



**Медицински университет  
„Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна**

---

Медицински факултет  
Катедра по хирургически болести  
УС по урология

**Д-р Боян Иванов Лазаров**

**Сравняване на Gleason score от биопсия на простата  
и от радикална простатектомия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор“

Специалност „Урология“

Научен ръководител:

Доц. д-р Тошо Ганев, д.м.

гр. Варна, 2022 г.

Дисертационният труд съдържа 147 страници, включващи 40 таблици и 52 фигури. Цитирани са 155 литературни източници.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по хирургически болести на МУ-Варна „Проф. д-р Параскев Стоянов“ на 17 ноември 2022 г. с протокол No 117/2022 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17 февруари 2023 г. в електронната платформа Webex пред научно жури в състав:

**Председател:**

проф. д-р Деян Анакиевски, дм – МУ - Варна

**Членове:**

*Външни членове:*

проф. д-р Николай Христов Колев, дм – МУ - Плевен

доц. д-р Боян Атанасов Стойков, дм – МУ - Плевен

доц. д-р Пламен Димитров Димитров, дм – МУ - София

*Резервен външен член:* доц. д-р Васил Дианов Василев, дм – МУ - София

*Вътрешни членове:* доц. д-р Николай Тодоров Евтимов, дмн – МУ - Варна

*Резервен вътрешен член:* доц. д-р Васил Марков Божков, дм – МУ - Варна

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел и са публикувани в интернет страницата на МУ-Варна.

## Съдържание

1. Въведение .....	4
2. Литературен обзор с критичен анализ на литературните данни .....	7
3. Цел и задачи на изследването .....	10
4. Материал и методи на изследването .....	12
4.1. Материал на изследването .....	12
4.2. Методика на изследването .....	12
4.2.1. Клинични методи .....	12
4.2.2. Организация на данните и статистически методи .....	12
5. Резултати .....	14
5.1. Обща характеристика на извадката на проучването .....	14
5.2. Пациенти с високодиференциран карцином на простатата от биопсията .....	18
5.3. Предоперативни характеристики на пациентите и тяхната връзка с .....	22
5.4. Начален опит с класификацията на ISUP (модифицирана система на Глийсън) .....	32
5.5. Промени в ГС и тяхното отношение към патологичните .....	35
5.6. Промени в Глийсън скората и тяхното значение за преживяемостта без ....	36
5.7. Промени в ГС и тяхната връзка с общата преживяемост след РП .....	44
5.8. Поява на метастази след РП .....	46
5.9. Пациенти с извършена фюжън биопсия на простатата .....	46
6. Обсъждане на резултатите .....	47
7. Изводи .....	57
8. Заключение .....	59
9. Приноси .....	61

## **Използвани съкращения**

КП – карцином на простатата

ГС – Глийсън скор

ТУРП – трансуретрална резекция на простатата

ДПХ – доброкачествена простатна хиперплазия

ПСА – простатно-специфичен антиген

РП – радикална простатектомия

мпЯМР – мултипараметричен ядрено-магнитен резонанс

БП – биопсия на простата

ЕПР – екстрапростатно разрастване

ОСМ – обхващане на семенните мехурчета

ПЕТ-КТ – позитрон-емисионна томография с компютърна томография

PSAD – PSA density, плътност на ПСА

ISUP – International Society of Urological Pathology, класификация на карцинома на простатата по системата на Международната организация по урологична патология

EAU – European Association of Urology, Европейска урологична асоциация

BPFS – biochemical progression-free survival – преживяемост без биохимична прогресия

## 1. Въведение

След 1984 г. в САЩ карциномът на простатата (КП) е най-честото некожно злокачествено заболяване при мъжете. Подобна е ситуацията и в Европа. КП не дава типични оплаквания, които да ни насочат към неговата диагноза – затова обикновено КП се подозира след ректално туше и/или завишен ПСА. Окончателната диагноза се поставя след хистологично изследване на материал, взет след биопсия на простата – по-рядко след изследване на материал, получен при трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) или аденомектомия за ДПХ. Съществуват множество терапевтични възможности, вариращи от самостоятелно приложение на активно проследяване, радикална простатектомия (РП), лъчетерапия, хормонотерапия, химиотерапия – до комбинация от горните методи.

Основна задача на уролога е категоризирането на тумора на високо-, умерено- или нискорисков с цел максимално ефективно лечение при минимум странични явления от страна на лечението. Целта на всяка система за класификация (в това число TNM, Глийсън скор) е да се направи опит да се прогнозира бъдещото поведение на тумора и на базата на това да се избере най-подходящият лечебен метод. Лечебният метод трябва да е достатъчно агресивен, за да се елиминира туморът, но не и прекалено агресивен – за да се сведат до минимум страничните ефекти от лечението върху пациента.

В класификацията на КП (както и на всеки друг тумор, разбира се) централно място заема хистологичното изследване. За разлика от много други тумори обаче при КП хистологично изследване доста често се прави два пъти – при биопсията на простатата и след РП. Това правило важи, естествено, само за пациентите, подлежащи на радикална простатектомия. То не се отнася за тези, лекувани по други методики.

Обикновено се приема, че хистологичният резултат от биопсията на простатата е донякъде ориентировъчен и не толкова точен, колкото хистологичния резултат от трайния препарат след радикална простатектомия. Това е така, защото КП нерядко има мозаечно разпространение в простатата и при биопсията невинаги може да се уцелят всички зони с карцином. След РП патологът разполага с цялата простата и може да я изследва пространно, откривайки и най-малките локуси с туморни клетки. Въпреки малкия си размер те биха могли да съдържат много нискодиференцирани клетки, поради което в последната редакция на ГС в него се включва и най-нискодиференцираният модел жлези – независимо от техния обем. На практика обаче патологът, изследвайки жлезата след простатектомия, може да се „изгуби“ в големия обем

на материала и невинаги да отрази точно всички степени по Глийсън, които са налице. Самата биопсия на простатата също претърпя през последните години сериозно развитие, което значително повиши нейната точност. Това дава основание на някои изследователи да приемат ГС от биопсията на простатата като самостоятелен прогностичен белег, който може да ни ориентира за очакваната преживяемост на пациента.

Разминаването между ГС от биопсията на простатата и от РП е нередко срещано явление. То има значение за терапията на пациента в два аспекта. Първо, известна част от пациентите в наши дни предпочитат активно наблюдение, а не активно лечение на КП – поне в началните етапи. Ако ГС от биопсията даде нереално ниска стойност (високодиференциран тумор), това ще доведе до недооценяване на малигнения потенциал на КП с евентуално забавяне на по-агресивното лечение, необходимо за такъв тип карцином. Затова е необходимо да се знаят факторите, които предполагат подобно нереално занижаване на ГС.

Второ, има случаи в които ГС от простатектомията е по-нисък от този след биопсията на простатата. Ще проследим преживяемостта на пациентите, за да видим дали този по-нисък ГС действително означава по-доброкачествен карцином или е неточен резултат, прикрил нискодиференциран тумор.

Настоящото изследване е направено на базата на пациентите, оперирани в МБАЛ „Света Анна“ – Варна, и отразява нашия опит в диагностиката и лечението на КП.

## 2. Литературен обзор с критичен анализ на литературните данни

При издирване на публикации по темата се използва базата данни MEDLINE (през PubMed), като при търсенето се посочиха ключовите думи discrepancy, Gleason score, biopsy, prostatectomy.

Открити бяха 29 статии, отговарящи на търсените критерии на английски език.

На български език беше намерена една монография, посветена на КП, в която проблемът е частично засегнат, 3 статии в „Уронет“ и 1 статия в „Ендоурология и миниинвазивна хирургия“, коментираща хистологичната находка след биопсия на простатата и РП.

В горепосочените статии се отчита наличието понякога на несъответствие между ГС от биопсия на простатата и след простатектомия. В 18 статии (от тях две на български език) е направен опит да се свърже промяната на ГС с останалите характеристики на тумора (пациента).

В 3 статии на английски език (донякъде и в една от статиите на български) се търси причинно-следствена връзка между ГС от биопсията (респективно и от РП) и преживяемостта на пациента.

Така например през януари 1986 г. в Cancer е публикувана статия, озаглавена Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. В нея се разглежда сравнително малката бройка от 53-ма пациенти, като се отбелязва, че в 51% от случаите ГС от биопсията е еднакъв с този на РП, в 4% е по-голям, а в 45% е по-малък. Установяват се два фактора, водещи до разминаване на двата ГС – недостатъчен материал, взет при биопсията на простата, а също и нисък ГС, установен при биопсията. Авторите препоръчват повтаряне на биопсията при наличие на тези два фактора, ако промяната в ГС ще повлияе на терапевтичното поведение.

През следващите години се откриват и други фактори, свързани с разминаване на двата ГС – завишен ПСА, анализ на биопсията в неакадемичен център, нисък изходен (тоест от биопсията) ГС.

Интересна е статията, публикувана в European Urology, брой 53 от 2008 г. – Prognostic Significance of Gleason Score Discrepancies between Needle Biopsy and Radical Prostatectomy. Автори на статията са Michael Muntener, Jonathan I. Epstein, David J. Hernandez, Mark L. Gonzalgo, Leslie Mangold, Elizabeth Humphreys, Patrick C. Walsh, Alan W. Partin, Matthew E. Nielsen от Департамента по урология към Медицински институт „Джонс Хопкинс“ в Балтимор, САЩ. Анализирани са 6625 пациенти, лекувани с радикална простатектомия. Направено е сравнение

между Глийсън скората от биопсията на простатата (ГС-БП) и тази от радикалната простатектомия (ГС-РП).

Чрез Kaplan-Meier анализ се определят разликите в преживяемостта без биохимична прогресия (biochemical recurrence-free survival – BRFS) при пациентите с ГС разминаване. От анализа са изключени пациентите, подложени на хормонотерапия, пре- или постоперативна лъчетерапия.

Пациентите с нисък ГС-БП имат по-добра прогноза (BPFS) спрямо пациентите с висок ГС-БП – дори при тези, при които след операцията ГС намалява. Това важи за всички стойности на Глийсън скората (3+4, 7,8,8-10). На тази основа авторите на статията правят извода, че ГС от биопсията на простатата е самостоятелен прогностичен фактор наред с ГС от простатектомията. Като вероятни хипотези, обясняващи този факт, авторите предлагат: грешки на патолога при определяне на ГС, гранични случаи, които могат да се причислят както към един стадий, така и към друг, грешки във вземането на пробата – когато много малък тумор е бил изследван в пробата от биопсията, но е пропуснат в пробата след РП.

В по-новите статии (след 2012 г.) се обсъжда влиянието на промените в патоанатомичната номенклатура и отбелязването в доклада от РП на третичния модел жлези по Глийсън. Също се установява и значението на PSA, обема на простатата за предсказване на възможно нарастване на ГС след РП.

През февруари 2020 г. в European Urology Oncology е публикувана статията Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. В нея е направен метаанализ на проучвания, при които ГС от биопсия на простатата се сравнява с ГС от простатектомията. Изследванията са разделени на две групи – такива, при които е извършена систематична биопсия на простатата и такива с таргетна биопсия (под ЯМР контрол). Установява се, че при извършване на систематична БП е по-вероятно да се стигне до недооценяване на ГС в сравнение с таргетната биопсия, която по-точно определя окончателния ГС (определен с простатектомия).

На български език проблемът за разминаването на ГС от биопсията на простатата и след РП е засегнат бегло в монографията (от 2015 г.) на д-р Пламен Димитров Димитров от Медицински университет – София – **„Радикално лечение на карцинома на простатната жлеза – възможности на ретропубичната радикална простатектомия“**, за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Акцентът в нея е оперативното лечение на КП. Авторът описва предоперативните характеристики на пациентите,



включително и ГС. След подробно описание на оперативната техника следва и описание на постоперативните характеристики на пациентите – окончателния TNM, ГС и т.н.

Въз основа на анализа на данните е направен изводът, че има статистически достоверна разлика между пред- и следоперативния ГС ( $p=0,001$ ). Тя е най-малка при стойности до 6 и най-голяма при стойности над 7 на ГС от биопсията.

Направеният извод обаче е в пълно противоречие с друго проучване (на уролози от Истанбулския университет). Те смятат, че най-голямо е разминаването точно при високодиференцираните тумори, при които има съществена опасност от подценяване на малигнения потенциал на тумора само въз основа на ГС от простатната биопсия.

Други 3 статии на български език по темата са публикувани в „Уронет“ след 2015 г., освен това през 2016 г. в „Ендоурология и минимално инвазивна хирургия“ има 1 публикация. В тях е представено в какъв процент от случаите ГС от биопсията е идентичен (или се разминава) с този от РП. Посочен е и средният ПСА, като в една от статиите авторите правят опит да установят връзка между промяната на ГС и някои характеристики на болните, а именно възраст и ПСА. Такава връзка не се открива, което е в противоречие с други проучвания, доказващи подобни зависимости. В друга статия е отчетена разлика в преживяемостта (Kaplan-Meier тест) на пациентите при различни степени на малигненост (G1, G2 и G3) на КП.

Горепосоченият анализ на литературните данни показва, че в началото (най-ранната статия е от януари 1986 г.) авторите се задоволяват да установят, че съществува разминаване между ГС от биопсията и този от РП. Установява се честотата на това разминаване. По-късно започват да се описват характеристиките на пациентите и да се свързват с ГС. Така се търсят фактори, които да предсказват за евентуално разминаване в двата ГС. Анализът на статиите обаче показва, че в тях нерядко има несъответствие (понякога драстично) за това кога се разминават ГС от биопсията и от простатектомията – например дали разминаването е при високо- или при нискодиференцираните тумори на простатата. Освен това само в две статии е повдигнат въпросът дали това разминаване има прогностично значение за преживяемостта на пациента. Изказаното предположение на авторите е, че ГС от биопсията е самостоятелен прогностичен фактор. Това твърдение не намира потвърждение в други статии. Целта на настоящото изследване е да се анализира нашият клиничен опит и да се потърсят доказателства, подкрепящи (или отхвърлящи) посочените спорни твърдения.

### **3. Цел и задачи на изследването**

#### **Цел на изследването:**

Да се направи сравнителен анализ на стойностите на Глийсън скор от биопсия на простатата и от радикална простатектомия и да се анализира зависимостта му от основни характеристики на карцинома на простатата.

#### **Задачи на изследването:**

- Да се анализират стойностите на Глийсън скор на пациентите с карцином на простатата, на които е извършена радикална простатектомия в Клиниката по урология на МБАЛ „Света Анна“ – Варна, за периода след 2013 г. досега с оглед установяване на разлика между стойностите от биопсията и от радикалната простатектомия.
- Да се анализират пациентите с високодиференциран карцином на простатата (Глийсън скор до 6 включително от биопсията), за да се открият статистически значими прогностични фактори за възможно повишаване на Глийсън скор след радикална простатектомия.
- Да се анализира връзката между промяната на Глийсън скор и периперативните характеристики на пациентите – възраст, предоперативен ПСА, обем на простатата, плътност на ПСА, данни от ректалното туширане, данни от патоанатомичния анализ след радикална простатектомия.
- При анализа на основните периперативни характеристики на пациентите да се установят показатели, насочващи към високорисков карцином на простатата.
- При анализа на пациентите да се приложи също и новата класификация по ISUP (модифицирана система по Глийсън), като се направи опит за оценка на нейната ефективност.
- Да се анализира преживяемостта на пациентите – обща, преживяемост без биохимична прогресия, преживяемост без метастази.
- Да се проучи влиянието на Глийсън скор върху преживяемостта на пациентите.

#### **Хипотези на изследването:**

- При пациенти с високодиференциран карцином на простатата (Глийсън скор  $\leq 6$  от биопсията) съществува по-висок риск от нарастване на Глийсън скор след радикална простатектомия. Определени предоперативни характеристики на пациента (възраст на пациента, ПСА, плътност на ПСА, обем на простатата и

палпиране на възел в простатата) биха могли да предскажат възможно повишаване на Глийсън скор.

- Има връзка между промяната на Глийсън скор след радикална простатектомия (спрямо този от биопсията на простатата) и някои патологоанатомични характеристики като обхващане на семенните мехурчета, екстрапростатно развитие на тумора, наличие на лимфни метастази.

- Има връзка между промяната на Глийсън скор след радикална простатектомия (спрямо този от биопсията на простатата) и времето до поява на биохимична прогресия.

- При пациенти с Глийсън скор  $\leq 6$  може да се очаква по-продължителна преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти с Глийсън скор  $\geq 7$ , независимо дали Глийсън скорът е определен при биопсия или след операцията.

- При пациенти с по-нисък ПСА може да се очаква по-продължителна преживяемост без биохимична прогресия.

- При пациенти с наличие на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1) може да се очаква по-кратка преживяемост без биохимична прогресия.

## **4. Материал и методи на изследването**

### **4.1. Материал на изследването**

Проведено е едноцентрово, неинтервенционално проучване. Изследването се извършва въз основа на анализ на пациентите, подложени на радикална простатектомия в Клиниката по урология на МБАЛ „Света Анна“ – Варна. В клиниката за периода от януари 2013 г. до месец май 2021 г. са извършени 468 простатектомии.

При предварителната обработка на данните се установи, че в немалка част от случаите до 2018 г. липсва информация за ГС от простатната биопсия и/или от простатектомията. В резултат на това окончателният брой на пациентите, налични за анализ, е 203.

Данните за общата преживяемост, преживяемостта без биохимична прогресия, както и времето до поява на метастази на пациентите от нашата извадка са получени от регистрите на онкодиспансер „Марко Марков“, гр. Варна.

### **4.2. Методика на изследването**

#### **4.2.1. Клинични методи**

На всички пациенти е извършена трансректална биопсия на простатата – при част от тях обаче биопсията е извършена в друго лечебно заведение, а не в МБАЛ „Света Анна“ – Варна.

При част от пациентите, особено в последните години, е извършена биопсия на простатата под контрола на ЯМР. В нашата клиника имаме възможност за извършване единствено на когнитивна фюжън биопсия, като резултатите при нея по литературни данни се доближават до резултатите на класическата фюжън биопсия.

На всички пациенти, включени в проучването, е направена в клиниката радикална простатектомия – или отворена ретропубична, или лапароскопска.

#### **4.2.2. Организация на данните и статистически методи**

С оглед на широкия диапазон на стойностите на Глийсън скор разработихме примерен алгоритъм, отчитащ наличието (липсата) на промяна на Глийсън скор от биопсията и след радикална простатектомия. Чрез него данните се обобщават в три групи, без да се губят смисълът и значението на стойностите на Глийсън скор, като се опростява анализът им. Използвани са следните три основни групи:

- първа група – без промяна в ГС след РП
- втора група – с нарастване на ГС след РП (спрямо биопсията)

- трета група – с намаляване на ГС след РП (спрямо биопсията).

Данните са анализирани с IBM SPSS версия 23. Нормалността на разпределението на непрекъснатите променливи е тествана чрез тест на Shapiro-Wilk и Kolmogorov-Smirnov за една извадка.

Непрекъснатите променливи, които следват нормално разпределение, са представени чрез средна стойност и стандартно отклонение (SD). Променливите, които не следват нормално разпределение и/или включват много отдалечени и екстремни стойности, са представени чрез медиана и интерквартилен обхват (IQR).

Средните на нормално разпределените променливи са сравнявани чрез t-test на Student (за две независими извадки или за две корелирани извадки) и ANOVA (за повече от две извадки). За определяне на разликите при сравняване на средните на повече от две нормално разпределени променливи са използвани Post Hoc тестове.

Честотите на категоричните променливи са сравнявани чрез непараметрични тестове ( $X^2$  на Pearson или Fisher's exact test).

Непараметрични тестове на Mann-Whitney U и Kruskal-Wallis H са използвани за сравняване съответно на две и повече от две независими променливи, които не следват нормално разпределение и или категорични/рангови променливи. За зависими (корелирани) променливи са използвани Wilcoxon Sign Rank Test (за две променливи) и тест на Friedman (за повече от две променливи).

За определяне силата и посоката на зависимости е приложен корелационен анализ (корелационен коефициент на Pearson за линейно зависими променливи, корелационен коефициент Phi за номинални променливи и корелационен коефициент Rho на Spearman за рангови променливи). За определяне силата и посоката на връзката между две ординални променливи с повече от две нива на признака е използван корелационният коефициент Gamma на Goodman и Kruskal.

Предоперативните стойности на ПСА, PSA Density, ГС, ISUP степени и EAU рискови групи и следоперативните стойности на „Основна група“, ГС и ISUP степени са тествани като предикатори на pT3b, pN1 и pT3a чрез ROC криви.

