

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СОФИЯ  
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „АЛЕКСАНДРОВСКА“  
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ

---

**ДИАГНОСТИЧНА И ПРОГНОСТИЧНА РОЛЯ НА  
ТУМОРНИТЕ МАРКЕРИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ НА  
ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА**

**Д-Р ЕЛЕНКО ПЕТКОВ ПОПОВ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и  
научна степен „Доктор“  
по докторска програма „ Урология“**

**Научен ръководител:  
Проф.д-р Чавдар К. Славов, д.м.н**

**София, 2013 г.**

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СОФИЯ  
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „АЛЕКСАНДРОВСКА“  
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ  
**д-р Еленко Петков Попов**

---

**ДИАГНОСТИЧНА И ПРОГНОСТИЧНА РОЛЯ НА  
ТУМОРНИТЕ МАРКЕРИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ  
НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна  
степен „Доктор“  
по докторска програма „Урология“

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

**ПРОФ. Д-Р ЧАВДАР К. СЛАВОВ, д.м.н**

**НАУЧНО ЖУРИ:**

**ПРЕДСЕДАТЕЛ:** Проф.д-р Йорданка Узунова, д.м.н –  
становище

**ЧЛЕНОВЕ:**

1. Проф.д-р Чавдар К. Славов, д.м.н. - становище
2. Проф.д-р Христо Н. Куманов, д.м.н. - рецензия
3. Проф. д-р Ботьо И. Зозиков, д.м.н - рецензия
4. Доц.д-р Светослав Д. Николов, д.м - становище

**София, 2013 г.**

Изследванията са проведени в Клиника по Урология към УМБАЛ „Александровска“ – София, в тясно сътрудничество с Катедрата по Обща и Клинична Патология – МУ-София И център по молекулярна Медицина – МУ - София.

Дисертационният труд обхваща 200 стандартни страници и включва 34 фигури и 28 таблици. Библиографският списък съдържа 226 източника, от които 12 български и 214 чуждестранни. Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата е различна от тази в дисертационния труд.

Авторът е редовен докторант към Катедра по Урология, Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

Дисертационният труд е обсъден на Катедрен съвет в Катедра по Урология и е насочен за защита пред научно жури, съобразно заповед на ректора г. на 27.05.2013 г. от 14.00 ч. в Аула Максима на УСБАЛ „Св. Екатерина” – София.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересующите се в библиотеката на Клиника по Урология към УМБАЛ „Александровска“, ул.Г. Софийски 1

### **Използвани съкращения и означения:**

ПСА, PSA – простато-специфичен антиген  
ПК, РСa – простатен аденокарцином  
Т – тестостерон  
DHT – дихидротестостерон  
AR – андрогенен рецептор  
ERSPC – The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer  
PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer  
PIN – простатна интраепителиална неоплазия  
ASAP – атипична пролиферация на малки ацини  
TRUS ДРИ – дигитално ректално изследване  
ЯМР – ядрено-магнитен резонанс  
– трансректална ултрасонография  
УЗД – ултразвукова диагностика  
TUR-P – трансуретрална резекция на простатата  
КАТ – компютърно-аксиална томография  
PET – позитронно-емисионна томография  
РП - Радикална простатектомия  
EBRT – лъчетерапия с външен лъч  
СДПП – симптоми от долните пикочни пътища  
HIFU – фокусиран високочестотен ултразвук  
МАБ – максимална андрогенна блокада  
5-АРИ – 5-алфа редуктазни инхибитори  
ДПХ – доброкачествена простатна хиперплазия  
тПСА – тотална ПСА  
PSAD - плътност на PSA  
PSAV – скорост на нарастване на PSA  
PCPT – Prostate Cancer Prevention Trial  
AMACR – алфа-метилацил-КоА-рацемаза  
МПСИ - международен простатен симптоматичен индекс  
ОРУ – остра ретенция на урината  
NCCN – National Cancer comprehensive Network  
%фПСА - процент свободен ПСА

## СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	6
Изводи от обзора.....	7
Цел и Задачи.....	8
Материали и методи.....	10
Резултати.....	16
Обсъждане.....	33
Изводи.....	37
Приноси.....	39

През осемдесетте и деветдесетте години на миналия век, простатния карцином се превърна от един от пренебрегваните проблеми на изследване в областта на онкологията в един от основните и водещи обекти на проучване от страна на генетици, уролози, биохимици, молекулярни биолози, онколози, лъче- и химиотерапевти. Съществуват четири основни причини за тази внушителна промяна (Foster, C.S et al 1999).

