contribuie la dezvoltarea CP nu sunt pe deplin elucidați, însă vârsta împreună cu factorii genetici joacă un rol important în riscul și progresia acestei maladii. În prezent, nivelul seric al PSA-ului preoperator, stadiul tumoral și gradul histologic Gleason sunt singurii factori de prognostic utilizați în practica clinică pentru pacienții cu CP nou diagnosticați. În practica medicală curentă, utilizarea scorului Gleason este esențială pentru decizia de tratament în cancerul de prostată. Sistemul de

clasificare Gleason pentru cancerul de prostată este cea mai utilizată metodă la nivel mondial atât în cercetare, cât și în practica clinică.

Scorul Gleason se bazează exclusiv pe caracteristicile arhitecturale ale celulelor canceroase de prostată și se corelează strâns cu comportamentul clinic. Un scor mai mare, indică o probabilitate mai crescută de a avea o boală nelimitată la organ, precum și un rezultat mai slab după tratamentul bolii localizate [3,4]. Pe baza modelului de creștere și a gradului de diferențiere, tumorile sunt clasificate de la 1 la 5, gradul 1 fiind cel mai mult și gradul 5 cel mai puțin diferențiat. [5].

Scorul Gleason a fost sistemul preferat pentru gradarea tumorilor și a fost încorporat ca un factor cheie de prognostic în sistemul de stadializare a tumorii, nodulilor, metastazelor (TNM) din 2010 pentru cancerul de prostată. În cea de-a opta ediție (2017) a sistemului de stadializare TNM, informațiile despre scorul Gleason au fost încorporate în noul grup de grad histologic, care este utilizat pentru alocarea pacienților în grupuri de stadii de prognostic. Conferința de consens a Societății Internaționale de Patologie Urologică (ISUP) din 2014 a adoptat un nou sistem de clasificare pe cinci niveluri, bazat pe scorurile Gleason modificate [6]. Acest nou sistem de clasificare (grup de grad ISUP), care a fost actualizat [7], este utilizat în noua clasificare din 2022 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor de prostată [8]. Noul sistem de grup de note nu este conceput pentru a înlocui sistemul de clasificare Gleason; în schimb, se bazează pe scorul Gleason și oferă o clasificare a riscului mai precisă decât scorul Gleason compus [9]. Tumorile sunt separate în cinci categorii pe baza modelului Gleason primar și secundar. Sistemul grupelor de note a fost validat într-o analiză a peste 20.000 de pacienți supuși prostatectomiei radicale, la cinci centre academice între 2005 și 2014 [10,11]. În studiul de validare, a existat un risc crescut de mortalitate prin cancer de prostată odată cu creșterea grupului general de grad [12]: ISUP 1: scor Gleason ≤ 6 ; ISUP 2: scor Gleason $3+4 = 7$ (raportul de risc [HR] pentru deces 2,8 comparativ cu grupa de grad 1); ISUP 3: scor Gleason $4+3 = 7$ (HR 6,0 în raport cu grupa de nota 1); ISUP 4: scor Gleason = 8 (inclusiv $4+4 = 8$, $3+5 = 8$ sau $5+3 = 8$; HR 7,1 în raport cu grupa de nota 1); ISUP 5: Gleason are scoruri de la 9 la 10 ($4+5$, $5+4$ sau $5+5$; HR 12,7 comparativ cu grupa de nota 1). Într-un alt raport, ratele de supraviețuire fără recurență la cinci ani au fost de 95, 83, 65, 63 și, respectiv, 35 %, pentru grupul de grad 1, 2, 3, 4 și 5 [12]. În 1966 Donald Gleason a publicat în Cancer Chemotherapy Reports scorul Gleason efectuat inițial pe 270 de pacienți și ulterior validat pe un studiu de 4000 de pacienți. Ulterior, cercetătorul Akhouri Sinha timp de patru decenii, a descris sistemul de notare Gleason ca fiind „cuprinzător, dar simplu, astfel încât sistemul de

clasificare să poată fi folosit de patologi, clinicieni și oameni de știință din întreaga lume”.[13] Scorul a fost adoptat treptat până în 1987, când mai mulți experți de top în domeniu au recomandat utilizarea lui în toate publicațiile științifice referitoare la cancerul de prostată. Scorul Gleason a devenit și mai utilizat în urma unei creșteri a cancerelor de prostată identificate printr-un test de sânge, testul antigenului specific de prostată (PSA). Din 2009, potrivit Dr. Bruce Roth, profesor la Universitatea Vanderbilt, „Fiecare pacient cu cancer de prostată își cunoaște scorul Gleason”. Roth a menționat că a fost remarcabil faptul că scorul Gleason a rămas gold standardul în profesie, în ciuda milioanei de dolari cheltuiți în încercarea de a dezvolta standarde moleculare în încercarea de a-l înlocui.[14] În prezent, utilizarea analizei computerizate a caracteristicilor histologice ale cancerului de prostată nu este nouă [15]. Cu toate acestea, odată cu progresele în capacitatea de imagistică integrală și tehnologiile avansate de calcul, sunt întreprinse un număr tot mai mare de studii de inteligență artificială (AI) în patologia cancerului de prostată [16-17]. Un grup de cercetători a raportat concluziile lor utilizând un sistem software de inteligență artificială (AI), numit Paige Prostate, pentru detectarea cancerului de prostată. În acest studiu, care a implicat 1876 de imagini întregi de diapozitive ale probelor de biopsie de prostată, utilizarea software-ului AI a demonstrat o sensibilitate ridicată (97,7%) și o specificitate ridicată (99,3%) în detectarea cancerului de prostată[18]. În mod special, Paige Prostate poate fi benefic pentru patologii care nu sunt specializați în cancerul de prostată, deoarece au obținut rezultate la fel de precise atunci când au utilizat Paige ca și specialiștii care nu au folosit sistemul. Pe baza rezultatelor acestui studiu, în septembrie 2021, Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din Statele Unite ale Americii a aprobat sistemul Paige Prostate pentru a asista patologii în realizarea unui diagnostic histologic mai bun și mai precis al CP [18]. Cu toate acestea, există întrebări cu privire la capacitățile actuale ale sistemelor de IA de a distinge cancerul de prostată tratat, care poate prezenta numeroase alte modificări histologice în urma multiplelor linii de tratament, afecțiunile benigne care imită cancerul de prostată, leziunile atipice din biopsiile de prostată. Consider că cercetările în diagnosticarea CP au evoluat extrem de mult, însă în opinia mea, Paige sau orice alt sistem de inteligență artificială nu poate înlocui diagnosticul realizat de patologi în prezent, ci pot îmbunătăți eficiența și precizia diagnosticului patologic al CP.