За установяване на връзката между две и повече променливи е приложен регресионен анализ (линейна регресия за количествени променливи и логистична или рангова регресия за качествените променливи).

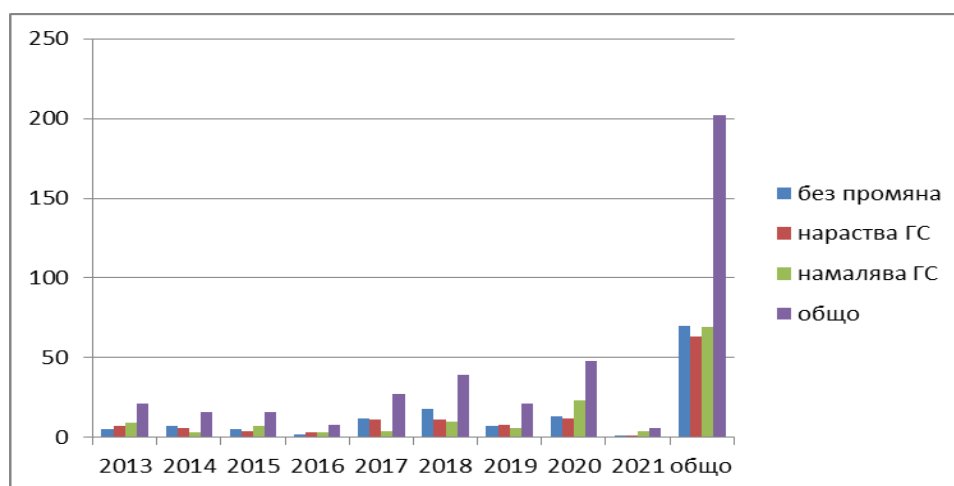
За изследване преживяемостта на пациентите след операция и преживяемостта на пациентите до поява на биохимична прогресия е използван анализ на преживяемостта – Kaplan-Meier test и Cox regression.

Тестовете са проведени при ниво на значимост  $\alpha=0,05$  или  $p<0,05$ .

## 5. Резултати

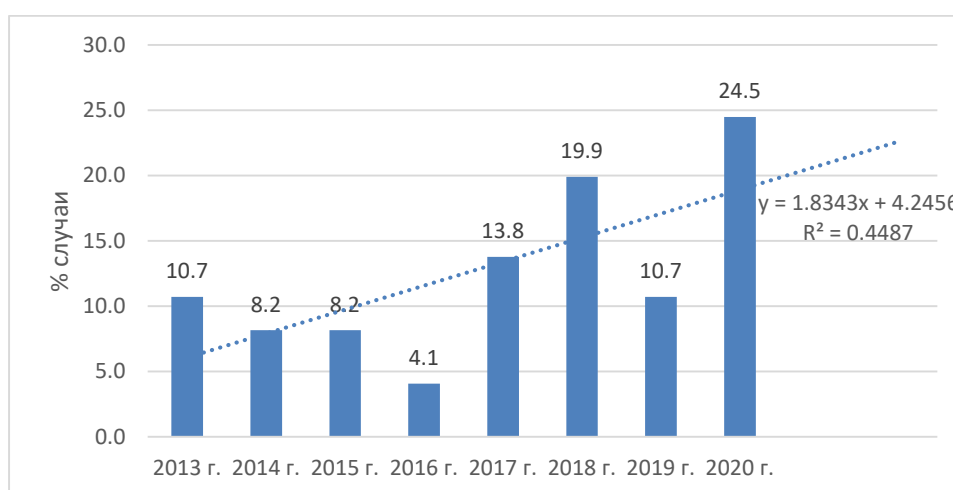
### 5.1. Обща характеристика на извадката на проучването

Пациентите, оперирани за периода от 2013-а до 2021 г. включително и подходящи за анализ, са 203-ма (тоест това са болните, за които знаем както биопсичния, така и постоперативния ГС). Още при началния анализ на данните се установи, че съвпадение на двата ГС има при 70 пациенти – при останалите ГС след РП или нараства, или намалява (фиг. 5.1).



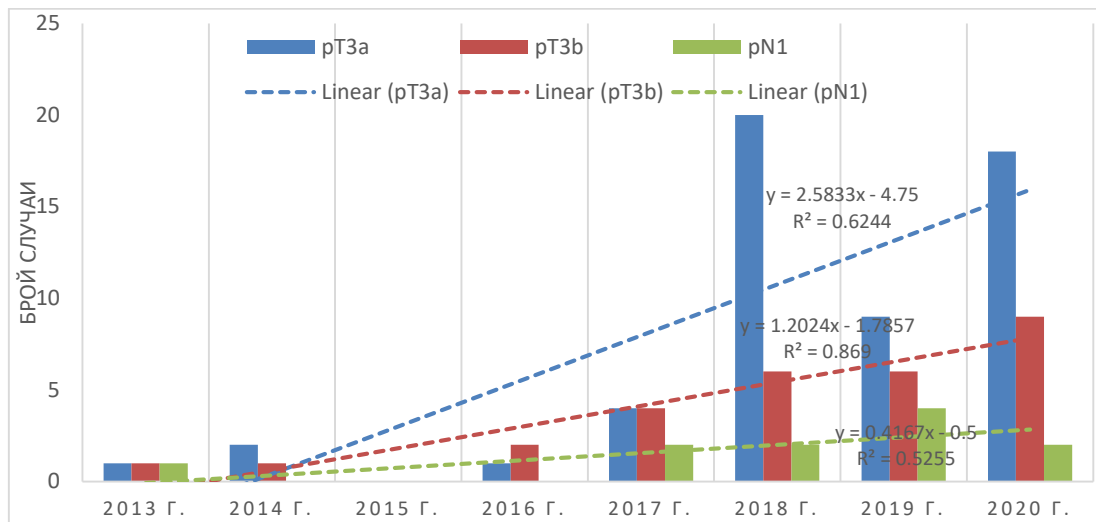
Фиг. 5.1. Разпределение по години на оперираните пациенти, подходящи за анализ

Разпределението на всички случаи по години, както и тенденцията им са показани на фиг. 5.2. От анализа са изключени данните за 2021 г., тъй като не покриват цялата година. Както се вижда, тенденцията е към увеличаване на общия брой случаи за година.



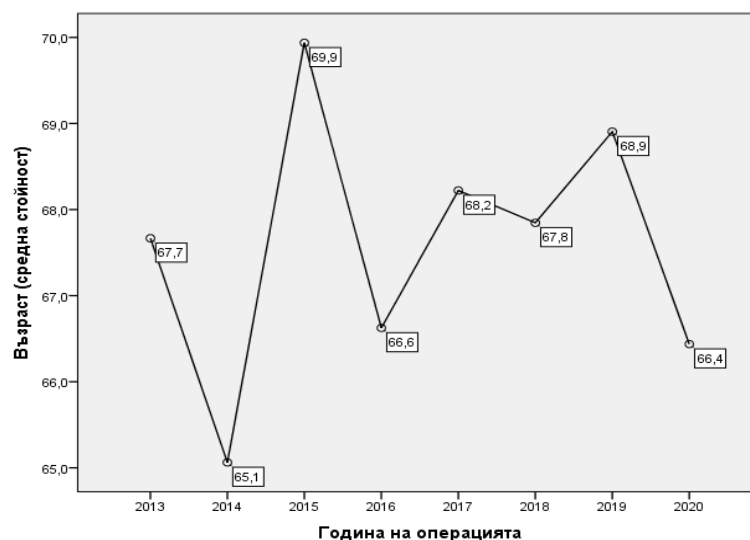
Фиг. 5.2. Динамика на случаите с КП за периода 2013-2020 г.

Подобна е тенденцията и при pT3b, pT3a и pN1. Независимо че се установяват различен брой случаи за различните варианти на тумора в годините, статистическа значимост на разликата е установена само за екстрапростатно разрастване (pT3a), ( $X^2=31,927$ ;  $p=,000$ ), като корелацията е слаба и положителна ( $r=,307$ ;  $p=,000$ ), т.е. увеличават се случаите на екстрапростатно разрастване (фиг. 5.3). За pT3b и pN1 не се установи статистически значима разлика, както и корелация ( $p>,05$ ). За 2015 г. не са установени (не са регистрирани) случаи с pT3b, pT3a и pN1.



Фиг. 5.3. Динамика на случаите от pT3a, pT3b и pN1 за периода 2013-2020 г.

Най-висока е средната възраст на пациентите през 2015 г. (69,9; SD=4,582), а най-ниска – през 2014 г. (65; SD=5,259). Не се установи статистически значима разлика в средната възраст на пациентите за отделните години ( $F=1,022$ ;  $p=,417$ ) – фиг. 5.4.



Фиг. 5.4. Средна възраст на пациентите в периода 2013-2020 (по години)

В следващата таблица сме представили как се променя ГС след РП (спрямо този от биопсията на простатата) – вижда се, че най-често се касае за промяна с една единица:

Нарастване на ГС					Намаляване на ГС				
с 1 единица	с 2 единици	3 ед.	4 ед.	5 ед.	1 ед.	2 ед.	3 ед.	4 ед.	5 ед.
30	17	3	2	1	31	11	6	2	5

Следващата таблица показва, че при промяна на ГС (независимо нагоре или надолу) най-често се променят и първичният, и вторичният ГС:

Нарастване на ГС			Намаляване на ГС		
първичен ГС	вторичен ГС	двата	първичен ГС	вторичен ГС	двата
12	18	29	11	22	28

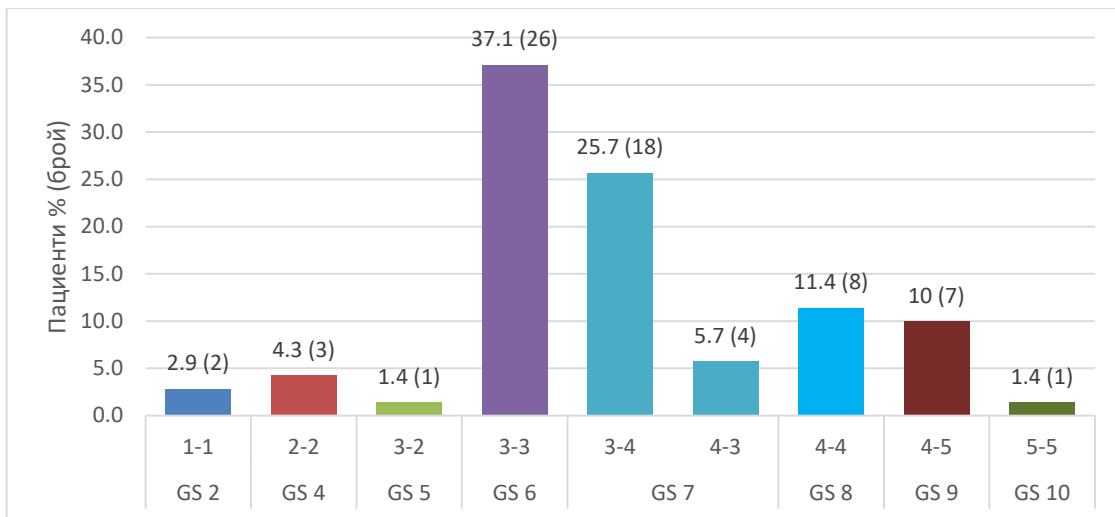
При промяна само на първичния или само на вторичния ГС (както нарастване, така и намаляване) се касае за промяна на ГС само с едно деление в 93% от случаите.

Случаите на промяна 4+5 към 5+4 и обратно са отчетени като липса на промяна в ГС, защото съобразно класификацията на ISUP и двата варианта са силно злокачествени нискодиференцирани тумори. Обаче промяната на 3+4 към 4+3 е отчетена като завишаване на ГС, защото съобразно същата класификация имаме нарастване от втора към трета степен с доказано влошаване на преживяемостта.

Особено интересни, но също и трудни за интерпретация са случаите, при които от биопсията (или от РП) излиза, че няма тумор, а от другото изследване се оказва, че има. Те са включени в общия анализ, но като самостоятелна група случаите са много малко, за да може да се правят изводи само за тях.

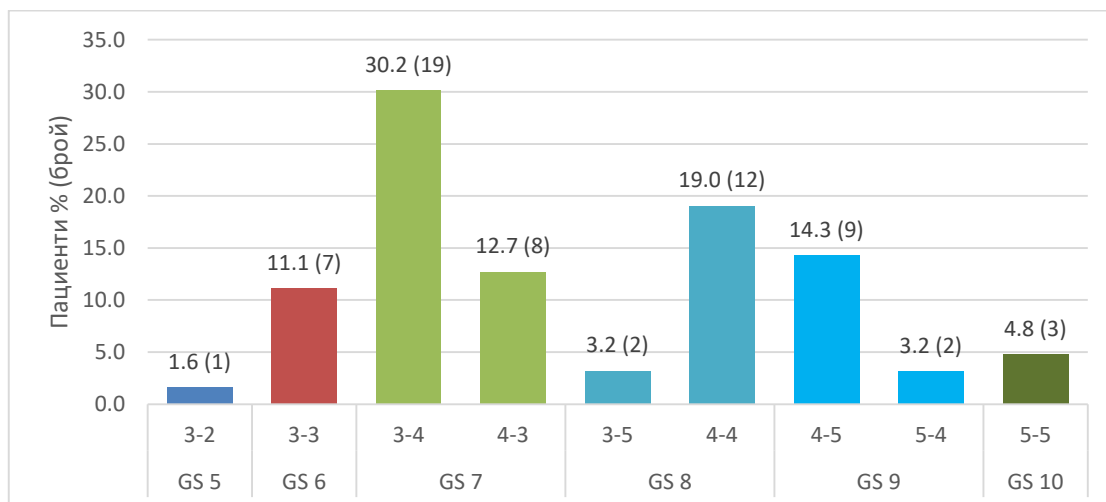
Достъпните за анализ 203-ма пациенти са разделени в 3 основни групи – първа група – без промяна в ГС след РП, втора група – с нарастване на ГС от РП (спрямо биопсията), и трета група – намаляване на ГС след РП. В първа група са класифицирани 70 (34,48%) пациенти. В тази група най-голям (26, или 37,1%) е делът на пациентите с ГС=6 (ГС=3-3), следван от тези с ГС=7 (22-ма, или 31,4%), от които 18 (25,7%) са с ГС=3+4 и 4-ма (5,7%) са с ГС=4+3 (фиг. 5.5).





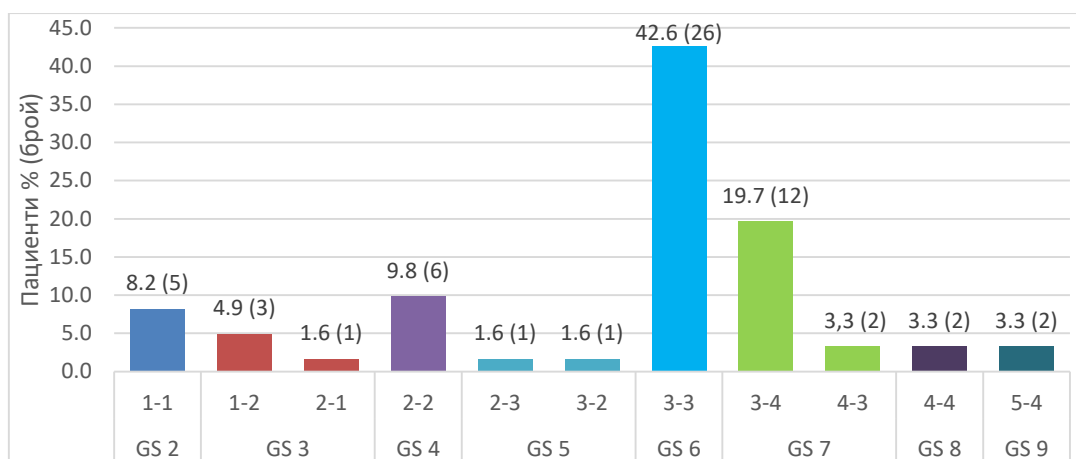
Фиг. 5.5. Разпределение на пациентите от първа група според стойностите на ГС (GS) след операцията

Във втора група са класифицирани 63-ма (31,03%) пациенти. В тази група най-голям (27, или 42,9%) е дялът на пациентите с ГС=7, като от тях 19 (30,2%) са с ГС=3+4, а 8 (12,7%) са с ГС=4+3. Следва дялът на пациентите с ГС=8 (14, или 22,2%), от които 12 (19%) са с ГС=4+4, а 2-ма (3,2%) са с ГС=3+5. Значителен е и дялът на пациентите с ГС=9 (11, или 17,5%), от които 9 (14,3%) са с ГС=4+5, а 2-ма (3,2%) са с ГС=5+4 (фиг. 5.6).



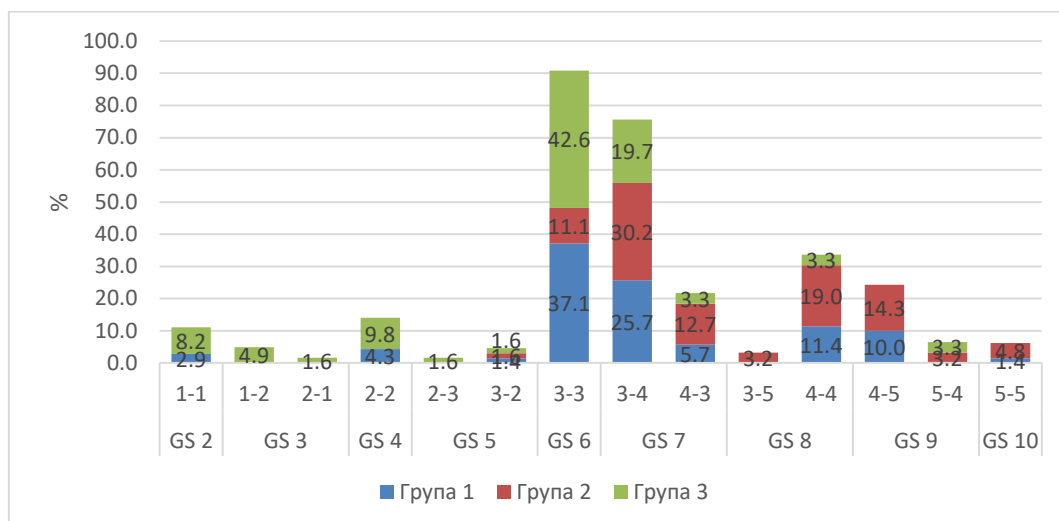
Фиг. 5.6. Разпределение на пациентите от втора група според стойностите на ГС (GS) след операция

В трета група са класифицирани 70 (34,48%) пациенти. В тази група най-голям (26, или 42,6%) е дялът на пациентите с ГС=6, следван от дела на пациентите с ГС=7 (14, или 23%), от които 12 (19,7%) са с ГС=3+4 и 2-ма (3,3%) са с ГС=4+3 (фиг. 5.7).



Фиг. 5.7. Разпределение на пациентите от трета група според стойностите на ГС (GS) след операцията

Общото разпределение на ГС стойностите за отделните групи е представено на фиг. 5.8.



Фиг. 5.8. Разпределение на пациентите според стойностите на ГС (GS) след операцията по групи

## 5.2. Пациенти с високодиференциран карцином на простатата от биопсията (ГС ≤6) – фактори, насочващи към възможно нарастване на ГС след РП

С ГС след биопсия до 6 включително са 78 (38,6%) от всички пациенти. Средната стойност на ГС в тази група е 5,46 (SD=1,00); медианата е 6 (IQR=5–6).

От пациентите с ГС след биопсия до 6 включително 32-ма (41%) са в първа група, 34-ма (43,6%) са във втора група и 12 (15,4%) са в трета група.

### а. Възраст

Възрастта на пациентите от първа група варира между 55 и 76 години със средна възраст 65,6 (SD=6,28) години; възрастта на пациентите от втора група

варира между 53 и 78 години със средна възраст 66 (SD=6,57) години, а в трета група възрастта варира от 53 до 78 години, като средната възраст е 69,5 (SD=7,21) години. Не се установи статистически значима разлика във възрастта на пациентите в трите основни групи (ANOVA,  $F=1,648$ ;  $p=,199$ ). Нашата хипотеза, че възрастта на пациента е свързана с възможно нарастване на ГС след РП, не се приема.

