

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“- Варна
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
КАТЕДРА „ХИРУРГИЧНИ БОЛЕСТИ“
УС „УРОЛОГИЯ“

доц. д-р Тошо Йорданов Ганев, д.м.

МУЛТИМОДАЛНА СТРАТЕГИЯ
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна степен
Доктор на медицинските науки

специалност: „Урология“

Официални рецензенти:

Проф. Марин Георгиев, д.м
Проф. Красимир Янев, д.м
Доц. Николай Евтимов, д.м.н

Варна , 2023

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
1.ЕПИДИМИОЛОГИЯ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ.....	6
1.1 Честота на рак на простатата.....	8
1.2 Смъртност от рак на простатата.....	9
2.БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ.....	12
3.ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	14
ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	16
1.ОБЗОР НА ОСНОВНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИКИ,ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ ВИСОКОРИСКОВ И/ИЛИЛОКАЛНО-АВАНСИРАЛ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА.....	16
1.1 Радикална простатектомия.....	16
1.2 Лъчетерапия.....	17
1.3 Хормонотерапия.....	17
1.4 Адювантна терапия след радикална простатектомия ...	18
1.5 Пациенти с биохимична прогресия след радикална простатектомия.....	19
1.6 Спасяваща лъчетерапия без хормонотерапия.....	19
1.7 Спасяваща лъчетерапия, комбинирана с хормонотерапия	20
1.8 Лечение на тазовите лимфни метастази.....	20
1.9 Проследяване.....	20
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	22

ПРОУЧВАНЕ И ДАНИИ	22
1.ЦЕЛ	22
2.ЗАДАЧИ.....	22
СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ	24
1.ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗВАДКАТА.....	26
1.1 Рискова група.....	26
1.2 Контролна група	26
2.ПРЕЖИВЯЕМОСТ	27
2.1 Обща преживяемост- рисква и контролна група	27
2.2 Обща преживяемост до 5 години и над 5 години	29
3.ПРЕЖИВЯЕМОСТ ОТ РАК	31
3.1 Преживяемост под 5 години	32
3.2 Преживяемост от рак -рисква и контролна група.....	33
4.ВРЕМЕ ДО ПОЯВА НА МЕТАСТАЗИ /ПЕРИОД СВОБОДЕН ДО КЛИНИЧНА ПРОГРЕСИЯ,МЕТАСТАЗИ /	37
5. ВРЕМЕ ДО ПОЯВА НА БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ /ПЕРИОД СВОБОДЕН ОТ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ НА ТУМОРЕН МАРКЕР ПСА/.....	40
6.АНАЛИЗ НА РИСКОВАТА ГРУПА.....	43
7.КЛИНИЧНА ПРОГРЕСИЯ.....	55
8.БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ.....	56
9.ПРЕДИКАТОРИ ЗА СМЪРТНОСТ ОТ РАК	58
10.ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПОД 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ.....	70
11.МУЛТИМОДАЛНА ТЕРАПИЯ И ВРЪЗКА С КАРЦИНОМ- СВЪРЗАНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ	71

12.КЛИНИЧНА ПРОГРЕСИЯ/МЕТАСТАЗИ/ И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ.....	71
13.БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ /PSA/ И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ.....	72
14.СТАДИЙ TNM И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ	72
15.PSA И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ	73
ИЗВОДИ	74
ПРИНОСИ	76
ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	77

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

5-ARI	-	пет алфа редуктазни инхибитори
AR	-	андрогенен рецептор
COX-2	-	циклооксигеназа
CT	-	компютърен томограф
CYP	-	цитохром протеин
DHT	-	дихидротестостерон
DNA	-	дезоксирибонуклеинова киселина
EAU	-	Европейска организация по урология
EORTC	-	Европейска организация за проучване и лечение на рак
GSK3 β	-	глюкогенсинтезираща киназа
GS	-	глийсън сбор
HPV	-	човешки папиломен вирус
HSV	-	херпес симплекс вирус
IFN	-	интерферон
IGF	-	инсулин растежен фактор
IL	-	интерлефкин
ITM	-	индекс на телесна маса
MRI	-	ядрено магнитен резонанс
NSAID	-	нестероидни противовъзпалителни средства
OA	-	оранжев агент
ODAC	-	Консултативен комитет по онкологични лекарства
PET/CT	-	протонно емисионен томограф
PG	-	противовъзпалителни простагладини
PI-RADP	-	мултипараметричен индекс

ППБ	-	полово предавани болести
PSA	-	простатоспецифичен антиген
RNASEL	-	рибонуклеаза
SOD	-	супероксид дисмотаза
SNP ₃	-	единични нуклеотидни полиморфизми
TCDD	-	тетрахлордибензо-р-диоксин
TGF	-	туморорастежен фактор
TLR	-	тол-подобен рецептор
TNF	-	тумор некротизиращ фактор

ВЪВЕДЕНИЕ

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ.

Ракът на простатата е второто най-често злокачествено заболяване (след рака на белия дроб) при мъжете в световен мащаб, като броят на новооткритите е 1 276 106, а 358 989 е броят на смъртните случаи (3.8% от всички смъртни случаи, причинени от рак при мъжете) през 2018 година. Честотата и смъртността от карцином на простатата в световен мащаб корелират с увеличаването на възрастта със средната възраст към момента на поставяне на диагнозата, която е 66 години. Трябва да се отбележи, че за афро-американците честотата на заболяемост е по-висока в сравнение с белите мъже, като 158,3 нови случая са диагностицирани на 100 000 мъже, а смъртността им е приблизително два пъти по-висока от тази на белите мъже. Причините за това несъответствие са хипотезирани като различия в социалните, екологичните и генетичните фактори. Въпреки, че до 2040 година се предвиждат 2 293 818 нови случая, ще се наблюдава малка промяна в смъртността (увеличение с 1.05%).

Ракът на простатата най-често протича безсимптомно в ранния етап на болестта. Най-честите оплаквания са затрудненото и честото уриниране, никтурията, като това са симптоми, които могат да възникнат и при хипертрофия на простатата. По-напредналия стадий на заболяването може да се прояви със задържане на урината и болки в кръста, тъй като костите са най-честото място за метастатична болест.

Много ракови заболявания на простатата се откриват на базата на повишени плазмени нива на простат-специфичен антиген (ПСА > 4 нг./мл.), гликопротеин, обикновено експресиран от простатната тъкан. Въпреки това, тъй като при мъже без раково

заболяване, също се откриват повишени стойности, биопсията е стандарт за потвърждаването на рак на простатата. Диетата и физическата активност играят важна роля за развитието и прогресията на рака на простатата. Диетичните фактори са свързани най-вече с наблюдаваните в световен мащаб етнически разлики в честотата на заболяемост от рак на простатата. Повечето изследвания са посветени не само на идентифициране на гени, участващи в наследствената форма на рак на простатата, но и на мутациите, възникващи в придобитата форма. Следователно, подробният анализ на епидемиологията на рака на простатата и оценката на рисковите фактори могат да помогнат да се разбере връзката между генетичните мутации и ролята на околната среда за задействане на тези мутации и/или влиянието върху туморната прогресия. Засиленото разбиране на етиологията и рисковите фактори за рака на простатата ще осигури начини за идентифициране на мъжете в риск и ще подкрепи разработването на ефективни методи за скрининг и превенция.

Въз основа на оценките на GLOBOCAN 2018, *Prashanth Rawla* и др. оценяват в световен мащаб заболяемостта от рак на простатата и смъртността, както и анализират честотата и смъртността, темповите тенденции и процента на преживяемост.

Честотата на заболяемост от рак на простатата варира в различните региони и популации. През 2018 година в световен мащаб са регистрирани 1 276 106 нови случая на рак на простатата, което представлява 7.1% от всички видове рак при мъжете. Процентът на заболяемост от карцином на простатата е много различен в целия свят. Стандартизираният за възрастта процент е най-висок в Океания (79.1 на 100 000 души) и Северна Америка (73.7), следван от Европа (62.1). Обратно Африка и Азия имат процент на заболяемост по-нисък от този в развитите

страни (съответно 26.6 и 11.5). Разликите в честотата на заболяемост са 190 пъти между населението с висок процент (Франция, Гваделупа, 189.1) и популациите с най-нисък процент (Бутан, 1.0).

1.1 Честота на рак на простата

Честотата на рака на простатата нараства с възрастта. Въпреки, че само 1 на 350 мъже на възраст под 50 години ще бъде диагностициран с рак на простатата, честотата на заболяемост нараства до 1 всеки 52 мъже на възраст от 50 до 59 години. Честотата на заболяемостта е почти 60% при мъже на възраст над 65 години. Причината за тези различия между страните не е напълно ясна. Отклоненията в епидемиологията на рака на простатата в световен мащаб може да бъде свързана с ПСА тестването. Например в Европа ракът на простатата е най-често диагностицираният рак сред мъжете, представляващ 24 % от всички нови ракови заболявания през 2018 година, като около 450 000 нови случая на простатен карцином са оценени през 2018 година. Докато в САЩ, ракът на простатата е вторият най-често срещан рак, представляващ 9.5% от всички нови случаи на рак (164 690 нови случая на рак на простатата), регистрирани през 2018 година. Според наскоро проведени изследователски проучвания около 20-40% от случаите на рак на простатата в САЩ и Европа може да се дължат на свръхдиагностика чрез обширни ПСА тестове. Изследванията показват, че афро-американските мъже имат най-високата честота на рак на простатата в световен мащаб и по-вероятно да развият заболяване по-рано в живота си в сравнение с други расови и етнически групи. Това е отразено в данните не само за афро-американските мъже, но и за карибите и чернокожите в Европа, което предполага, че те имат общ генетичен произход, по-предразположен към развитието на рака. За отбелязване, *Chu et*

al. съобщават, че честотата на заболяемост от рак на простатата е около 40 пъти по-висока сред афро-американските мъже от тези в Африка. Тези различия предполагат, че факторите на околната среда също играят важна роля в етиологията на рака на простатата и вариантите на честотата може да се дължат на недостатъчна диагностика, разлики в методите на скрининг и различия в достъпа до здравни грижи.

1.2 Смъртност от рак на простатата

Смъртността от рак на простата варира значително в световен мащаб. През 2018 година най-високите нива на смъртност са регистрирани в Централна Америка (10.7 на 100 00 души), следвана от Австралия и Нова Зеландия (10.2) и Западна Европа (10.1). Най-ниският процент е отчетен в страните от Азия (Южно-централна- 3.3; Източна- 4.7 и Югоизточна 5.4) и Северна Африка (5.8). Една трета от смъртните случаи от рак на простатата са настъпили в Азия (33.0%, 118 417 смъртни случая), следвана от Европа (29.9%, 107 315 смъртни случая). Смъртността от рак на простатата нараства с възрастта и почти 55% от всички смъртни случаи настъпват след 65-годишна възраст. Афро-американските мъже имат най-висока заболяемост и смъртност от рак на простатата. Това предполага не само, че тези мъже могат да притежават някои специфични гени, които са по-податливи на мутации за простатен карцином, но и че тези мутации са свързани с по-агресивен тип рак. Въпреки това, проучване проведено от Оливър и др. през 2007 година, съобщава че афро-американските мъже са по-малко вероятно да идентифицират ранните симптоми правилно, отколкото кавказките мъже.

Временните тенденции на заболяемостта от рак на простатата и смъртността варират значително в международен план и изглеждат тясно свързани с използването на ПСА тестове

за ранно откриване на болестта, особено в западните страни. Честотата на заболяемост в САЩ, Канада и Австралия отбелязва увеличение между 80-те и 90-те години на миналия век, но сега намаляват поради бързото разпространение на ПСА изследването. Интересно е, че се изчислява тенденция за увеличаване на заболяемостта от рак на простатата в световен мащаб с 1 017 712 нови случая (+79.7 цялостна промяна) до 2040 година. Най-висока честота на простатния карцином ще бъде регистрирана в Африка (+120.6%), следвана от Латинска Америка и Карибите (+101.1%) и Азия (100.9%). Напротив, най-ниска честота ще бъде регистрирана в Европа (+30.1%). Това увеличение на заболяемостта изглежда е свързано с по-голямата продължителност на живот. Увеличаващите се тенденции на заболяемост в развиващите се страни вероятно се дължат на подобреният достъп до медицинска помощ, както и на увеличената документация и докладване на случаи. И накрая, фактът, че честотата на заболяемост нараства в регионите, в които изследването на ПСА не се използва рутинно, предполага, че този феномен отразява по-западния начин на живот, включително затлъстяването, физическата неактивност и хранителните фактори.

Смъртността от рак на простатата в повечето западни страни, включително Северна Америка, както и в Западна и Северна Европа постоянно намалява. Въпреки, че причините не са ясни, това може да отразява както ранното откриване, така и подобреното лечение. Въпреки това, в САЩ наскоро рандомизирано контролирано проучване не успя да демонстрира ползите от изследването на ПСА за намаляване на смъртните случаи от простатен карцином, въпреки, че друго изследване в Европа показва такива ползи. Когато бяха анализирани тенденциите, свързани с етническата принадлежност, беше наблюдавано, че спадът на смъртността при афро-американските

мъже е по-голям от този при белите мъже между 2001 и 2015 година г. *Negoita et al.* документират, че подобрените и по-нови условия за откриване и лечение и подобреното лечение на резистентният и метастатичен простатен карцином могат да оправдаят тези тенденции. От 2018 до 2040 година се изчислява, че смъртността ще се удвои с 379 005 смъртни случая по целия свят. Счита се, че най-високата смъртност ще бъде в Африка (+124.4%), следвана от Азия (116.7%), докато най-ниската честота ще бъде регистрирана в Европа (+58.3%). Горната констатация не е изненадваща, поради ограничените ресурси за скрининг и откриване на рак на простатата, което увеличава шансовете за откриването му в късните стадии. Освен това, като се има предвид, че медицинските грижи и помощ не са широко достъпни в развиващите се страни, това може да даде възможно обяснение за високата смъртност, въпреки по-ниската честота.

