
TEZĂ DE DOCTORAT

Valoarea prognostică oncologică a factorilor perioperatori în prostatectomia radicală

Doctorand **Mihnea Bogdan Borz**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Ioan Coman**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Cancerul de prostată	19
1.1. Epidemiologie și factori de risc	19
1.2. Protocolul de diagnosticare	21
1.3. Stadializare clinică	24
1.4. Stadializare anatomopatologică	26
1.5. Teste de nouitate în cancerul de prostată	28
1.5.1. Teste de sânge	28
1.5.2. Teste de urină	29
1.5.3. Investigații imagistice	30
2. Tratamentul cancerului de prostată	31
2.1 Prostatectomia radicală	32
2.1.1. Limfadenectomia pelvină	32
2.1.2. Nerve sparing (cruțarea nervilor)	33
2.1.3. Anastomoza vezico-uretrală	33
3. Imunohistochimia în adenocarcinomul prostatic	34
3.1. Aspecte generale	34
3.2. Expresia LIMK1 și semnificația clinică	35
3.3. Expresia Ki67 și implicații clinice:	37
3.4. Modificări PTEN, fuziune ERG și semnificație clinică	38
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală a cercetării	44
2.1 Recoltarea și procesarea datelor	44
2.2. Analiza datelor	46
2.3. Aprobări ale comisiilor de etică	47
3. Studiu 1. Analiza detaliată a factorilor perioperatori care influențează riscul de recurență biochimică la pacienții cu prostatectomie radicală	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru	50
3.3. Material și metodă	50
3.3.1. Populația de studiu	50
3.3.2. Criterii de incluziune și excludere	50
3.3.3. Analiza statistică	50
3.3.4. Evaluări și comparații de date	51

3.4. Rezultate	51
3.5. Discuții	56
3.6. Concluzii	57
4. Studiu 2. Consecințe post-pandemice: o urmărire de doi ani a efectului COVID-19 asupra rezultatelor oncologice după prostatectomia radicală pentru cancerul de prostată	59
4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru	60
4.3. Material și metodă	60
4.3.1. Populația de studiu	60
4.3.2. Aprobarea comisiei de etică și colectarea datelor	60
4.3.3. Analiza statistică	61
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	64
4.6. Concluzii	66
5. Studiu 3. Impactul biomarkerilor imunohistochimici asupra predicției riscului de recidivă biochimică la pacienții care au suferit prostatectomie radicală	67
5.1. Introducere	67
5.2. Ipoteza de lucru	68
5.3. Material și metodă	68
5.3.1. Populația de studiu	68
5.3.2. Aprobarea comisiei de etică și colectarea datelor	68
5.3.3. Analiza statistică	68
5.3.4. Construcție de microarray de țesuturi	69
5.3.5. Prepararea blocului de parafină TMA destinat:	69
5.3.6. Obținerea miezurilor de țesut și construirea blocului TMA:	70
5.3.7. Colorații imunohistochimice	71
5.4. Rezultate	73
5.5. Discuții	77
5.6. Concluzii	79
6. Discuții generale	81
7. Concluzii generale	83
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	85
REFERINȚE	87

Cuvinte cheie: Cancer de prostată, recurență biochimică, factori perioperatori, rezultate oncologice, COVID-19, imunohistochimie, PTEN, ERG, Ki67, LIMK1, Tissue microarray

Introducere

Cancerul de prostată este una dintre cele mai răspândite și temute boli oncologice la bărbați, fiind responsabilă pentru un număr semnificativ de decese anual. Acest tip de cancer afectează în principal bărbații trecuți de vârsta de 50 de ani, iar incidența sa crește odată cu înaintarea în vârstă. Deși rata mortalității s-a diminuat considerabil în ultimele decenii datorită introducerii testelor de screening bazate pe antigenul specific prostatic (PSA), recurența biochimică rămâne o provocare clinică majoră. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), cancerul de prostată continuă să fie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la nivel global, subliniind necesitatea unor abordări terapeutice inovative și personalizate.