II. Material si metoda

Scopul acestui studiu este de a evalua atât upgrading-ul cât și downgrading-ul scorului Gleason și de a-l compara pe cel rezultat la biopsia convențională cu ac vs piesa de prostatectomie radicală (RP) cu cel de la biopsia cu BxChipTM vs piesa de prostatectomie radicală.

Având în vedere frecvența crescută a CP și multitudinea variantelor terapeutice la Consensul Societății Internaționale de Patologie Urologică (ISUP) din 2019, s-a stabilit clasificarea pentru încadrarea cazurilor de CP în grupe risc, astfel s-a subliniat importanța îmbunătățirii corelării scorului Gleason, atât cel total cât și pe fiecare pattern în parte, în cazul PBP.

Primul obiectiv al lucrării este de a studia substadializarea și suprastadializarea scorului Gleason la biopsia convențională cu ac și de a-l compara cu scorul Gleason rezultat din piesa de prostatectomie radicală, atât pentru scorul Gleason total cât și pentru fiecare pattern în parte.

Al doilea obiectiv al lucrării este de a studia substadializarea și suprastadializarea scorului Gleason la biopsia cu BxChipTM și de a-l compara cu scorul Gleason rezultat din piesa de prostatectomie radicală, atât pentru scorul Gleason total cât și pentru fiecare pattern în parte.

Studiul efectuat în această teză de doctorat, este un studiu retrospectiv și a fost realizat în cadrul secției de urologie a Spitalului Clinic “Prof. Dr. Theodor Burghele”- București. Au fost incluși 341 de pacienți cu cancer de prostată internați în clinică în perioada 2010-2016, dintre care 51 (2010-2011) au avut biopsii convenționale și 291 (2012-2016) au avut biopsii realizate cu BxChipTM. S-a folosit anestezic de contact (gel de lidocaină 2g), iar biopsia a fost făcută cu un ac 18G, efectuată sub ghidaj ecografic transrectal (TRUS). În 2011 a fost utilizată în mare măsură biopsia sextantă, ceea ce s-a dovedit apoi ca se corela cu rata mai crescută a PBP negative și o rată de substadializare Gleason mai crescută în cazul PBP pozitive, însă din 2012, cea mai utilizată a fost biopsia cu 12 fragmente, rezultând astfel o mai bună corelare între scorul PBP Gleason și scorul RP Gleason. Fragmentele colectate au

fost stocate grupat (2 eprubete a câte 3 fragmente fiecare în cazul PBP sextante și respectiv 6 fragmente în fiecare eprubeta în cazul PBP cu recoltarea a 12 fragmente) pentru pacienții analizați în anii 2010-2011, iar pentru pacienții după 2012, fragmentele au fost stocate imediat în Themis BIOPSY CHIP (Fig.1), ceea ce a permis analiza în bloc a tuturor fragmentelor obținute în urma PBP, respectând topografia de recoltare.

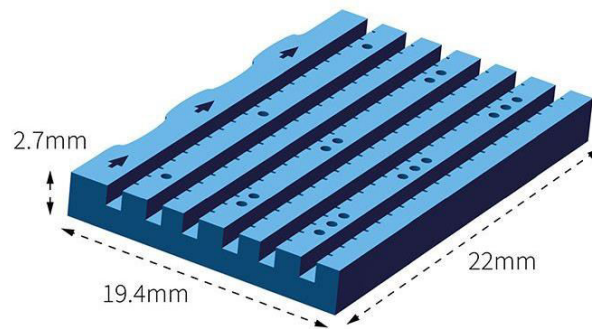


Figura1. Bx Chip™ cu diametrul de 22 mm X 19,4 mm X 2,7 mm

Themis Biopsy Chip este o matrice biomimetică secționabilă și patentată, cu șanțuri de lățime de 1 mm care poate găzdui 6 miezuri de biopsie de prostată pe un singur cip. Diametrul cipului este de 22 mm X 19,4 mm X 2,7 mm. Proprietățile cipului îi permit să fie procesat, încorporat și secționat similar țesutului uman. Despărțitoarele dintre fiecare șanț au permis identificarea locației precise a biopsiei. BxChip™ a primit brevetul cu nr. US 9,851, 349 B2. Datorită faptului că BxChip™ și-a arătat eficiența, la momentul prezent este folosit în multe clinici atât în România cât și în Europa. Examenul anatomopatologic al fragmentelor recoltate prin PBP cât și a pieselor rezultate în urma RP a fost efectuat în laboratorul anatomopatologic al Spitalul Clinic “Prof. Dr. Theodor Burghele”, iar toate rezultatele histopatologice au fost interpretate de câte 3 medici. Au fost excluși pacienții al căror scor Gleason nu a putut fi documentat preoperator cât și cei al căror examen anatomopatologic a fost efectuat într-o altă clinică. De asemenea, au fost excluși și pacienți care au început deja terapia neoadjuvantă, ceea ce ar putea interfera cu scorul Gleason postoperator. Pentru fiecare pacient, stadializarea preoperatorie a fost realizată prin analiza fragmentelor obținute prin PBP și prin calcularea scorului Gleason. Piesa de RP a fost fixată postoperator în formaldehidă 10%, redusă la parafină, marcată cu cerneală China, microtom secționat la 2-3 microni standard colorat cu Hematoxilyn Eozin și Van Gieson.

Atât diagnosticul cât și managementul CP, constituie o povara semnificativa asupra sistemelor de sănătate, la nivel mondial, datorită incidenței și prevalenței crescute a bolii.

Strategia de supraveghere activă cât și cea de diagnostic, implică recoltarea de PBP sistematice a câte 12 fragmente fiecare, și suplimentar, regăsim o prevalență crescută a biopsiilor țintite, ghidate cu ajutorul RMN multiparametric.

Acuratețea stadializării Gleason și cuantificarea corectă a procentului tumoral din fiecare fragment de PBP, sunt critice în managementul pacientului și cerințe imperative în raportul PBP.