Въпреки, че честотата на простатен карцином е висока, повечето случаи се откриват, когато ракът е ограничен в простатата. 5-годишната преживяемост в САЩ за мъже с диагноза рак на простатата е около 98%. Данните от проекта Eurocare (Eurocare-5) на пациенти с такава диагноза от 2003 до 2007 година, показват, че 5-годишната преживяемост е 83%. Оцеляването варира от 76 % в източните страни до 88% в страните от Южна и Централна Европа. Освен това оцеляването с времето се увеличава в цяла Европа, като най-голямо подобрение се наблюдава в източноевропейските страни. Въпреки, че през последните десетилетия науката постигна толкова голям напредък в разкриването на молекулни механизми и рискови фактори, участващи в рака на простатата, той всеки още е втората водеща причина за смърт от рак при мъжете в САЩ. И накрая, общата идея за всички видове рак е, че колкото по-рано са установени, толкова по-рано те могат да бъдат лекувани успешно. Въпреки това, тъй като по-голямата част от рака на

простатата има бавен и често индолентен курс (дефиниран като тумор с нисък риск), мъжете могат да избегнат незабавно лечение (и потенциални странични ефекти), докато безопасно се подлагат на активно наблюдение или внимателно изчакване.

2.БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ

Високата честота на рака на простатата в световен мащаб призовава за укрепване на съществуващите налични инструменти за идентифициране на тенденции и стратегии за превенция, за да се намали въздействието на това заболяване върху общественото здраве в бъдеще. Регистрите за рак на простатата играят важна роля за развитието на изследванията и грижите за рака на простатата. Всъщност те представляват основен източник за събиране на информация за честотата и смъртността, характеристиките на заболяването, тенденциите и рисковите фактори, качеството на грижите, различията в достъпа до лечение, дългосрочните данни, свързани с онкологичните и резултатите от качеството на живот и разходите, свързани с управлението на болестта. Следователно подобренията в качеството на данните, събирането на тъканни проби и наличието на обратна информация за доставчиците на здравни грижи ще повишат значимостта на епидемиологичните проучвания, особено що се отнася до оценката на данните, събрани от неразвитите страни. Химически превантивни стратегии са проучени в няколко предклинични и малки клинични проучвания за смекчаване на глобалната тежест от рак на простатата и свърхлечение на индолентно заболяване, което е свързано с широкото използване на PSA тестове. Въпреки това, предизвикателство за бъдещето ще бъде превеждането на предклинични данни в клинично полезни стратегии, които ще изискват много големи изпитвания с хиляди участници, като тези на проучванията SELECT. Освен това са необходими и

проучвания, които могат да запълнят пропастта в знанията относно по-високата честота и смъртността от рак на простатата при афро-американските мъже в сравнение с белите мъже. Наскоро беше проведено проучването „Изследване на рака на простатата при мъже от африканско родословие: определяне на ролите на генетиката, туморни маркери и социален стрес“ (RESPOND), финансирано от Националния институт по здравеопазване и рак на простатата. Основните цели на това проучване бяха да се разбере как социалните и генетични варианти допринасят за развитието на агресивен рак на простатата и как тези фактори си взаимодействат помежду си. Да се надяваме, че увеличените знания, получени в рамките на това проучване, ще дадат нови познания за разработване на положителни скринингови и химио-превантивни стратегии.

И накрая, класическите прогностични фактори като PSA тестване, оценка на Gleason и клинична стадия на рак показаха, че не са винаги достатъчни, за да доведат до клинично значима диагноза за рак. Като се има предвид, че различни геномни аберации допринасят за разнообразието в риска и резултатите от рак на простатата, както и отговора спрямо лекарствата и прогресията между пациентите, идентифицирането на нови генетични биомаркери е много необходимо. Това несъмнено ще подобри диагностиката на рака, идентифицирането на подтипа и стратификацията на риска. Най-важното е, че когато се придвижваме към персонализирана медицина, онкогенетичното изследване и профилирането на биомаркерите ще улеснят оптималната терапевтична интервенция въз основа на промените, наблюдавани при единични пациенти. Клиничните изпитвания вече показват висока успеваемост на лекарства, които са разработени с помощта на биомаркери при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, следователно е желателно

да се постигнат същите резултати и за лечението на рак на простатата.

3.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ракът на простатата е най-често срещаното злокачествено заболяване при мъжете, класиращо се на второ място след рак на белия дроб. Идентифицирането на биомаркери като PSA, които са в положителна връзка с диагнозата рак на простатата, революционизира епидемиологията на това заболяване. В действителност, след въвеждането на PSA тестване и последващите биопсии, САЩ регистрират двойно по-голяма заболяемост от рак на простатата, започвайки от края на 80-те. Подобно увеличение е отчетено и в други страни, особено в западния тип. За съжаление, въпреки че се оказва ефективно за намаляване на специфичната смъртност от рак на простатата, съответната свръхдиагностика и тежките странични ефекти от лечението, препоръчвани срещу въвеждането на PSA като скринингова програма. Може би, най-драматичната статистика, когато става въпрос за честотата и смъртността от рак на простатата, е начинът, по който разпространението варира сред различните расови групи, с най-голямо разпространение при афро-американските мъже. Както биологичните, така и социално-икономическите фактори могат да обяснят това несъответствие, но кои гени могат да участват и как могат да взаимодействат с околната среда, все още не са известни и са обект на проучвания. През 2018 г. проучване, озаглавено *„Изследване на рака на простатата при мъже от африканско родословие: определяне на ролите на генетиката, туморните маркери и социалния стрес“* (RESPOND), беше финансирано от Националния институт за рак, Националния институт за здравето на малцинствата и здравето и Фондацията за рак на простатата с цел да се отговори на тези въпроси. През последните години

развитието на нови генетични технологии позволи да се направи за първи път цялостен анализ на генетични и епигенетични промени в човешкия рак на простатата. Тази информация, комбинирана с целеви функционални проучвания, помогна да се идентифицират критичните сигнални пътища, които участват в започването и прогресирането на рака на простатата. Тази информация ще даде възможност за разработване на нови насочени подходи за терапевтични интервенции. Продължават още изследванията за идентифициране на гени, свързани с повишен риск от рак на простатата, и изследователите събират повече представа за влиянието, което специфичните генетични промени оказват върху развитието на простатния карцином. Въпреки че няма проучвания, които могат достатъчно да докажат пряката връзка между диетата и храненето с риска или предотвратяването на развитието на рак на простатата, много предклинични проучвания, които разглеждат връзките между определени хранителни режими и рак, предполагат, че може да има връзка. Освен това, тези изследвания позволиха да се идентифицират основните биологични механизми, които могат да обяснят тази връзка. Следователно, добре проектирани проучвания, които възпроизвеждат предклинични открития, са основателни за валидиране на въздействието на хранителните агенти при простатния карцином. И накрая, бъдещите химиопрофилактични проучвания трябва да включват не само ранната интервенция, но също така трябва да наблягат на персонализирани молекулярно насочени подходи за подбор и лечение на пациенти с рак на простатата, които водят до положителен резултат и ефективна терапия.

ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.ОБЗОР НА ОСНОВНИТЕ ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИКИ , ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ ВИСОКОРИСКОВ И/ИЛИ ЛОКАЛНО-АВАНСИРАЛ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

В направения дотук анализ обърнахме внимание на основните етапи в развитието на мултимодалния подход за лечение на високорисков и/или локално-авансирал карцином на простатата – първоначално се е използвала основно лъчетерапия, после тя е била комбинирана с хормонотерапия, накрая все по – широко се включва и радикалната простатектомия, съчетана с разширена лимфна дисекция.

ИЗВОДИ

1.1 Радикална простатектомия

При пациенти с високорисков и/или локално авансирал карцином на простатата операцията е разумен избор – стига да няма инвазия в уретралния сфинктер и туморът да не е фиксиран към тазовата стена. Във всички случаи освен, че се маха простатата, се извършва и разширена лимфна дисекция. При това интраоперативно не се изпраща геффрир от лимфни възли, защото дори и да има метастази в тях отстраняването им подобрява преживяемостта. Също така пациентът трябва да бъде предупреден пред оперативно, че е възможно след това да се включи и лъчетерапия като част от мултимодално лечение с всички евентуални странични реакции.

1.2 Лъчетерапия

Тя е утвърден подход при пациенти с високорисков и/или локално авансирал карцином на простатата. Използва се телегаматерапия с модулирана интензивност, комбинирана с хормонотерапия за поне 2 до 3 години- доказано е, че по-кратката хормонотерапия (макар и по-щадяща при пациенти с придружаващи заболявания) не подобрява общата преживяемост (23,57,89). Друга възможност за мултимодално лечение представлява добавянето на брахитерапия към така описаната лъче- плюс хормонотерапия.

Интересен е и въпросът кой все пак метод е за предпочитане при пациенти с високорисков и/или локално авансирал карцином на простатата- радикалната простатектомия или лъчетерапията. През май 2020 година European Urology публикува обзорната статия *Benefits and Risks of Primary* Както операцията, така и лъчетерапията трябва да се разглеждат като Като част от мултимодален план за лечение е възможно добавяне на лъчетерапия (следоперативно). Не може да се предложи категорична доза за лъчетерапията, но по-високите дози водят до подобрен биохимичен контрол. В заключение авторите заявяват, че пациентите трябва по всяко време да бъдат напълно информирани за всички налични варианти и за възможното приложение на мултимодален подход – а също и за потенциалните странични ефекти както на локалното, така и на системното лечение.

1.3 Хормонотерапия

В European Urology през 2011 година. Там е показано, че хормонотерапията е от полза за мъже с голяма очаквана продължителност на живота, с висока ISUP- степен и кратко

време на удвояване на ПСА (под 6 месеца) като част от мултимодалното лечение на високорисков карцином.

В близкото минало (преди 10-15 години) тази група пациенти бяха подлагани единствено на системна терапия с хормони. Дори съществуваше такъв модел на поведение, според който в началото на радикалната простатектомия се изпращаше гефрир от лимфни възли и при наличие на метастази операцията се прекратяваше. Сега се смята, че дългосрочната хормонотерапия е редно да се комбинира с локална терапия, за да се подобри преживяемостта, тоест лъчетерапията, съчетана с дългосрочна хормонотерапия, в момента се препоръчва за лечение на такива болни.

1.4 Адювантна терапия след радикална простатектомия

Адювантната терапия обичайно включва лъчетерапия (със или без хормонотерапия) – опитите за приложение само на хормонотерапия (дори и комбинирана с доцетаксел) не са показали особена ефективност.

Особена група пациенти са тези с установени лимфни метастази в хода на радикалната простатектомия. При тях имаме следните терапевтични възможности:

- **Ранната адювантна хормонотерапия** постига 10-годишна тумор-свързана преживяемост .
- **Адювантна лъче- и хормонотерапия.** лъчетерапията, с или без хормонотерапия, се свързва с подобрена преживяемост при мъже с локално-авансирало заболяване и по-голям брой позитивни възли (5).

Ретроспективни данни от многоцентрово проучване (1,491 пациенти с лимфни метастази след радикална простатектомия) със средно проследяване от 8,2 години, показват значително по-нисък риск за смърт от всякакви причини за адювантната лъчетерапия в сравнение с ранната спасяваща лъчетерапия (98).

Добавянето на хормонотерапия може да подобри преживяемостта без прогресия. Заедно с незабавната лъчетерапия на простатното ложе при пациенти с рТЗ - стадий и/или положителни хирургични граници след радикална простатектомия.

1.5 Пациенти с биохимична прогресия след радикална простатектомия

Мултимодалната терапия при пациенти с високо-риск и/или локалноавансирал карцином на простатата най-общо може да се проведе по два начина: или адювантно непосредствено след радикалната простатектомия, или след период на наблюдение при поява на ПСА-прогресия.

1.6 Спасяваща лъчетерапия без хормонотерапия

Ранната спасяваща лъчетерапия дава възможност за излекуване на пациентите с ПСА – прогресия след радикална простатектомия. След ПСА-прогресията тумор-свързаната преживяемост е 3-пъти по-голяма при пациентите, получили лъчетерапия. Тя е особено ефективна при пациентите с кратко време на удвояване на ПСА.

1.7 Спасяваща лъчетерапия, комбинирана с хормонотерапия

През 2020 година в JAMA Oncol. *Dess et al.* публикуват статия (26), в която се опитват да изяснят кои пациенти имат полза от добавянето на хормонотерапия към лъчетерапията. По техни данни мъжете с висок риск от прогресия (тоест с ПСА ≥ 0.7 нг/мл и Глийсън скор ≥ 8) вероятно се нуждаят от 2-годишна хормонотерапия. За тези с умерен риск (ПСА < 0.7 нг/мл и Глийсън скор = 8) 6 месеца хормонотерапия са достатъчни и се наблюдава подобряване на общата преживяемост при съчетаване на лъче- и хормонотерапия.

Спасяващата лъчетерапия е с все още неуточнена доза – вероятно тя трябва да бъде поне 64 Грей за простатното ложе.

1.8 Лечение на тазовите лимфни метастази

Дори и след радикална простатектомия някои уролози продължават да търсят място за оперативно лечение на болните с ПСА-рецидив. Публикувани са ретроспективни серии (33,105,113), при които след PET/CT са установени тазови лимфни метастази при средно нива на ПСА 2,5 нг/мл. След извършената спасяваща тазова лимфна дисекция се съобщава за 5-годишна преживяемост без биохимична прогресия от 6 до 31%. 5-годишната обща преживяемост е 84%.

1.9 Проследяване

Този подход има смисъл, защото наблюдения върху естествения ход на заболяването при не лекувани пациенти показва, че средното време за поява на метастази е 8 години след появата на ПСА-прогресията. Средното време от появата на метастази до смъртта на пациентите е още 5 години (81). Така че активното проследяване е възможно при пациенти, нежелаещи да

се подлагат на спасяващо лечение, тези с очаквана продължителност на живота < 10 години и нискорисковите пациенти за рецидив (по класификацията на EAU).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

ПРОУЧВАНЕ И ДАННИ

Настоящото проучване е ретроспективно, едноцентрово. Използвани са обезличени данни на 1275 пациенти приети, лекувани, оперирани в МБАЛ“Св.Анна“ Клиника по урология гр.Варна за периода 1996-2022 и проследявани в Диспансера за онкологични заболявания „Д-р Марко Марков“ при спазване на общоприетите етични изисквания.