Prostatectomia radicală este una dintre metodele terapeutice standard utilizate în tratarea cancerului de prostată localizat, însă recurența biochimică postoperatorie poate afecta considerabil evoluția pacienților. Studiile au arătat că riscul de recurență biochimică este influențat de o serie de factori perioperatori, printre care statusul marginilor chirurgicale, limfadenectomia pelvină și complicațiile perioperatorii. În plus, în contextul pandemiei COVID-19, sistemele de sănătate din întreaga lume au fost puternic afectate, ceea ce a dus la întârzieri în diagnosticarea și tratarea pacienților oncologici, inclusiv a celor cu cancer de prostată. Aceste întârzieri au avut un impact negativ asupra rezultatelor pe termen lung, accentuând importanța unor protocoale de urgență pentru astfel de situații.

Teza de doctorat „Valoarea prognostică oncologică a factorilor perioperatori în prostatectomia radicală” explorează trei direcții principale de cercetare care abordează aceste provocări. Primul studiu analizează factorii perioperatori care influențează recurența biochimică la pacienții tratați prin prostatectomie radicală. Al doilea studiu se concentrează pe consecințele pandemiei COVID-19 asupra rezultatelor oncologice și a tratamentului cancerului de prostate. Un studiu intermediar de analiză a datelor publicate în literatura de specialitate a fost efectuat, evaluând cei mai relevanți marker imunohistochimici utilizați în cancerul de prostate, culminând cu cel de-al treilea studiu original care investighează rolul biomarkerilor imunohistochimici PTEN și ERG în predicția riscului de recidivă biochimică, în cohorta inclusă în studii.

Prin aceste cercetări, autorul propune o abordare integrată a managementului cancerului de prostată, care ia în considerare atât factorii perioperatori, cât și impactul factorilor externi, cum ar fi pandemia, și markerii biologici ce pot ghida tratamentele adjuvante. Teza aduce o contribuție semnificativă la optimizarea strategiilor terapeutice, subliniind importanța personalizării tratamentului pentru pacienții cu cancer de prostată, în funcție de riscul individual de recurență biochimică.

Analiza detaliată a factorilor perioperatori în prostatectomia radicală

Primul studiu prezentat în teza de doctorat se axează pe identificarea și evaluarea detaliată a factorilor perioperatori care influențează riscul de recurență biochimică la pacienții cu cancer de prostată tratați prin prostatectomie radicală. Recurența biochimică este definită ca o creștere a nivelurilor de PSA în sânge după prostatectomia radicală, fiind un indicator critic al progresiei bolii. Studiile anterioare au arătat că recurența biochimică (BCR) este frecvent asociată cu un prognostic nefavorabil, fiind un predictor important al recurenței clinice și al mortalității specifice prin cancer de prostată.

Unul dintre factorii principali identificați în acest studiu este statusul marginilor chirurgicale, care se referă la prezența sau absența celulelor canceroase la marginile țesutului rezecat. Marginile chirurgicale pozitive indică faptul că celulele canceroase au fost lăsate în urmă în timpul intervenției, crescând riscul de recurență. Studiul a relevat că pacienții cu margini chirurgicale pozitive au un risc semnificativ mai mare de recurență biochimică în comparație cu cei care au avut marginile negative. Aceste constatări sugerează că este esențială o tehnică chirurgicală atentă și precisă pentru a minimiza riscul de recidivă postoperatorie.

Un alt factor important analizat este limfadenectomia pelvină, o procedură care implică îndepărtarea ganglionilor limfatici din pelvis pentru a evalua răspândirea cancerului. Limfadenectomia poate oferi informații importante despre stadializarea bolii și poate ghida deciziile terapeutice ulterioare. Deși studiile au arătat că limfadenectomia extinsă nu îmbunătățește direct supraviețuirea, aceasta este considerată o procedură de stadializare esențială. În cazul pacienților cu risc ridicat de recidivă biochimică, limfadenectomia extinsă poate oferi un avantaj prognostic, facilitând aplicarea unor terapii adjuvante mai bine direcționate.

În plus, studiul explorează rolul complicațiilor perioperatorii în evoluția postoperatorie a pacienților. Complicațiile precum sângerările masive, infecțiile sau leziunile organelor pelvine pot afecta negativ recuperarea și pot influența riscul de recurență biochimică. De exemplu, pacienții care dezvoltă complicații severe după prostatectomia radicală au un risc mai mare de a prezenta recurență biochimică comparativ cu cei care au o recuperare fără complicații. Aceasta subliniază importanța gestionării atente a riscurilor perioperatorii și a optimizării tehnicilor chirurgicale pentru a minimiza complicațiile și a îmbunătăți prognosticul pacienților.