#### *б. ПСА*

Данни за ПСА са налични за 77 (96,3%) от пациентите с ГС <7, от които 32-ма са от първа група, 33-ма – от втора група, и 12 – от трета група. Стойностите на ПСА на пациентите от първа група варират между 3,09 и 67,87 със средна стойност 13,98 (SD=13,25); медианата е 10 (IQR=8,4–13,8). За втора група стойностите на ПСА варират между 4,57 и 30,99 със средна стойност 12,76 (SD=7,31); медианата е 9,6 (IQR=7,6–14,5). За трета група стойностите на ПСА варират между 0,9 и 20 със средна стойност 11,24 (SD=5,54); медианата е 9,75 (IQR=8,1–16). Не се установи статистически значима разлика в стойностите на ПСА на пациентите в трите основни групи (тест на Kruskal Wallis;  $X^2=,012$ ;  $p=,994$ ). Не се установи статистически значима разлика в стойностите на ПСА на пациентите в трите основни групи и при използване на 3 групи ПСА (под 10, 10-20 и над 20) (тест на Kruskal Wallis;  $X^2=,943$ ;  $p=,624$ ).

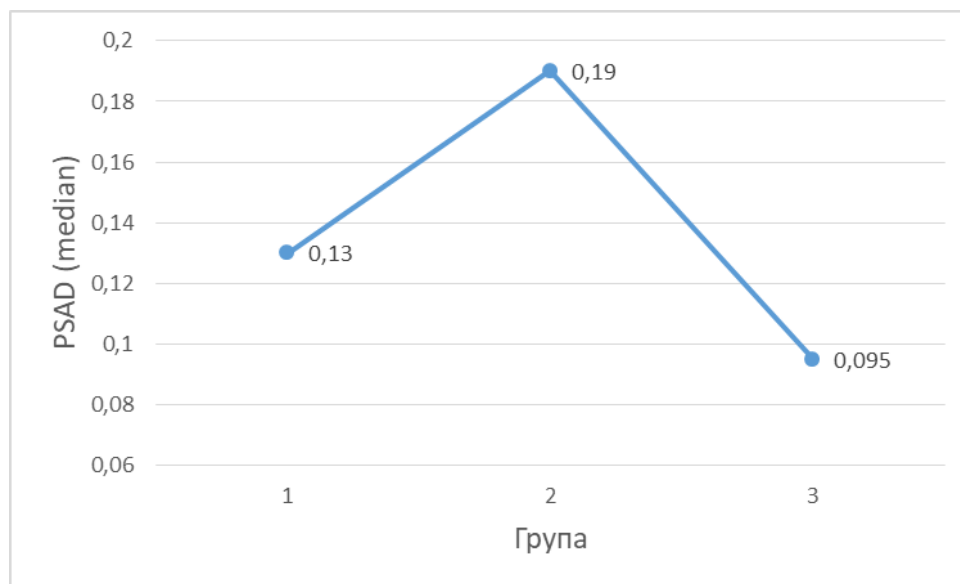
При използване на групиране на стойностите на ПСА в три групи (под 10; 10-20 и над 20 също не се установи статистически значима разлика на стойностите на ПСА в трите основни групи ( $X^2=5,853$ ;  $p=,210$ ).

Нашата хипотеза, че стойността на ПСА е свързана с възможно нарастване на ГС след РП, не се приема.

#### *в. Плътност на ПСА (PSA Density-PSAD)*

Данни за PSAD са налични за 63-ма (80,8%) от пациентите с ГС <7, от които 30 са от първа група, 25 – от втора група, и 8 – от трета група. Стойностите на PSAD на пациентите от първа група варират между 0,3 и 1,72 със средна стойност 0,27 (SD=0,367); медианата е 0,13 (IQR=0,1–0,34). За втора група стойностите на PSAD варират между 0,06 и 0,81 със средна стойност 0,27 (SD=0,195); медианата е 0,19 (IQR=0,06–0,81). За трета група стойностите на PSAD варират между 0,04 и 0,30 със средна стойност 0,11 (SD=0,08); медианата е 0,095 (IQR=0,07–0,012). Установи се статистически значима разлика в стойностите на PSAD на пациентите в трите основни групи (тест на Kruskal Wallis;  $X^2=10,656$ ;  $p=,005$ ). Разликата е статистически значима между първа и втора основна група (MWU=257,000;  $p=,046$ ) – стойностите на PSAD са по-високи при пациентите от

втора група в сравнение с тези от първа група. Статистически значима е и разликата в стойностите на PSA Density между първа и трета основна група (MUW=64,000; p=,045) и втора и трета основна група (MWU=29,000; p=,002). Стойностите на PSA Density при пациентите от трета група са по-ниски в сравнение с тези на пациентите от първа и втора основна група. За графично представяне са използвани стойностите на медианите (фиг. 5.9).



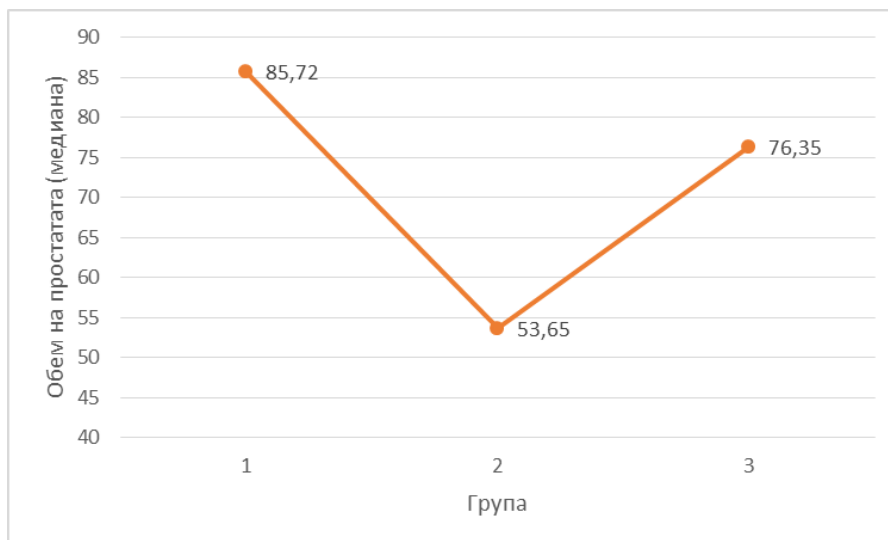
Фиг. 5.9. Медиана (median) на PSAD по основни групи за пациенти с ГС <7

При разделяне на PSAD на три степени (под 0,1; 0,1-0,15 и над 0,15) също се установи статистически значима разлика на стойностите на PSAD в трите основни групи ( $X^2=13,710$ ; p=,008). Тази разлика се отнася за първа и втора група (MWU=244,5; p=,016) и втора и трета група (MWU=31,5; p=,003). Стойностите на PSAD на пациентите от втора група са по-високи в сравнение с тези на пациентите от първа и трета основна група. Нашата хипотеза, че стойността на PSAD (по-голям) е свързана с възможно нарастване на ГС след РП, се приема.

### *г. Обем на простатата*

Данни за обем на простатата са налични за 64 (80,8%) от пациентите с ГС <7, от които 30 от първа група, 26 от втора група и 8 от трета група. Стойностите на обем на простатата на пациентите от първа група варират между 32,5 и 145,2 със средна стойност 73,51 (SD=30,135); медианата е 85,72 (IQR=42,3–88,5). За втора група стойностите на обем на простатата варират между 21 и 181,1 със средна стойност 57,38 (SD=36,08); медианата е 53,65 (IQR=34,6–64,3). За трета група стойностите на обем на простатата варират между 22,6 и 164,8 със средна стойност 83,675 (SD=42,433); медианата е 76,35 (IQR=60,95–103,7). Установи се статистически значима разлика в стойностите на обем на простатата на пациентите в трите основни групи (тест на Kruskal Wallis;  $X^2=8,213$ ; p=,016).

Разликата е статистически значима само между първа и втора основна група (MWU=229,000; p=,008) – стойностите на обема на простатата са по-ниски при пациентите от втора група в сравнение с тези от първа основна група. Останалите сравнения не установяват статистически значима разлика. За графично представяне са използвани стойностите на медианите (фиг. 5.10).



Фиг. 5.10. Медиана на обема на простатата по основни групи за пациенти с GS <7

При разделяне на обема на простатата на три степени (под 40 мл; 40-80 и над 80 мл) също се установи статистически значима разлика на стойностите на обема на простатата в трите основни групи ( $X^2=13,100$ ; p=,001). Тази разлика също се отнася само за първа и втора група (MWU=190,000; p=,000). Стойностите на обема на простатата на пациентите от втора група са по-ниски в сравнение с тези на пациентите от първа основна група. Нашата хипотеза, че обемът на простатата (по-малък) е свързан с възможно нарастване на ГС след РП, се приема.

#### *д. Палпиране на възел в простата при ректално туше (стадий T2)*

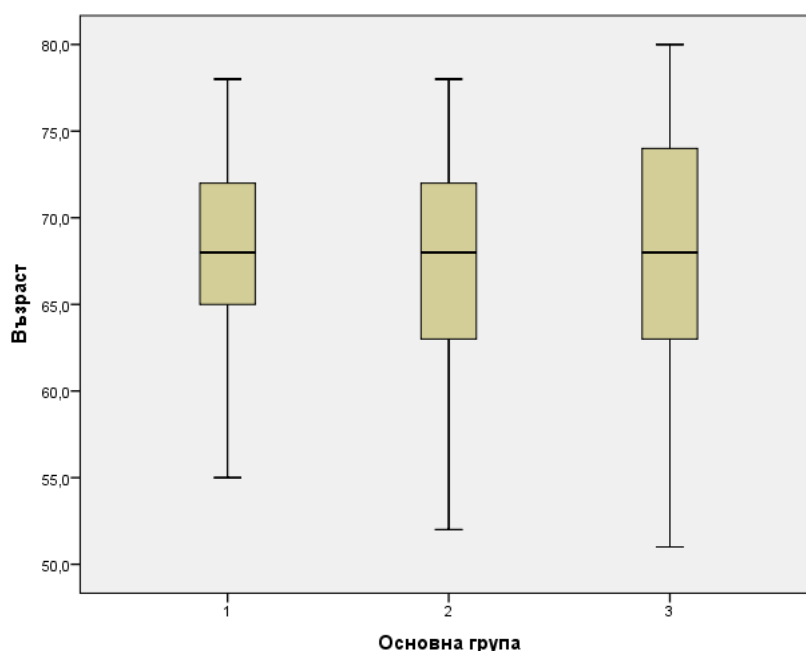
От изследваната група 78 пациенти с ГС <7 данни за палпируем възел в простатата при ректално туше са налични при 11 (14,1%) от тях, като с T2 са 3-ма пациенти от първа основна група, 7 пациенти от втора основна група и 1 пациент – от трета основна група. С T1 от ректално туше са 29 пациенти от първа група, 27 пациенти от втора група и 11 пациенти от трета група. Не се установи статистически значима връзка между принадлежността на пациентите към основна група и двете групи (T1 и T2) от ректално туше ( $X^2=2,101$ ; p=,350). Нашата хипотеза, че наличието на палпируем възел в простатата е свързано с възможно нарастване на ГС след РП, не се приема.

### 5.3. Предоперативни характеристики на пациентите и тяхната връзка с промяната на ГС след РП

#### а. Промяна на ГС и възраст на пациента

В първа група (без промяна на ГС след операцията) са включени 70 (34,6%) от пациентите, като възрастта им варира от 55 до 78 години, а средната им възраст е 67,8 (SD=6,1) години. Във втора група (с нарастване на ГС след операцията) са включени 63-ма (31,2%) от пациентите, като възрастта им варира от 52 до 78 години, а средната им възраст е 67,3 (SD=5,9) години. В трета група (с намаляване на ГС след операцията) са включени 69 (34,2%) от пациентите, като възрастта им варира от 51 до 80 години, а средната им възраст е 67,7 (SD=7,6) години.

Най-ниска е възрастта на пациентите от втора група, а най-висока – на пациентите от първа група, но не се установи статистически значима разлика във възрастта на пациентите от трите основни групи (ANOVA,  $F=.109$ ;  $p=.897$ ), фиг. 5.11.



Фиг. 5.11. Възраст на пациентите по основни групи

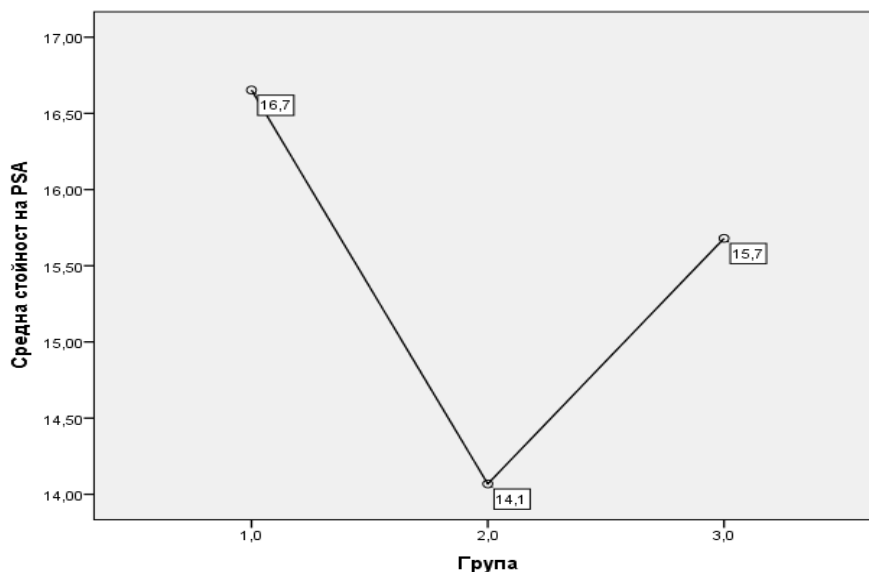
#### б. Промяна на ГС и ПСА

Стойностите на ПСА не следват нормално разпределение. Приложени са непараметрични тестове. Данни за ПСА са налични за 199 (98,5%) от пациентите. За всички пациенти те варират от 0,9 до 71,84 със средна стойност 15,52. Медианата е 12,00 (IQR=7,9–18,8).

Стойностите на пациентите от първа група варират от 3,09 до 71,84 със средна стойност 16,65 (медиана = 12,00; IQR=8,43–19,24). Стойностите на

пациентите от втора група варират от 4,57 до 49,76 със средна стойност 14,07 (медиана = 10,7; IQR=7,67–15,14). Стойностите на пациентите от трета група варират от 0,9 до 56,61 със средна стойност 15,68; (медиана = 12,26; IQR=7,95–19,67). За графично представяне е използвана графика на средните (фиг. 5.12).

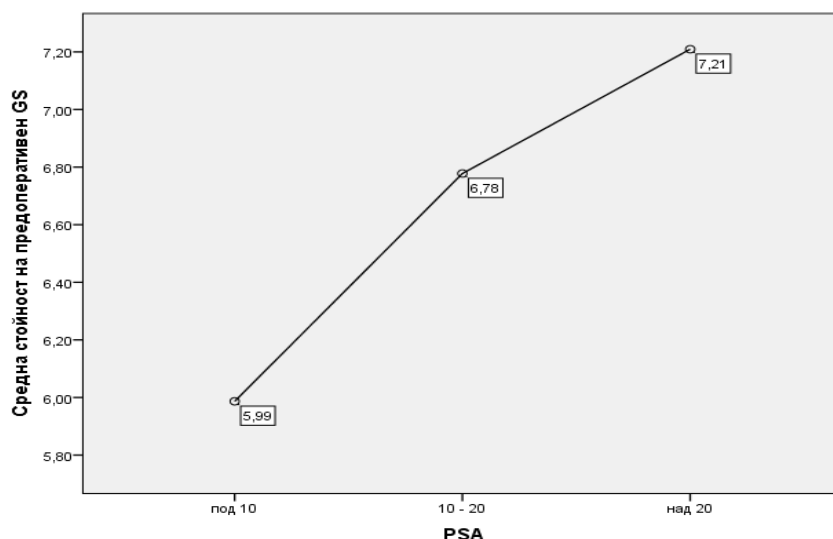
Не се установи статистически значима разлика в стойностите на ПСА между отделните основни групи (тест на Kruskal Wallis,  $X^2=,658$ ;  $p=,720$ ), тоест нивото на ПСА не е свързано с възможно нарастване/намаляване на ГС след РП.



Фиг. 5.12. Средна стойност на ПСА (PSA) по основни групи

Интересно е съпоставянето между ПСА и данните за ГС след биопсията на простата. За по-прегледен анализ стойностите на ПСА бяха групирани в 3 степени: под 10, от 10 до 20 и над 20 нг/мл.

Установи се статистически значима връзка между стойностите на ГС и ПСА (тест на Kruskal Wallis,  $X^2=17,082$ ;  $p=,000$ ). Стойностите на ГС при ПСА между 10 и 20 са статистически значимо по-високи от тези при ПСА под 10 (тест на Mann-Whitney U,  $NWU=2017,500$ ;  $p=,001$ ). Стойностите на ГС при ПСА над 20 са статистически значимо по-високи от тези при ПСА под 10 (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=923,000$ ;  $p=,001$ ). Не се установи статистически значима разлика между стойностите на ГС при ПСА между 10 и 20 и над 20 (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=1486,000$ ;  $p=,230$ ). За графичното представяне е използвана графика на средните (фиг. 5.13).

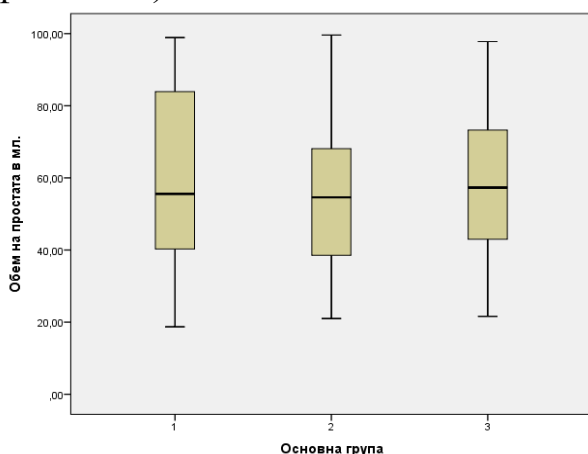


Фиг. 5.13. Графика на средните на ГС (GS) в групите по ПСА (PSA)

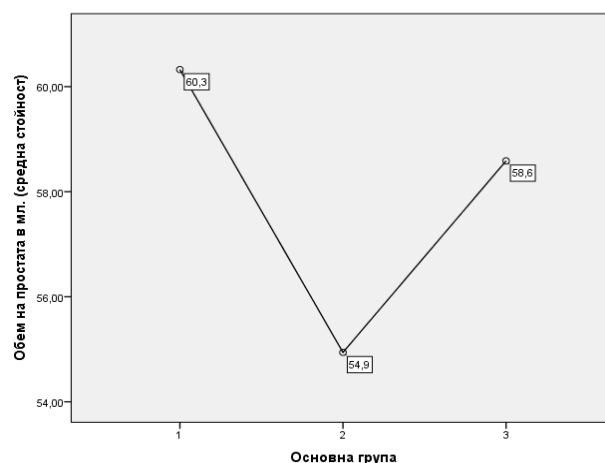
Посочените данни се потвърдиха при съпоставяне на ПСА с ГС след РП.

#### в. Промяна на ГС и обем на простатата

Данни за обема на простатата в милилитри са налични за 147 (72,8%) пациенти. В първа група са 52-ма (35,4%) пациенти, като обемът на простатата им варира от 18,7 до 98,9 ml, а средната стойност е 60,33 (SD=23,076) ml. Във втора група са 44-ма (29,9%) пациенти, като обемът на простатата им варира от 21 до 99,6 ml със средна стойност на обема на простатата 54,94 (SD=19,091) ml. В третата група са 51 (34,7%) пациенти, като обемът на простатата им варира от 21,6 до 97,8 ml със средна стойност на обема на простатата 58,59 (SD=0,274) ml (фиг. 5.14а).



(а) Описателни характеристики на обема на простатата по основни групи



(б) Графика на средните на обема на простатата по основни групи

Фиг. 5.14. Описателни характеристики и графика на средните на обема на простата по основни групи



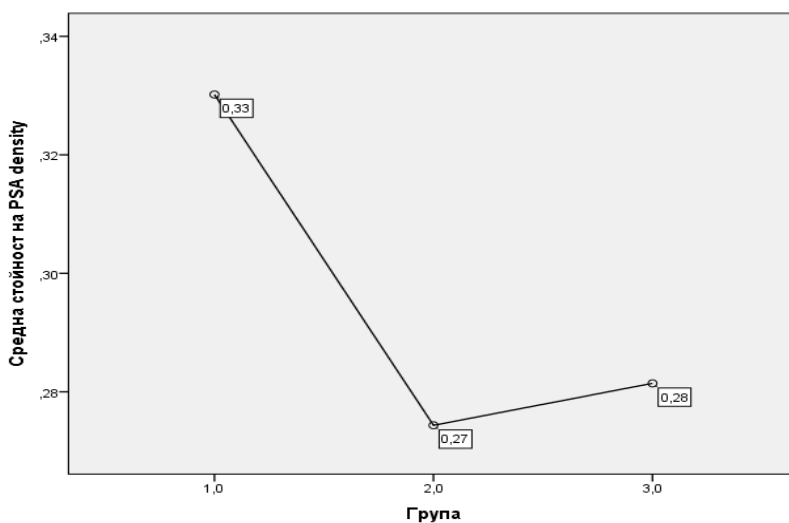
Независимо от установените разлики в стойностите на средната в отделните групи, не се установи статистически значима връзка между обема на простатата и принадлежността на пациентите към група 1, 2 или 3 (ANOVA,  $F=,805$ ;  $p=,449$ ). За графично представяне е използвана графика на средните (фиг. 5.14 б). Това показва, че няма връзка между обема на простатата и евентуално нарастване/намаляване на ГС след операцията.