Evaluarea intactă și nefragmentată a produsului bioptic, este de mare importanță, dar din păcate fragmentarea este frecvent întâlnită în procesarea standard a PBP, datorată diametrelor de <1mm a miezurilor recoltate de țesut prostatic. Acestea sunt supuse factorilor de stres fizic, în momentul transferului din acul de biopsie în recipientul cu formol și în momentul transferului pentru fixarea în blocul de parafină.

O accentuare a acestor factori o regăsim în cazul biopsiilor cu procent tumoral mare sau grading tumoral crescut, datorită diminuării grosimii de țesut conjunctiv de suport stromal.

Cât timp fragmentarea nonlineară și erorile de aliniament ale produsului rezultat la PBP sunt eliminate prin fixarea în matrice, timpul necesar pentru orientarea tisulară și cuantificarea tumorală, sunt scurtate.

Fragmentarea produsului bioptic poate compromite acuratețea diagnostică, prin erori în stabilirea gradului tumoral și cuantificare incorectă de procent tumoral, lucru care poate duce la tratarea incorectă a pacienților prin încadrare eronată în grupe de risc.

În cel de-al doilea studiu efectuat, putem observa în cazul scorificării ISUP, se constată un grad de concordanță, între PBP cu matrice de suport și piesa de prostatectomie radicală, de 46,7% în creștere de la 23,5% în cazul PBP clasice.

Îmbunătățirea concordanței cu peste 23% între cele două loturi de pacienți, o regăsim și datorită creșterii numărului de fragmente recoltate prin PBP, în primul lot fiind recoltate în mod frecvent 10 fragmente la PBP (53% din cazuri), cât și îmbunătățirii curbei de învățare, atât a clinicianului cât și a anatomopatologului.

Același studiu, deși pune în evidență o substadializare a scorului Gleason total în cazul biopsiilor cu suport de matrice, de 12,4% (36 de pacienți) , această valoare este mult sub cea constatată în cazul PBP clasice de 35,3% (18 pacienti).

Tocmai din aceste motive, consider că este necesară studierea în continuare a acestor diferențe, pentru a reuși sa cuantificăm cât mai exact rolul pe care-l are matricea de suport în creșterea concordanței de diagnostic.

S-au comparat scorurile Gleason la biopsii si analizele de regresie ordinală logistică au aratat o concordanță mai mare în grupul BxChip™ față de grupul cu biopsie convențională, diferența fiind semnificativ statistică în toate categoriile (Gleason, Pattern Major, Pattern Minor, ISUP), astfel putem concluziona că utilizarea în practica medicală a BxChip™ este o reala inovație în clasificarea corectă a cancerului de prostata.

Conform ghidurilor EAU, pacienții cu CP cu risc intermediar diagnosticat si grad 3 ISUP ar trebui excluși din protocoalele de supraveghere activă, urmând sa li se expună variante de tratament ce constau in RP, RP nerve sparing pacienților cu risc scăzut de dezvoltare extracapsulară, brahiterapie sau radioterapie externa combinată cu terapie de deprivare androgenică pe termen scurt.

Lucrarea își propune să evidențieze compartiv diferențele de scor Gleason, între rezultatele PBP și cele de RP. Se va pune accent pe studiul metodelor ce duc la o creștere a concordanței între scorul Gleason pre si postoperator. Lucrarea se concentreaza atât pe studiul compartiv pe grupe de vârstă, cât și pe comparații ale fiecărui pattern architectural în parte.

Conform ghidurilor NCCN, pacienții cu CP cu risc intermediar sunt subîmpărțiți pe grupe, în risc intermediar favorabil și risc intermediar nefavorabil, în baza scorului ISUP și a numarului de miezuri pozitive la PBP, fapt ce accentueaza importanța creșterii corelării între scorurile Gleason.

III. Rezultate

STUDIUL I

Varsta medie a pacienților din lotul studiat a fost de 64,21 de ani cu o deviație standard de 5,402, cu limite de vârstă cuprinse între 39 – 78 de ani și cu cel mai mare număr de pacienți încadrat în segmentul 56-70 de ani.

Raportat la parametrii PSA, valorile cel mai frecvent raportate au fost între 7-8 ng/dl și > 10ng/dl, cu o medie a antigenului prostatic pe lotul studiat de 9,7 ng/dl cu deviație standard de 7,82 ceea ce reflectă un interval de variabilitate crescută a valorilor PSA, între 3,01 ng/dl – 52,16 ng/dl.

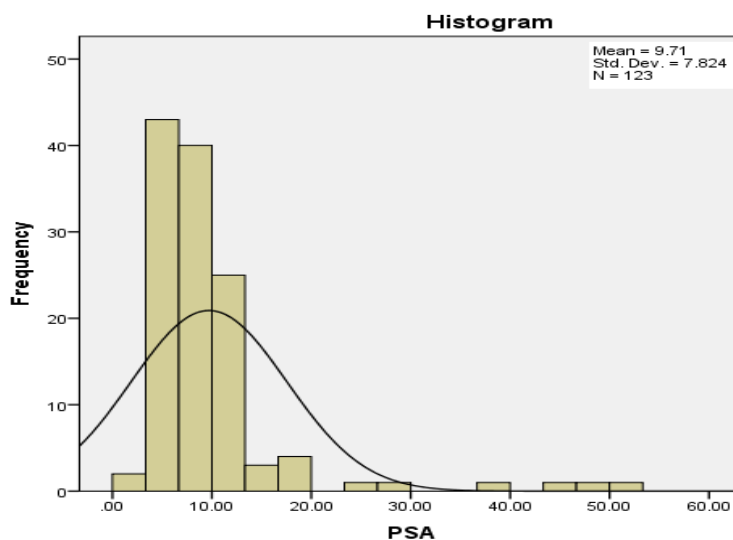


Figura 1. Valoarea PSA la pacienții din lotul de studiu

Pe speciimenele bioptice scorul Gleason 6 a fost întâlnit la 33 pacienți (26,8%), Gleason 7 la 73 de pacienți (59,3%), Gleason 8 la 16 pacienți (16%) și Gleason 9 la un pacient (0,8%).