Rezultatele acestui studiu au implicații clinice importante, deoarece permit medicilor să identifice pacienții cu risc crescut de recurență și să dezvolte programe de supraveghere personalizate. Pacienții cu factori de risc pentru recurență biochimică, cum ar fi marginile chirurgicale pozitive sau complicațiile perioperatorii, pot beneficia de radioterapie adjuvantă sau alte forme de tratament adjuvant pentru a reduce riscul de progresie a bolii. În concluzie, studiul subliniază importanța evaluării detaliate a factorilor perioperatorii în ghidarea deciziilor terapeutice și în optimizarea managementului cancerului de prostată post-prostatectomie radicală.

Impactul pandemiei COVID-19 asupra tratamentului pacienților cu cancer de prostată

Al doilea studiu din cadrul tezei se concentrează pe impactul pandemiei COVID-19 asupra tratamentului și rezultatelor oncologice la pacienții cu cancer de prostată. Pandemia a generat perturbări majore în sistemele de sănătate din întreaga lume, afectând atât diagnosticarea, cât și tratarea pacienților cu diverse forme de cancer. În multe cazuri, spitalele și clinicile au fost nevoite să amâne intervențiile chirurgicale și să limiteze accesul pacienților la servicii medicale din cauza suprasolicității sistemelor de sănătate. Aceste întârzieri au avut un impact semnificativ asupra pacienților oncologici, inclusiv asupra celor cu cancer de prostată.

Studiul urmărește o perioadă de doi ani și analizează efectele întârzierilor în tratament asupra pacienților cu cancer de prostată care au fost supuși prostatectomiei radicale. Una dintre cele mai importante constatări ale studiului este că întârzierile în diagnosticarea și tratarea cancerului de prostată au crescut riscul de progresie a bolii. Pacienții care au fost diagnosticați mai târziu din cauza întârzierilor provocate de pandemie au avut un risc crescut de a dezvolta forme mai avansate ale bolii, ceea ce a afectat negativ prognosticul acestora.

De asemenea, studiul a arătat că întârzierile în tratament au dus la o creștere semnificativă a incidenței recurenței biochimice. Pacienții care au fost nevoiți să aștepte mai mult timp pentru a fi operați au prezentat un risc mai mare de recurență biochimică în comparație cu cei care au fost tratați fără întârzieri. Aceasta sugerează că timpul dintre diagnostic și tratament joacă un rol crucial în evoluția pacienților cu cancer de prostată și că întârzierile pot avea consecințe pe termen lung asupra rezultatelor oncologice.

Pandemia COVID-19 a generat, de asemenea, un stres considerabil asupra pacienților oncologici, ceea ce a afectat atât starea lor fizică, cât și cea psihologică. Studiul relevă că mulți pacienți au experimentat anxietate și depresie din cauza incertitudinii legate de accesul la tratament și de evoluția bolii lor. Aceste factori psiho-sociali au avut un impact negativ asupra recuperării postoperatorii și asupra calității vieții pacienților.

Pentru a face față acestor provocări, autorul sugerează necesitatea elaborării unor protocoale de urgență care să permită continuarea tratamentului pacienților oncologici chiar și în perioade de criză

sanitară. Este esențial ca pacienții cu cancer de prostată să fie considerați o prioritate în astfel de situații, pentru a preveni întârzierile în diagnosticare și tratament. În concluzie, studiul subliniază impactul semnificativ al pandemiei COVID-19 asupra tratamentului pacienților oncologici și necesitatea unor măsuri proactive pentru a asigura continuitatea îngrijirii medicale în perioade de criză.

Review de literatură a celor mai relevanți markeri imunohistochimici în cancerul de prostată

Acest articol explorează impactul biomarkerilor imunohistochimici asupra riscului de BCR la pacienții care au suferit prostatectomie radicală, o procedură frecvent utilizată în tratamentul cancerului de prostată. În pofida progreselor în diagnostic și tratament, cancerul de prostată prezintă o gamă largă de comportamente clinice, de la tumori indolente la forme agresive și metastatice. Articolul subliniază necesitatea identificării unor biomarkeri care să ajute la evaluarea precisă a riscului de recidivă și să ghideze tratamentele personalizate.