### г. Промяна на ГС и ПСА плътност (PSAD-PSA Density)

Данни за PSAD са налични за 158 (78,2%) от пациентите. Те варират от 0,03 до 1,72; средната стойност е 0,297 (SD=,298); медианата е 0,19 (IQR=0,12–0,35). Данните не следват нормално разпределение (тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk,  $p<,05$ ).

В първа група са включени 56 (35,4%) от пациентите с данни за PSAD. Стойностите на PSAD варират между 0,03 и 1,72, средната стойност е 0,33; медианата е 0,19 (IQR=0,12–0,43). Във втора група са включени 46 (29,2%) от пациентите с данни за PSAD. Стойностите на PSAD варират между 0,06 и 0,98, средната стойност е 0,27; медианата е 0,19 (IQR=0,14–0,37). В трета група са включени 56 (35,4%) от пациентите с данни за PSAD. Стойностите на PSAD варират между 0,04 и 1,58 със средна стойност на PSAD – 0,28; медианата е 0,195 (IQR=0,12–0,295). За графично представяне е използвана графика на средните (фиг. 5.15).

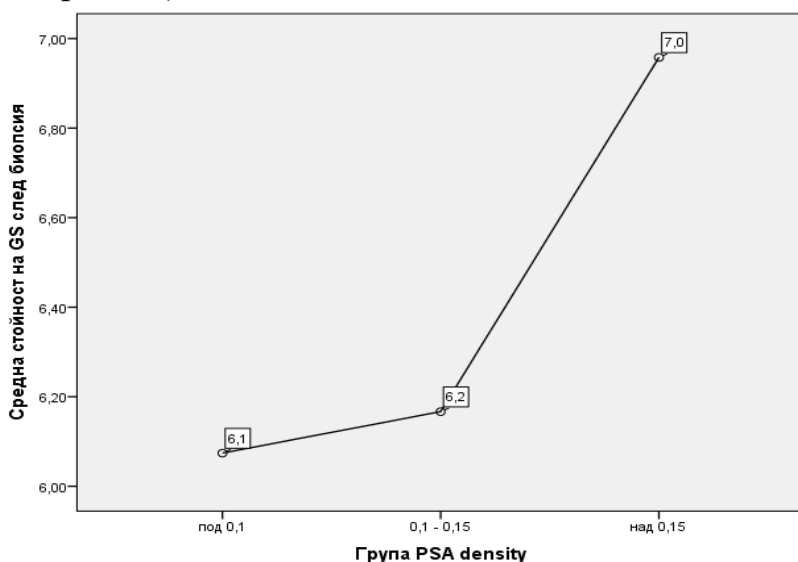
Не се установи статистически значима връзка между стойностите на PSAD и трите основни групи ( $X^2=,644$ ;  $p=,725$ ), тоест PSAD не е свързан с възможно нарастване/намаляване на ГС след операцията.



Фиг. 5.15. Графика на средните на PSAD за основните групи

При използване на оригиналните стойности на PSAD се установи статистически значима връзка между стойностите на PSAD и степените на ГС след биопсия (тест на Kruskal Wallis,  $X^2=16,488$ ;  $p=,021$ ), като за анализа е използвано класифициране на стойностите на PSAD в три групи (*под 0,1*; *между 0,1 и 0,15* и *над 0,15*). В групата с PSAD под 0,1 са включени 27 (17,2%) пациенти със средна стойност на ГС=6,07. В групата с PSAD 0,1 и 0,15 са включени 36 (22,9%) пациенти със средна стойност на ГС=6,16. В групата с PSAD над 0,15 са включени 94 (59,9%) пациенти със средна стойност на ГС=7,03. Установи се статистически значима връзка между ГС и PSAD (тест на Kruskal-Wallis,  $X^2=12,553$ ;  $p=,002$ ). За графично представяне е използвана графика на средните (фиг. 5.16).

Установи се статистически значима разлика в стойностите на ГС след биопсия между групите със стойности на PSAD под 0,1 и над 0,15 (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=864,000$ ;  $p=,007$ ). Стойностите на ГС са статистически значимо по-високи в групата със стойности на PSAD над 0,15. Установи се статистически значима разлика в стойностите на ГС след биопсия и между групите със стойности на PSAD 0,1-0,15 и над 0,15 (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=1177,500$ ;  $p=,004$ ). Стойностите на ГС са статистически значимо по-високи в групата със стойности на PSAD над 0,15. Статистически значима разлика не се установи между групите със стойности на PSAD под 0,1 и 0,1-0,15 (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=470,000$ ;  $p=,817$ ).



Фиг. 5.16. Средни стойности на ГС (GS) след биопсия за групите PSAD

При използване на категоризиране на ГС в две групи ( $\geq 7$  и  $< 7$ ) се установи също статистически значима връзка между ГС и PSAD ( $X^2=8,956$ ;  $p=,011$ ). Шансът пациент с PSAD над 0,15 да има ГС  $\geq 7$  е 1,3 пъти по-висок в сравнение

с пациент, чиято PSAD е между 0,1 и 0,15 (OR=1,291; 95%CI=1,006–1,656; p=,028). Шансът пациент с PSAD над 0,15 да има ГС  $\geq 7$  е 1,3 пъти по-висок в сравнение с пациент, чиято PSAD е под 0,1 (OR=1,308; 95%CI=1,039–1,648; p=,010).

Подобни са резултатите и при сравняване на PSAD и степените на ГС след операция (тест на Kruskal Wallis,  $X^2=17,223$ ; p=,028).

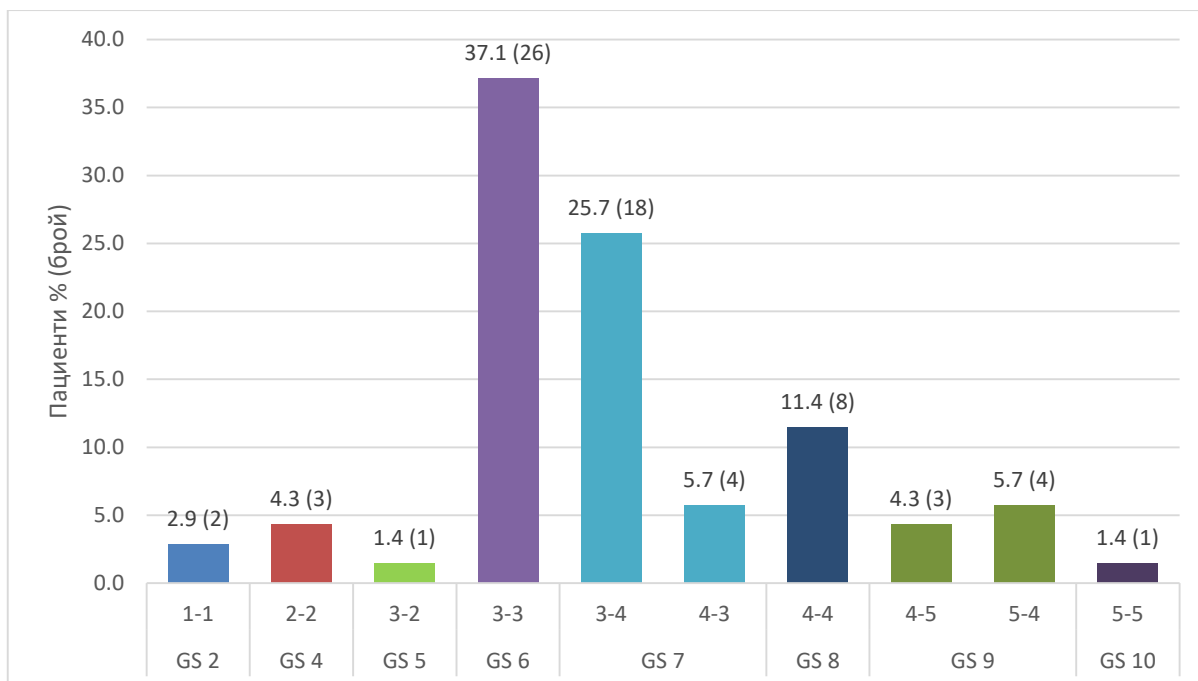
#### *д. Промяна на ГС и наличие на палпиращ се възел в простатата при ректално туше (стадий Т2)*

В стадий Т2 са 35 (17,3%) пациенти, разпределени както следва: Т2а – 8 (4,0%); Т2б – 17 (8,4%); Т2с – 10 (5%). Останалите 167 (82,7%) отговарят на стадий Т1.

Не се установи статистически значима връзка между основните групи и наличието (съответно липсата) на палпируем възел в простатата ( $X^2=4,698$ ; p=,583). Тоест наличието на палпируем възел в простатата не е свързано с възможно нарастване/намаляване на ГС след операцията.

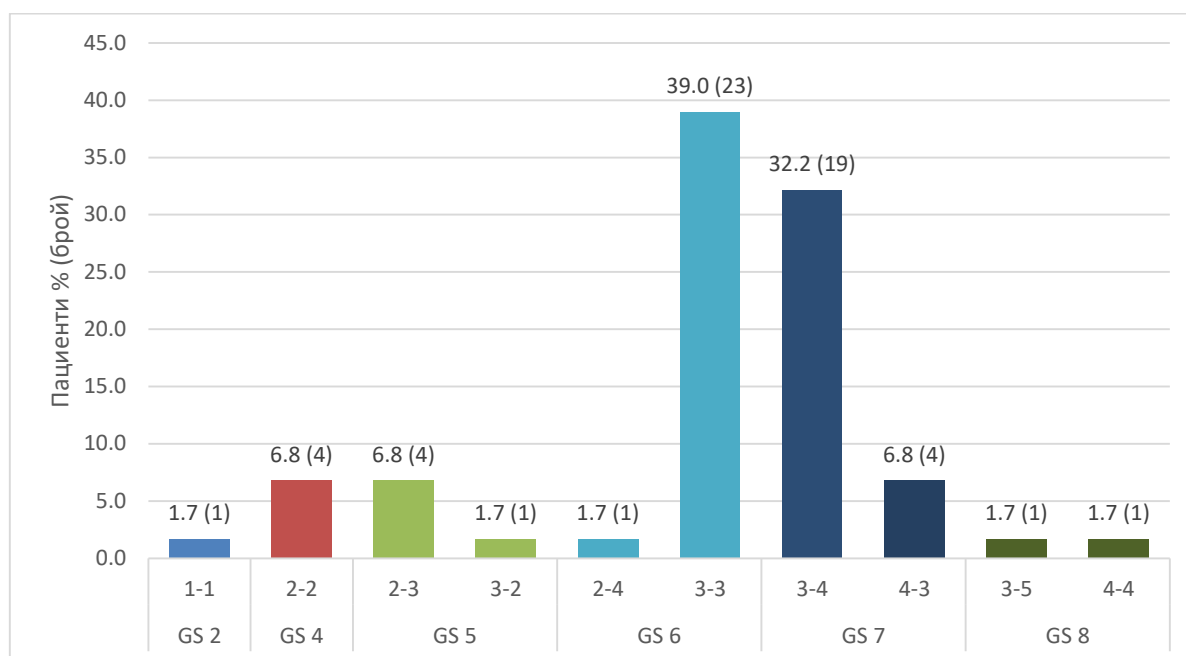
#### *е. Промяна на ГС след операцията и връзка със степента на ГС от биопсията*

Данни за ГС от биопсията са налични за 198 (98,2%) от пациентите. В първа група са класифицирани 70 (35,4%) пациенти. В тази група най-голям (26, или 37,1%) е дялът на пациентите с ГС=6 (ГС=3+3), следван от тези с ГС=7 (22-ма, или 31,4%), от които 18 (25,7%) са с ГС=3+4 и 4-ма (5,7%) са с ГС=4+3 (фиг. 5.17).



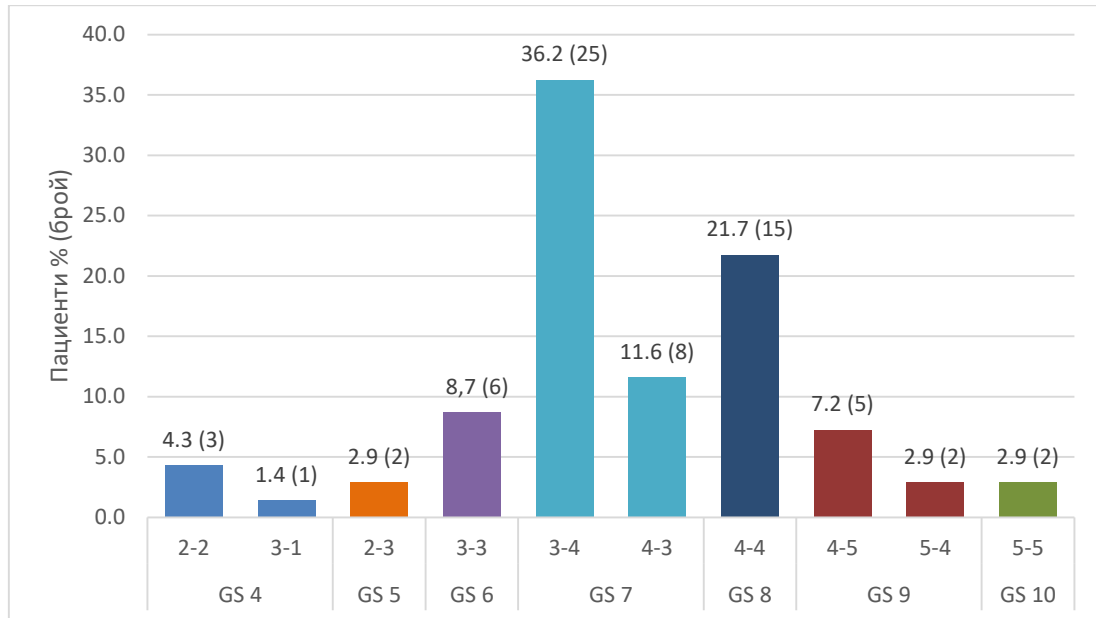
Фиг. 5.17. Разпределение на пациентите от първа група според стойностите на ГС (GS) от биопсията

Във втора група са класифицирани 59 (29,8%) пациенти. В тази група най-голям (23-ма, или 39%) е дялът на пациентите с ГС=6 (ГС=3+3), следван от тези с ГС=7 (19, или 32,2%), всички с ГС=3+4 (фиг. 5.18).



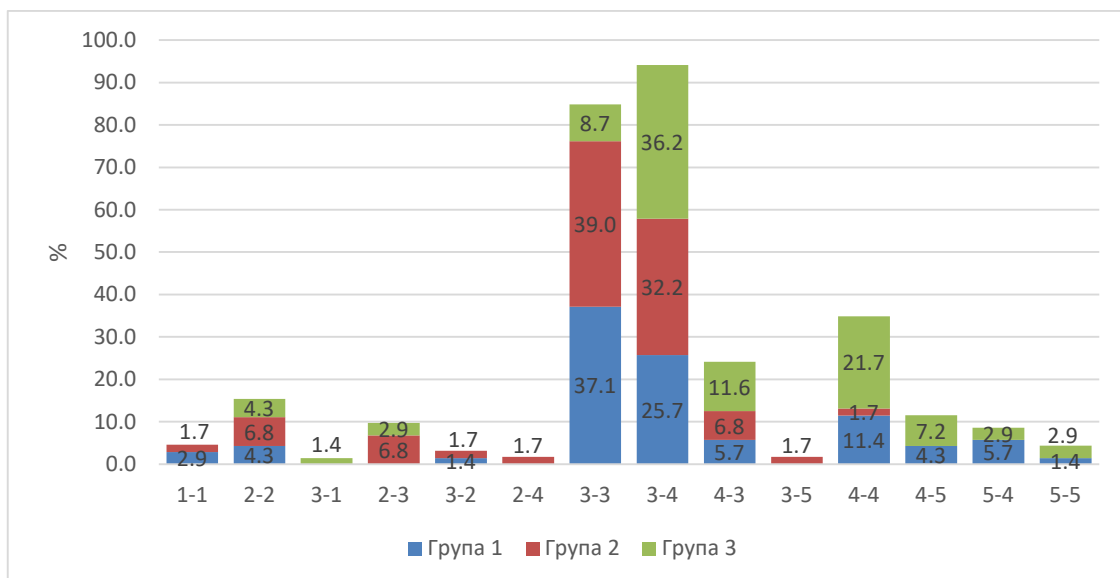
Фиг. 5.18. Разпределение на пациентите от втора група според стойностите на ГС (GS) от биопсията

В трета група са класифицирани 69 (34,8%) пациенти. В тази група най-голям (33-ма, или 47,8%) е делът на пациентите с ГС=7, от които 25 (36,2%) са с ГС=3+4 и 8 (11,6%) са с ГС=4+3, следван от тези с ГС=8 (15, или 21,7%), всички с ГС=4+4 (фиг. 5.19).



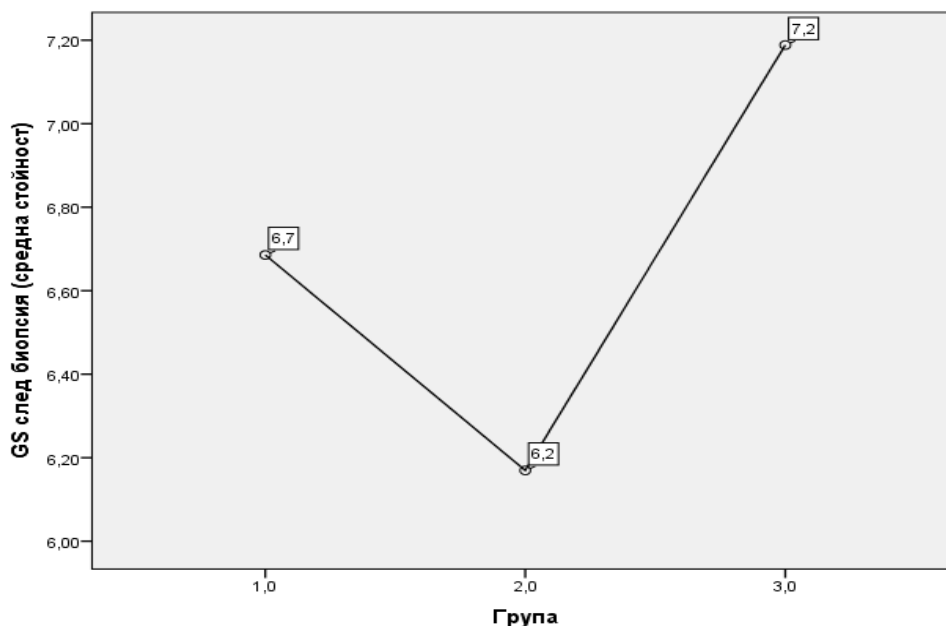
Фиг. 5.19. Разпределение на пациентите от трета група според стойностите на ГС (GS) след биопсия

Общото разпределение на ГС стойностите в основните групи е представено на фиг. 5.20.



Фиг. 5.20. Разпределение на пациентите според стойностите на ГС от биопсията по основни групи

Установи се статистически значима разлика в стойностите на ГС в отделните групи (тест на Kruskal-Wallis,  $X^2=25,545$ ;  $p=,000$ ) (фиг. 5.21).



Фиг. 5.21. Средни стойности на ГС (GS) от биопсията в трите групи

Стойностите на ГС след биопсия на пациентите в първа група са статистически значимо по-високи от тези на пациентите във втора група (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=1603,500$ ;  $p=,021$ ) и статистически значимо по-ниски от тези на пациентите в трета група ( $MWU=1804,500$ ;  $p=,007$ ). Стойностите на ГС на пациентите във втора група са статистически значимо по-ниски от тези на пациентите в трета група (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=1009,500$ ;  $p=,000$ ). Тоест налице е връзка между нивото на ГС от биопсията и възможното нарастване/намаляване на ГС след операцията.