Критерии за включване на пациенти в проучването: Извършена радикална простатектомия, проведена лъчетерапия или хормонотерапия.

Критерии за изключване на пациенти в проучването:

.Пациенти които са от други области и липсват данни от диспансерно наблюдение.

Изключени са 404 пациента .

Анализа е извършен на базата от извадка на 871 пациента.

1.ЦЕЛ

Анализ на мултимодалното лечение при високорисков карцином на простатната жлеза.

2.ЗАДАЧИ

1) Статистически анализ на преживяемостта в контролна група I и II група с високорисков карцином на простата:

- I контролна група в стадий T₂N₀M₀ ,PSA < 20ng GL.sc.≤ 7;извършена радикална простатектомия;

- II група с високорисков карцином на простата T₃N₀M₀, T₃N₁M₀, T₃N₁M₁, T₃N₂M₀, T₄N₀M₀, T₄N₁M₀, PSA >20ng и Gl.sc >7; извършена радикална простатектомия, лъчетерапия и хормонотерапия;

2) Във високорисковата група да се оценят пациентите по метод на лечение :

- I група- лекувани двумодално ,оперативно и с хормонотерапия-AAth ;по преживяемост 5 и 10 годишна;
- II група- лекувани тримодално,оперативно ,хормонотерапия и лъчетерапия-TGT; отново по преживяемост 5 и 10 годишна;

- 3) Да анализираме периода до клинична прогресия в двете групи;
- 4) Да анализираме периода до биохимична прогресия на PSA в двете групи;
- 5) Да оценим статистически ,кой от факторите ,които определят високорисковата група:стадий TNM,PSA ,Gleason score,има най-голяма тежест по отношение на периодите преживяемост ,период до биохимична прогресия на PSA и период до клинична прогресия /метастази/;
- 6) Да определим прогностични критерии за ракови свързана преживяемост според тежестта на факторите ,клинична прогресия,биохимична прогресия на PSA,TNM стадий,Gleason score ,PSA стойности;

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са анализирани с IBM SPSS версия 26. Нормалността на разпределението на непрекъснатите променливи е тествана чрез тест на Shapiro-Wilk и Kolmogorov-Smirnov за една извадка.

Нормално разпределените непрекъснати променливи 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).

Тъй като в хода на анализите, не бяха установени нормално разпределени непрекъснати променливи, бяха приложени непараметрични тестове.

Честотите на категорийните променливи са сравнявани чрез χ^2 на Pearson / Fisher's exact тест. В рамките на теста (опция Crosstabs, IBM SPSS) са изчислявани рискове / съотношения на шансовете (Odds ratios).

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 са категорийни/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 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 корелационния коефициент Gamma на Goodman и Kruskal.

За изследване на преживяемост до exitus cancer, както и преживяемост до поява на клинична и биохимична прогресия е използван анализ на преживяемостта - метод на Каплан-Майер, включително Log Rank, тест на Breslow и тест на Tarone-Ware тестове за установяване на статистическата достоверност и криви на преживяемост.

Като предикатори за умирање от рак са използвани наличието на клинична и биохимична прогресия, стадий на заболяването T 3 – 3+, GS \geq 7 и PSA > 20, които са разгледани както като самостоятелни предикатори, така и включени в два модела от предикатори за умирање от рак.

За единична оценка на разглежданите предикатори, са използвани стандартизирани β -коефициенти (Odds ratios), изчислени чрез опция Crosstabs (SPSS) за изчисляване на рискове и логистична регресия и са сравнени изчислените стандартизирани β -коефициенти.

Единият модел включва наличието на клинична и биохимична прогресия, а другият модел от предикатори за умирање от рак, който е тестван, включва стадий на заболяването T 3 – T3+, GS > 7 и PSA > 20.

Моделите от предикатори за умирање от рак са тествани с логистична регресия. За потвърждаване на адекватността на моделите е използван анализ на ROC криви - графичен метод за представяне на резултатите от бинарна класификация и оценка на ефективността на класификацията. Освен ROC кривите са представени и графики на общата оценка на качеството на моделите.

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

Графиките са оформени с IBM SPSS и MS Excel.

1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗВАДКАТА

Извадката включва 871 пациента, регистрирани и лекувани в периода 1996 – 2022 година в МБАЛ“Св.Анна“ гр.Варна. Възрастта им варира от 48 до 81 години, медиана 66 (62 – 71). Gleason score на пациентите варира от 2 до 10, медиана 7 (6 – 7); PSA оп. варира от 2 до 164, медиана 12 (8 – 19), а обемът на простатата варира от 16 до 120, медиана 50 (50 – 60). В стадий на заболяването II са 532 (61.1%) от пациентите, а останалите 339 (38.9%) са в стадий T III – III+ (включително 2-ма пациента в стадий IV). Общата преживяемост варира от 0 до 25 години, медиана 6.0 (3 – 9). Починали са 251 (28.8%) от пациентите, от които от рак 105 (12.1%).

Контролна и рискова групи

1.1 Рисковата група включва 491 (56.4%) пациенти. Възрастта им варира от 48 до 81 години, медиана 67 (63 – 71) години. Gleason score на пациентите от групата варира от 4 до 10, медиана 7 (7 – 8); PSA оп. варира от 2 до 164, медиана 17 (10 – 26), а обемът на простатата варира от 16 до 120, медиана 50 (50 – 60). В тази група 152 (30.9%) от пациентите са в стадий на заболяването T II, а останалите 339 (69.1%) са в стадий T III. Преживяемостта варира от 0 до 19 години, медиана 4.0 (2 – 7). Починали са 143 (29.1%) от пациентите, от които от рак 82 (16.7%).

1.2 В контролната група са включени 380 (43.6%) пациенти. Възрастта им варира от 49 до 79 години, медиана 66 (62 – 70) години. Gleason score на пациентите от групата варира от 2 до 7, медиана 7 (6 – 7); PSA оп. варира от 2 до 19, медиана 10 (7 – 12), а обемът на простатата варира от 35 до 120, медиана 50 (50 – 60). В тази група всички 380 (100.0%) от пациентите са в стадий на заболяването T II. Преживяемостта варира от 0 до 25 години,

медиана 8.0 (3 – 12). Починали са 108 (28.4%) от пациентите, от които от рак 23 (6.1%).

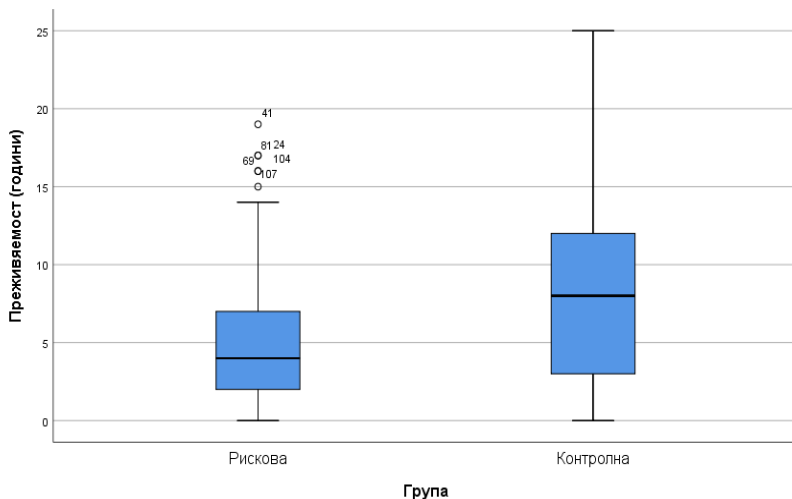
Пациентите от рисковата група имат по-високи стойности на Gleason score ($z = -13.305$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test), по-високи стойности на PSA ($z = -13.759$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test), по-висок стадий на заболяването ($z = -20.714$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test), по-голям обем на простатата ($z = -2.263$, $p = .024$, Mann-Whitney U Test) и по-кратък период на преживяемост ($z = -3.839$, $p = .024$, Mann-Whitney U Test).

Не се установи статистически значима разлика във възрастта на пациентите в двете групи ($z = -1.467$, $p = .142$, Mann-Whitney U Test). Не се установи статистически значима връзка между принадлежността към група и статуса на пациентите ($z = .227$, $p = .820$, Mann-Whitney U Test).

2. ПРЕЖИВЯЕМОСТ

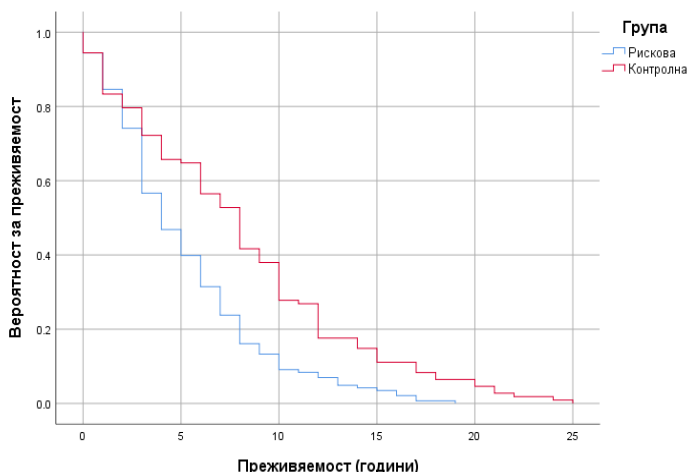
2.1 Обща преживяемост - рискова и контролна група

Данни за преживяемост има за 251 (28.8%) от всички пациенти, включени в проучването, от които 143 (57.0%) в рисковата и 108 в контролната група. Преживяемостта на пациентите от рисковата група варира от 0 до 19 години, медиана 4.0 (2 - 7) години, а тази на пациентите от контролната група - от 0 до 25 години, медиана 8.0 (3 - 12) години. На **Фигура 1** са представени дескриптивните статистики на преживяемостта на пациентите в рисковата и контролната групи.



Фигура 1 Дескриптивни статистики на преживяемостта на пациентите в рисковата и контролната групи(б СТОЙНОСТИ ≥ 15.0)

Преживяемостта на пациентите от рисковата група е по-ниска от тази на пациентите в контролната група ($z = 3.839$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост. Статистическата значимост между кривите се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .000$; Breslow, $p = .000$ и Tarone-Ware, $p = .000$), (Фигура 2)

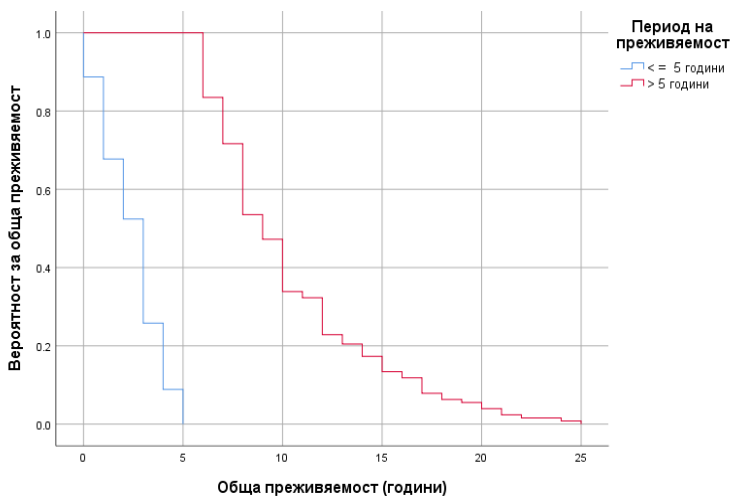


Фигура 2 Графика на общата преживяемост на пациентите от рисковата и контролната група.

2.2 Обща преживяемост до и над 5 години

За целите на анализа, разгледахме преживяемостта на пациентите в два периода - до 5 години включително и над 5 години. В тези периоди попадат 251 (28.8%) пациенти, от които 124 (49.4%) са с преживяемост под 5 години, а 127 (50.6%) – с преживяемост над 5 години.

Преживяемостта в групата под 5 години варира от 0 до 5 години, медиана 3 (1 – 4) години, а в групата над 5 години, преживяемостта варира от 6 до 25 години, медиана 9 (7 – 12) години. Кривите на общата преживяемост на пациентите под и над 5 години по Kaplan-Meier, са представени на Фигура 3. Статистическата значимост между кривите се потвържава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .000$; Breslow, $p = .000$ и Tarone-Ware, $p = .000$).



Фигура 3 Обща преживяемост на пациентите под и над 5 години

В рисковата група, до 5 години са преживели 86 (34.3%), а над 5 години – 57 (22.7%) от пациентите. В тази група преживяемостта на пациентите под 5 години варира 0 до 5 години, медиана 3.0 (1 – 4), а преживяемостта на пациентите над 5 години варира от 6 до 19 години, медиана 8.0 (7 – 10).

В контролната група, до 5 години са преживели 38 (15.1%), а над 5 години – 70 (27.9%) от пациентите. В тази група преживяемостта на пациентите под 5 години варира 0 до 5 години, медиана 2.0 (1 – 3), а преживяемостта на пациентите над 5 години варира от 6 до 25 години, медиана 10.0 (8 – 14).

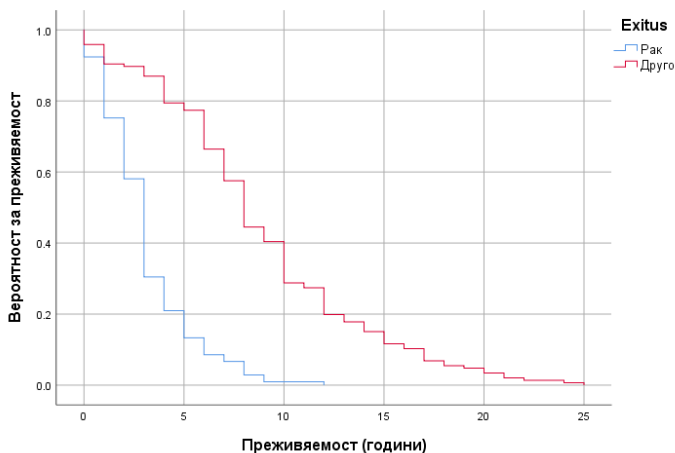
Не се установи статистически значима разлика в преживяемостта под 5 години на пациентите от рисковата и контролната група ($z = -1.946$, $p = .052$, Mann-Whitney U Test).