În cadrul acestei revizuirii, sunt analizați biomarkeri precum LIMK1, Ki67, PTEN și ERG, care au demonstrat o valoare prognostică semnificativă în predicția riscului de BCR la pacienții tratați prin prostatectomie radicală. LIMK1, o kinază serină/treonină, este asociată cu comportamentul agresiv al tumorilor și cu o evoluție clinică nefavorabilă. Expresia crescută a LIMK1 în cancerul de prostată corelează cu parametri clinici nefavorabili, precum metastazele ganglionare și stadiul avansat al tumorii. De asemenea, acest biomarker a fost asociat cu un risc mai mare de recurență biochimică după intervenția chirurgicală.

Ki67, un marker al proliferării celulare, este un alt biomarker investigat în articol. Nivelurile ridicate de expresie a Ki67 indică o proliferare activă a celulelor tumorale și sunt corelate cu forme mai agresive de cancer. Studiile au arătat că un procentaj mai mare de celule pozitive pentru Ki67 este asociat cu un risc mai mare de BCR și o evoluție clinică mai rapidă, în special în cazurile de cancer rezistent la castrare.

Pe lângă acești biomarkeri, articolul explorează rolul alterărilor genetice în genele PTEN și ERG. Pierderea PTEN este frecvent asociată cu un prognostic nefavorabil și cu un risc crescut de progresie a bolii. Fuziunea genei ERG, prezentă în multe cazuri de cancer de prostată, este corelată cu recurența biochimică și cu o evoluție clinică nefavorabilă. În timp ce PTEN și ERG sunt printre cele mai frecvent studiate gene în cancerul de prostată, studiile au produs rezultate heterogene în ceea ce privește asocierea lor cu recurența biochimică.

Articolul concluzionează că acești biomarkeri pot îmbunătăți stratificarea riscului pentru pacienții cu cancer de prostată, permițând o personalizare mai precisă a tratamentului și o monitorizare mai atentă a pacienților cu risc crescut de recidivă. Totuși, autorii subliniază că este necesară o validare suplimentară a acestor biomarkeri și standardizarea metodelor de detecție pentru a asigura utilitatea lor clinică. Pe lângă cercetarea continuă, includerea biomarkerilor în practica clinică poate contribui la o gestionare mai eficientă a cancerului de prostată, îmbunătățind astfel prognosticul și calitatea vieții pacienților.

Impactul biomarkerilor imunohistochimici asupra predicției riscului de recidivă biochimică

Al patrulea studiu din cadrul tezei de doctorat investighează rolul biomarkerilor imunohistochimici în predicția riscului de recidivă biochimică la pacienții care au suferit prostatectomie radicală. Biomarkerii imunohistochimici sunt molecule care pot fi detectate în țesuturi și care oferă informații valoroase despre caracteristicile tumorii, inclusiv agresivitatea și riscul de recidivă. Studiul se concentrează pe doi biomarkeri principali: PTEN și ERG, care au demonstrat un potențial important în evaluarea prognosticului pacienților cu cancer de prostată.

PTEN este un supresor tumoral care joacă un rol esențial în reglarea creșterii celulare și prevenirea formării tumorilor. Mutațiile sau pierderea expresiei PTEN au fost asociate cu forme mai agresive de cancer, inclusiv cancer de prostată. Studiul relevă că pacienții care prezintă o pierdere a expresiei PTEN au un risc

semnificativ mai mare de recidivă biochimică după prostatectomia radicală. Aceste constatări sugerează că evaluarea expresiei PTEN poate fi utilizată pentru a stratifica riscul pacienților și pentru a ghida deciziile terapeutice, inclusiv aplicarea unor tratamente adjuvante pentru pacienții cu risc crescut de recidivă.

ERG este un alt biomarker important studiat în cadrul tezei. ERG este o genă care codifică o proteină implicată în reglarea transcripției genelor și în dezvoltarea cancerului. Expresia anormală a ERG a fost asociată cu cancerul de prostată agresiv și cu un risc crescut de recurență biochimică. Studiul demonstrează că pacienții cu expresie crescută a ERG au un prognostic mai slab și un timp mai scurt până la recurența biochimică comparativ cu cei care nu prezintă această expresie.