Pe piesele de prostatectomie radicală scorul Gleason 6 a fost întâlnit la 17 pacienți (13,8%), Gleason 7 la 91 de pacienți (74%), Gleason 8 la 6 pacienți (4,8%) și Gleason 9 la 9 pacienți (7,3%).

Nu s-au întâlnit valori Gleason 5 și 10 la PBP și în cazul prostatectomiei radicale.

Gleason Score	GS_PBP		GS_RP	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent
6.0	33	26.8	17	13.8
7.0	73	59.3	91	74.0
8.0	16	13.0	6	4.9
9.0	1	.8	9	7.3
Total	123	100.0	123	100.0

Tabel 1. Frecvența scorului Gleason la pacienții cu puncție biopsie prostatică și prostatectomie radicală.

Concordanța cea mai mare între puncție și piesa de prostatectomie radicală a fost întâlnită în cazul scorului Gleason 7, unde rezultatele a fost similare în cazul a 59 de pacienți (80,8%).

Au existat un număr de 33 de pacienți cu scor Gleason 6 pe puncție biopsie, dintre care postoperator 21 au prezentat o creștere, având un scor final de Gleason 7 (67,7%).

Tendința de suprastadializare apare în cazul valorilor Gleason ridicate (Gleason 8 și 9), unde din 16 pacienți diagnosticați prin PBP cu Gleason 8, 11 (68,8%) au avut scor final Gleason ≤ 7 , respectiv un pacient care prin PBP a avut grading 9 pe specimenul de prostatectomie acesta a fost 7 (100%).

Datele de mai sus arată tendința clară de substadializare a puncției în cazul valorilor Gleason mici, tendința ce dispare treptat, pe măsura ce acest parametru crește, atingând vârful concordanței (80,8%) în cazul Gleason 7, urmată de o tendință de supraevaluare în cazul valorilor Gleason de 8 și 9.

STUDIUL II

Vârstele pacienților au variat între 47 și 80 de ani cu o medie de $\cong 65$ de ani (64.74 ± 5.86). Grupul BxChip prezintă o medie de vârstă ($m \cong 65$; $sd = 5.75$) mai mare decât în

cazul grupului Classic ($m \cong 63.5$; $sd=6.42$), însă în urma aplicării testului de comparație t pentru eșantioane independente se asumă egalitatea distribuției de vârstă pentru celor două loturi ($t(338)=1.68$ și $p>.05$). Luăm în considerare faptul că cele două eșantioane fac parte dintr-o populație cu vârste cuprinse între 45 și 80 de ani și cu o medie de vârstă ce poate varia între 64 și 65.5 ani (C.I. 95% $64 \div 65.5$)

Grup	<i>N</i>	min	max	<i>M</i>	<i>Sd</i>	<i>sk</i>	<i>k</i>	<i>t</i> (df)	<i>p</i>
BxChip	290	47	80	64.97	5.75	-.21	-.10	1.68 (338)	NA
Classic	50	50	75	63.46	6.42	-.20	-.57		
Total	340	47	80	64.74	5.86	-.23	-.17	C.I. 95% (64.18 – 65.42)	

Nota: *N* – număr de subiecți, *m* – media aritmetică, *sd* – abaterea standard, *sk* – coeficient de asimetrie, *k* – coeficient de boltire, *t* – valoarea testului t pentru eșantioane independente, *df* – gradul de libertate, *p* – nivel de semnificație statistică, NA - $p>.05$

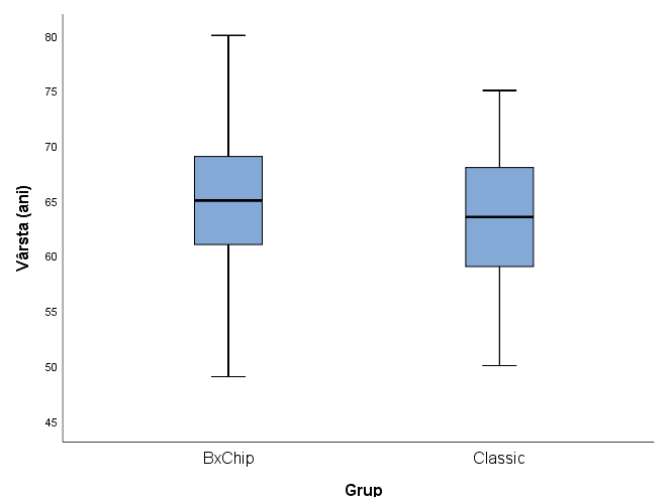


Figura 2. Grafic comparativ al distribuției vârstelor în funcție de grup

Lot	<i>N</i>	Min	max	<i>M</i>	<i>sd</i>	<i>sk</i>	<i>k</i>	<i>Extreme</i>
BxChip	288	2.60	95.00	12.01	11.73	4.19	22.46	≥ 22
Classic	50	2.50	48.00	9.30	7.78	3.65	15.25	≥ 19
Total	338	2.50	95.00	11.61	11.27	4.25	23.42	

Nota: *N* – număr de subiecți, *m* – media aritmetică, *sd* – abaterea standard, *sk* – coeficient de asimetrie, *k* – coeficient de boltire, *t* – valoarea testului t pentru eșantioane independente, *df* – gradul de libertate, *p* – nivel de semnificație statistică, NA - $p>.05$

Tabelul 3. Indicatori descriptivi ai distribuției valorilor PSA total

Se observă o valoare limită superioară extremă a intervalului de variație în cazul grupului BxChip, și valori extreme ce pornesc de la o valoare de aproximativ PSA=20 pentru ambele grupuri, motiv pentru care în analizele ulterioare se vor utiliza doar cazurile cu valori cuprinse între 2.50 și 20.