Статистически значима разлика се установи в преживяемостта над 5 години - преживяемостта на пациентите от рисковата група е по-ниска от тази на пациентите в контролната група ($z = -2.951$, $p = .003$, Mann-Whitney U Test).

Установи се статистически значима връзка между принадлежността към рискова или контролна група и периода на преживяемост ($z = -3.907$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Пациентите от рисковата група имат по-голям шанс да не преживеят повече от 5 години (OR = 2.779, 95%CI = 1.656 – 4.664). Рискът пациент от тази група да не преживее повече от 5 години е 1.5 пъти по-висок от този на пациент от контролната група (RR = 1.545, 95%CI = 1.233 – 1.936).

3. ПРЕЖИВЯЕМОСТ ОТ РАК

От всички 251 починали пациенти, 105 (41.8%) са починали от рак, а 146 от други заболявания като причина за смърт. Преживяемостта на починалите от рак варира от 0 до 12 години, медиана 3 (2 – 4) години, а на тези от други причини от 0 до 25 години, медиана 8 (6 – 12) години. Преживяемостта на починалите от рак е по-ниска от тази на починалите от други причини ($z = 9.423$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост. Статистическата значимост между кривите се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .000$; Breslow, $p = .000$ и Tarone-Ware, $p = .000$), (*Фигура 4*)



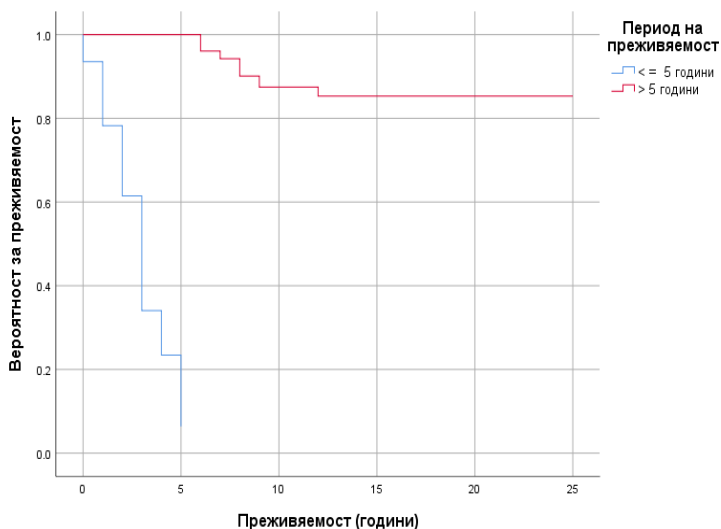
Фигура 4 Преживяемост на пациентите, починали от рак и от други заболявания като причина за смърт

3.1 Преживяемост под 5 години

Преживяемост от рак под 5 години имат 91 (36.3%) пациента, а над 5 години 14 (5.6%) пациента. Преживяемост от друга причина под 5 години имат 33 (13.1%) пациента, от над 5 години – 113 (45.0%) пациента.

Установи се статистически значима връзка между причината за умирање и периода на преживяемост ($z = -9.994$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът, пациент да почине от рак в период до 5 години е по-висок от този да почине от рак след повече от 5 години (OR = 22.258, 95%CI = 11.238 – 44.082). Рискът пациент да почине от рак в първите 5 години е 6.6 пъти по-висок от този да почине от друго (RR = 6.657, 95%CI = 4.016 – 11.035). Кривите на преживяемостта на починалите от рак пациенти в период под и над 5 години по Kaplan-Meier, са представени на Фигура 5. Статистическата значимост между кривите се

потвържава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .000$; Breslow, $p = .000$ и Tarone-Ware, $p = .000$).



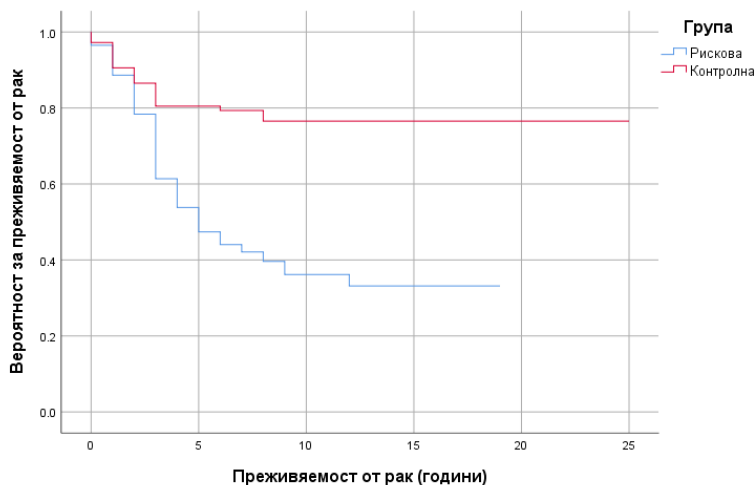
Фигура 5 Криви на преживяемост от рак за периоди под и над 5 години

3.2 Преживяемост от рак – рисковата и контролната група

В рисковата група са починали 143 (57.0%) пациента, като от рак са починали 82 (57.3%), а от други причини – 61 пациента. Преживяемостта на починалите от рак в рисковата група варира от 0 до 12 години, медиана 3 (2 – 4), а тази на починалите от друго варира от 0 до 19 години, медиана 7 (6 – 10).

В контролната група са починали 108 пациента, от които 23 (21.7%) от рак, а 85 – от други причини. Преживяемостта на починалите от рак в контролната група варира от 0 до 8 години, медиана 2 (1 – 3), а тази на починалите от друго варира 0 до 25 години, медиана 9 (6 – 12).

Установи се статистически значима връзка между принадлежността към рискова или контролна група и умираше от рак ($z = -5.721, p < .001$, Mann-Whitney U Test). **Шансът пациент от рисковата група да почине от рак е по-висок ($OR = 4.968, 95\%CI = 2.817 - 8.763$). Рискът пациент от рисковата група да почине от рак е 1.8 пъти по-висок от този на пациент от контролната група ($RR = 1.869, 95\%CI = 1.505 - 2.321$).** Това се потвърждава и от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост. Статистическата значимост между кривите се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .000$; Breslow, $p = .000$ и Tarone-Ware, $p = .000$), (**Фигура 6**). Подобна зависимост за умираше от друга причина не се установи (Log Rank, $p = .194$; Breslow, $p = .890$ и Tarone-Ware, $p = .525$)



Фигура 6 Преживяемост на пациентите от рак в рисковата и контролната група

контролна			time_5		Total
			<= 5	> 5	
Рискова	Exitus_ Cancer	Починал от рак	71	11	82
		Починал от друго	15	46	61
	Total	86	57	143	
Контрол на	Exitus_ Cancer	Починал от рак	20	3	23
		Починал от друго	18	67	85
	Total	38	70	108	
Total	Exitus_ Cancer	Починал от рак	91	14	105
		Починал от друго	33	113	146
	Total	124	127	251	

Табл.1

В рисковата група преживяемостта на 86 (60.1%) пациенти е под 5 години, а на 57 (39.9%) – над 5 години. **От тях от рак са починали 71 (82.6%) пациенти в периода до 5 години, а 11 (13.4%) – в периода над 5 години.** От друго заболяване като причина за смърт са починали 15 (24.6%) пациенти в периода до 5 години и 46 (75.4%) пациенти в период над 5 години.

Установи се статистически значима връзка между периода на преживяемост до и над 5 години и причината за умирање ($z = -7.463$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент от рисковата група да почине от рак в периода до 5 години е по-висок от този да почине след повече от 5 години (OR = 19.794, 95%CI = 8.360 – 46.867). Рискът пациент от тази група да почине от рак в първите 5 години е 4.2 пъти по-висок от този да почине от друго (RR = 4.278, 95%CI = 2.494 – 7.339). Корелацията е висока и статистически значима (Phi = .626, $p < .001$)

В контролната група преживяемостта от рак на 38 (35.2%) пациенти е под 5 години, а на 70 (64.8%) – над 5 години. От тях 20 (87.0%) са починали от рак в периода до 5 години, а 3 (13.0%) – в периода над 5 години. От други причини са починали 18 (21.2%) пациенти в периода до 5 години и 67 (78.8%) пациенти в периода над 5 години.

Установи се статистически значима връзка между периода на преживяемост в контролната група и причината за умирање ($z = -5.833$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент от контролната група да почине от рак в периода до 5 години е по-висок от този да почине след повече от 5 години (OR = 24.815, 95%CI = 6.627 – 92.924). Рискът пациент да почине от рак в първите 5 години е 12 пъти по-висок от този да почине от друго (RR = 12.281, 95%CI = 3.899 – 38.685). Корелацията е умерена и статистически значима ($\Phi = .564$, $p < .001$)

Установи се статистически значима връзка между причината за умирање в периода до 5 години и принадлежността на пациентите към рисковата или контролна група ($z = -3.362$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът на пациент от рисковата група да почине от рак до 5 години е по-висок (OR = 4.260, 95%CI = 1.828 – 9.927). Рискът пациент от рисковата група да почине от рак в първите 5 години е 1.7 пъти по-висок от този на пациент от контролната група (RR = 1.716, 95%CI = 1.163 – 2.534).

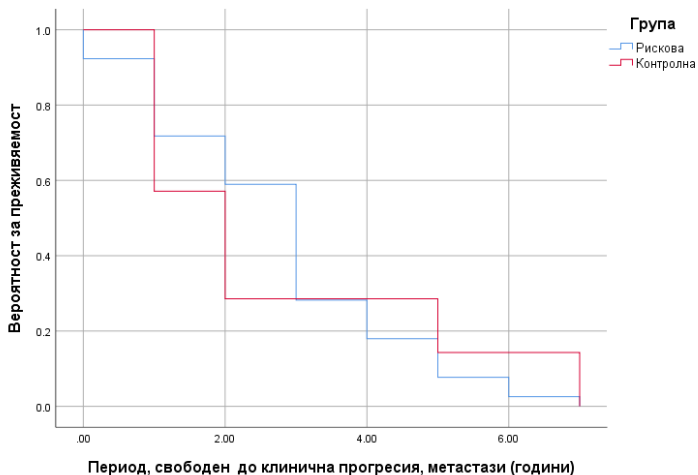
Шансът на пациент от рисковата група да почине от рак след повече от 5 години е по-висок (OR = 5.341, 95%CI = 1.412 – 20.206). Рискът пациент от рисковата група да почине от рак след повече от 5 години е 1.9 пъти по-висок от този на пациент от контролната група (RR = 1.930, 95%CI = 1.357 – 2.746).

4. ВРЕМЕ ДО ПОЯВА НА МЕТАСТАЗИ /ПЕРИОД СВОБОДЕН ДО КЛИНИЧНА ПРОГРЕСИЯ, МЕТАСТАЗИ/

Данни за поява на метастази има за 46 (5.3%) от пациентите – 39 (84.8%) са в рисковата група и 7 (15.2%) са в контролната група. Установи се статистически значима връзка между принадлежността към група и появата на метастази ($z = -3.990$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test), Шансът пациент от рисковата група да получи метастази е по-висок (OR = 4.598, 95%CI = 2.033 – 10.399). ***Пациентите от рисковата група имат 1.5 пъти по-висок риск да получат клинична прогресия, метастази от този на пациентите от контролната група (RR = 1.547, 95%CI = 1.349 – 1.775).***

Времето до поява на метастази за рисковата група варира от 0 до 7 години, медианата е 3 (1 – 4) години, а времето до поява на метастази за контролната група варира от 1 до 7 години, медиана 2 (1 – 5) години.

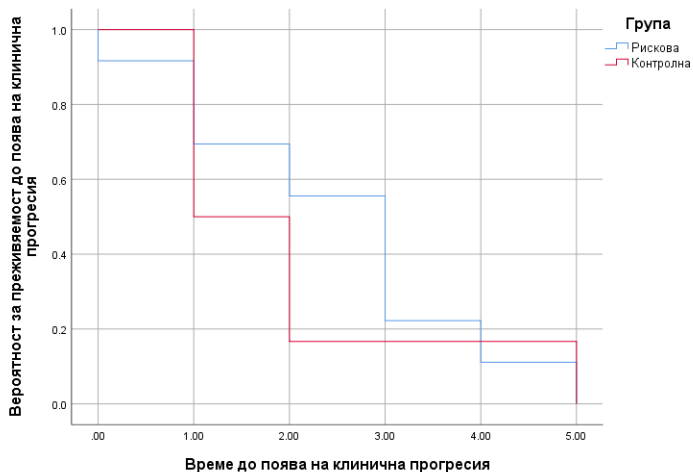
Не се установи статистически значима разлика във времето по години до поява на метастази за пациентите от двете групи ($z = -.499$, $p = .618$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .872$; Breslow, $p = .610$ и Tarone-Ware, $p = .784$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (***Фигура 7***).



Фигура 7 *Преживяемост на пациентите с карцином на простатата до поява на метастази*

Преживяемост под 5 години до поява на клинична прогресия имат 42 (4.8%) пациента. От тях 36 (85.7%) са от рисковата група, а 6 (14.3%) – от контролната група.

Не се установи се статистически значима разлика във времето до поява на метастази в първите 5 години за пациентите от двете групи ($z = -.958$, $p = .338$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .474$; Breslow, $p = .322$ и Tarone-Ware, $p = .361$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (**Фигура 8**).



Фигура 8 *Период до 5 години (вкл.), свободен до клинична прогресия в години*

Всички починали

От всички 143 починали в рисковата група, 38 (30.9.2%) пациенти са починали с клинична прогресия. Установи се статистически значима връзка между появата на клинична прогресия с умирање ($z = -9.776$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът на пациент с клинична прогресия за умирање е по-висок ($OR = 125.581$, $95\%CI = 17.037 - 925.654$). Пациентите с клинична прогресия имат 92 пъти по-висок риск да починат от пациентите без клинична прогресия ($RR = 92.476$, $95\%CI = 12.819 - 667.115$). Корелацията е умерена и статистически значима ($\Phi = .442$, $p < .001$).