*ж. Анализ на случаите, когато един и същ патолог изследва материала от биопсията и от операцията*

За 190 пациенти с налични данни за патолога, извършващ анализа, като само при осем от пациентите материалът от биопсията и този след операцията е гледан от един и същи патолог. От тях 1 е от първа група, 6 са от втора група и 1 е от трета група.

Установи се статистически значима връзка между гледането на препаратите от един и същ патолог и попадането на пациентите в трите основни групи ( $X^2=7,450$ ;  $p=,024$ ). Шансът пациент, чиито материали (от биопсията и от операцията) са гледани от един и същ патолог, да е от втора група (с ГС нарастване) е 8 пъти по-голям в сравнение с това пациентът да е от първа група

(непроменен ГС) ( $OR=7,811$ ;  $95\%CI=,913-66,862$ ;  $p=,029$ ) и около 4 пъти по-голям в сравнение с това пациентът да е от трета група (с ГС намаляване) ( $OR=3,717$ ;  $95\%CI=,601-23,005$ ;  $p=,046$ ). Следва да се отбележи, че този резултат е на база недостатъчно голяма извадка. Останалите сравнения не са статистически значими.

### *з. Анализ на случаите, при които биопсията и операцията са извършени в една и съща болница*

За 190 пациенти са налични данни за мястото на биопсията, респективно операцията. В една и съща болница (в МБАЛ „Света Анна“ – Варна) са биопсирани и оперирани 69 (35,4%) пациенти. От тях 24-ма (34,8%) са от първа група, 29 (42%) са от втора група и 16 (23,2%) са от трета група. Установи се статистически значима връзка между мястото на биопсията и операцията и попадането на пациента в основна група ( $X^2=6,975$ ;  $p=,031$ ). Шансът пациент, чиито биопсия и операция са извършени в МБАЛ „Св. Анна“, да е от втора група е 1,7 пъти по-голям в сравнение с това пациентът да е от трета група ( $OR=1,687$ ;  $95\%CI=1,093-2,606$ ;  $p=,010$ ). Останалите сравнения не са статистически значими.

### *и. Промяна на ГС и разпределение на пациентите в рисковите групи по EAU*

Данни за рисковите групи по EAU от биопсията са налични за 201 (99,5%) от пациентите. Разпределението им е както следва: в първа група са включени 38 пациенти (18,9%), във втора – 89 (44,3%), а в трета – 74 (36,8%).

Не се установи статистически значима връзка между отделните основни групи и разпределението на пациентите в рисковите групи по EAU (тест на Kruskal Wallis,  $X^2=3,654$ ;  $p=,161$ ).

Обаче в нашето проучване рисковите групи по EAU показват корелация с някои следоперативни патологични характеристики. Установи се статистически значима връзка между рисковите групи и наличието на pT3b-обхванати семенни мехурчета ( $X^2=16,961$ ;  $p=,000$ ) и слаба положителна корелация ( $r(Sp)=,268$ ;  $p=,000$ ). Пациентите с pT3b са от високорисковата група.

Не се установи статистически значима връзка между рисковите групи и наличието на лимфни метастази ( $X^2=4,164$ ;  $p=,125$ ).

Установи се статистически значима връзка между рисковите групи и наличието на pT3a-екстрапростатно разпространение на тумора ( $X^2=9,224$ ;  $p=,010$ ) и слаба положителна корелация ( $r(Spearman)=,211$ ;  $p=,003$ ). Пациентите с pT3a са от високорисковата група.

#### 5.4. Начален опит с класификацията на ISUP (модифицирана система на Глийсън)

Приложената таблица показва първа степен по ISUP от биопсията и как тя се променя (или запазва) след РП. Първа степен обхваща ГС от 2 до 6 включително. Съвпадение с резултата след РП има при 46 (58,97%) от пациентите. При 27 (34,62%) от пациентите има нарастване на степента след операцията:

Степен по ISUP от биопсията		Степен по ISUP от радикалната простатектомия	
Степен	Брой пациенти	Степен	Брой пациенти
Липсва тумор от биопсията	4	1	1
		2	3
Степен	Брой пациенти	Степен	Брой пациенти
1	78	Липсва тумор	5
		1	46
		2	16
		3	2
		4	6
		5	3
Общо	82		82

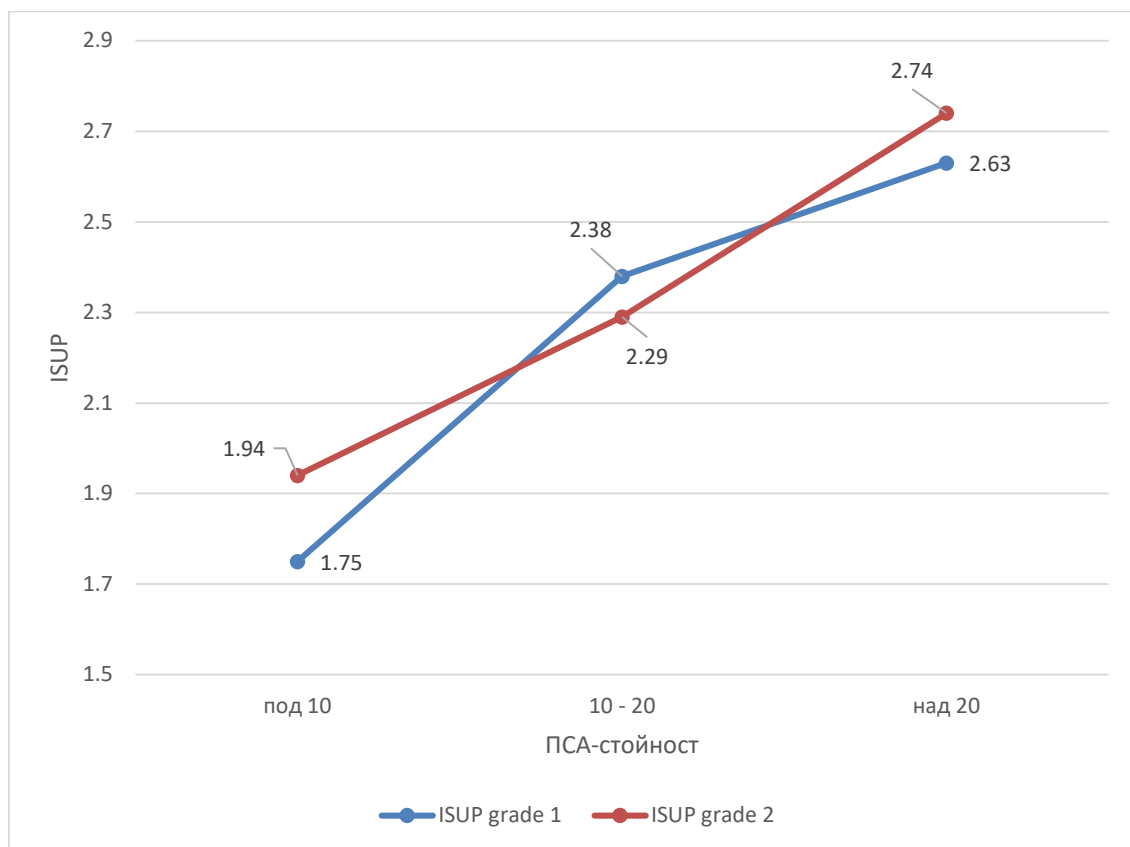
Втора степен включва ГС=3+4. Тук съвпадение между биопсия и операция има при 18 (29,03%) от пациентите. При 23-ма (37,1%) от пациентите има намаляване на степента, а при 19 (30,65%) – увеличаване. Трета степен включва ГС=4+3. Съвпадение между биопсия и операция има при 4-ма (25%) от пациентите. При 8 (50%) от пациентите има намаляване на степента, а при 4-ма (25%) – увеличаване. Четвърта степен е разнородна и включва ГС=8, в това число 4+4, 3+5 и 5+3. Тук съвпадение между биопсия и операция има при 8 (32%) от пациентите. При 15 (60%) от пациентите има намаляване на степента, а при 2-ма (8%) – увеличаване. Петата степен включва ГС=9-10, в това число 4+5, 5+5 и 5+4. Съвпадение между биопсия и операция има при 10 (58,82%) от пациентите, а при 7 (41,18%) от пациентите има намаляване на степента.

След това проучихме връзката между степените по ISUP и някои периоперативни характеристики на пациентите. Установи се връзка между стойността на ПСА и степените по ISUP – тъй като данните за ПСА не следват нормално разпределение, а данните за степените по ISUP са рангови, са приложени непараметрични тестове. За ПСА е използвано разпределението на стойностите в три групи – под 10, между 10 и 20 и над 20 нг/мл.



Общият брой на пациентите с валидни стойности на ПСА и ISUP степени от биопсията е 195. В групата със стойности на ПСА под 10 са 73-ма (37,4%) пациенти със средна степен по ISUP 1,753 (SD=1,09) и медиана = 1 (IQR=1–2); в групата със стойности на ПСА между 10 и 20 са 79 (40,5%) пациенти със средна степен по ISUP 2,38 (SD=1,38) и медиана 2 (IQR=1–4), а в групата с ПСА над 20 са 43-ма (22,1%) пациенти със средна степен по ISUP 2,63 (SD=1,36) и медиана = 2 (IQR=2–4).

Общият брой на пациентите с валидни стойности на ПСА и степени по ISUP след операцията е 191. В групата със стойности на ПСА под 10 са 69 (36,1%) пациенти със средна степен по ISUP 1,942 (SD=1,3) и медиана = 1 (IQR=1–2), в групата със стойности на ПСА между 10 и 20 са 79 (41,4%) пациенти със средна степен по ISUP 2,29 (SD=1,43) и медиана = 2 (IQR=1–4), в групата с ПСА над 20 – 43-ма (22,5%) пациенти със средна степен по ISUP 2,74 (SD=1,54) и медиана = 2 (IQR=1–4). За графично представяне са използвани средните стойности на ISUP степените (фиг. 5.22).



Фиг. 5.22. Степени по ISUP от биопсията (в синьо) и след операцията (в червено), отнесени към ПСА.

Установи се статистически значима разлика в степените по ISUP между отделните групи ПСА, както от биопсията (тест на Kruskal Wallis,  $X^2=15,628$ ;  $p=,000$ ), така и след операцията ( $X^2=9,595$ ;  $p=,008$ ). След сравняване на степените по ISUP по двойки групи ПСА се установи, че:

- Степените по ISUP от биопсията при ПСА под 10 нг/мл са статистически значимо по-ниски от тези при ПСА между 10 и 20 нг/мл (тест на Mann-Whitney U;  $MWU=1872,5$ ;  $p=,003$ ) – разлика обаче липсва, ако се използват степените по ISUP от операцията.
- Степените по ISUP (както от биопсията, така и от операцията) при ПСА под 10 нг/мл са статистически значимо по-ниски от тези при ПСА над 20 нг/мл (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=864,000$ ;  $p=,000$ ).
- Степените по ISUP (както от биопсията, така и от операцията) при ПСА между 10 и 20 нг/мл не се различават статистически значимо от тези при ПСА над 20 нг/мл ( $p>,05$ ).

Освен това се установи и връзка между степените по ISUP и някои патологоанатомични характеристики след РП. Семенното мехурче (стадий pT3b) е обхванато при 32-ма (16,2%) от пациентите. Според степените по ISUP от биопсията те се разпределят както следва:

			ISUP степени от биопсията					Общо
			1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	
Обхващан ена семенно мехурче pT3b	не	Брой пациенти	72	51	13	21	9	166
		%	36,4%	25,8%	6,6%	10,6%	4,5%	83,8%
	да	Брой пациенти	6	11	3	4	8	32
		%	3,0%	5,6%	1,5%	2,0%	4,0%	16,2%
Общо		Брой пациенти	78	62	16	25	17	198
		%	39,4%	31,3%	8,1%	12,6%	8,6%	100,0%

Установи се статистически значима връзка между степените по ISUP от биопсията и наличието на стадий pT3b ( $X^2=16,300$ ;  $p=,003$ ) и слаба положителна корелация ( $r_{(sp)}=,227$ ;  $p=,001$ ). Пациентите с pT3b са с по-високи степени по ISUP от биопсията.

С лимфни метастази (стадий pN1) са 11 (5,6%) пациенти. Според степените по ISUP от биопсията те се разпределят както следва:

			ISUP степени от биопсията					Общо
			1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	
Лимфни мета pN1	Не	Брой пациенти	75	59	16	23	14	187
		%	37,9%	29,8%	8,1%	11,6%	7,1%	94,4%
	Да	Брой пациенти	3	3	0	2	3	11
		%	1,5%	1,5%	0,0%	1,0%	1,5%	5,6%
Общо		Брой пациенти	78	62	16	25	17	198
		%	39,4%	31,3%	8,1%	12,6%	8,6%	100,0%

Не се установи статистически значима връзка между степените по ISUP и наличието на лимфни метастази ( $X^2=6,458$ ;  $p=,167$ ).

С екстрапростатно разпространение (стадий pT3a) са 57 (28,8%) пациенти. Според степените по ISUP от биопсията те се разпределят както следва:

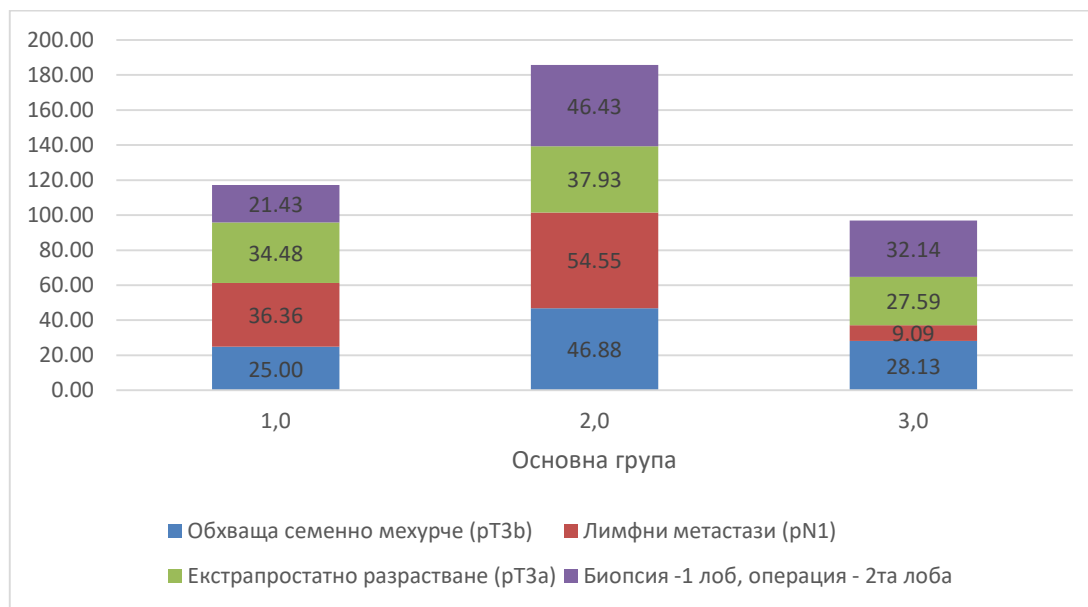
			ISUP степени от биопсията					Общо
			1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	
Екстра- простатно разраст- ване pT3a	Не	Брой пациенти	66	36	12	18	9	141
		%	33,3%	18,2%	6,1%	9,1%	4,5%	71,2%
	Да	Брой пациенти	12	26	4	7	8	57
		%	6,1%	13,1%	2,0%	3,5%	4,0%	28,8%
Общо		Брой пациенти	78	62	16	25	17	198
		%	39,4%	31,3%	8,1%	12,6%	8,6%	100,0%

Установи се статистически значима връзка между степените по ISUP от биопсията и наличието на стадий pT3a ( $X^2=14,951$ ;  $p=,005$ ) и слаба положителна корелация ( $r_{sp}=,194$ ;  $p=,024$ ). Пациентите с pT3a са с по-висока степен по ISUP от биопсията.

### 5.5. Промени в ГС и тяхното отношение към патоанатомичните характеристики, установени при РП

С обхванато семенно мехурче са 32-ма (16,5%) от пациентите. С лимфни метастази са 11 (5,4%) от пациентите. С екстрапростатно разрастване на тумора са 58 (28,7%) от пациентите. В част от случаите при биопсията на простатата карцином се открива в единия лоб, а след РП карциномът е доказан и в двата лоба – такива са 28 (13,9%) от пациентите. Разпределението на пациентите според следоперативните характеристики по основни групи е представено на фиг. 5.23. От посочените данни е видно, че с най-голям дял за всяка от разглежданите неблагоприятни следоперативни характеристики са пациентите във втора група,

тоест при пациенти, при които ГС нараства след РП спрямо този от биопсията. Разликите обаче не са статистически значими. Така нашата хипотеза, че има връзка между промяната на ГС след РП (спрямо този от биопсията на простатата) и някои патоанатомични характеристики като обхващане на семенните мехурчета, екстрапростатно развитие на тумора, наличие на лимфни метастази, не се приема.

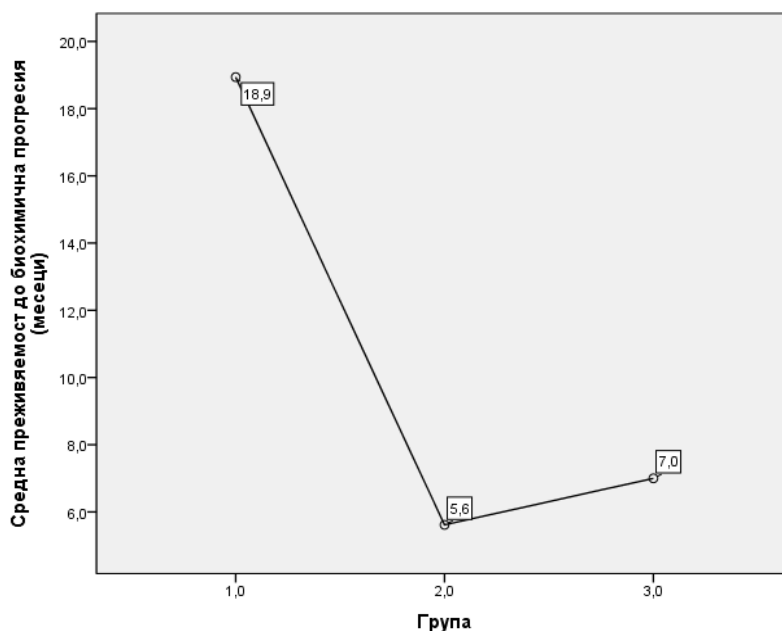


Фиг. 5.23. Разпределението на пациентите според следоперативните патоанатомични характеристики по основни групи

### 5.6. Промени в Глийсън скора и тяхното значение за преживяемостта без биохимична прогресия (BPFS-biochemical progression-free survival)

Данни за времето до поява на биохимична прогресия са налични за 111 (55%) от пациентите. При анализа на BPFS са използвани само пациентите, при които не е провеждана нито неoadювантна, нито адювантна терапия. От всички проследявани пациенти 42-ма (37,8%) са в първа група; 40 (36%) са във втора група, а 29 (26,2%) са в трета група. От първа група с биохимична прогресия са 16 (38,1%) пациенти. Времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 51 месеца, средната продължителност е 18,9 месеца, медианата е 15,5 (IQR=4,0–31,0) месеца. От втора група с биохимична прогресия са 26 (65%) пациенти. Времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 22 месеца, средната продължителност е 5,6 месеца, медианата е 2,5 (IQR=1,0–10,0) месеца. От трета група с биохимична прогресия са 10 (34,5%) пациенти. Времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 24 месеца, средната продължителност е 7,0

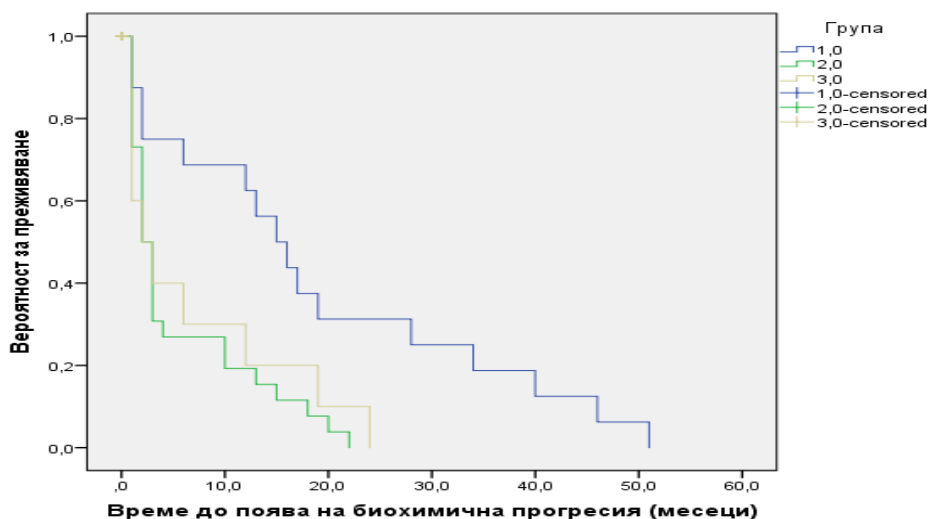
месеца, медианата е 2,5 (IQR=1,0–12,0) месеца. За графично представяне е използвана графика на средните (фиг. 5.24).