1. Първата от тях е осъзнаването на мащабите на епидемиологията и социалната значимост на аденокарцинома на простатата в световен мащаб. Това заболяване понастоящем е най-честия малигнитет при мъжете в почти всички страни, особено в Европа, Северна и Южна Америка (над 30% при мъжете на 50 години и 80% от мъжете на 80 години имат молекулярно доказуем простатен карцином). Карциномът на простатата е втората по честота причина за смъртност, свързана с онкологични заболявания, след рака на белия дроб.

2. Втората основна причина за засиления научен интерес е противоречивата роля и значение на PSA – скрининга, както и развитието на радикалната простатектомия и лъчетерапията като дефинитивни процедури, целящи ерадикирането на локализирания простатен карцином.

3. Високата честота на доброкачествената простатна хиперплазия и съпровождащата я заболяемост е третия основен фактор насочващ вниманието към изследване на заболяванията на простатната жлеза. Социалното и икономическото значение на ДПХ доведе до провеждането на множество изследвания, който доведоха до много по-задълбочено разбиране на биологичните процеси в простатата, особено взаимодействието епител-строма.

4. Последният, четвърти ключов фактор е развитието на модела на простатен карцином при плъхове от Dunning, и впоследствие разработването на множество клетъчни линии, предоставящи богат избор от моноклонални, генотипно стабилни, различаващи се по свойствата си варианти на клетки от простатния епител. Сравнителният анализ на тези фенотипно различни клетъчни линии дава уникалната възможност да се идентифицират отделните фактори, които предопределят определени аспекти от биологичното развитие на простатния аденокарцином.

Тези четири фактора, в комбинация с невъобразимия напредък в областта на методите на клетъчната и молекулярната биология, водят до изясняване на фундаменталните процеси в етиопатогенезата на малигнената трансформация на простатния епител. Понастоящем проучванията върху аденокарцинома на простатата и резултатите от тях са водещи в много области на фундаменталната наука и карциногенезата.

Понастоящем не съществува консенсус относно истинската биологична прогресия на простатния карцином, неговите скрининг, диагностика, лечение и проследяване (Цветков, 1996). Тази несигурност отчасти се дължи на изкуствения и (вероятно) преходен пик в използването на PSA-скрининга за ранна диагноза на

карцинома на простатата, както и поради разликите в протоколите за лечение и проследяване, особено между САЩ и Европа. За момента не съществуват независими прогностични маркери, които да предвидят биологичния прогрес на заболяването при отделния пациент, или да оценят имунологичния отговор на гостоприемника към генетично чуждите туморни клетки (Foster, 1992).

Специфичен проблем при простатния карцином е изследването на трансректалните тру-кут биопсии, които понастоящем представляват основния метод за хистологично диагностициране на простатния карцином. Този метод се базира до добиването на биопсични проби от различни зони на простатната жлеза, но неговата диагностична ефективност се намалява от наличната хетерогенност на неоплазмата, като по този начин получените фрагменти не винаги са репрезентативни за целия тумор. Към решаването на този проблем се подхожда по два начина – 1. извършване на биопсията под образен контрол – най-често трансректален ултразвук; и 2. увеличаване на броя на добиваните биопсии и систематизиране на разпределението им с цел покриване на максимална част от обема на жлезата. Тези два подхода увеличават ефективността на метода, но също така са свързани с повишаване на дискомфорта за пациента и значителни финансови разходи. Освен това целта на молекулярното изследване на простатния карцином е да се предвиди биологичното поведение на заболяването преди предприемането на агресивно хирургично или радиологично лечение. Поради това от изключително значение са тези туморни маркери, които могат да бъдат изследвани в простатната тру-кут биопсия или в телесни течности (кръв, урина, простатен експримат), като по този начин те могат да бъдат от полза при вземането на началните, ключови терапевтични решения.

## **ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР**

---

- Основната дилема в настоящото поведение по отношение на простатния карцином е невъзможността да се отдиференцират клинично значимите случаи на заболяването (случаите с метастатичен потенциал, които биха предопределили продължителността и качеството на живота на пациента) в стадии, когато те са локализирани в жлезата, преди наличието на инвазивно и метастатично развитие. В тази група са пациентите, които биха имали максимален ефект от агресивната, потенциално дефинитивна терапия.
- От друга страна болните с клинично несигнификантни простатни карциноми (анатомични локализирани, които още не са развили потенциално метастатичен фенотип) не изискват агресивно поведение по отношение на диагностиката и лечението, като чрез спестяването на пациентите на ненужни лечебно-диагностични мероприятия значително се намалява свързаната с тях заболеваемост
- Оценката на клетъчни характеристики, които точно прогнозира прогреса на заболяването при индивидуалния пациент е едно от основните предизвикателства на съвременната урологична патология. Традиционно хистопатолозите опитват да предвидят биологичното поведение на заболяването, сравнявайки морфологичните характеристики на малигнената тъкан с нейния нормален доброкачествен еквивалент. Въпреки че този подход доведе до идентифицирането на някои общи структурни характеристики на простатния карцином като нозологична единица, той е напълно