De asemenea, studiul explorează rolul altor biomarkeri imunohistochimici, cum ar fi LIMK1 și Ki67, în evaluarea riscului de recidivă biochimică. LIMK1 este o proteină implicată în reorganizarea citoscheletului și în migrarea celulară, fiind asociată cu invazivitatea și metastazele tumorale. Ki67 este un marker al proliferării celulare, care indică rata de diviziune a celulelor tumorale. Expresia crescută a acestor markeri a fost corelată cu un risc mai mare de recidivă biochimică și cu o evoluție mai agresivă a bolii.

În concluzie, studiul subliniază importanța utilizării biomarkerilor imunohistochimici în predicția recidivei biochimice și în ghidarea tratamentelor personalizate pentru pacienții cu cancer de prostată. Evaluarea expresiei acestor biomarkeri poate ajuta medicii să identifice pacienții cu risc crescut de recidivă și să dezvolte strategii terapeutice mai eficiente, care să reducă riscul de progresie a bolii și să îmbunătățească supraviețuirea pacienților.

Concluzie

Teza de doctorat „Valoarea prognostică oncologică a factorilor perioperatori în prostatectomia radicală” aduce o contribuție semnificativă în domeniul oncologiei prostatei, oferind o analiză detaliată a factorilor perioperatori și a biomarkerilor care influențează recurența biochimică și evoluția postoperatorie a pacienților cu cancer de prostată. Studiile prezentate demonstrează importanța unei abordări personalizate în managementul cancerului de prostată, care să țină cont de riscul individual de recidivă și de factorii externi, cum ar fi pandemia COVID-19.

Rezultatele sugerează că pacienții cu risc crescut de recidivă biochimică pot beneficia de tratamente adjuvante și de o supraveghere mai atentă, ceea ce poate îmbunătăți semnificativ prognosticul pe termen lung. În contextul pandemiei, este esențială dezvoltarea unor protocoale de urgență care să asigure continuitatea îngrijirii pacienților oncologici și să minimizeze impactul negativ al întârzierilor în diagnosticare și tratament. În plus, utilizarea biomarkerilor imunohistochimici în practica clinică poate facilita identificarea pacienților cu risc crescut și poate ghida deciziile terapeutice, reducând astfel riscul de recidivă și optimizând tratamentul pentru pacienții cu cancer de prostată.

Această cercetare aduce noi perspective în optimizarea tratamentului și supravegherii postoperatorii a pacienților cu cancer de prostată și subliniază importanța personalizării managementului oncologic pentru a obține rezultate optime.

PHD THESIS

The oncological prognostic value of
perioperative factors in radical
prostatectomy

PhD Student **Mihnea Bogdan Borz**

Ph.D supervisor Prof.dr. **Ioan Coman**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of contents

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Prostate cancer	19
1.1. Epidemiology and risk factors	19
1.2. Diagnostic protocols	21
1.3. Clinical staging	24
1.4. Anatomopathological staging	26
1.5. Novelty tests in prostate cancer	28
1.5.1. Blood tests	28
1.5.2. Urine tests	29
1.5.3. Imaging investigations	30
2. Prostate cancer treatment	31
2.1 Radical prostatectomy	32
2.1.1. Pelvic lymphadenectomy	32
2.1.2. Nerve sparing	33
2.1.3. Vesico-urethral anastomosis	33
3. Immunohistochemistry in prostatic adenocarcinoma	34
3.1. General aspects	34
3.2. LIMK1 expression and clinical significance	35
3.3. Ki67 expression and clinical significance	37
3.4. PTEN alterations, ERG fusion and clinical significance	38
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	43
2. General research methodology	44
2.1 Data collection and processing	44
2.2. Data analysis	46
2.3. Ethics committee approvals	47
3. Study 1. Detailed analysis of perioperative factors influencing the risk of biochemical recurrence in radical prostatectomy patients	49
3.1. Introduction	49
3.2. Working hypothesis	50
3.3. Material and methods	50
3.3.1. Study population	50
3.3.2. Inclusion and exclusion criteria	50
3.3.3. Statistical analysis	50
3.3.4. Data evaluations and comparisons	51