Фиг. 5.24. Графика на средните на времето до поява на биохимична прогресия

Установи се статистически значима връзка между принадлежността на пациентите към трите основни групи и времето до поява на биохимична прогресия ( $X^2=7,938$ ;  $p=,019$ ). Това се отнася за първа и втора основна група, както и за първа и трета основна група. Времето до поява на биохимична прогресия на пациентите от втора група (средно 5,6 месеца) е статистически значимо по-кратко от това на пациентите от първа група (средно 18,9 месеца), (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=105,000$ ;  $p=,007$ ). Времето до поява на биохимична прогресия на пациентите от трета група (средно 7,0 месеца) е статистически значимо по-кратко от това на пациентите от първа група ( $MWU=42,500$ ;  $p=,047$ ). Времето до поява на биохимична прогресия на пациентите от втора група не се различава статистически значимо от това на пациентите от трета група ( $MWU=129,500$ ;  $p=,986$ ).

Анализът на преживяемост с оглед преценяване прогностичното значение на основните групи също показва, че те имат прогностично значение по отношение на преживяемостта без биохимична прогресия. При пациенти от втора и трета група може да се очаква по-кратка преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти от първа група (Kaplan-Meier – Log Rank test (Mantel-Cox);  $X^2 = 10,785$ ;  $p=,005$ ) (фиг. 5.25).



Фиг. 5.25. Функции на преживяемост до поява на биохимична прогресия при основните групи

Установи се статистически значима връзка между принадлежността на пациентите към основните групи и появата на биохимична прогресия ( $X^2=8,366$ ;  $p=,015$ ). Шансът при пациент от втора група да се появи биохимична прогресия е 3 пъти по-голям в сравнение с този на пациент от първа група ( $OR=3,018$ ;  $95\%CI=1,227-7,423$ ;  $p=,015$ ), а шансът при пациент от трета група да се появи биохимична прогресия е 2 пъти по-голям в сравнение с този на пациент от първа група ( $OR=2,073$ ;  $95\%CI=1,135-3,787$ ;  $p=,012$ ). Нашата хипотеза, за връзката между промяната на ГС след радикална простатектомия (спрямо този от биопсията на простатата) и появата на биохимична прогресия, се приема.

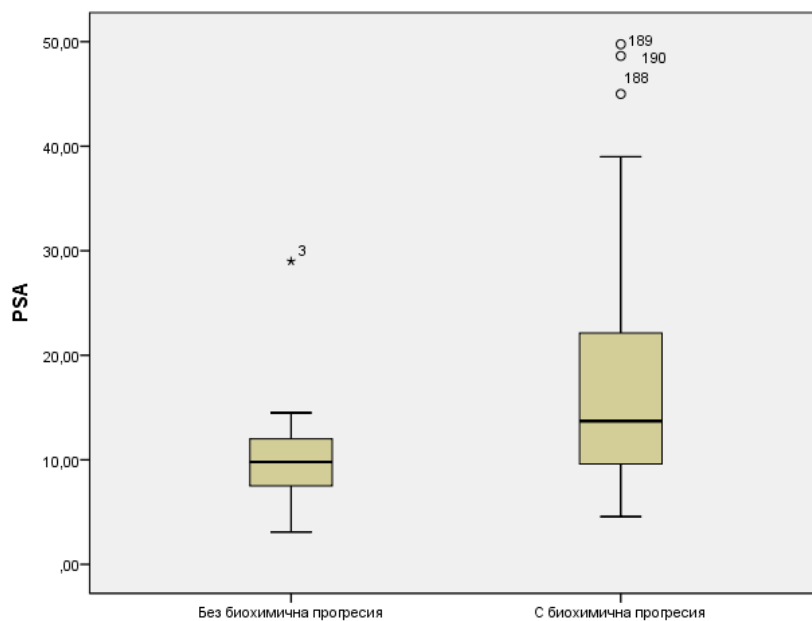
Освен от принадлежността на пациентите към трите основни групи се установи, че BPFs зависи и от:

#### *a. ПСА*

Средната стойност на предоперативния ПСА на пациентите, при които се появява биохимична прогресия, е 21,75 (17,03 без екстремните стойности), а медианата е 14,2 (IQR=10,0 до 25,0). Средната стойност на ПСА на останалите пациенти е 9,86; медианата е 9,8 (IQR=7,5 до 12,00) (фиг. 5.26).

Установи се статистически значима разлика в стойностите на ПСА за пациентите със и без биохимична прогресия (тест на Mann-Whitney U,  $MWU=1163,000$ ;  $p=,041$ ). След изключване от анализа на екстремните стойности, стойностите на ПСА следват нормално разпределение (тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk,  $p>,05$ ). Стойностите на ПСА на пациентите с

биохимична прогресия са средно със 7,17 по-високи от тези без биохимична прогресия ( $t=-4,054$ ;  $p=,034$ ). Нашата хипотеза, че ПСА може да има прогностично значение по отношение преживяемостта без биохимична прогресия, се приема.



Фиг. 5.26. Стойности на ПСА (PSA) при пациенти със и без биохимична прогресия

### б. Глийсън скор (ГС)

Средната стойност на ГС след биопсия и стойностите му след операцията на пациентите, при които е установена биохимична прогресия, е съответно 6,54 ( $SD=2,01$ ) и 7,02 ( $SD=1,87$ ). Средната стойност на ГС след биопсия и стойностите му след операцията на останалите проследявани пациенти е съответно 6,31 ( $SD=1,14$ ) и 5,62 ( $SD=2,2$ ).

Не се установи статистически значима разлика в стойностите на ГС след биопсия при пациентите с биохимична прогресия и пациентите без биохимична прогресия ( $X^2=13,362$ ;  $p=,064$ ).

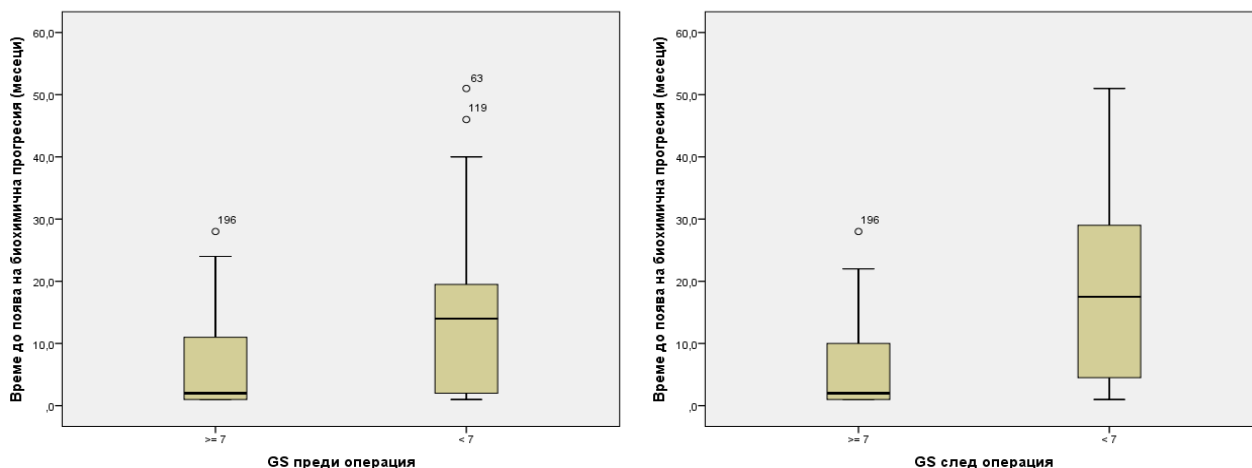
Установи се статистически значима разлика в стойностите на следоперативния ГС в двете групи. Стойностите на следоперативния ГС на пациентите, при които е установена биохимична прогресия, са статистически значимо по-високи от тези на пациентите, при които няма такава ( $X^2=16,266$ ;  $p=,039$ ).

За прецизиране на разликите класифицирахме пациентите в две групи – със следоперативен ГС  $\geq 7$  и ГС  $< 7$ .

Потвърди се липсата на разлика в стойностите на ГС след биопсия при пациентите със и без биохимична прогресия ( $X^2=1,493$ ;  $p=,222$ ), както и статистически значимата разлика в стойностите на ГС след операцията при пациенти със и без биохимична прогресия ( $X^2=8,678$ ;  $p=,003$ ). Шансът при пациенти със следоперативен ГС  $\geq 7$  да се появи биохимична прогресия е 1,9 пъти по-голям в сравнение с този на пациент с ГС  $< 7$  (OR=1,862, 95%CI=1,190–2,914).

Времето до поява на биохимична прогресия при пациентите с биопсичен ГС  $\geq 7$  варира от 1 до 28 месеца със средно време 6,5 месеца и медиана от 2 (IQR=1,0–12,0) месеца. Времето до поява на биохимична прогресия при пациентите с биопсичен ГС  $< 7$  варира от 1 до 51 месеца със средно време 15,7 месеца и медиана от 14 (IQR=2–19,5) месеца. Установи се статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия в групите с биопсичен ГС  $< 7$  и ГС  $\geq 7$ . То е по-кратко при пациентите с ГС  $\geq 7$  средно с около 9 месеца ( $t=-2,420$ ;  $p=,023$ ) (фиг. 5.27а).

Времето до поява на биохимична прогресия при пациентите със следоперативен ГС  $\geq 7$  варира от 1 до 28 месеца със средно време 5,9 (SD=2,23) месеца и медиана от 2 (IQR=1,0–10,0) месеца. Времето до поява на биохимична прогресия при пациентите със следоперативен ГС  $< 7$  варира от 1 до 51 месеца със средно време 19,3 (SD=5,27) месеца и медиана от 17,5 (IQR=4,5–29,0) месеца. Установи се статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия в групите със следоперативен ГС  $< 7$  и ГС  $\geq 7$ . То е по-кратко при пациентите с ГС  $\geq 7$  средно с около 13 месеца ( $t=-3,213$ ;  $p=,005$ ) (фиг. 5.27б):



а) ГС от биопсията

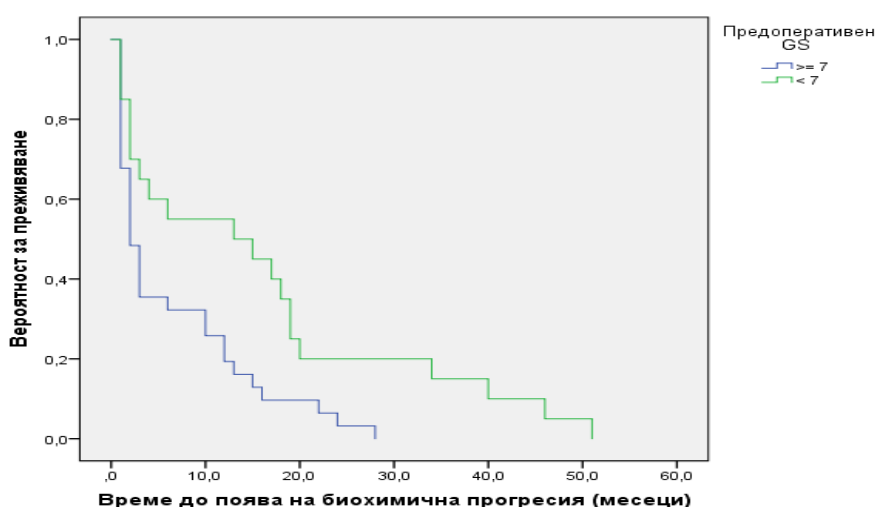
б) ГС от РП

Фиг. 5.27. Време до поява на биохимична прогресия при ГС (GS)  $< 7$  и ГС (GS)  $\geq 7$  (от биопсията и след РП)



Анализът на преживяемост с оглед преценяване прогностичното значение на биопсичния ГС показва, че той има прогностично значение по отношение на преживяемостта без биохимична прогресия. При пациенти с биопсичен ГС <7 може да се очаква по-голяма преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти с ГС  $\geq 7$  (Kaplan-Meier – Log Rank test (Mantel-Cox);  $X^2=7,057$ ;  $p=,008$ ) (фиг. 5.28).

Пациентите с биопсичен ГС <7 имат 2 пъти по-голям шанс за по-голяма преживяемост без биохимична прогресия в сравнение с пациентите с ГС  $\geq 7$  (Exp(B)=2,147; 95%CI=1,153–3,996;  $p=,013$ ).



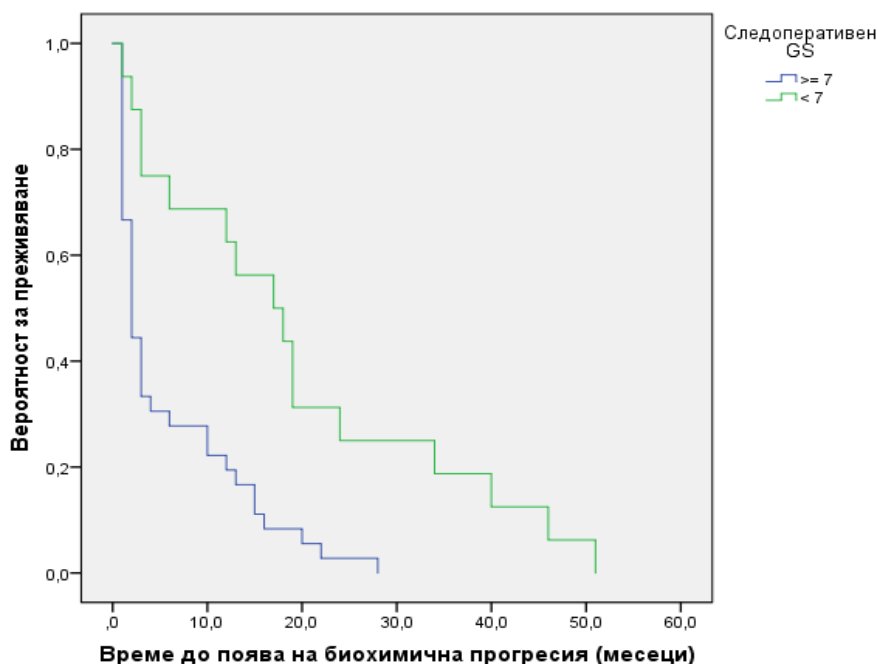
Фиг. 5.28. Функции на преживяемост без биохимична прогресия при биопсичен ГС (GS) <7 и ГС (GS)  $\geq 7$

Анализът на преживяемост с оглед преценяване прогностичното значение на следоперативния ГС показва, че той има прогностично значение по отношение на преживяемостта без биохимична прогресия. При пациенти със следоперативен ГС <7 може да се очаква по-продължителна преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти с ГС  $\geq 7$  (Kaplan-Meier – Log Rank test (Mantel-Cox);  $X^2=12,836$ ;  $p=,000$ ) (фиг. 5.29).

Пациентите със следоперативен ГС <7 имат 3 пъти по-голям шанс за по-дълга преживяемост без биохимична прогресия в сравнение с пациентите с ГС  $\geq 7$  (Exp(B)=3,046; 95%CI=1,538–6,036;  $p=,001$ ).

Нашата хипотеза, че при пациенти с ГС <7 може да се очаква по-продължителна преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при

пациенти с ГС  $\geq 7$ , независимо дали ГС е определен при биопсията или след операцията, се приема.



Фиг. 5.29. Функции на преживяемост без биохимична прогресия при следоперативен ГС (GS)  $< 7$  и ГС (GS)  $\geq 7$

*в. Принадлежност на пациента към трите рискови групи (нисък, умерен и висок риск), дефинирани от EAU.*

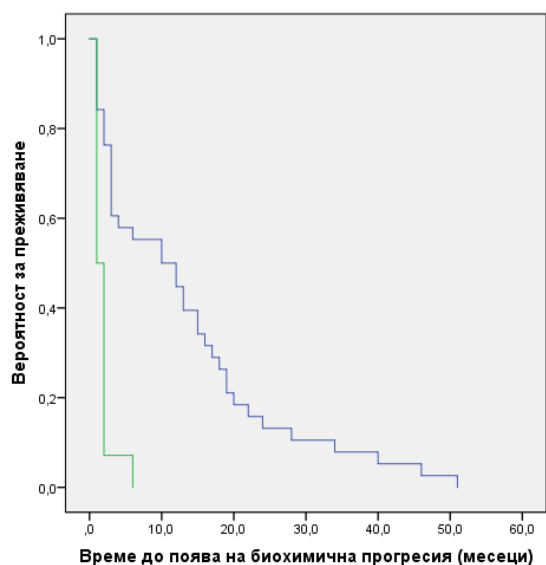
Не се установи статистически значима връзка между принадлежността на пациентите към EAU групите и времето до появата на биохимична прогресия ( $X^2=2,880$ ;  $p=,237$ ).

*г. Постоперативни патоанатомични характеристики – тук включваме наличието на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1).*

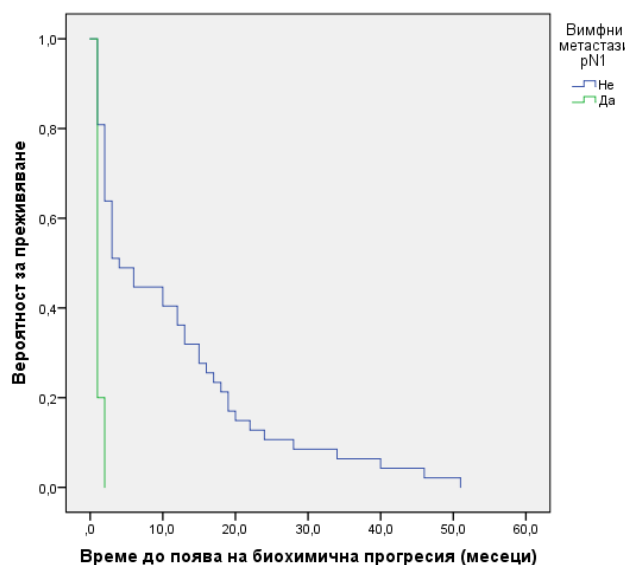
От проследяваните 111 пациенти 17 (15,3%) са с pT3b, от които при 14 (82,3%) се е появила биохимична прогресия. Осем (7,2%) пациенти са с pN1, от които 5-има (62,5%) са с биохимична прогресия. От 35 (31,5%) пациенти с pT3a, при 17 (48,6%) се е появила биохимична прогресия. Не се установи статистически значима връзка между наличието на pN1 и pT3a и появата на биохимична прогресия ( $p>,05$  за всички сравнения). Такава се установи само за пациентите с pT3b ( $X^2=10,163$ ;  $p=,001$ ). Шансът при пациент с pT3b да се появи биохимична

прогресия е около 1,3 пъти по-висок в сравнение с този на пациент без pT3b (OR=1,299; 95%CI=1,090–1,548).

Анализът на преживяемост с оглед преценяване прогностичното значение на pT3b, pN1 и pT3a показва, че те имат прогностично значение по отношение на преживяемостта без биохимична прогресия. При пациенти с pT3b, pN1 и pT3a може да се очаква по-кратък период без биохимична прогресия, отколкото при тези без pT3b (Kaplan-Meier – *Log Rank test (Mantel-Cox)*;  $X^2=22,308$ ;  $p=,001$ ), pN1 ( $X^2=11,892$ ;  $p=,001$ ) и pT3a ( $X^2=26,543$ ;  $p=,000$ ) (фиг. 5.30, 5.31 и 5.32).