неадекватен за прогнозиране на хода на заболяването при отделния пациент в момента на диагнозата

- На настоящия етап проучванията върху диаметрално разположените крайности на неоплазиите на простатния епител (най-ранните идентифицируеми огнища на *in situ* неоплазия от една страна и агресивния инвазивно-метастатичен простатен аденокарцином) биват обединявани с оглед дефинирането на интимните клетъчно-молекулярни механизми, предопределящи произхода и развитието на преканцерозата и раковото заболяване.

- Обособени са няколко гена, чиято мутация или модифицирана експресия позволява прецизно прогнозиране на биологичния прогрес на малигнитета. Предполага се че някои от тези гени ще се превърнат в бъдещ обект на молекулярно-генетични терапевтични интервенции и контролиране на потенциално метастатичния карцином на простатата

- От въвеждането на PSA изследването в края на осемдесетте години, честотата на рака на простатата се е увеличила, но процента на смъртност започна да спада. Въпреки и да е полезен биомаркер за откриване на рак на простатата, ранния PSA скрининг не успява да намали значително смъртността конкретно при рак на простатата. Ключов приоритет е разработването на надеждни биомаркери, които могат да установят рак на простатата, който изисква незабавна и агресивна терапия

- Тези нови инструменти могат в крайна сметка да улеснят не само диагнозата, стратификацията на риска от развитие на рак и прогнозата за прогресиране и метастази, но също да дават прогноза за рецидив на заболяването и да проследяват ефективността на лечението при това злокачествено заболяване. Освен това настъпването на нови терапевтични подходи от рода на химиопревенция и генна терапия ще изисква по-надежден набор от маркери за развитието им. С набирането на скорост при изследване на нови молекулярни биомаркери, широкото приложение на нови маркери, които да заместят или допълват използването на PSA вероятно ще се случи в скоро време. Въпреки това необходимостта от силно специфични биомаркери за рак на простатата вероятно ще направят необходимо използването на биомаркерен панел, за да се постигне една програма за цялостен скрининг, която е достатъчно чувствителна и специфична с оглед на предоставянето на добра прогностична стойност.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

---

### *Цел*

Проспективно проучване на ролята на настоящи и експериментални туморни маркери и прогностични модели в скрининга, диагностиката, лечението и прогнозата на аденокарцинома на простатната жлеза.

За постигането на тези цел си поставихме следните задачи:

**Задачи:**

1. Да проучим демографската и клиничната характеристика на контингента от пациенти по проблема простатен аденокарцином в нашата институция.

2. Да разгледаме актуалните методи за ранна диагностика, скрининг и стадиране на простатния аденокарцином

3. Да проучим индикациите и резултатите от хирургично лечение.

4. Да проучим съвременните индикации и протоколи, предимства и недостатъци на трансректалната простатна биопсия

5. Създаване на био-банка биобанка от пациенти с рак простатата и контроли с оглед настоящи и бъдещи проучвания в областта на онкогенетиката на простатния карцином.

6. Да проучим прогностичното и диагностичното значение на туморните маркери и уни- и мултивариабилните прогностични модели при пациенти насочени за извършване на биопсия по повод съмнение за наличие на карцином на простатната жлеза.

7. Да проучим прогностичното и диагностичното значение на туморните маркери и уни- и мултивариабилните прогностични модели при пациенти с карцином на простатната жлеза насочени за извършване на радикална простатектомия в нашата институция

8. Въз основа на получените резултати да предложим диагностичен и терапевтичен алгоритъм за взимането на , както и такъв за следоперативно наблюдение на оперираните вече пациенти.

9. Създаване и разпространение на унифицирани клинични протоколи и информационна карта на пациентите с оглед създаването на единна база данни и провеждането на мултидисциплинарни проучвания и дългосрочно наблюдение на пациентите с простатен карцином.