Починали от рак

От всички 82 (57.3%) пациенти, починали от рак в рисковата група, 37 (45.1%) пациенти са с клинична прогресия.

Установи се статистически значима връзка между появата на клинична прогресия с умираше от рак ($z = -5.573$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът на пациент с клинична прогресия за умираше от рак е по-висок (OR = 167.322, 95%CI = 39.022 – 717.464). **Пациентите с клинична прогресия имат 92 пъти по-висок риск да починаат от рак от пациентите без клинична прогресия (RR = 92.274, 95%CI = 22.687 – 375.303). Корелацията е висока и статистически значима (Phi = .616, $p < .001$).**

От всички 23 (21.3%) пациенти, починали от рак в контролната група, всички 7 пациенти с клинична прогресия са починали от рак. Корелацията е умерена и статистически значима (Phi = .540, $p < .001$. Пациентите без клинична прогресия имат по-нисък шанс да починаат от рак (OR = .696, 95%CI = .531 - .912).

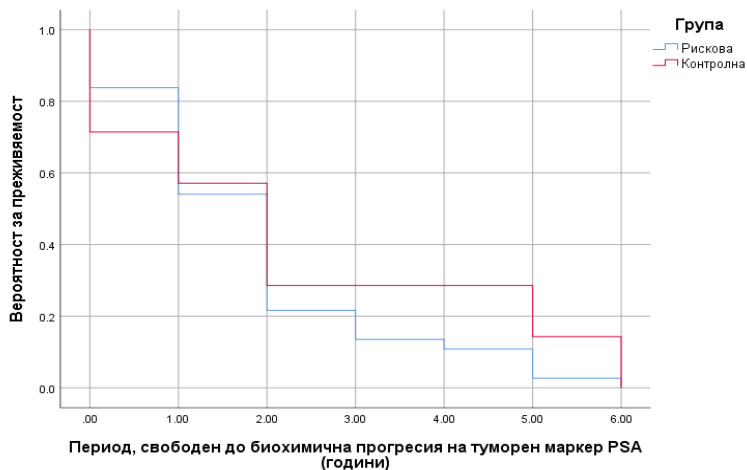
5.ВРЕМЕ ДО ПОЯВА НА БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ / ПЕРИОД СВОБОДЕН ОТ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ НА ТУМОРЕН МАРКЕР PSA/

Данни за поява на биохимична прогресия на туморен маркер PSA има за 44 (5.1%) от пациентите – 37 (84.1%) са от рисковата група и 7 (15.9%) са от контролната група. Установи се статистически значима връзка между принадлежността към група и появата на биохимична прогресия ($z = -3.803$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент от рисковата група да има биохимична прогресия е по-висок (OR = 4.343, 95%CI = 1.914 – 9.854). **Пациентите от рисковата група имат 1.5 пъти по-висок риск да получат биохимична прогресия от този на пациентите от контролната група (RR = 1.532, 95%CI = 1.328 – 1.767).**

Времето до поява на биохимична прогресия за рисковата група варира от 0 до 6 години, медианата е 2 (1 – 2) години, а времето до поява на биохимична прогресия за контролната група варира от 0 до 6 години, медиана 2 (0 – 5) години.

Не се установи статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия за пациентите от двете групи ($z = -.372$, $p = .710$, Mann-Whitney U Test), Това се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .435$; Breslow, $p = .867$ и Tarone-Ware, $p = .672$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (**Фигура 9**).

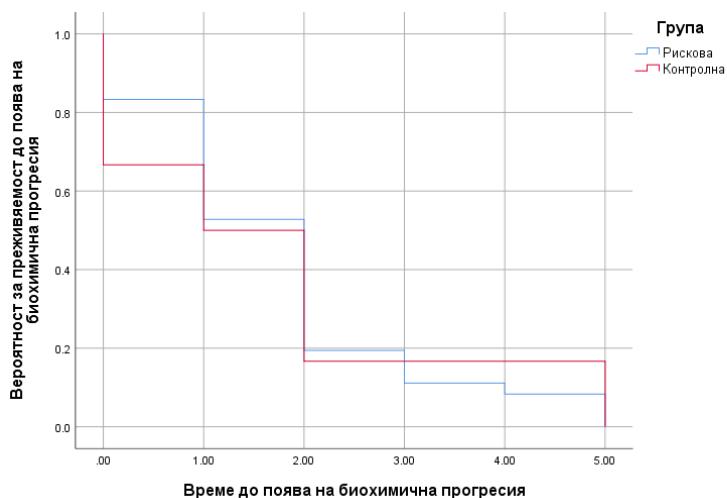
Преживяемост под 5 години до поява на биохимична прогресия имат 42 (4.8%) пациента. От тях 36 (83.8%) са от рисковата група, а 6 (14%) – от контролната.



Фигура 9 Преживяемост на пациентите с карцином на простатата до поява на биохимична прогресия

Не се установи статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия в първите 5 години за пациентите от двете групи ($z = -.372$, $p = .710$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .981$; Breslow, $p = .701$ и Tarone-Ware, $p = .815$) от анализа

на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (**Фигура 10**).



Фигура 10 *Период до 5 години (вкл.), свободен до биохимична прогресия в години*

От всички 143 починали в рисковата група, 36 (25.2%) пациенти са починали с биохимична прогресия. Установи се статистически значима връзка между появата на биохимична прогресия с умирање ($z = -9.482$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът на пациентите с биохимична прогресия за умирање е по-висок (OR = 116.748, 95%CI = 15.819 – 861.607). Пациентите с биохимична прогресия имат 87 пъти по-висок риск да починат от пациентите без биохимична прогресия (RR = 87.608, 95%CI = 12.127 – 632.902). Корелацията е умерена и статистически значима ($\Phi = .596$, $p < .001$).

Починали от рак

От всички 82 (57.3%) пациенти, починали от рак в рисковата група, 35 (42.7%) пациенти са с биохимична прогресия. Установи се статистически значима връзка между появата на биохимична прогресия с умирање от рак ($z = -5.573$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът на пациент с биохимична прогресия за умирање от рак е по-висок ($OR = 151.543$, $95\%CI = 35.314 - 650.315$). ***Пациентите с биохимична прогресия имат 87 пъти по-висок риск да починат от рак от пациентите без биохимична прогресия ($RR = 87.287$, $95\%CI = 21.416 - 355.767$).*** Корелацията е умерена и статистически значима ($\Phi = .596$, $p < .001$).

От всички 23 (21.3%) пациенти, починали от рак в контролната група, всички 7 пациенти с биохимична прогресия са починали от рак. Корелацията е умерена и статистически значима ($\Phi = .540$, $p < .001$). Пациентите без биохимична прогресия имат по-нисък шанс да починат от рак ($OR = .696$, $95\%CI = .531 - .912$).

6. АНАЛИЗ НА РИСКОВАТА ГРУПА

Всички лекувани пациенти са 485 (55.7%), от които 140 (28.9%) са лекувани с двойна (оперативно и хормонотерапия - AAth), а 345 (71.1%) са лекувани с тройна (оперативно, хормонотерапия и лъчетерапия – TGT) терапия. От всички 485 лекувани пациенти, починалите са общо 151 (31.1%), от които 38 (25.1%) са с двойна терапия, а 113 (74.9%) – с тройна терапия. Не се установи статистически значима асоциация между вида терапия и статуса на пациентите ($z = -1.208$, $p = .227$, Mann-Whitney U Test).

От всички 485 лекувани пациенти, от рак са починали 89 (18.4%). От лекуваните с двойна терапия 140 пациенти, от рак са починали 15 (10.7%), а от лекуваните с тройна терапия 345

пациенти – 74 (21.4%). Установи се статистически значима връзка между вида терапия и умирането от рак ($z = -2.765$, $p = .006$, Mann-Whitney U Test). Шансът, пациент с двойна терапия да почине от рак е по-висок (OR = 2,276, 95%CI = 1.256 – 4.122). Още по-висок е и шанса на пациент с тройна терапия да почине от рак (OR = 6,315, 95%CI = 3,597 – 11.084).

Рискова група

Всички лекувани пациенти с двойна или тройна терапия в рисковата група са 461, а 30 – не са преминали подобна терапия. От всички 491 пациента в рисковата група, пациентите, лекувани с двойна терапия са 119 (24.2), а 342 (69.7%) са лекувани с тройна терапия. Останалите 30 (6.1%) са оперирани но не са лекувани с тези терапии те са изключени от анализа.

От всички 491 пациента в рисковата група, пациентите, лекувани с двойна терапия са 119 (24.2). Възрастта им варира от 50 до 81 години, медиана 67 (63 – 71). Gleason score на пациентите от групата варира от 4 до 10, медиана 8 (7 – 8). PSA оп. варира от 4 до 75, медиана 20 (10 – 26), а обемът на простатата варира от 40 до 100, медиана 50 (50 – 60).

От всички 491 пациента в рисковата група, пациентите, лекувани с тройна терапия (TGT) са 342 (69.7). Възрастта им варира от 48 до 79 години, медиана 66 (63 – 71). Gleason score на пациентите от групата варира от 4 до 10, медиана 7 (7 – 8). PSA оп. варира от 2 до 164, медиана 15 (10 – 25), а обемът на простатата варира от 16 до 100, медиана 50 (50 – 60).

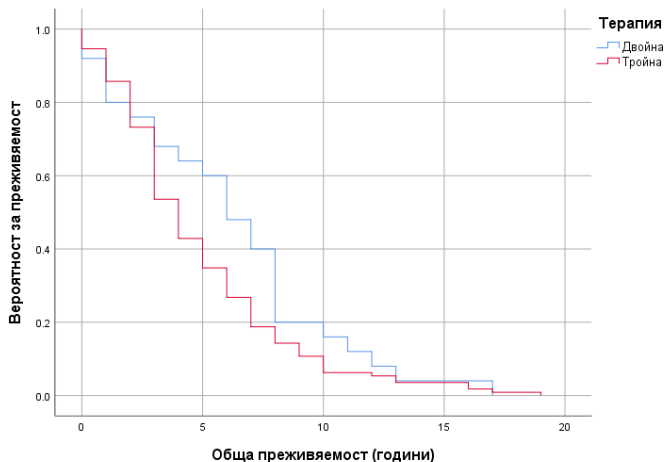
Установи се статистически значима връзка между типа лечение и стойностите на Gleason score. Пациентите, лекувани с двойна терапия имат по-висок Gleason score ($z = -2.411$, $p = .016$, Mann-Whitney U Test) от този на лекуваните с тройна терапия.

Статистически значима връзка се установи и между типа лечение и Т стадия на заболяването. Пациентите, лекувани с двойна терапия имат по-нисък Т стадий на заболяването ($z = -15.272$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test).

Не се установи статистически значима разлика в стойностите на PSA ($z = -1.156$, $p = .248$, Mann-Whitney U Test), обема на простата ($z = -.831$, $p = .406$, Mann-Whitney U Test) и възрастта ($z = -.356$, $p = .722$, Mann-Whitney U Test) на лекуваните с двойна и тройна терапия.

Обща преживяемост

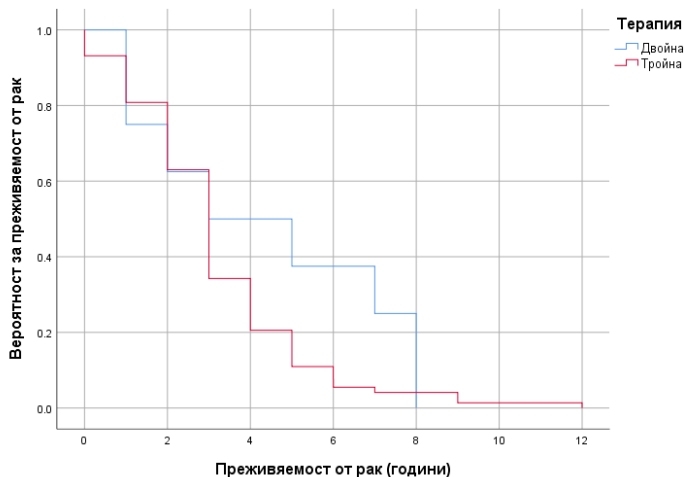
Данни за общата преживяемост в тази група има за 137 (29.7%) пациенти, като 25 (18.2%) са лекуваните с двойна и 112 (81.8%) са лекуваните с тройна терапия. Общата преживяемост на пациентите лекувани с двойна терапия варира от 0 до 17 години, медиана 6 (3 – 8) години, а за лекуваните с тройна терапия варира от 0 до 19 години, медиана 4 (2 - 7) години. Независимо от разликата в медианата на преживяемостта, общата преживяемост не се различава статистически значимо за двата вида терапия ($z = -1.535$, $p = .125$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .140$; Breslow, $p = .132$ и Tarone-Ware, $p = .105$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (*Фигура 11*).



Фигура 11 *Обща преживяемост на лекувани с двойна и с тройна терапия.*

Преживяемост от рак

Данни за преживяемост от рак в тази група има за 81 (17.6%) пациенти, като 8 (9.9%) са лекуваните с двойна и 73 (90.1%) са лекуваните с тройна терапия. **Преживяемостта от рак на пациентите лекувани с двойна терапия варира от 1 до 8 години, медиана 4 (1.50 – 7.50) години, а за лекуваните с тройна терапия варира от 0 до 12 години, медиана 3 (2 - 4) години.** Независимо от разликата в медианата на преживяемостта от рак, тя не се различава статистически значимо за двата вида терапия ($z = - .900$ $p = .368$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .247$; Breslow, $p = .375$ и Tarone-Ware, $p = .256$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (**Фигура 12**). В първите 3 години кривите вървят почти еднакво. Разликата идва след третата година.