3.4. Results	51
3.5. Discussions	56
3.6. Conclusions	57
4. Study 2. Post-pandemic consequences: a two-year follow-up of the effect of COVID-19 on oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer	59
4.1. Introduction	59
4.2. Working hypothesis	60
4.3. Material and methods	60
4.3.1. Study population	60
4.3.2. Ethics committee approvals and data collection	60
4.3.3. Statistical analysis	61
4.4. Results	61
4.5. Discussions	64
4.6. Conclusions	66
5. Study 3. Impact of immunohistochemical biomarkers on the prediction of the risk of biochemical recurrence in patients who have undergone radical prostatectomy	67
5.1. Introduction	67
5.2. Working hypothesis	68
5.3. Material and methods	68
5.3.1. Study population	68
5.3.2. Ethics committee approvals and data collection	68
5.3.3. Statistical analysis	68
5.3.4. Tissue microarray construction	69
5.3.5. Preparation of recipient TMA paraffin block	69
5.3.6. Obtaining tissue cores and constructing the TMA block	70
5.3.7. Immunohistochemical stainings	71
5.4. Results	73
5.5. Discussions	77
5.6. Conclusions	79
6. General discussions	81
7. General conclusions	83
8. The originality and innovative contributions of the thesis	85
REFERENCES	87

Keywords: Prostate cancer, biochemical recurrence, perioperative factors, oncological outcomes, COVID-19, immunohistochemistry, PTEN, ERG, Ki67, LIMK1, Tissue microarray

Introduction

Prostate cancer is one of the most widespread and feared oncological diseases in men, being responsible for a significant number of deaths annually. This type of cancer mainly affects men over the age of 50, and its incidence increases with age. Although the mortality rate has decreased considerably in recent decades due to the introduction of prostate-specific antigen (PSA)-based screening tests, biochemical recurrence remains a major clinical challenge. According to data from the World Health Organization (WHO), prostate cancer continues to be an important cause of morbidity and mortality globally, underlining the need for innovative and personalized therapeutic approaches.

Radical prostatectomy is one of the standard therapeutic methods used in the treatment of localized prostate cancer, but postoperative biochemical recurrence can considerably affect the evolution of patients. Studies have shown that the risk of biochemical recurrence is influenced by a number of perioperative factors, including the status of surgical margins, pelvic lymphadenectomy, and perioperative complications. In addition, in the context of the COVID-19 pandemic, healthcare systems around the world have been severely affected, leading to delays in the diagnosis and treatment of cancer patients, including those with prostate cancer. These delays had a negative impact on long-term outcomes, emphasizing the importance of emergency protocols for such situations.

The PhD thesis "The oncological prognostic value of perioperative factors in radical prostatectomy" explores three main lines of research that address these challenges. The first study analyzes perioperative factors influencing biochemical recurrence in patients treated by radical prostatectomy. The second study focuses on the consequences of the COVID-19 pandemic on oncological outcomes and prostate cancer treatment. An interim study analyzing data published in the specialized literature was performed, evaluating the most relevant immunohistochemical markers used in prostate cancer, culminating in the third original study investigating the role of the immunohistochemical biomarkers PTEN and ERG in predicting the risk of recurrence biochemical, in the cohort included in the studies.

Through this research, the author proposes an integrated approach to the management of prostate cancer, which takes into account both perioperative factors and the impact of external factors, such as the pandemic, and biological markers that can guide adjuvant treatments. The thesis makes a significant contribution to the optimization of therapeutic strategies, emphasizing the importance of personalizing the treatment for prostate cancer patients, depending on the individual risk of biochemical recurrence.

Detailed analysis of perioperative factors in radical prostatectomy

The first study presented in the PhD thesis focuses on the identification and detailed evaluation of perioperative factors that influence the risk of biochemical recurrence in prostate cancer patients treated by radical prostatectomy. Biochemical recurrence is defined as an increase in blood PSA levels after radical prostatectomy, being a critical indicator of disease progression. Previous studies have shown that biochemical recurrence (BCR) is frequently associated with a poor prognosis, being an important predictor of clinical recurrence and prostate cancer-specific mortality.

One of the main factors identified in this study is the status of the surgical margins, which refers to the presence or absence of cancer cells at the edges of the resected tissue. Positive surgical margins indicate that cancer cells were left behind during surgery, increasing the risk of recurrence. The study found that patients with positive surgical margins had a significantly higher risk of biochemical recurrence compared with those who had negative margins. These findings suggest that careful and precise surgical technique is essential to minimize the risk of postoperative recurrence.