Lot	<i>N</i>	min	max	<i>m</i>	<i>Sd</i>	<i>sk</i>	<i>k</i>	<i>t</i> (df)	<i>p</i>
BxChip	255	2.60	19.90	8.81	3.66	.90	.40	1.61 (301)	NA
Classic	48	2.50	19.00	7.89	3.45	1.10	1.19		
Total	303	2.50	19.90	8.67	3.63	.92	.46	C.I. 95% (8.26 – 9.08)	

Nota: *N* – număr de subiecți, *m* – media aritmetică, *sd* – abaterea standard, *sk* – coeficient de asimetrie, *k* – coeficient de boltire, *t* – valoarea testului *t* pentru eșantioane independente, *df* – gradul de libertate, *p* – nivel de semnificație statistică, NA - $p > .05$

Tabelul 4. Indicatori descriptivi ai distribuției valorilor PSA total cu excluderea valorilor extreme

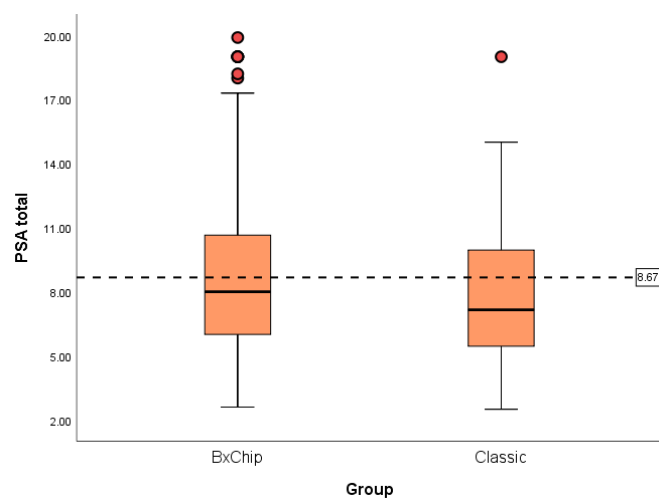


Figura 3. Grafic comparativ al distribuției valorilor PSA total în funcție de grup

Grup	Număr biopsii	10	11 – 12	13 – 15	> 15	Total
BxChip	N	9	249	14	19	291
	%	3.1	85.6	4.8%	6.5%	
Classic	N	27	22	2	0	51
	%	52.8	43.2	4.0	0.0	

Tabelul 5. Analiza numarului de biopsii si a numarului de blocuri analizate

S-au analizat comparativ cele două grupuri în funcție de scorul Gleason obținut în urma biopsiei inițiale.

Analiza comparativă s-a realizat cu ajutorul regresiei ordinale logistice în sensul identificării unei diferențe de tendință privind nivelul de gravitate diagnosticat în urma biopsiei.

Analiza a fost realizată doar pentru acele tipuri de scor Gleason pentru care testul de comparație a distribuțiilor de frecvență Chi-square a indicat o diferențiere semnificativă statistic.

Tabelul 6. Tabel descriptiv al distribuțiilor categoriilor Gleason, Pattern Major Gleason, Pattern Minor Gleason, ISUP măsurate în urma biopsiei pe cele două loturi.

	Categorie	BxChip		Clasic		Total		χ^2	P
		N	%	N	%	N	%		
Gleason	5	0	0.0	2	3.9	2	0.6	11.26	.010
	6	32	11.0	14	27.5	46	13.5		
	7	191	65.6	27	52.9	218	63.7		
	8	61	21.0	7	13.7	68	19.9		
	9	7	2.4	1	2.0	8	2.3		
Pattern	2	0	0.0	1	2.0	1	0.3	.47	NA
Major	3	162	55.7	30	58.8	192	56.1		
Gleason	4	128	44.0	20	39.2	148	43.3		
	5	1	0.3	0	0.0	1	0.3		
Pattern	2	0	0.0	1	2.0	1	0.3	9.18	.010
Minor	3	93	32.0	27	52.9	120	35.1		
Gleason	4	192	66.0	22	43.1	214	62.6		
	5	6	2.1	1	2.0	7	2.0		
ISUP	1	32	11.0	16	31.4	48	14.0	16.54	.002
	2	130	44.7	15	29.4	145	42.4		
	3	61	21.0	12	23.5	73	21.3		
	4	61	21.0	7	13.7	68	19.9		
	5	7	2.3	1	2.0	8	2.3		

Nota: χ^2 – valoare testului Chis-square, p – nivelul de semnificație al valorii testului.

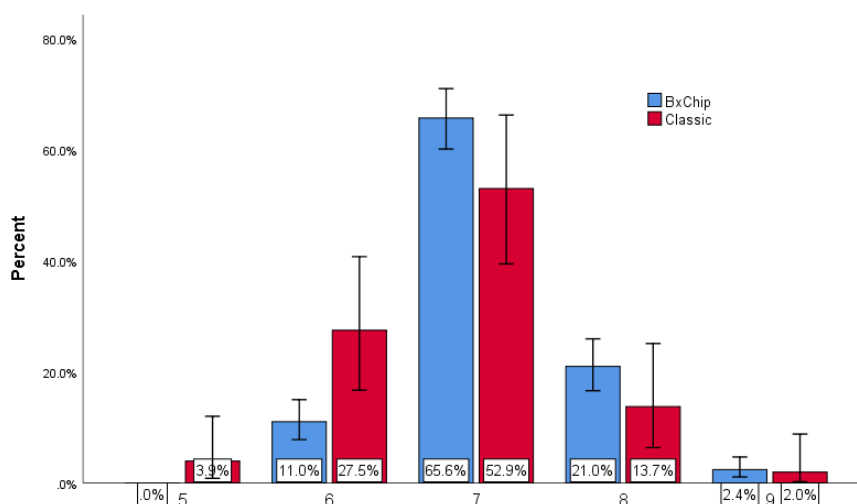


Figura 4. Mediana scorului Gleason pe lotul cu BxChip vs Clasic

Tabelul 7. Tabel descriptiv al distribuțiilor categoriilor Gleason, Pattern Major Gleason, Pattern Minor Gleason, ISUP măsurate în urma prostatectomiei pe cele două loturi.

	Categorie	BxChip		Clasic		Total		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Gleason	6	7	2.4	3	5.9	10	2.9	4.76	NA
	7	259	89.0	40	78.4	299	87.4		
	8	11	3.8	3	5.9	14	4.1		
	9	14	4.8	5	9.8	19	5.6		
Pattern Major Gleason	3	141	48.5	29	56.9	170	49.7	1.36	NA
	4	149	51.2	22	43.1	171	50.0		
	5	1	0.3	0	0.0	1	0.3		
Pattern Minor Gleason	3	132	45.4	17	33.3	149	43.6	4.17	NA
	4	146	50.2	29	56.9	175	51.2		
	5	13	4.4	5	9.8	18	5.2		
ISUP	1	9	3.1	3	5.9	12	3.5	5.73	NA
	2	134	46.0	26	51.0	160	46.8		
	3	122	41.9	14	27.5	136	39.8		
	4	12	4.1	3	5.9	15	4.4		
	5	14	4.8	5	9.8	19	5.6		

Nota: χ^2 – valoare testului Chis-square, p – nivelul de semnificație al valorii testului.