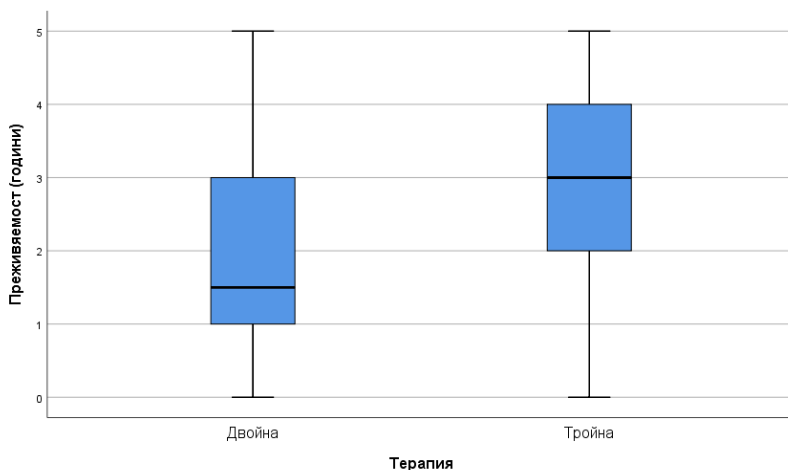
Фигура 12 *Преживяемост от рак на лекувани с двойна и с тройна терапия*

Обща преживяемост под и над 5 години

При разделяне на преживяемостта на групи до и над 5 години, 83 (60.6%) са преживяли до 5 години включително, а 54 (39.4%) – над 5 години. От всички пациенти с данни за преживяемост, 10 (7.3%) пациента с двойна терапия и 73 (53.3%) пациента с тройна терапия са преживели до 5 години включително, а 15 (10.9%) пациента с двойна терапия и 39 (28.5%) пациента с тройна терапия са преживели над 5 години. *При това групиране се установи статистически значима разлика в общата преживяемост на лекуваните с двойна и с тройна терапия ($z = - 2.321$ $p = .020$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациентите с двойна терапия да преживеят 5 години е по-нисък (OR = .356, 95%CI = .146 - .867). Шансът пациентите с тройна терапия да преживеят 5 години*

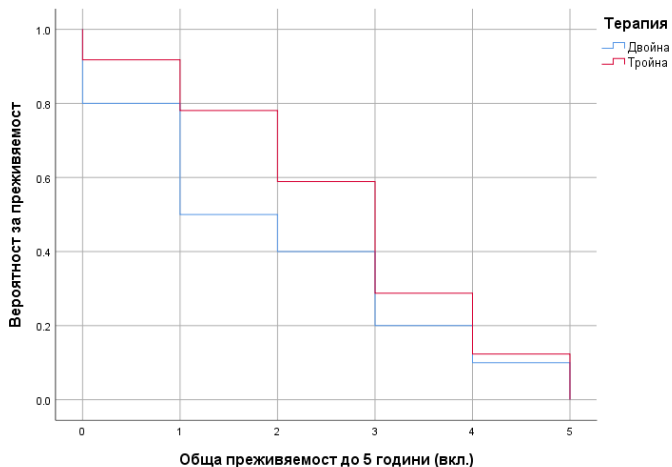
включително е 1.2 пъти по-голям от този на пациентите с двойна терапия ($RR = 1.218$, $95\%CI = 1.014 - 1.463$).

В групата с преживяемост до 5 години включително, общата преживяемост на пациентите с двойна терапия варира от 0 до 5 години, медиана 1.5 (1 – 3), а тази на пациентите с тройна терапия – от 0 до 5 години, медиана 3 (2 – 4) (**Фигура 13**).



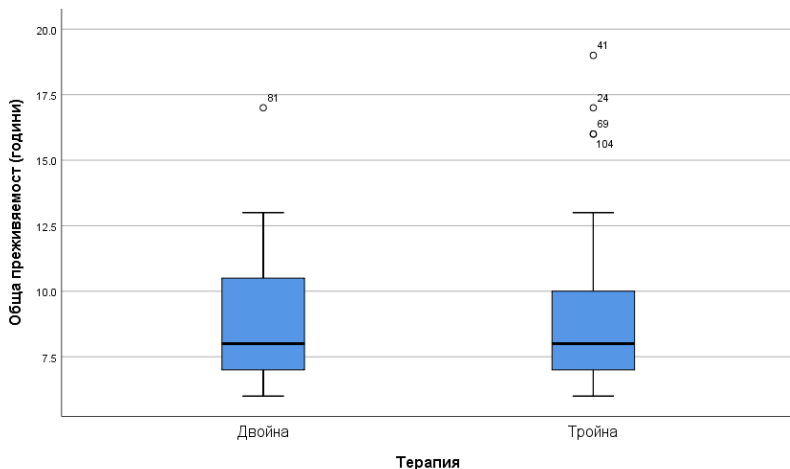
Фигура 13 *Дескриптивни статистики на общата преживяемост до 5 години между лекуваните с двойна и тройна терапия в рисковата група.*

Независимо от видната разлика в преживяемостта в полза на тройната терапия, тази разлика не е статистически значима ($z = -1.349$, $p = .177$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .261$; Breslow, $p = .145$ и Tarone-Ware, $p = .187$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (**Фигура 14**).



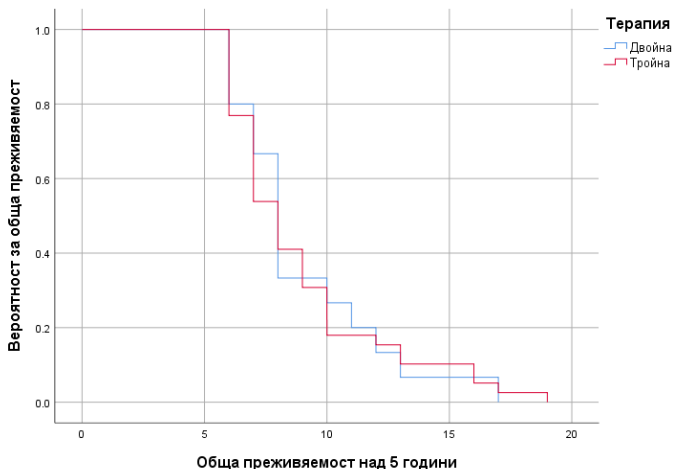
Фигура 14 *Обща преживяемост до 5 години (включително) при двойна и тройна терапия на пациентите от рисковата група.*

В групата с преживяемост над 5 години са 54 пациента, от които 15 са с двойна, а 39 – с тройна терапия. Общата преживяемост на пациентите с двойна терапия варира от 6 до 17 години, медиана 8 (7 – 11), а тази на пациентите с тройна терапия – от 6 до 19 години, медиана 8 (7 – 8) (**Фигура 15**).



Фигура 15 *Дескриптивни статистики на общата преживяемост над 5 години между лекуваните с двойна и тройна терапия в рисковата група.*

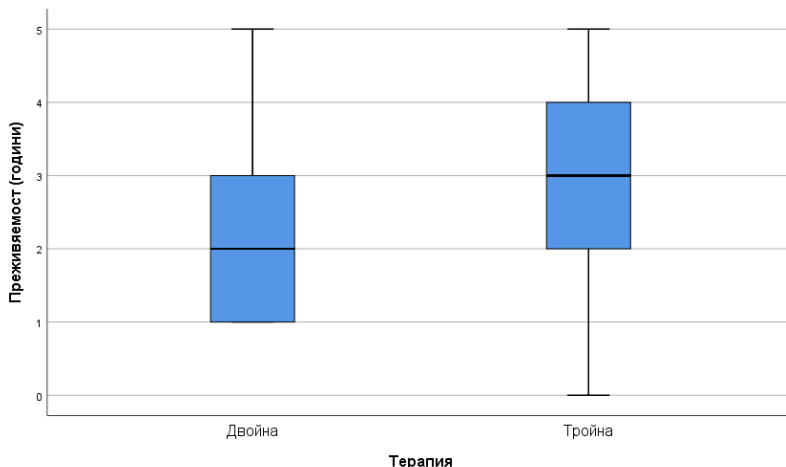
Не се установи статистически значима разлика в общата преживяемост на пациентите, лекувани с двойна и с тройна терапия в групата с преживяемост над 5 години ($z = -.313$, $p = .754$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .944$; Breslow, $p = .756$ и Tarone-Ware, $p = .817$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (*Фигура 16*).



Фигура 16 Обща преживяемост над 5 години при двойна и тройна терапия на пациентите от рисковата група.

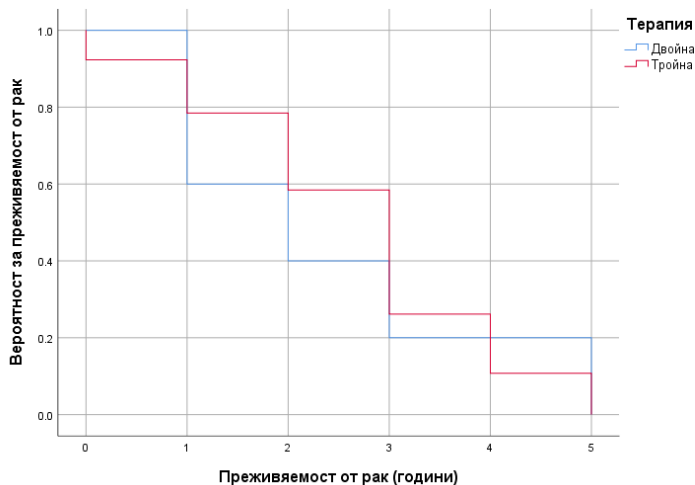
Преживяемост от рак под и над 5 години

В групата с преживяемост от рак до 5 години включително са 70 пациента, от които 5 пациента са с двойна, а 65 – с тройна терапия. Преживяемостта от рак на пациентите с двойна терапия варира от 0 до 5 години, медиана 2 (1 – 3), а тази на пациентите с тройна терапия – от 0 до 5 години, медиана 3 (2 – 4) (**Фигура 17**).



Фигура 17 *Дескриптивни статистики на преживяемостта от рак до 5 години между лекуваните с двойна и тройна терапия в рисковата група*

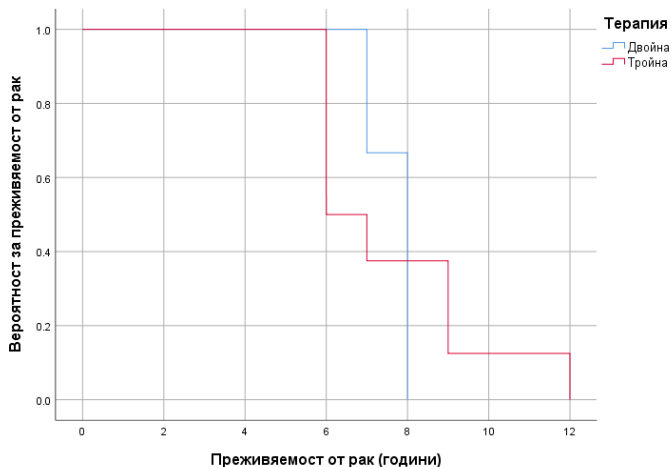
Независимо от видната разлика в преживяемостта в полза на тройната терапия, тази разлика не е статистически значима ($z = -.561$, $p = .575$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .809$; Breslow, $p = .560$ и Tarone-Ware, $p = .649$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (*Фигура 18*).



Фигура 18 Преживяемост от рак до 5 години (включително) при двойна и тройна терапия на пациентите от рисковата група

В групата с преживяемост от рак над 5 години са 11 пациента, от които 3 пациента са с двойна, а 8 – с тройна терапия. Преживяемостта от рак на пациентите с двойна терапия варира от 7 до 8 години, медиана 8 (7 – 8), а тази на пациентите с тройна терапия – от 6 до 9 години, медиана 6.5 (6 – 9) години.

Не се установи статистически значима разлика в преживяемостта от рак над 5 години между лекуваните с двойна и с тройна терапия ($z = -.526$, $p = .599$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .827$; Breslow, $p = .610$ и Tarone-Ware, $p = .865$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (**Фигура 19**).



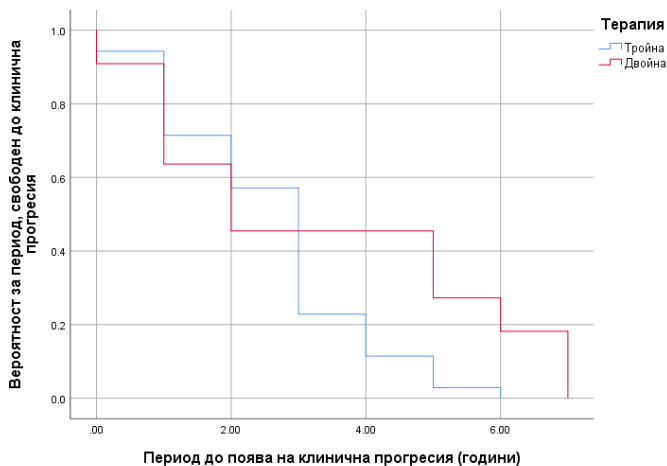
Фигура 19 *Преживяемост от рак над 5 години при двойна и тройна терапия на пациентите от рисковата група.*

От всички 137 починали пациенти с лечение, от рисковата група са починали общо 25 (137) лекувани с двойна терапия и 112 (137) пациенти, лекувани с тройна терапия. Установи се статистически значима връзка между типа лечение и умирањията ($z = -2.411$, $p = .016$, Mann-Whitney U Test). Пациентите с двойна терапия са с по-нисък шанс за умирање ($OR = .546$, $95\%CI = .333 - .896$).

От всички 137 починали пациенти с лечение в рисковата група, починалите от рак са 81 (59.1%), от които 8 (9.9%) с двойна терапия и 73 (90.1%) с тройна терапия. Установи се статистически значима връзка между лечението и умирање от рак ($z = -3.606$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът лекуван пациент с двойна терапия да почине от рак е по-нисък ($OR = .266$, $95\%CI = .124 - .569$).

7.КЛИНИЧНА ПРОГРЕСИЯ

Клинична прогресия има при 46 (485) от пациентите, като 11 (46) са лекувани с двойна, а 35 (46) – с тройна терапия. Периодът свободен до клинична прогресия при лекуваните с двойна терапия пациенти варира от 0 до 7 години, медиана 2 (1 – 6) години, а при лекуваните с тройна терапия този период варира от 0 до 6 години, медиана 3 (1 – 3). Не се установи статистически значима връзка между появата на клинична прогресия и периода на преживяемост до поява на клинична прогресия в години ($z = -.551$, $p = .582$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .089$; Breslow, $p = .577$ и Tarone-Ware, $p = .290$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (*Фигура 20*).