Another important factor looked at is pelvic lymphadenectomy, a procedure that involves removing lymph nodes from the pelvis to assess the spread of cancer. Lymphadenectomy can provide important information about disease staging and guide subsequent therapeutic decisions. Although studies have shown that extended lymphadenectomy does not directly improve survival, it is considered an essential

staging procedure. In the case of patients at high risk of biochemical recurrence, extended lymphadenectomy may offer a prognostic advantage, facilitating the application of better targeted adjuvant therapies.

In addition, the study explores the role of perioperative complications in the postoperative course of patients. Complications such as massive bleeding, infection, or pelvic organ damage can negatively affect recovery and influence the risk of biochemical recurrence. For example, patients who develop severe complications after radical prostatectomy have a higher risk of biochemical recurrence compared with those who have an uncomplicated recovery. This emphasizes the importance of careful perioperative risk management and optimization of surgical techniques to minimize complications and improve patient prognosis.

The results of this study have important clinical implications, as they allow physicians to identify patients at high risk of recurrence and develop personalized surveillance programs. Patients with risk factors for biochemical recurrence, such as positive surgical margins or perioperative complications, may benefit from adjuvant radiotherapy or other forms of adjuvant treatment to reduce the risk of disease progression. In conclusion, the study emphasizes the importance of detailed evaluation of perioperative factors in guiding therapeutic decisions and optimizing the management of post-radical prostatectomy prostate cancer.

The impact of the COVID-19 pandemic on the treatment of prostate cancer patients

The second thesis study focuses on the impact of the COVID-19 pandemic on treatment and oncological outcomes in prostate cancer patients. The pandemic has caused major disruptions in healthcare systems around the world, affecting both the diagnosis and treatment of patients with various forms of cancer. In many cases, hospitals and clinics have had to postpone surgeries and limit patients' access to medical services due to overburdened health systems. These delays have had a significant impact on cancer patients, including those with prostate cancer.

The study follows a two-year period and looks at the effects of treatment delays on prostate cancer patients who have undergone radical prostatectomy. One of the most important findings of the study is that delays in diagnosing and treating prostate cancer increased the risk of disease progression. Patients who were diagnosed later due to delays caused by the pandemic had an increased risk of developing more advanced forms of the disease, which negatively affected their prognosis.

The study also showed that delays in treatment resulted in a significant increase in the incidence of biochemical recurrence. Patients who had to wait longer for surgery had a higher risk of biochemical recurrence compared with those who were treated without delay. This suggests that the time between diagnosis and treatment plays a crucial role in the evolution of prostate cancer patients and that delays can have long-term consequences for oncological outcomes.

The COVID-19 pandemic has also placed considerable stress on cancer patients, affecting both their physical and psychological well-being. The study found that many patients experienced anxiety and depression due to uncertainty about access to treatment and the progress of their disease. These psychosocial factors had a negative impact on the postoperative recovery and quality of life of the patients.

To face these challenges, the author suggests the need to develop emergency protocols that allow the continuation of the treatment of oncological patients even in periods of health crisis. It is essential that prostate cancer patients are considered a priority in such situations to prevent delays in diagnosis and treatment. In conclusion, the study highlights the significant impact of the COVID-19 pandemic on the treatment of cancer patients and the need for proactive measures to ensure the continuity of medical care in times of crisis.

Literature review of the most relevant immunohistochemical markers in prostate cancer

This article explores the impact of immunohistochemical biomarkers on BCR risk in patients who have undergone radical prostatectomy, a procedure commonly used in the treatment of prostate cancer. Despite advances in diagnosis and treatment, prostate cancer presents a wide range of clinical behaviors, from indolent tumors to aggressive and metastatic forms. The article highlights the need to identify biomarkers to help accurately assess relapse risk and guide personalized treatments.

In this review, biomarkers such as LIMK1, Ki67, PTEN and ERG, which have demonstrated significant prognostic value in predicting the risk of BCR in patients treated by radical prostatectomy, are analyzed. LIMK1, a serine/threonine kinase, is associated with aggressive tumor behavior and unfavorable clinical outcome. Increased expression of LIMK1 in prostate cancer correlates with unfavorable clinical parameters such as lymph node metastasis and advanced tumor stage. This biomarker was also associated with a higher risk of biochemical recurrence after surgery.