Analize comparative ale distribuției diferențelor de grad prostatectomie-biopsie pentru Gleason, Pattern Major Gleason, Pattern Minor Gleason și ISUP în funcție de lot.

Diferența dintre gradul obținut în urma prostatectomiei și cel obținut pe baza biopsiei s-a codificat astfel:

- Up (1, 2, >2) – scorul Gleason biopsie > scorul Gleason prostatectomie, supraevaluare
- Same – identitate de scor
- Down (1, 2, >2) – scorul Gleason biopsie < scorul Gleason prostatectomie, subevaluare

Tabelul 8. Tabel descriptiv al distribuțiilor diferențelor Gleason pe cele două loturi.

		Difference Gleason total					Total	χ^2	p
		up 2	up 1	Same	down 1	down 2			
BxChip	Count	5	45	201	36	4	291	27.64	.001
	%	1.7%	15.5%	69.1%	12.4%	1.4%	100.0%		
Classic	Count	0	7	22	18	4	51		
	%	0.0%	13.7%	43.1%	35.3%	7.8%	100.0%		
Total	Count	5	52	223	54	8	342		
	%	1.5%	15.2%	65.2%	15.8%	2.3%	100.0%		

- Nota: χ^2 – valoare testului Chis-square, p – nivelul de semnificație al valorii testului.

Tabelul 9. Rezultatele analizei de regresii logistice ordinale având ca factor tipul de biopsie aplicat

	Parameter B	Std. Err	Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald Confidence Interval for Exp(B)		
			Wald	Chi-Square	df		Sig.	Lower	Upper
ISUP	[lot=2]	.41	.10	16.60	1	.001	1.51	1.24	1.84
	[lot=1]	0a	1	.	.

În urma analizei de regresie logistică ordinală s-a identificat o șansă de 1,5 (C.I. 95% 1.24 ÷ 1.84) ori mai mare de obține subevaluări în cazul lotului cu biopsie clasică, decât în cazul lotului cu biopsie realizată cu BxChip. Tendința este semnificativă statistic pentru o valoare a testului Wald $\chi^2=16.60$, $df=1$ și $p<.001$.

Tabelul 10. Tabel descriptiv al distribuțiilor diferențelor ISUP pe cele două loturi.

		Difference ISUP							Total	χ^2	P
		up >2	up 2	up 1	same	down 1	down 2	down >2			
BxChip	N	3	16	49	136	77	10	0	291	20.31	.002
	%	1.0%	5.5%	16.8%	46.7%	26.5%	3.4%	0.0%	100.0%		
Classic	N	0	1	12	12	20	5	1	51		
	%	0.0%	2.0%	23.5%	23.5%	39.2%	9.8%	2.0%	100.0%		
Total	N	3	17	61	148	97	15	1	342		
	%	0.9%	5.0%	17.8%	43.3%	28.4%	4.4%	0.3%	100.0%		

Nota: χ^2 – valoare testului Chis-square, p – nivelul de semnificație al valorii testului.

Pentru scorurile ISUP, în cazul pacienților din grupul BxChip s-a identificat o tendință majoră a egalității scorurilor obținute la biopsie și prostatectomie (46.7%) și o ușoară accentuare a subevaluării (26.5%), în timp ce tendința majoră în cazul biopsiei clasice este de subevaluare (down1 și 2) (\cong 49%), iar egalitatea scorurilor s-a observat în doar 23.5% cazuri. Diferența de tendință este semnificativă statistic pentru o valoare a testului $\chi^2=20.31$ df= p<.01.

Analiza de concordanță a scorurilor Gleason biopsie – prostatectomie

Analiza de concordanță a fost realizată cu ajutorul aplicației web VassarStat ([Kappa \(vassarstats.net\)](http://vassarstats.net)), valoarea coeficientului Kappa s-a determinat utilizând trei variante de ponderare: fără ponderare (considerând doar concordanțele absolute), cu ponderare liniară (considerând și concordanțele relative în funcție de distanța față de poziția concordanței absolute), și ponderare pătratică prin pătratele ponderilor liniare)

Tabelul 11. Tabel de asociere a scorurilor Gleason biopsie-prostatectomie pentru grupul BxChip

Scor Gleason	Frecvențele concordanțelor			Proporțiile concordanțelor %			C.I. 95%	
	Maxim posibil	Așteptat	Observat	Maxim posibil	Așteptat	Observat	Lim. Inf.	Lim. Sup.
6	7	.77	5	21.9	2.0	14.7	5.5	31.8
7	191	170	184	73.8	60.7	69.2	63.2	74.6
8	11	2.31	8	18.0	3.3	12.5	5.9	23.7

9	7	.34	4	50	1.6	23.5	7.8	50.2
Total	216	173.42	201	74.2	59.6	69.1	63.4	74.3

Intervalul de încredere (C.I. 95%) pentru proporții a fost calculate cu corecția de continuitate Wilson.

Valori coeficient Kappa

Metoda de calcul	Kappa	Eroarea standard	C.I. 95%	
			Limita inf.	Limita sup.
Neponderat	.235	.067	.103	.366
Ponderat liniar	.288	.054	.182	.394
Ponderat pătratic	.369	.041	.290	.449

Tabelul 12. Tabel de asociere a scorurilor Gleason biopsie-prostatectomie pentru grupul Classic

Scor Gleason	Frecvențele concordanțelor			Proporțiile concordanțelor %			C.I. 95%	
	Maxim posibil	Frecvențe așteptat	Observat	Maxim posibil	Așteptat	Observat	Lim. Inf.	Lim. Sup.
6	3	.86	1	21.4	5.3	6.3	0.3	32.3
7	27	20.9	20	71.1	47.5	44.4	30.0	59.9
8	3	.43	0	42.9	4.5	.0	0	34.5
9	1	.10	1	20	1.7	20.0	1.1	70.1
Compozit	34	23.33	22	69.4	45.6	44.9	30.9	59.7

Intervalul de încredere (C.I. 95%) pentru proporții a fost calculate cu corecția de continuitate Wilson.