Фигура 20 Преживяемост до клинична прогресия (години) на пациенти, лекувани с двойна и с тройна терапия

Период свободен до клинична прогресия под 5 години имат 42 (46) пациента - 8 (46) пациенти с двойна терапия и 34 (46) с тройна терапия. Период свободен до клинична прогресия над 5

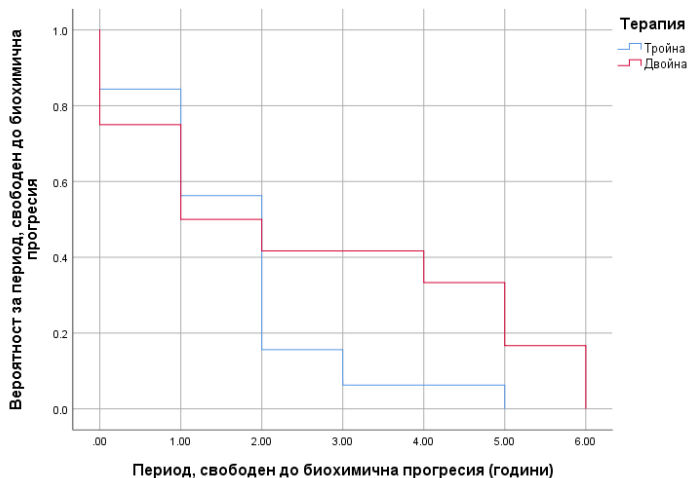
години имат 4 (46) пациента - 3 (46) пациенти с двойна терапия и 1 (46) пациент с тройна терапия.

Установи се статистически значима асоциация между появата на клинична прогресия и периода на преживяемост до поява на клинична прогресия, разглеждан в интервал под и над 5 години ($z = -2.479$, $p = .013$, Mann-Whitney U Test). Шансът на пациент с тройна терапия за клинична прогресия в период до 5 години, е по-висок (OR = 12.750, (95%CI = 1.168 – 139.235).

8.БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ

Биохимична прогресия има при 44 (485) пациенти, от които 12 (44) са лекувани с двойна, а 32 (44) – с тройна терапия. Периодът свободен до биохимична прогресия при лекуваните с двойна терапия пациенти варира от 0 до 6 години, медиана 1.5 (.5 – 5) години, а при лекуваните с тройна терапия този период варира от 0 до 5 години, медиана 2 (1 – 2).

Не се установи статистически значима връзка между появата на на биохимична прогресия и периода, свободен до биохимична прогресия в години ($z = -.557$, $p = .578$, Mann-Whitney U Test). Това се потвърждава и от трите теста за достоверност (Log Rank, $p = .117$; Breslow, $p = .574$ и Tarone-Ware, $p = .311$) от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост (*Фигура 21*).



Фигура 21 *Преживяемост до биохимична прогресия (години) на пациенти, лекувани с двойна и тройна терапия.*

Период свободен до биохимична прогресия под 5 години имат 42 пациенти - 10 пациенти с двойна терапия и 32 пациенти с тройна терапия. Период свободен до биохимична прогресия над 5 години имат 2 (2) пациенти с двойна и нито едни с тройна терапия.

Установи се статистически значима асоциация между появата на биохимична прогресия и периода на преживяемост до поява на биохимична прогресия, разглеждан в интервал под и над 5 години ($z = -2.337$, $p = .019$, Mann-Whitney U Test). Рискът, пациент с двойна терапия да получи биохимична прогресия в период до 5 години, е по-нисък ($RR = .238$, $95\%CI = .139 - .409$) от този на пациент с тройна терапия.

9. ПРЕДИКАТОРИ ЗА СМЪРТНОСТ ОТ РАК

Разглеждаме пет основни предикатора за смъртност от рак:

- **клинична прогресия;**
 - **биохимична прогресия на PSA;**
 - **стадий на заболяването T 3 – 3+;**
 - **стойности на GS >7;**
 - **стойности на PSA > 20;**
- GS и стадий на заболяването**

Разглеждаме GS в две групи – ≤ 7 и > 7 . Стадиите на заболяването разглеждаме в две групи: стадий 2 – T2N0M0 и T2N1M0, 387 (44.5%) пациента и стадий 3 – T3 339 (38.9%) пациенти.

GS стойности > 7 имат 599 (68.8%) от пациентите, останалите 272 (31.2%) пациента са със стойности на GS по-малки от 7.

Във втори стадий са 256 (66.1%) пациенти с GS > 7 и 131 (33.8%) пациенти с GS < 7 . В трети стадий са 275 (81.1%) пациенти с GS > 7 и 64 (18.9%) пациенти с GS < 7 .

Шансът пациент с GS > 7 да е в трети стадий е по-висок от този да бъде в първи стадий (OR = 4.866, 95%CI = 3.182 – 7.440). Рискът пациент с GS > 7 да е в трети стадий е 1.7 пъти по-голям от този на пациент с GS < 7 (RR = 1.730, 95%CI = 1.444 – 2.072).

Шансът пациент с $GS > 7$ да е в трети стадий е по-висок от този да бъде във втори стадий ($OR = 2.199$, $95\%CI = 1.559 - 3.102$). Рискът пациент с $GS > 7$ да е в трети стадий е 1.2 пъти по-голям от този на пациент с $GS < 7$ ($RR = 1.226$, $95\%CI = 1.123 - 1.339$).

Рискът пациент с $GS > 7$ да е във втори стадий е 1.4 пъти по-голям от този на пациент с $GS < 7$ ($RR = 1.411$, $95\%CI = 1.170 - 1.701$).

При разглеждане стадиите на заболяването под Т 3-ти и Т 3 – 3+, стойностите на GS на пациентите в стадий Т 3 – 3+ варират от 4 до 10, медианна стойност 7 (IQR = 7 - 8), а на тези в стадий Т2 варират от 2 до 10, медианна стойност 7 (IQR = 6 – 7). Установи се статистически значима асоциация. Пациентите с $GS \geq 7$ са в по-висок стадий на заболяването ($z = -7,456$, $p = .001$, Mann-Whitney U Test).

Шансът пациент с $GS > 7$ да е в Т 3 – 3+ стадий е по-висок от този да бъде в стадий Т2 ($OR = 2.758$, $95\%CI = 1.997 - 3.810$). Рискът пациент с $GS > 7$ да е стадий Т 3 – 3+ е 1.3 пъти по-голям от този на пациент с $GS < 7$ ($RR = 1.332$, $95\%CI = 1.223 - 1.451$).

GS и биохимична и клинична прогресия

Установи се статистически значима връзка между стойностите на GS и наличието на клинична прогресия, метастази ($z = -2.406$, $p = .016$, Mann-Whitney U Test) и на биохимична прогресия на туморен маркер PSA ($z = -2.583$, $p = .010$, Mann-Whitney U Test). Пациентите с $GS > 7$ имат по-голям шанс за клинична прогресия от тези с $GS < 7$ ($OR = 2.636$, $95\%CI = 1.164 - 5.972$). Рискът, пациент с метастази

да има $GS > 7$ е 2.5 пъти по-голям от този на пациент без метастази ($RR = 2.530$, $95\%CI = 1.146 - 5.584$). Пациентите с $GS > 7$ имат по-голям шанс за биохимична прогресия от тези с $GS < 7$ ($OR = 3.003$, $95\%CI = 1.254 - 7.191$). Рискът, пациент с биохимична прогресия да има $GS > 7$ е 2.9 пъти по-голям от този на пациент без биохимична прогресия. ($RR = 2.876$, $95\%CI = 1.230 - 7.191$).

GS и PSA

Стойностите на PSA на пациентите с $GS > 7$ варират от 2 до 164, медианната стойност е 13 (IQR = 9 – 20), а тези на пациентите с $GS < 7$ варират от 4 до 68, медианна стойност 10 (IQR = 8 – 15). Пациентите с $GS > 7$ имат по-високи стойности на PSA ($z = -4.557$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент с $PSA > 20$ да има $GS > 7$ е по-голям ($OR = 1.992$, $95\%CI = 1,343 - 2.954$).

След използване на логистична регресия с наличните данни, се установи, че най-висок е риска от умирање от рак са пациентите с клинична и биохимична прогресия, следвани от стадий T 3 – 3+, $GS > 7$ и $PSA > 20$.

Единична оценка

За единична оценка на разглежданите фактори, са използвани шансовете за умирање от рак (съотношение на шансовете, Odds Ratio).

Шансът, пациент с клинична прогресия да почине от рак е по-висок ($OR = 104.590$, $95\%CI = 14.090 - 776.349$).

Рискът, пациент с метастази да почине от рак е 61 пъти по-висок от този на пациент без метастази (RR = 61.181, 95%CI = 8.565 – 437.037). Валидност на модела 58.2%.

Шансът, пациент с биохимична прогресия на PSA да почине от рак е по-висок (OR 96.667, 95%CI = 13.016 – 717.921). Рискът, пациент с биохимична прогресия да почине от рак е 58 пъти по-висок от този на пациент без прогресия на PSA (RR = 58.400, 95%CI = 8.565 – 437.037). Валидност на модела 74.5%.

Шансът, пациент в стадий T 3 и 3+ да почине от рак е по-висок (OR = 5.042, 95%CI = 2.930 – 8.678). Рискът, пациент в стадий T3 – 3+ да почине от рак е 2.4 пъти по-висок от този на пациент в по-нисък стадий (RR = 2.424, 95%CI = 1.790 – 3.284). Валидност на модела 69.7%.

Шансът, пациент с GS >7 да почине от рак е по-висок (OR = 2.398, 95%CI = 1.412 – 4.071). Рискът, пациент с GS >7 да почине от рак е 2 пъти по-висок от този на пациент с GS < 7 (RR = 2.195, 95%CI = 1.349 – 3.571). Валидност на модела 87.9%.

Шансът, пациент с PSA > 20 да почине от рак е по-висок (OR = 1.930, 95%CI = 1.231 – 3.025). Рискът, пациент с PSA > 20 да почине от рак е 1.6 пъти по-висок от този на пациент с PSA ≤ 20 (RR = 1.638, 95%CI = 1.192 – 2.250). Валидност на модела 87.9%.

OR са представени графично на **Фигура 22**



Фигура 22 OR за различните рискови фактори за умирање от рак, представени като единични оценки

Множествена оценка – модели

Модел, вклучващ наличие на клинична и биохимична прогресия. Моделът е с акуратност от 93%.

Табл.2

Variables in the Equation

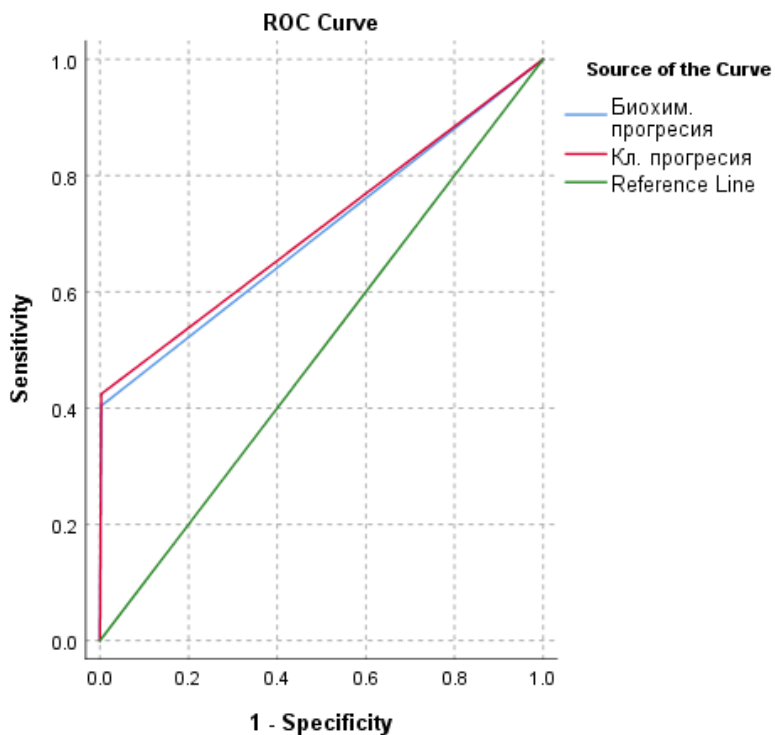
	B	S.E.	Wald	d.f.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Клинична прогресия	3.626	.880	16.970	1	.000	37.570	6.692	210.919
Биохимична прогресия	2.861	.940	9.254	1	.002	17.472	2.766	110.351
Constant	-3.947	.939	17.659	1	.000	.019		

a. Variable(s) entered on step 1: Клинична прогресия, Биохимична прогресия.

Въпреки, че стойностите на параметрите са по-ниски, моделът потвърждава самостоятелните оценки. С по-голям шанс за умирање от рак може да се приеме наличието на клинична прогресия (метастази), (OR = 37.570, 95%CI = 6.692 – 210.919), следвано от наличието на биохимична прогресия (OR = 17.472, 95%CI = 2.766 – 110.351).

За допълнителна оценка на предикаторите за умирање от рак и с оглед определяне кой от предикаторите е по-добър, използвахме ROC curve анализ с категорийни предикатори. Повисока предсказваща стойност има наличието на клинична прогресия. ROC кривите са представени на **Фигура 23**. В **Таблица**

2 е представена площта под кривите за всеки от разглежданите параметри и статистическата значимост на анализа за всяка от тях.



Фигура 23 ROC криви на ефективността на клинична и биохимична прогресия за умирање от рак

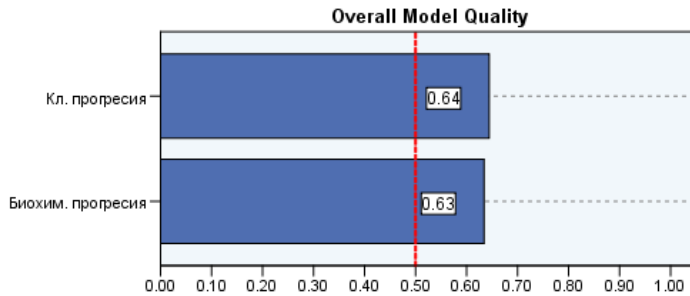
Табл.3

Площ под ROC кривите и статистическа значимост на анализа за всяка от тях

Test Variable(s)	Result Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Кл. прогресия	.711	.034	.000	.645	.777
Биохим. прогресия	.701	.034	.000	.634	.767

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

На Фигура 24 е представена графика на качеството на модела, показваща долната граница на доверителния интервал за всеки от предикаторите в модела. Двете стойности са над 0.5, което предполага добър модел. И при този анализ по-сериозен предикатор е наличието на клинична прогресия.