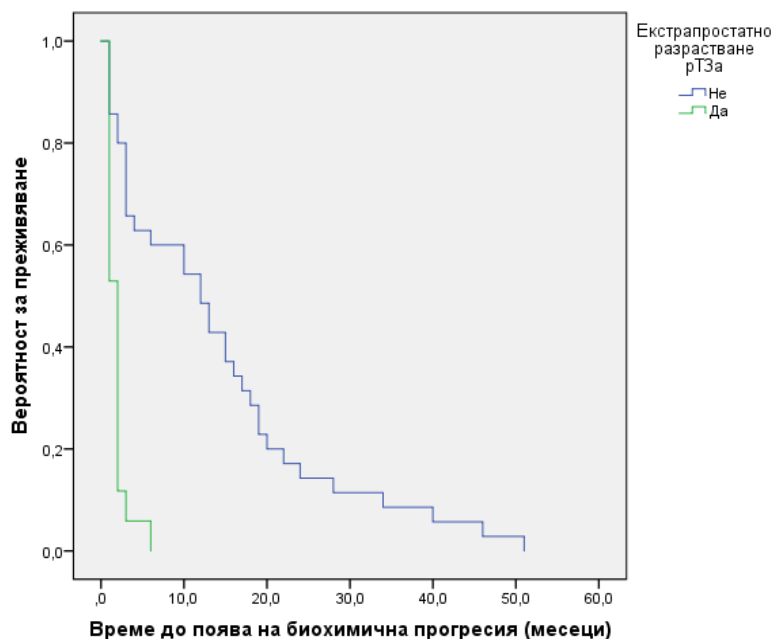


Фиг. 5.30. Функция на преживяемостта без биохимична прогресия при наличие/липса на pT3b



Фиг. 5.31. Функция на преживяемостта без биохимична прогресия при наличие/липса на pN1

Нашата хипотеза, че при пациенти с наличие на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1) може да се очаква по-кратка преживяемост без биохимична прогресия, се приема.



Фиг. 5.32. Функция на преживяемостта без биохимична прогресия при наличие/липса на рТ3а

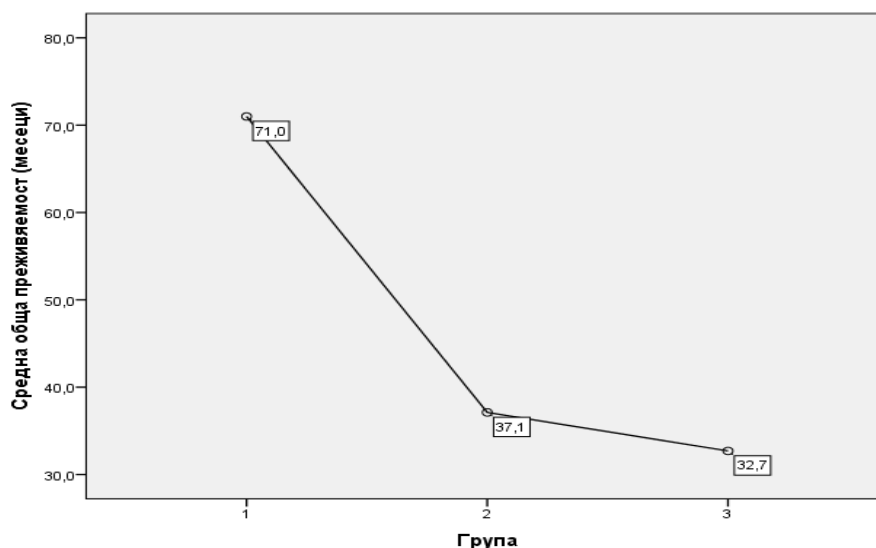
## 5.7. Промени в ГС и тяхната връзка с общата преживяемост след РП

Данни за проследяване са налични за 130 (64,4%) от пациентите. За останалите 72-ма (35,6%) липсват данни за проследяване или отпадане.

От всички проследявани пациенти 44-ма (33,8%) са в първа група; 47 (36,2%) са във втора група, а 39 (30,0%) са в трета група. От първа група е починал 1 пациент (2,3%) 71 месеца след операцията. От втора група са починали 9 (19,1%) пациенти, като при тях преживяемостта варира от 1 до 85 месеца със средна преживяемост след операцията 37,1 месеца, а медианата е 32 (IQR=17,5–58,5) месеца. От трета група са починали 5-има (12,8%) пациенти, като при тях преживяемостта варира от 0,5 до 85,5 месеца със средна преживяемост 32,7 месеца, а медианата е 18 (IQR=3,25–69,5) месеца – фиг. 5.33.

Според наличните данни най-продължителна е преживяемостта на пациентите от първа група, следвана от тези във втора група, а най-ниска е преживяемостта на пациентите от трета група. Установи се статистически значима връзка между преживяемостта на пациентите и принадлежността им към основна група ( $\chi^2=6,431$ ;  $p=,040$ ).

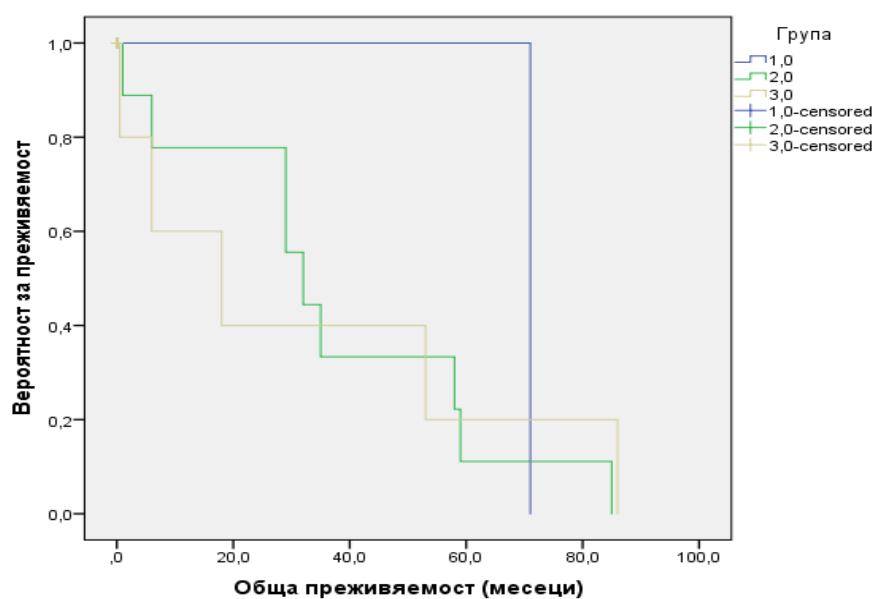
След сравнения на групите по две се установи статистически значима връзка между преживяемостта на пациентите и принадлежността им към първа и втора основна група ( $\chi^2=6,617$ ;  $p=,010$ ), както и принадлежността им към първа и трета основна група ( $\chi^2=4,175$ ;  $p=,041$ ).



Фиг. 5.33. Обща преживяемост (месеци) на пациентите по основни групи

Шансът пациент от втора група да почине е 7 пъти по-висок в сравнение с този на пациент от първа група (OR=10,184; 95%CI=,818–34,465). Шансът пациент от трета група да почине е 10 пъти по-висок в сравнение с този на пациент от първа група (OR=7,414; 95%CI=,823–66,781).

Независимо от това, анализът на преживяемост с оглед преценяване прогностичното значение на принадлежността на пациент към основна група показва, че принадлежността към основна група няма статистически значимо прогностично значение по отношение на общата преживяемост (Log Rank test (Mantel-Cox);  $\chi^2=,487$ ;  $p=,784$ ) (фиг. 5.34) – поради малкото на брой случаи.



Фиг. 5.34. Функции на преживяемост в трите основни групи

## 5.8. Поява на метастази след РП

Данни за появили се метастази след РП са налични за 9 пациенти – един в първа група, шестима във втора и двама – в трета основна група. Средното време за поява на метастазите е:

19 мес. – в I група (без промяна в ГС)

16,5 мес. – във II група (с намаляване на ГС след операцията, спрямо биопсията)

18,7 мес. – в III група (с нарастване на ГС след операцията), но само 12,8 мес. в 5 от 6-те случая (налице е един случай с много дълга преживяемост).

Статистически анализ не може да се направи поради малката бройка пациенти, резултатите са обсъдени в следващия раздел.

## 5.9. Пациенти с извършена фюжън биопсия на простатата

Данни са налице за 16 пациенти. В 80% от случаите (8 от 10 пациенти) се уцелва страната на тумора. Съвпадение по ГС обаче има само при 7 от 16 пациенти (43,75%) – те попадат в първа основна група, петима са във втора група (31,25%) и четирима – в трета (25%):

	Биопсия		Общо
	Систематична	Таргетна	
Група 1	63	7	70
2	58	5	63
3	66	4	70
Общо	187	16	203

Налице е тенденция пациентите в първа група да са повече спрямо пациентите в другите две групи. Посочените разлики не са статистически значими ( $X^2=1,047$ ;  $p=,592$ ).

## 6. Обсъждане на резултатите

От направения анализ се вижда, че има тенденция за увеличаване на броя на простатектомиите, извършвани всяка година. Също така има и тенденция за увеличаване на случаите с екстрапростатно разпространение на тумора след РП, вероятно свързано с разширяването на индикациите за прилагане на РП.

От общата бройка пациенти, достъпни за анализ (203-ма пациенти), в 70 от случаите има съвпадение на ГС от биопсията и от РП – това се равнява на около една трета от пациентите (по-точно 34,48%). При останалите има или нарастване на ГС (63-ма пациенти), или намаляване (70 пациенти). Сравнявайки тези данни с информацията от литературния обзор, се вижда, че те са по средата. Патолозите от известната американска болница „Джонс Хопкинс“ посочват 58% пълно съвпадение в двата ГС. Уролози от третичен урологичен център в Канада съобщават за 29,2% съвпадение. Все пак при по-новите статии е налице тенденция съвпадението да е поне 50%, включително и за болниците в България.

За целта на изследването наличните за анализ пациенти бяха разделени в три основни групи:

- а. Първа група, в която ГС от биопсията е еднакъв с този от РП.
- б. Втора група, в която ГС от РП нараства спрямо този от биопсията.
- в. Трета група, в която ГС след РП намалява спрямо този от биопсията.

Като първа стъпка в настоящото проучване анализирахме пациентите с високодиференциран КП (ГС  $\leq 6$ ), за да установим възможни фактори, които да предсказват неговото нарастване след РП (тоест принадлежност към втора група). По литературни данни именно при тези пациенти е най-голяма вероятността за разминаване на двата ГС. Освен това пациентите с високодиференциран КП понякога биват насочвани към по-малко радикални методи за лечение (активно проследяване, изчакване с наблюдение) заради предполагаемия по-доброкачествен характер на техния тумор – оттук и важното практическо значение да се открият фактори, предсказващи възможно нарастването на ГС. Анализирахме следните параметри:

**а. Възраст** – не се установи статистически значима разлика във възрастта на пациентите в трите основни групи. Тук нашите резултати се отличават от данните, публикувани на английски език, според които напредналата възраст предсказва възможно повишаване на ГС след РП. Резултатът обаче е в съответствие с този от публикацията на български от 2016 г. в „Ендоурология и минимално инвазивна хирургия“.

**б. ПСА** – не се установи статистически значима разлика в стойностите на ПСА на пациентите в трите основни групи. Този резултат също се отличава от други публикации, според които при висок ПСА е завишен рискът от нарастване на ГС след РП. Отново обаче има съвпадение с посочената по-горе публикация на български език.

**в. Плътност на ПСА (PSA Density-PSAD)** – установи се статистически значима разлика в стойностите на PSAD на пациентите в трите основни групи. Стойностите на PSAD са по-високи при пациентите от втора група в сравнение с тези от първа група. Стойностите на PSAD при пациентите от трета група са по-ниски в сравнение с тези на пациентите от първа и втора основна група. Резултатът съответства на данните от други проучвания, които установяват, че повишеният PSAD е важен прогностичен белег за възможно повишаване на ГС след операцията. При това посоченият извод се отнася само за високодиференцираните карциноми – вероятно поради по-малкото производство на ПСА от нискодиференцираните КП.

**г. Обем на простатата** – установи се статистически значима разлика в стойностите на обема на простатата на пациентите в трите основни групи. Разликата е статистически значима само между първа и втора основна група – стойностите на обема на простатата са по-ниски при пациентите от втора група в сравнение с тези от първа основна група. Този резултат съответства на данни от други проучвания, според които при малка простата има по-голяма вероятност от повишаване на ГС след РП.

**д. Палпиране на възел в простата при ректално туше** – след въвеждането на ПСА в практиката основната бройка от пациентите са в стадий T1c. Все пак част от тях са в стадий T2 – с палпируем възел в простата. Не се установи статистически значима връзка между принадлежността на пациентите към трите основни групи и наличието на възел от ректалното туше. Тоест наличието на възел в простата не е вероятен белег за по-лоша хистология след РП. Възможна причина обаче за този резултат е и недостатъчната бройка пациенти в стадий T2 предоперативно.

В обобщение можем да кажем, че два показателя предсказват възможно нарастване на ГС след операцията (спрямо биопсията) при пациенти с високодиференциран КП – висок PSAD и малък обем на простатата.

След това анализирахме различни предоперативни характеристики на цялата група пациенти (а не само тези с високодиференциран КП), за да открием евентуална връзка с промяна на ГС (увеличаване или намаляване) след операцията. Тук отнасяме следните характеристики:



**а. Възраст на пациента** – не се установи статистически значима връзка между възрастта на пациентите и принадлежността им към основните групи.

**б. ПСА** – не се установи статистически значима разлика в стойностите на ПСА между отделните основни групи. Установи се статистически значима връзка между стойностите на ГС и ПСА (както от биопсията, така и след РП). Стойностите на ГС при ПСА между 10 и 20 са статистически значимо по-високи от тези при ПСА под 10. Стойностите на ГС при ПСА над 20 са статистически значимо по-високи от тези при ПСА под 10. Тоест с нарастване на ПСА съответно намалява и степента на диференцираност на тумора. Този факт е отразен в класификацията на EAU, разделяща КП на високо-, умерено- и нискорисков при ПСА съответно над 20, от 10 до 20 и под 10 нг/мл.

**в. Обем на простата** – не се установи статистически значима връзка между обема на простатата на пациентите и попадането им в група 1, 2 или 3. Както се отбелязва по-горе, такава връзка има, но само при по-високодиференцираните тумори ( $ГС \leq 6$ ).

**г. Плътност на ПСА (PSAD-PSA Density)** – не се установи статистически значима връзка между стойностите на PSAD и трите основни групи. Както се отбелязва по-горе, такава връзка има при по-високодиференцираните тумори ( $ГС \leq 6$ ). Установи се статистически значима връзка между стойностите на PSAD и степените на ГС след биопсия – стойностите на ГС са статистически значимо по-високи в групата със стойности на PSAD над 0,15. Същата корелация е налице и между стойностите на PSAD и степените на ГС след РП. Тези факти отговарят на посочения преди това резултат, че по-високият ПСА корелира с по-нисък ГС. PSAD има това предимство пред ПСА, че елиминира обема на простатата, който също влияе на нивото на ПСА, тъй като PSAD дава количеството ПСА, произведено от грам тъкан. В препоръките на Европейското урологично дружество PSAD се посочва като един от основните показатели, определящи дали пациентът е подходящ за активно проследяване – при наличие на нискорисков КП по критериите на EAU. Там посоченият праг е също 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, над която стойност нараства рискът от наличие на по-нискодиференциран КП. От друга страна обаче, PSAD не е често използван показател в масовата практика, защото се изчислява по-трудно – трябва преди това да знаем обема на простатата. Самият обем обичайно се пресмята след направена ехография на простатата (КТ е вероятно по-точен метод, но по-рядко използван) и също е обект на грешки и отклонения.

**д. Наличие на палпируем възел в простатата (стадий T2)** – не се установи статистически значима връзка между основните групи и наличието на възел в простатата.

**е. ГС след биопсията** – стойностите на ГС след биопсия на пациентите в първа група са статистически значимо по-високи от тези на пациентите във втора група и статистически значимо по-ниски от тези на пациентите в трета група. Стойностите на ГС на пациентите във втора група са статистически значимо по-ниски от тези на пациентите в трета група. Посоченият резултат е един от най-често срещаните в статиите, посветени на промяната на ГС след РП (спрямо този от биопсията). Авторите традиционно посочват, че ниският изходен ГС (от биопсията) е сам по себе си рисков фактор за последващо нарастване на ГС след РП – изключение са двете публикации на български език, посочени в литературния обзор. Там се твърди, че при ГС от биопсията 7, 8 и 9 по-често има последващо нарастване на ГС след РП – резултат, който не се подкрепя от нашия анализ. Особено голям е рискът от нарастване при много нисък изходен ГС (от 2 до 4) – там само в 15% от пациентите има съвпадение между ГС от биопсията и от РП. В резултат на това някои автори обръщат внимание върху тенденцията все по-рядко след биопсия да се съобщава ГС от 2 до 4 – през 1991 г. 24% от патологоанатомичните доклади съдържат ГС 2-4; през 2001 г. – едва 2,4%. В крайна сметка през 2005-а и 2014 г. Международното общество по урологична патология (International Society of Urological Pathology-ISUP) препоръчва степени 1 и 2 по Глийсън да не се докладват след биопсия, а самият ГС се модифицира в класификацията по ISUP. Така чрез елиминиране на ниските степени е направен опит да се реши проблемът с нарастването на ГС след биопсията. Всичко това е следствие от разминаването на ГС от биопсията и операцията и не са съвсем ясните причини, поради което това се случва.

**ж. Анализ на случаите, когато един и същи патолог изследва материала от биопсията и от операцията** – установи се статистически значима връзка между изследването на препарата от един и същи патолог и попадането на пациентите в една от трите основни групи. Шансът пациент, чийто материал (от биопсията и от операцията) е анализиран от един и същи патолог, да е от втора група е 8 пъти по-голям в сравнение с това пациентът да е от първа и около 4 пъти по-голям в сравнение с това пациентът да е от трета група. Причината за този резултат е неясен – логиката подсказва, че ако един патолог гледа биопсията и материала от операцията, вероятно той ще е склонен да потвърди предходното си изследване и пациентът да попадне в първа основна група (с еднакъв ГС от биопсията и от РП). Това показват и данните от литературната справка. В нашата практика обаче се оказва, че патолозите доста често повишават степента на ГС

след РП. Следва да се отбележи, че този резултат е на база недостатъчно голяма извадка.

Сходен е и резултатът, когато пациентът е биопсиран и опериран в една и съща болница (в случая МБАЛ „Света Анна“ – Варна). Шансът такъв пациент да е от втора група е 1,7 пъти по-голям в сравнение с това пациентът да е от трета група.

**з. Класификация на пациента в рискови групи по EAU (висок, умерен и нисък риск)** – не се установи статистически значима връзка между отделните основни групи и рисковите групи по EAU. Налице е обаче корелация между рисковите групи по EAU и някои следоперативни патоанатомични характеристики. Пациентите с обхващане на семенното мехурче и с екстрапростатно разрастване на тумора са от високорисковата група по EAU.

Можем да обобщим, че от предоперативните характеристики на пациентите евентуална връзка с промяна на ГС след операцията показва само ниският ГС от биопсията – той е предпоставка за повишаването му след РП. Както се посочи по-горе, направен е опит за решаване на този проблем чрез обобщаване на ниските степени по Глийсън в класификацията по ISUP (представляваща модификация на традиционната система на Глийсън). Тя е сравнително непозната в България. При направения чрез нея анализ на пациентите обърнахме внимание върху следните въпроси:

**а. Дали е налице разминаване между ГС от биопсията и операцията и в тази класификация,** въпреки сериозното окрупняване на степените. Високодиференцираният КП попада в първа степен по ISUP (ГС от 2 до 6 вкл.). Установихме съвпадение с резултата след РП при 46 (58,97%) от пациентите, а при 27 (34,62%) от пациентите има нарастване на степента след операцията. При класическата система по Глийсън съответните стойности са 32 (41%) и 34 (43,6%). Тоест налице е значително подобряване на точността. Все пак дори и в тази система, въпреки силното намаляване на броя на степените, има риск от подценяване на малигнения потенциал на КП в резултата от биопсията.

**б. Доколко има корелация между степените по ISUP и клиничните и патоанатомичните характеристики на пациентите** – тоест доколко е валидна системата, така че при ниските степени пациентът да има благоприятна хистология, а при високите – неблагоприятна. Тук се установи връзка между стойностите на ПСА и степените по ISUP (както преди, така и след операцията) – степените по ISUP при ПСА под 10 са статистически значимо по-ниски от тези при ПСА над 20.

Налице е и корелация между степените по ISUP и някои патологоанатомични характеристики след РП – по-специално обхващане на семенните мехурчета и екстрапростатно разрастване на тумора. Установи се статистически значима връзка между степените по ISUP от биопсията и наличието на стадий рТ3а, респективно рТ3б със слаба положителна корелация. Тоест пациентите с рТ3а и рТ3б са с по-високи степени по ISUP. Това означава, че по-високите степени по ISUP действително отговарят на КП с по-неблагоприятни патологоанатомични характеристики.