Deoarece ponderea concordanțelor observate (44.9%) este mai redusă decât ponderea concordanțelor obținute aleatoriu (45.6%) nu s-a putut calcula coeficientul de concordanță.

Tabelul 13. Tabel de asociere a scorurilor ISUP biopsie-prostatectomie pentru grupul BxChip

Scor Gleason	Frecvențele concordanțelor			Proporțiile concordanțelor %			C.I. 95%	
	Maxim posibil	Așteptat	Observat	Maxim posibil	Așteptat	Observat	Lim. Inf.	Lim. Sup.
1	9	1.0	5	28.1	2.5	13.9	5.2	30.3
2	130	59.9	81	97.0	29.3	44.3	37.0	51.8
3	61	25.6	38	50.0	16.3	26.2	19.4	34.3
4	12	2.5	8	19.7	3.6	12.3	5.8	22.4

5	7	.3	4	50	1.6	23.5	8.8	50.2
Total	219	89.3	136	75.3	30.7	46.7	40.9	52.6

Intervalul de încredere (C.I. 95%) pentru proporții a fost calculate cu corecția de continuitate Wilson.

Valori coeficient Kappa

Metoda de calcul	Kappa	Eroarea standard	C.I. 95%	
			Limita inf.	Limita sup.
Neponderat	.232	.042	.150	.314
Ponderat liniar	.348	.040	.271	.426
Ponderat pătratic	.479	.078	.327	.632

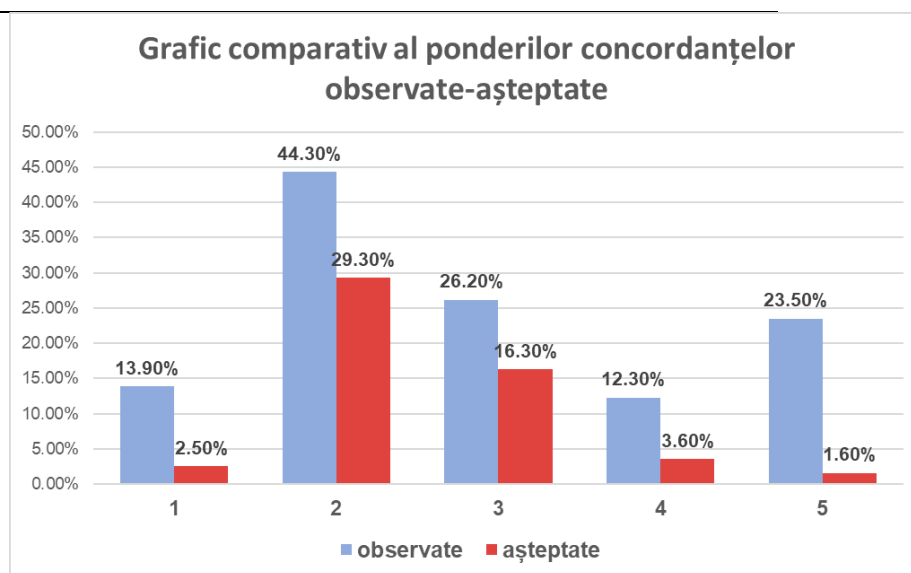


Figura 5. Grafic comparativ al ponderilor concordanțelor observate-așteptate

Tabelul 14. Tabel de asociere a scorurilor ISUP biopsie-prostatectomie pentru grupul Classic

Scor Gleason	Frecvențele concordanțelor			Proporțiile concordanțelor %			C.I. 95%	
	Maxim posibil	Frecvențe așteptat	Observat	Maxim posibil	Așteptat	Observat	Lim. Inf.	Lim. Sup.
1	3	.9	1	18.8	5.2	5.6	.3	29.4
2	15	7.7	8	57.7	22.9	24.2	11.7	42.6

3	12	3.3	2	85.7	14.5	8.3	1.5	28.5
4	3	.4	0	42.9	4.3	0	0	34.5
5	1	.1	1	20	1.7	20	1.1	70.1
Compozit	34	12.4	12	66.7	24.3	23.5	13.3	37.8

Intervalul de încredere (C.I. 95%) pentru proporții a fost calculat cu corecția de continuitate Wilson.

Deoarece ponderea concordanțelor observate (23.5%) este mai redusă decât ponderea concordanțelor obținute aleatoriu (24.3%) nu s-a putut calcula coeficientul de concordanță.

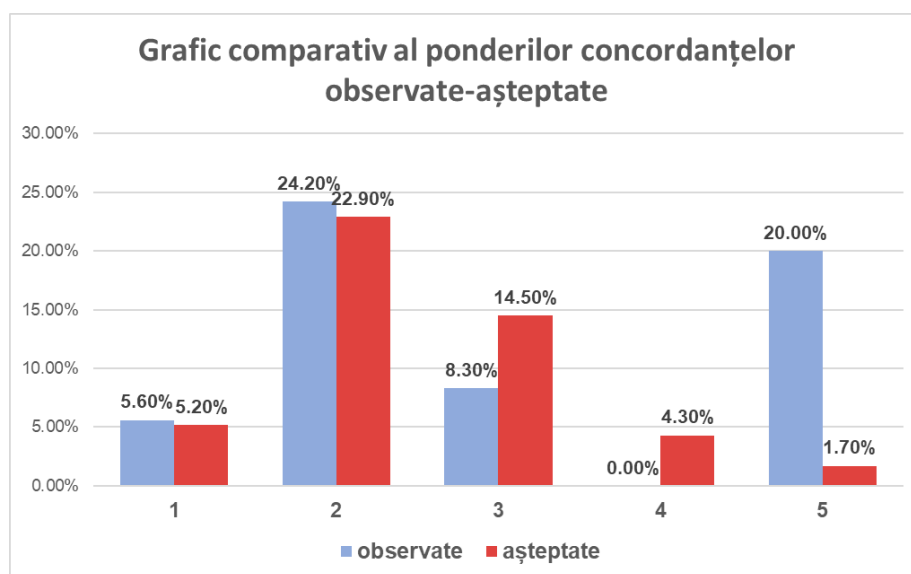


Figura 6. Grafic comparativ al ponderilor concordanțelor observate-așteptate

IV. Discutii

Atât diagnosticul cât și managementul CP, constituie o povara semnificativă asupra sistemelor de sănătate, la nivel mondial, datorită incidenței și prevalenței crescute a bolii.[156]