Фигура 24 *Качество на модела*

Моделът, включващ стадий T 3 – 3+, GS > 7 и PSA >20 като предикатори, с използваните данни, демонстрира валидност 87.8%.

Табл.4

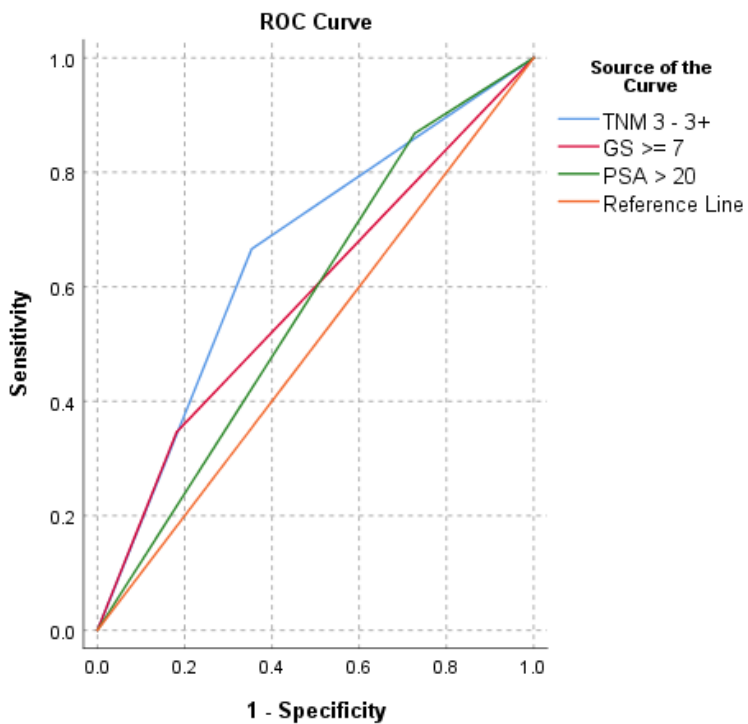
Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	d	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					f)	Lower	Upper
Step 1 ^a	TNM 3 - 3+	1.131	.229	24.372	1	.000	3.098	1.978	4.854
	GS >= 7	.609	.280	4.739	1	.029	1.839	1.063	3.181
	PSA > 20	.584	.252	5.379	1	.020	1.792	1.095	2.935
	Constant	.794	.227	12.201	1	.000	2.213		

a. Variable(s) entered on step 1: TNM 3 - 3+, GS > 7, PSA > 20.

Въпреки, че стойностите на OR за включените в модела параметри са по-ниски, моделът потвърждава самостоятелните оценки. С най-голям шанс за умирање от рак може да се приеме стадий на заболяването T3 и над T 3 (OR = 3.098, 95%CI = 1.978 – 4.854), следван от GS >7 и PSA >20.

Тези резултати се потвърждават и от Rock curve анализа. По-висок ефект има наличието на клинична прогресия. В **Таблица 4** е представена площта под кривите за всеки от разглежданите параметри и статистическата значимост на анализа за всяка от тях. ROC кривите са представени на **Фигура 25**



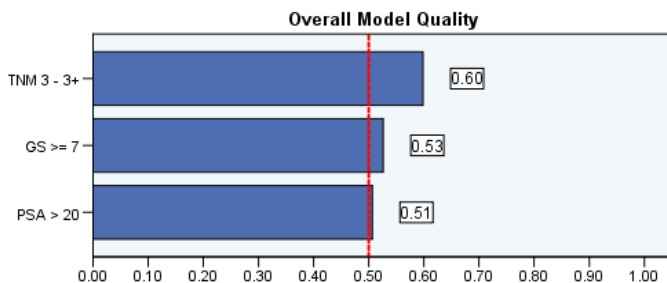
Фигура 25 ROC криви на ефективността на *TNM3 – 3+*, *GS > 7* и *PSA > 20* за умирање от рак

Табл. 5 Площ под ROC кривите и статистическа значимост на анализа за всяка от тях

Test Variable(s)	Result Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
TNM 3 - 3+	.656	.030	.000	.598	.714
GS > 7	.582	.029	.004	.526	.638
PSA > 20	.570	.033	.031	.507	.634

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

На **Фигура 26** е представена графика на качеството на модела, показваща долната граница на доверителния интервал за всеки от предикаторите в модела. Трите стойности са над 0.5, което предполага добър модел. И при този анализ по-сериозен предиктор е стадий на заболяването T 3 – 3+, а най-слаб – стойностите на PSA.



Фигура 26 Качество на модела

10.ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПОД 5 И НАД 5 ГОДИНИ

Обща преживяемост

Шансът, пациент да почине от рак до 5 години включително, е по-висок от този да не почине от рак ($OR = 22.258$, $95\%CI = 11.238 - 44.082$)

Шансът, пациент да почине от рак след повече от 5 години е много по-нисък от този да не почине от рак ($OR = .045$, $95\%CI = .023 - .089$).

Рискът, пациент да почине от рак в срок до 5 години включително е 3.8 пъти по-голям от този, да почине след повече от 5 години ($RR = 3.834$, $95\%CI = 2.814 - 5.225$).

11. МУЛТИМОДАЛНА ТЕРАПИЯ И ВРЪЗКА С КАРЦИНОМ- СВЪРЗАНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Установи се статистически значима връзка между вида терапия и преживяемостта до 5 години включително, ($z = -2.815$, $p = .005$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент с тройна терапия да почине от рак в период до 5 години включително е по-висок (OR = 5.500, 95%CI = 1.549 – 19.527). Този шанс за пациентите с двойна терапия е по-малък (OR = .182, 95%CI = .051 – .646)

Не се установи статистически значима връзка между вида терапия и преживяемостта над 5 години ($z = -.503$, $p = .615$, Mann-Whitney U Test).

12.КЛИНИЧНА ПРОГРЕСИЯ /МЕТАСТАЗИ/ И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ

Установи се статистически значима асоциация между наличието на метастази и периода на преживяемост под и над 5 години ($z = -2.880$, $p = .004$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент с метастази да не преживее 5 години е по-голям от този на пациент без метастази (OR = 2.690, 95%CI = 1.352 – 5.354). Съответно, шансът пациент с метастази да преживее над 5 години е по-малък (OR = .372, 95%CI = .187 – .740). Рискът, пациент с метастази да не преживее до 5 години е 1.5 пъти по-голям, от този да преживее повече от 5 години (RR = 1.526, 95%CI = 1.191 – 1.954).

13. БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ /PSA/ И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ

Установи се статистически значима асоциация между наличието на биохимична прогресия и периода на преживяемост под и над 5 години ($z = -2.594$, $p = .009$, Mann-Whitney U Test). Шансът пациент с биохимична прогресия да не преживее 5 години е по-голям от този на пациент без биохимична прогресия ($OR = 2.464$, $95\%CI = 1.231 - 4.931$). Рискът пациент с биохимична прогресия да не преживее до 5 години е 1.7 пъти по-висок от този да преживее повече от 5 години ($RR = 1.669$, $95\%CI = 1.066 - 2.611$).

14. СТАДИЙ TNM И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ

Установи се статистически значима връзка между стадия на заболяването и преживяемостта под и над 5 години ($z = -4.621$, $p < .001$, Mann-Whitney U Test).

Шансът, пациент в стадий T 2 да преживее над 5 години е по-висок от този на пациент в стадий T 3 – 3+ ($OR = 3.386$, $95\%CI = 2.003 - 5.724$). Рискът, пациент в стадий T2 да преживее повече от 5 години е 1.7 пъти по-голям, от този да преживее по-малко от 5 години ($RR = 1.676$, $95\%CI = 1.330 - 2.113$).

Шансът, пациент в стадий T3 – 3+ да преживее повече от 5 години е по-малък ($OR = .295$, $95\%CI = .175 - .499$) от този на пациент в стадий T 2. Рискът, пациент в стадий T 3 – 3+ да не преживее до 5 години е 1.8 пъти по-голям от този да преживее над 5 години ($RR = 1.803$, $95\%CI = 1.400 - 2.322$).

15. PSA И ПЕРИОД НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 5 ГОДИНИ И НАД 5 ГОДИНИ

Шансът, пациент с $PSA > 20$ да не преживее до 5 години е по-висок от този на пациент с $PSA \leq 20$ ($OR = 2.189$, $95\%CI = 1.183 - 4.049$). Рискът, пациент с $PSA > 20$ да не преживее до 5 години е 1.4 пъти по-голям от този да преживее над 5 години ($RR = 1.425$, $95\%CI = 1.110 - 1.828$).

Рискът, пациент с $PSA \leq 20$ да преживее над 5 години е 1.5 пъти по-голям от този да преживее под 5 години ($RR = 1.536$, $95\%CI = 1.057 - 2.233$).

ИЗВОДИ:

1. *Рискът пациент от рисковата група да почине от рак е 1.8 пъти по-висок от този на пациент от контролната група . Това се потвърждава и от анализа на преживяемостта по Kaplan-Meier и получените криви на преживяемост. Статистическата значимост между кривите се потвърждава от трите теста за достоверност.*
2. *Шансът пациентите с двойна терапия да преживеят 5 години е по-нисък . Шансът пациентите с тройна терапия да преживеят 5 години включително е 1.2 пъти по-голям от този на пациентите с двойна терапия .*
3. *Не се установи статистически значима разлика във времето до поява на биохимична прогресия в първите 5 години за пациентите от двете групи*
4. *Пациентите от рисковата група имат 1.5 пъти по-висок риск да получат клинична прогресия, метастази от този на пациентите от контролната група .*
5. *Установи се статистически значима асоциация между появата на биохимична прогресия и периода на преживяемост до поява на биохимична прогресия, разглеждан в интервал под и над 5 години . Рискът, пациент с двойна терапия да получи биохимична прогресия в период до 5 години, е по-нисък от този на пациент с тройна терапия.*
6. *Установи се статистически значима асоциация между появата на клинична прогресия и периода на преживяемост до поява на клинична прогресия, разглеждан в интервал под и над 5 години . Шансът на пациент с тройна терапия за клинична прогресия в период до 5 години, е по-висок .*

7. Установиха се следните прогностични критерии за преживяемост:

7.1 Шансът, пациент с клинична прогресия да почине от рак е по-висок 61 пъти по-висок от този на пациент без метастази

7.2 Шансът, пациент с биохимична прогресия да почине от рак е 58 пъти по-висок от този на пациент без прогресия наPSA.

7.3 Шансът, пациент в стадий T 3 и 3+ да почине от рак е 2.4 пъти по-висок от този на пациент в по-нисък стадий .

7.4 Шансът пациент с $GS > 7$ да почине от рак е 2 пъти по-висок от този на пациент с $GS < 7$.

7.5 Шансът, пациент с $PSA > 20$ да почине от рак е 1.6 пъти по-висок от този на пациент с $PSA \leq 20$.

ПРИНОСИ

1. Извърши се ретроспективно проучване на 871 пациенти оперирани по повод карцином на простата в Урологична клиника на МБАЛ “Св. Анна”.
2. Извърши се статистически анализ и обработка на получените резултати.
3. Анализира се мултимодалното лечение на високорисков карцином на простата.
4. Изработени са прогностични критерии за раково свързана преживяемост на високорисков карцином на простата.
5. Доказа се, че пациенти с високорисков карцином на простата е необходимо да се лекуват мултимодално .
6. Доказа се ,че на пациенти с високорисков карцином на простата е възможно и трябва да се извърши радикална простатектомия , в рамката на мултимодалното лечение и е с много добра раково свързана преживяемост.
7. Доказа се новата стратегия ,че радикалната простатектомия при високорисков карцином на простатата или локално авансирал, трябва да се извършва с цел по точно стадирание и намаляване на туморното бреме като операцията е част от мултимодалната терапия.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОНИЯТ ТРУД

1. Lazarov B, **Ganev T**, Mircheva I. The effect of the Gleason score change on biochemical progression-free survival. Scripta Scientifica Medica. 2022;54(2):18–24.
2. Lazarov B, **Ganev T**. The Impact of Gleason Score from the Biopsy and from the Radical Prostate- Ctomy on the Biochemical Progression- Free Survival. J IMAV. 2022;28(4):4720–3.
3. **Ганев Т**, Дулгеров В, Абушев И, Нанкова М, Генова К. MD. 2017;14(4):79-80.
4. **Ганев Т**, Дулгеров В, Абушев И, Нанкова М, Генова М. Първичен аденокарцином на уретрата при жена. MD. 2017;14(4):80–1.
5. Дулгеров В, Нанкова М, **Ганев Т**, Маркова С. Спонтанна атравматична руптура на бъбрек. MD. 2018;15(4):80–1
6. Евтимов Н, **Ганев Т**, Петкова Л, Хинев А, Стамболийски В. Ретроспективен анализ на пациенти след радикална цистопростатектомия по повод карцином на пикочния мехур. Урология. 2015;21(4):80-3.
7. Евтимов Н, **Ганев Т**, Стамболийски В, Петкова Л. Усложнения при избор на лапароскопска оперативна техника. Урология. 2015;21(2):36–8.
8. Косев П, Русева Ж, **Ганев Т**. Подход към пациенти с HPV инфекция в детска възраст. Клиничен случай от практиката. Обща медицина. 2021;23(3):41-4.
9. Нанкова МП, **Ганев ТЙ**, Чусова ЮМ, Дулгеров ВЮ. Рак мочевого пузъря в период бременности. Наука через призма времени. 2017;8 (8):127–30.
10. Евтимов Н, **Ганев Т**, Железов М. Ролята на перипростатаната мастна тъкан NGF & BDNF при простатен карцином. Урология. 2014;20(4):93–8.