Ki67, a marker of cell proliferation, is another biomarker investigated in the article. High levels of Ki67 expression indicate active proliferation of tumor cells and are correlated with more aggressive forms of cancer. Studies have shown that a higher percentage of Ki67-positive cells is associated with a higher risk of BCR and a faster clinical course, especially in cases of castration-resistant cancer.

In addition to these biomarkers, the article explores the role of genetic alterations in the PTEN and ERG genes. Loss of PTEN is frequently associated with a poor prognosis and an increased risk of disease progression. ERG gene fusion, present in many cases of prostate cancer, is correlated with biochemical recurrence and an unfavorable clinical course. While PTEN and ERG are among the most frequently studied genes in prostate cancer, studies have produced heterogeneous results regarding their association with biochemical recurrence.

The article concludes that these biomarkers may improve risk stratification for prostate cancer patients, allowing for more precise personalization of treatment and closer monitoring of patients at high risk of recurrence. However, the authors emphasize that further validation of these biomarkers and standardization of detection methods are needed to ensure their clinical utility. In addition to ongoing research, the inclusion of biomarkers in clinical practice may contribute to a more effective management of prostate cancer, thus improving the prognosis and quality of life of patients.

Impact of immunohistochemical biomarkers on biochemical recurrence risk prediction

The fourth study in the PhD thesis investigates the role of immunohistochemical biomarkers in predicting the risk of biochemical recurrence in patients who have undergone radical prostatectomy. Immunohistochemical biomarkers are molecules that can be detected in tissues and provide valuable information about tumor characteristics, including aggressiveness and risk of recurrence. The study focuses on two main biomarkers: PTEN and ERG, which have shown great potential in assessing the prognosis of prostate cancer patients.

PTEN is a tumor suppressor that plays an essential role in regulating cell growth and preventing tumor formation. Mutations or loss of PTEN expression have been associated with more aggressive forms of cancer, including prostate cancer. The study reveals that patients with a loss of PTEN expression have a significantly higher risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. These findings suggest that assessment of PTEN expression can be used to risk stratify patients and guide therapeutic decisions, including the application of adjuvant treatments for patients at high risk of relapse.

ERG is another important biomarker studied in the thesis. ERG is a gene that encodes a protein involved in the regulation of gene transcription and the development of cancer. Abnormal ERG expression has been associated with aggressive prostate cancer and an increased risk of biochemical recurrence. The

study demonstrates that patients with increased ERG expression have a poorer prognosis and a shorter time to biochemical recurrence compared to those without this expression.

The study also explores the role of other immunohistochemical biomarkers, such as LIMK1 and Ki67, in assessing the risk of biochemical recurrence. LIMK1 is a protein involved in cytoskeleton reorganization and cell migration, being associated with tumor invasiveness and metastasis. Ki67 is a marker of cell proliferation, which indicates the rate of division of tumor cells. Increased expression of these markers was correlated with a higher risk of biochemical recurrence and a more aggressive course of the disease.

In conclusion, the study highlights the importance of using immunohistochemical biomarkers in predicting biochemical recurrence and guiding personalized treatments for prostate cancer patients. Evaluating the expression of these biomarkers can help physicians identify patients at high risk of relapse and develop more effective therapeutic strategies that reduce the risk of disease progression and improve patient survival.

Conclusions

The doctoral thesis "Oncological prognostic value of perioperative factors in radical prostatectomy" makes a significant contribution to the field of prostate oncology, providing a detailed analysis of perioperative factors and biomarkers that influence biochemical recurrence and postoperative evolution of prostate cancer patients. The studies presented demonstrate the importance of a personalized approach in the management of prostate cancer, which takes into account the individual risk of recurrence and external factors, such as the COVID-19 pandemic.

The results suggest that patients at high risk of biochemical recurrence may benefit from adjuvant treatments and closer surveillance, which may significantly improve long-term prognosis. In the context of the pandemic, it is essential to develop emergency protocols that ensure continuity of care for oncological patients and minimize the negative impact of delays in diagnosis and treatment. In addition, the use of immunohistochemical biomarkers in clinical practice may facilitate the identification of high-risk patients and guide therapeutic decisions, thus reducing the risk of recurrence and optimizing treatment for prostate cancer patients.

This research brings new insights into optimizing the treatment and postoperative surveillance of patients with prostate cancer and emphasizes the importance of personalizing oncological management to achieve optimal outcomes.