Strategia de supraveghere activă cât și cea de diagnostic, implică recoltarea de PBP sistematice a câte 12 fragmente fiecare, și suplimentar, regasim o prevalență crescută a biopsiilor țintite, ghidate cu ajutorul RMN multiparametric.[158]

Acuratețea stadializării Gleason și cuantificarea corectă a procentului tumoral din fiecare fragment de PBP, sunt critice în managementul pacientului și cerințe imperative în raportul PBP.[159]

Evaluarea intactă și nefragmentată a produsului bioptic, este de mare importanță, dar din păcate fragmentarea este frecvent întâlnită în procesarea standard a PBP, datorată diametrelor de <1mm a miezurilor recoltate de țesut prostatic. Acestea sunt supuse factorilor de stres fizic în momentul transferului din acul de biopsie în recipientul cu formol și în momentul transferului pentru fixarea în blocul de parafina.[160-162]

O accentuare a acestor factori, o regăsim în cazul biopsiilor cu procent tumoral mare sau grading tumoral crescut, datorită diminuării grosimii de țesut conjunctiv de suport stromal.[163]

Cât timp fragmentarea nonlineară și erorile de aliniament ale produsului rezultă la PBP sunt eliminate prin fixarea în matrice, timpul necesar pentru orientarea tisulară și cuantificarea tumorală, sunt scurtate.[164]

Fragmentarea produsului bioptic poate compromite acuratețea diagnostică, prin erori în stabilirea gradului tumoral și cuantificare incorectă de procent tumoral, lucru care poate duce la tratarea incorectă a pacienților prin încadrare eronată în grupe de risc.[165]

Studiul prezentat la Conferința Anuală a Asociației Americane de Urologie (AUA) în anul 2016 de K.J. Wojno și colaboratorii, pe un număr de 267 biopsii, o suprafață de țesut de examinat pe lama, în medie de 5,5 mm² și o lungime a fragmentelor în medie de 14.1mm, în cazul fragmentelor la care s-a folosit matricea, în creștere de la 4,8 mm² și respectiv 10,7mm lungime în cazul fragmentelor recoltate și prelucrate fără matrice; acestea rezultând în creșterea ratei de detecție neoplazică de la 49.5% la 58,8% în cazul fragmentelor la care s-a folosit matricea.

Din start putem observa un progres științific remarcabil între opțiunile de tratament ale CP disponibile în momentul de față, raportat la cele din anii 2010-2011. Cercetările sunt într-o continuă dezvoltare, în încercarea de a găsi terapii noi, țintite.

Pacientul este și va rămâne principalul factor decizional, tratamentul trebuind să fie individualizat și în acest fel să răspundă așteptărilor bolnavului; tocmai din acest motiv cercetările în CP se concentrează în interpretarea și descoperirea mecanismelor implicate în carcinogeneza, fie ele moleculare sau genetice. Dezvoltarea înțelegerii noastre asupra acestor mecanisme, ce pune în evidență diferite tipuri și subtipuri moleculare ale CP, trebuie să se traducă în dezvoltarea de terapii noi, țintite, care să țină cont de extensia locoregională și caracteristicile morfofunctionale.

În cel de-al doilea studiu efectuat, putem observa că în cazul scorificării ISUP, se constată un grad de concordanță, între PBP cu matrice de suport și piesa de prostatectomie radicală, de 46,7% în creștere de la 23,5% în cazul PBP clasice.[166]

Îmbunătățirea concordanței cu peste 23% între cele două loturi de pacienți, o regăsim și datorită creșterii numărului de fragmente recoltate prin PBP, cât și îmbunătățirii curbei de învățare, atât a clinicianului cât și a anatomopatologului.[167]

Același studiu, deși pune în evidență o substadializare a scorului Gleason total în cazul biopsiilor cu suport de matrice, de 12,4% (36 de pacienți), această valoare este mult sub cea constatată în cazul PBP clasice de 35,3% (18 pacienți).[168]

Tocmai din aceste motive, consider că este necesară studierea în continuare a acestor diferențe, pentru a reuși să cuantificăm cât mai exact rolul pe care-l are matricea de suport în creșterea concordanței de diagnostic.[169-170]

V. Concluzii

Creșterea semnificativă a scorului Gleason pe specimenul de prostatectomie radicală se întâlnește mai ales la pacienții la care preoperator valoarea acestuia a fost mai mică sau egală cu 6, rezultate ce se corelează cu datele comunicate în literatura de specialitate [2]. Substadializarea Gleason pe fragmentele obținute prin puncție biopsie prostatică este importantă întrucât poate influența în mod radical decizia terapeutică, incluzând pacientul în grupa de supraveghere și în acest fel se poate depăși momentul terapeutic chirurgical optim. Suprastadializarea implică includerea pacienților în grupa celor ce vor beneficia de prostatectomia radicală, ceea ce are implicații favorabile din punct de vedere al prognosticului, dar cu riscul prezenței unor complicații perioperatorii potențial invalidante pentru pacient (incontinență urinară și/sau disfuncție erectilă).

În principiu, o mostră de țesut prostatic recoltat prin PBP nu poate fi reprezentativă pentru întreaga glandă și de aceea scorurile vor fi diferite față de cel de pe piesa de prostatectomie radicală. Bazându-ne pe studiul nostru, înainte de inițierea unui protocol de „watchful waiting” ar fi recomandată o puncție saturativă pentru acoperirea unei arii cât mai mari de țesut prostatic.

În mod evident PBP substadializează, drept urmare tumorile prostatice limitate la organ, diagnosticate prin biopsie, în cazul scorului Gleason mic (<6), au un risc crescut de a fi într-un stadiu superior pe piesa de prostatectomie radicală.

S-au comparat scorurile Gleason la biopsii, și analizele de regresie ordinală logistică au aratat o concordanță mai mare în grupul BxChip™ față de grupul cu biopsie convențională, diferența fiind semnificativ statistică în toate categoriile (Gleason, Pattern Major, Pattern Minor, ISUP), astfel putem concluziona că utilizarea în practica medicală a matricei de support BxChip™, este o reală inovație în stadializarea și apoi clasificarea corectă în grupe de risc evolutiv, a cancerului de prostată.