В заключение можем да кажем, че нашият начален опит с класификацията по ISUP показва по-добро съответствие между хистологичния резултат от биопсията и този след РП. Дори и тук обаче нерядко има разминавания, включително и при високодиференцирания КП, където има множество терапевтични възможности. Така въпросът за факторите, предсказващи възможно нарастване на ГС след РП, продължава да е актуален. Също така новата класификация показва добро съответствие между нейните степени и постоперативните патологоанатомични характеристики на тумора. Необходим е анализ обаче на много повече пациенти за пълноценно валидиране на системата – включително и с оглед на преживяемостта на пациентите постоперативно.

Беше направен също и анализ на патологоанатомичните характеристики на материала от РП – по-специално обхващане на семенните мехурчета, наличие на лимфни метастази, екстрапростатно разрастване на тумора, разпространяване на тумора от единия лоб на простатата (установено при биопсията) в двата лоба (установено при РП). С най-голям дял за всяка от разглежданите неблагоприятни следоперативни характеристики са пациентите във втора група (с нарастване на ГС след операцията). Разлики обаче не са статистически значими.

При туморните заболявания един от най-важните показатели, които трябва да се анализират, е преживяемостта на пациентите. Най-точна, разбира се, е общата преживяемост (OS-overall survival). Тя отразява както смъртността, причинена от тумора, така и смъртността, причинена от самите терапевтични методи. Известно е например, че хормонотерапията за КП повишава смъртността от сърдечносъдови заболявания, въпреки че забавя развитието на самия тумор. Така OS невинаги се повлиява благоприятно при хормонотерапията. Но при КП, лекуван чрез операция (РП), е налице предварителна селекция на пациентите – оперират се главно ниско- и умеренорискови пациенти, без данни за метастази. Така OS е доста висока и анализът ѝ е труден, освен ако не се направи проучване с много голяма продължителност (поне 5 години, а още по-добре 10). Затова в настоящето проучване основно сме анализирали т.нар. преживяемост без

биохимична прогресия (BPFS-biochemical progression-free survival), тоест времето от операцията до появата на ПСА прогресия.

В нашето проучване данни за BPFS са налични при 111 (55%) от пациентите. В анализа присъстват само пациенти, на които е направена систематична биопсия на простатата (а не таргетна фюжън биопсия). Изключени са също пациентите, на които е направена пред- или следоперативна хормоно- или лъчетерапия. От първа група с биохимична прогресия са 16 (38,1%) пациенти. Времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 51 месеца, средната продължителност е 18,9 месеца, медианата е 15,5 месеца. От втора група с биохимична прогресия са 26 (65%) пациенти. Времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 22 месеца, средната продължителност е 5,6 месеца, медианата е 2,5 месеца. От трета група с биохимична прогресия са 10 (34,5%) пациенти. Времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 24 месеца, средната продължителност е 7,0 месеца, медианата е 2,5 месеца.

При анализа на трите основни групи пациенти се установи статистически значима връзка между принадлежността на пациентите към основните групи и появата на биохимична прогресия. Шансът при пациент от втора група да се появи биохимична прогресия е 3 пъти по-голям в сравнение с този на пациент от първа група, а шансът при пациент от трета група да се появи биохимична прогресия е 2 пъти по-голям в сравнение с този на пациент от първа група – въпреки че е налице намаляване на ГС от РП спрямо този от биопсията! Анализът на преживяемостта с теста на Kaplan-Meier показва, че при пациенти от втора и трета група може да се очаква по-кратка преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти от първа група. Времето до поява на биохимична прогресия на пациентите от втора група не се различава статистически значимо от това на пациентите от трета група. Посоченият резултат е в съответствие с други проучвания, които показват, че при пациентите с подобрен ГС от операцията (спрямо биопсията) в крайна сметка няма подобряване в преживяемостта – тя е по-лоша от тази на пациентите, при които ГС е еднакъв при биопсията и РП. Това показва, че резултатът от биопсията на простатата също има прогностично значение – въпреки че традиционно се приема, че резултатът от операцията е този, който е по-точен. Можем да предположим, че причина за това е установяването на по-нискодиференциран КП чрез биопсията, който след това е бил пропуснат при постоперативния патологичен анализ. Възможни обяснения за това са: грешка на патолога, гранични случаи, много малък тумор. Фактът, че ние сме анализирали само пациенти със систематична биопсия на простатата, според нас не е недостатък, всъщност може би дори е предимство. Това е така, защото систематичната

биопсия се смята за по-неточна от таргетната. Щом тази „неточна“ биопсия показва възможности за прогнозиране, то тогава резултатите от фюжън биопсията вероятно биха били още по-добри. Това предстои да се докаже в бъдещи изследвания.

Освен от принадлежността към трите основни групи ВРФС се установи, че зависи и от:

**а. ПСА** – установи се статистически значима разлика в стойностите на ПСА за пациентите със и без биохимична прогресия. Стойностите на ПСА на пациентите с биохимична прогресия са средно със 7,17 по-високи от тези без биохимична прогресия.

**б. Глийсън скор** – направеното по-рано твърдение, че ГС от биопсията също има прогностично значение за преживяването (а не само ГС от РП) беше допълнително проучено. Установи се статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия в групите с ГС от биопсията  $<7$  и ГС  $\geq 7$ . То е по-кратко при пациентите с биопсичен ГС  $\geq 7$  средно с около 9 месеца. Сходни са резултатите и при анализ на следоперативния ГС – установи се статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия в групите със следоперативен ГС  $<7$  и ГС  $\geq 7$ . То е по-кратко при пациентите със следоперативен ГС  $\geq 7$  средно с около 13 месеца. При пациенти с биопсичен ГС  $<7$  може да се очаква също и по-продължителна преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти с ГС  $\geq 7$  – тест на Kaplan-Meier. Пациентите с биопсичен ГС  $<7$  имат 2 пъти по-голям шанс за по-дълга преживяемост без биохимична прогресия в сравнение с пациентите с ГС  $\geq 7$ . Аналогично и при пациенти със следоперативен ГС  $<7$  може да се очаква по-дълга преживяемост без биохимична прогресия, отколкото при пациенти с ГС  $\geq 7$ .

**в. Постоперативни патологоанатомични характеристики** – наличие на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1). Шансът при пациент с pT3b да се появи биохимична прогресия е около 1,3 пъти по-висок в сравнение с този на пациент без pT3b. След това се анализира и времето до поява на биохимична прогресия, като се установиха статистически значими разлики във времената между пациентите със и без pN1, pT3a и pT3b. Тези показатели имат също прогностично значение и по отношение на преживяемостта без биохимична прогресия. При пациенти с pT3b, pN1 и pT3a може да се очаква по-кратък период до начало на биохимичната прогресия, отколкото при болни без pT3b, pN1 и pT3a-тест на Kaplan-Meier.

В обобщение можем да кажем, че VPFS зависи както от биопсичния ГС, така и от следоперативния. Интересен е въпросът дали винаги трябва да отчитаме ГС от биопсията при оценка на рисковете за прогресия на заболяването при конкретен болен. По литературни данни, ако лекарят разполага с подробен патоанатомичен доклад от РП и съответния прогностичен алгоритъм (номограма), вероятно няма нужда да се отчита ГС от биопсията. Прибавянето му към този алгоритъм не повишава съществено неговата прогностична точност. В противен случай обаче ГС от биопсията на простатата се явява лесно достъпен и важен показател за преценка на риска от прогресия на заболяването при конкретния пациент.

Направи се също и анализ на общата преживяемост (OS) на пациентите в трите основни групи. Според наличните данни най-продължителна е преживяемостта на пациентите от първа група, следвана от тези във втора група, а най-ниска е преживяемостта на пациентите от трета група. Разликите са статистически значими. Шансът пациент от втора група да почине е 7 пъти по-висок в сравнение с този на пациент от първа група. Шансът пациент от трета група да почине е 10 пъти по-висок в сравнение с този на пациент от първа група. Независимо от това обаче, анализът на преживяемостта с оглед преценяване прогностичното значение на трите основни групи показва, че принадлежността към основна група няма статистически значимо прогностично значение по отношение на общата преживяемост – най-вероятно поради малкото на брой случаи. Както вече се обясни, това е свързано с предварителната селекция на пациентите, подлежащи на РП – това трябва да са пациенти с очаквана преживяемост поне 10-15 години. Тоест, за да получим достатъчна бройка пациенти, подходяща за анализ на общата преживяемост, трябва да проведем проучване с продължителност поне 15 години. Все пак интересен и показателен е фактът, че пациентите от трета група (с намаляване на ГС след РП) всъщност нямат подобрена OS, макар че ГС им се подобрява спрямо биопсията. Това отговаря на посочените преди това данни, че VPFS е по-ниско във втора и трета основна група, а най-високо в първа група (където няма промяна на ГС от биопсията и от РП).

При направения анализ на пациентите с появили се метастази след РП се установи, че от 203-ма оперирани в 9 случая са налице метастази – 6 от тях са във втора основна група, един в първа и двама – в трета. Малкото на брой случаи на пациенти с метастази също (както и при общата преживяемост) се дължи на предварителната селекция на пациентите. Всъщност сам по себе си фактът, че имаме малко пациенти с метастази в хода на проследяването им, е показателен

за добър първоначален подбор на болните за РП. Средното време за поява на метастазите е:

19 мес. – в групата без на промяна в ГС

16,5 мес. – в групата с намаляване на ГС

18,7 мес. – в групата с нарастване на ГС, но само 12,8 мес. в 5 от 6-те случая (налице е един случай с много дълга преживяемост).

Бройката е много малка, за да се направят статистически значими изводи. Все пак има тенденция за наличие на повече метастази във втора основна група. Преживяемостта без метастази е най-голяма в първа основна група. Отново трета основна група няма изразено предимство, въпреки подобряването на ГС след операцията.

Направен беше и анализ на пациентите, при които беше извършена предоперативно фюжън биопсия на простата – те са общо шестнадесет (от 203-ма). В 80% от случаите (8 от 10 пациенти) се уцелва страната на тумора. Съвпадение по ГС има при 7 от 16 пациенти (43,75%) – те попадат в първа основна група, петима са във втора група (31,25%) и четирима – в трета (25%). При извършването на стандартната систематична биопсия в първа група попадат 34,48% от пациентите, във втора – 31,03%, а в трета – 34,48%. Очевидно е налице тенденция за увеличаване на пациентите в първа основна група, тоест за по-голямо съответствие на ГС от биопсията с този от РП. Бройката в случая обаче е крайно недостатъчна, за да се получат статистически значими разлики. С все по-широкото навлизане на ЯМР и съответно на таргетната биопсия се надяваме да се събере достатъчно материал за бъдещи изследвания по тази тема. По литературни данни при извършване на систематична БП е по-вероятно да се стигне до недооценяване на ГС в сравнение с таргетната биопсия, която по-точно определя окончателния ГС (определен с простатектомия).



## 7. Изводи

От направения дотук анализ можем да направим следните изводи:

1. Има тенденция за увеличаване на броя на простатектомиите, извършвани всяка година. Едва в 34,48% от случаите има съвпадение на Глийсън скор от биопсията и от радикалната простатектомия. При останалите пациенти има или нарастване на Глийсън скор (31,03%), или намаляване (34,48%).

2. При анализ на пациентите с високодиференциран карцином на простатата (Глийсън скор до 6 включително от биопсията) се установи, че повишената плътност на ПСА и малкият обем на простатата са статистически значими прогностични фактори за възможно повишаване на Глийсън скор след радикална простатектомия.

3. Ниският Глийсън скор от биопсията е основен рисков фактор за последващото му нарастване след радикална простатектомия.

4. При анализа на основните периоперативни характеристики на оперираните пациенти се установиха следните зависимости, насочващи към високорисков карцином на простатата:

- Установи се статистически значима връзка между стойностите на ПСА и Глийсън скор (както от биопсията, така и след радикална простатектомия) – повишеният ПСА е рисков фактор за наличие на нискодиференциран карцином на простатата.

- Стойностите на Глийсън скор от биопсията са статистически значимо по-високи при пациентите с плътност на ПСА над 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>.

- Пациентите от високорисковата предоперативна група по класификацията наEAU са с по-често обхващане на семенните мехурчета и/или с екстрапростатно развитие на тумора постоперативно.

5. При анализа на пациентите чрез новата класификация по ISUP (модифицирана система на Глийсън) се установи по-добро съответствие между резултата от биопсията и този от операцията (58,97% по ISUP спрямо 41% по старата система – при високодиференцираните карциноми). Все пак дори и тук в 34,62% има повишаване на степента след операцията. Установи се също и статистически значима връзка между степените по ISUP от биопсията и наличието на стадии рТ3а и рТ3б след операцията с положителна корелация.

6. Преживяемостта без биохимична прогресия е най-висока при пациентите без промяна на Глийсън скор след радикална простатектомия. Времето до поява на биохимична прогресия при пациентите с увеличаване на Глийсън скор

постоперативно не се различава статистически значимо от това на пациентите с намаляване. Това показва, че Глийсън скорът от биопсията също има прогностично значение – а не само Глийсън скорът от радикалната простатектомия.

7. При анализ на преживяемостта на пациентите се установиха следните зависимости:

- Пациентите с Глийсън скор  $\leq 6$  са с по-голяма преживяемост без биохимична прогресия, отколкото пациентите с Глийсън скор  $\geq 7$ , независимо дали Глийсън скорът е определен при биопсия или след операцията.

- Пациентите с по-нисък ПСА са с по-голяма преживяемост без биохимична прогресия.

- Пациентите с наличие на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1) са с по-кратка преживяемост без биохимична прогресия.

## 8. Заключение

Карциномът на простатата е най-честото некожно злокачествено заболяване при мъжете. Неговата честота особено нараства след въвеждане на скрининга с ПСА от 90-те години на двадесети век. Това определя и голямата социална значимост на този карцином. Заедно с нарасналата бройка постепенно се променя и структурата на новорегистрираните пациенти – в миналото това са били хора с оплаквания при уриниране и/или симптоми от страна на метастазите на тумора. В момента основната част от пациентите са безсимптомни, с малък тумор, ограничен в простатата – открити на базата само на завишен ПСА. Диагностиката задължително включва хистологично изследване (след биопсия на простатата) с определяне на степента на злокачественост (т.е. степента на диференциация) на тумора по системата на Глийсън. Впоследствие протичането (и съответно евентуалното лечение) на КП е много различно при отделните пациенти. Наблюдавайки естествения ход на болестта, отдавна е установено, че тя може да се представи в два крайно различни варианта. Или като сравнително безобиден тумор, който се лекува успешно и мъжът умира след години с карцином на простатата, но не и **ОТ** карцином на простатата. Или като силно злокачествено заболяване, което въпреки навременното лечение прогресира бързо, води до костни метастази, патологични фрактури с инвалидизиране на пациента и мъчителни болки с последваща смърт на болния. Основна цел на лекарите е определянето на това с кой вариант на тумора се сблъсква съответният пациент. Съответно днес съществуват и множество варианти за лечение – като се започне с активно проследяване (с цел да се намалят страничните ефекти от самото лечение) и се стигне до мултимодално лечение с комбинация от радикална простатектомия, лъче- и хормонотерапия (при най-агресивните тумори).

Както се отбеляза, основен показател за определяне на степента на злокачественост на КП е ГС. Той се изследва при биопсията на простатата, а при пациенти, подложени на РП, се изследва и втори път – след операцията. Нерядко двата ГС се разминават, което именно е и обект на настоящото изследване. Беше установено, че съвпадане на двата ГС има едва в 34,48% от случаите. В останалите има или увеличаване на ГС след операцията, или намаляване. Увеличаването на ГС след РП очевидно е твърде притеснително, защото показва, че при биопсията сме подценили злокачествения потенциал на тумора. Кое поставя трудния въпрос – а сред пациентите, които сме оставили на активно проследяване, няма ли също такива с подценен ГС? Съответно направихме опит да определим факторите, които могат да ни насочат към възможно повишаване

на ГС след РП – а именно повишената плътност на ПСА, малкият обем на простатата и ниският изходен ГС.

Намаляването на ГС след РП е на пръв поглед благоприятен белег, защото традиционно се приема, че постоперативният ГС е окончателният и най-точният. Обаче анализът на преживяемостта на пациентите в групата с подобрен ГС показва, че те имат статистически достоверно по-лоша преживяемост спрямо тези с непроменен ГС. Това означава, че ГС от биопсията е самостоятелен прогностичен белег и неговото подобряване след РП не бива да ни успокоява. Следователно ГС от биопсията също е редно да се взема предвид при преценка на постоперативното поведение след РП.

Като цяло КП е хетерогенно заболяване, при чиято оценка трябва да се вземат под внимание множество фактори. В направения анализ разгледахме как нивото на ПСА, плътността на ПСА, ГС, възрастта на пациента, обемът на простатата, изходният ГС (от биопсията на простатата) влияят върху патоанатомичните характеристики на КП (инвазия в семенните мехурчета, екстрапростатно разпространение на тумора, лимфни метастази). Също проучихме и влиянието на някои фактори върху преживяемостта на пациента. Така се опитахме да предадем една по-точна и пълна картина на това заболяване с цел оптимизиране на неговото лечение.

## 9. Приноси

1. Върху собствен клиничен материал се изследваха случаите с промяна на Глийсън скор, разгледаха се предоперативните характеристики на пациентите и патологоанатомичните находки след радикална простатектомия. Проучи се преживяемостта на пациентите – както общата, така и тази без биохимична прогресия, също и времето до поява на метастази. Чрез уни- и мултивариантен статистически анализ се потърси връзка между характеристиките на пациентите и промяната на Глийсън скор след радикална простатектомия.

2. Като принос с потвърдителен характер се отчита резултатът, че Глийсън скорът от биопсията също има прогностично значение – а не само Глийсън скорът от радикалната простатектомия. Това се установи чрез анализ на преживяемостта на пациентите с промяна на Глийсън скор след радикална простатектомия.

3. Потвърди се също, че ниският изходен Глийсън скор (от биопсията) е основен рисков фактор за последващо нарастване на Глийсън скор след радикална простатектомия.

4. При анализа на пациентите беше използвана и новата класификация по ISUP (модифицирана система на Глийсън), която е малко позната все още в България. Установи се по-добро съответствие между хистологичния резултат от биопсията и този от операцията спрямо по-старата система.

5. Като принос с практически характер се отчита резултатът, че при пациентите с високодиференциран карцином на простатата (Глийсън скор до 6 включително) повишената плътност на ПСА (над 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>) и малкият обем на простатата са статистически значими прогностични фактори за възможно повишаване на Глийсън скор след радикална простатектомия.

### **Публикации, свързани с темата на дисертацията**

Лазаров БИ (2022). Приложение на класификацията по ISUP при анализ на пациенти с карцином на простатата. Клинична урология, 2(1), 5-9.

Лазаров Б, Ганев Т, Стателов Т, Косев П (2020). Сравняване на Gleason score от биопсия на простатата и от радикална простатектомия. Уронет, 2(2020), 19-20.



## Summary

Prostate cancer is the second most common cancer in men. After the introduction of PSA most of the tumors are discovered in an early stage and hence there are many different treatment options. The treatment depends on the disease stage and on the risk assessment of the cancer. The pathological characteristics of the tumor are one the most important elements of this risk assessment-it is done according to the Gleason grading system. In patients who have undergone radical prostatectomy the Gleason score (GS) is examined twice-after the biopsy and after the operation. A well-known fact is that the two GSs very often do not coincide. Many investigators are concerned with the fact that after radical prostatectomy the GS can increase. This is of course important because some patients are treated with deferred treatment-either active surveillance or watchful waiting. If their GS is underestimated during the biopsy this may have negative impact on the survival of the patients. That is why we have tried to find factors which may suggest possible increase of the GS after the operation.

When the GS decreases after the radical prostatectomy the prognosis seems quite favorable because the postoperative pathological report is considered more accurate. Nevertheless there are data that patients without changes in GS after the operation actually have the best prognosis-not the patients with decrease. Analyzing the operated patients in our hospital we tried to check this hypothesis which, if proven correct, would mean that the GS of the biopsy also has prognostic significance.

All the patients had prostate cancer proven with transrectal biopsy of the prostate, performed between 01Jan.2013 and 31Dec.2021. The GS of the biopsy was collected. The patients underwent radical prostatectomy (either open or laparoscopic). The second GS (from the operation) was also collected and compared with the first one. Different perioperative characteristics of the patients (e.g. PSA, PSA-density, prostate volume etc.) were also collected and analyzed.

The research is based on the patients who has undergone radical prostatectomy in MHAT „Sveta Anna-Varna“ and presents our experience in the diagnosis and treatment of prostate cancer.