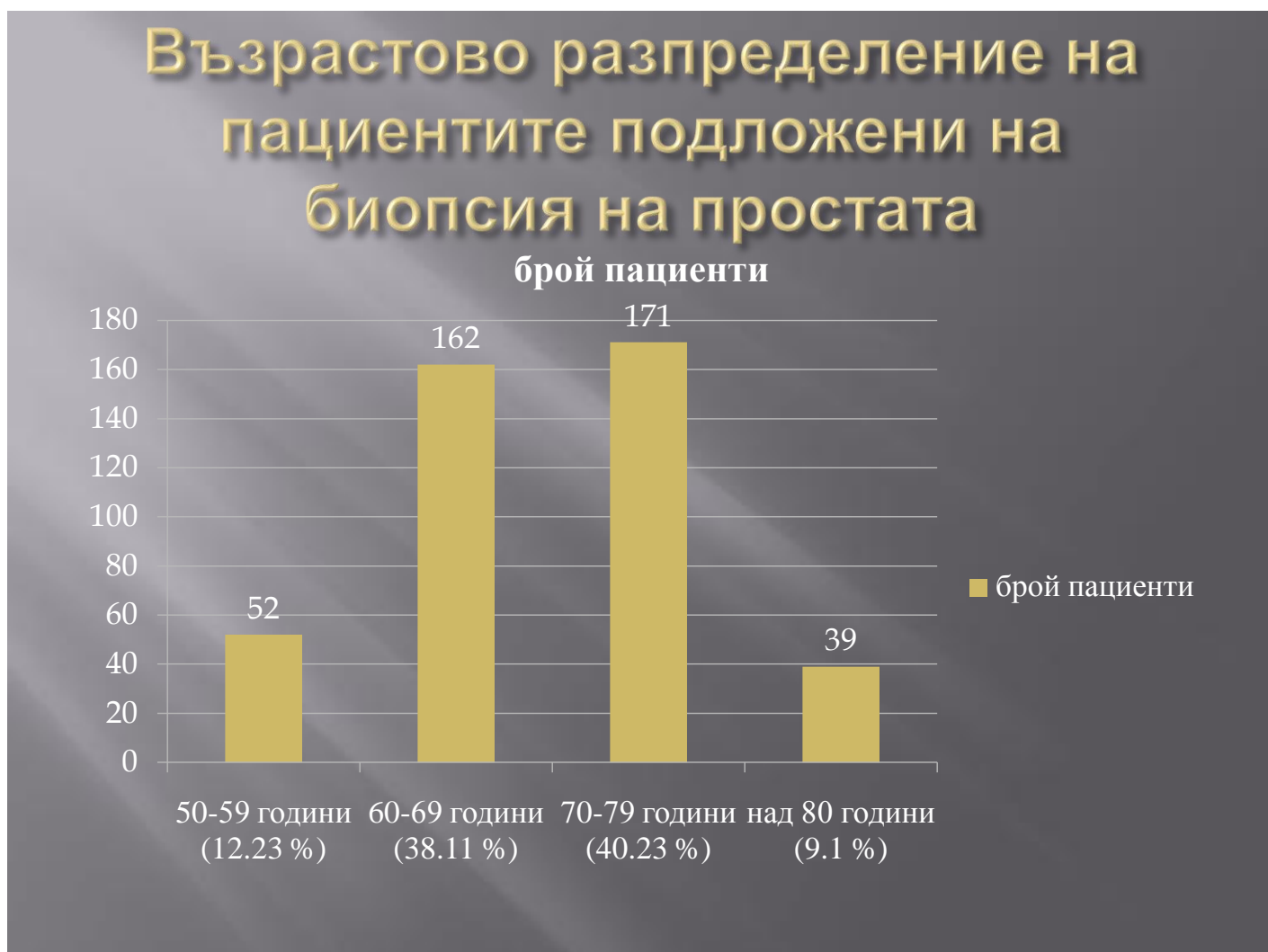
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### I. Материал

#### Характеристика на клиничния контингент

За да отговорим на задачите поставени в настоящия труд клиничния контингент е разделен на три групи пациенти и здрави контроли, диагностицирани, лекувани и проследени в Клиника по Урология към УМБАЛ "Александровска", Катедра по Урология, Медицински Университет – София в периода 11.2006-12.2010 г. в тясна мултидисциплинарна колаборация с Катедрата по Патоанатомия и Патохистология на УМБАЛ "Александровска" – МУ София и Център по Молекулярна медицина – Медицински Университет – София

Група 1 – Пациенти подложени на простатна биопсия в нашата институция за периода 11.2006 – 12.2010 – 425 мъже на възраст от 50-105 години (средна възраст 69.04 години), разпределението по възрастови групи е представено на следната графика:



Фиг 1 Възрастово разпределение на пациенти подложени на биопсия на простатата

Група 2 – Пациенти с доказан простатен карцином, преценени като подходящи за радикална простатектомия и оперирани в нашата институция за периода 1.2007 – 12.2010 – 79 мъже на възраст от 53 до 78 години (средна възраст 64,55 години), разпределението по възрастови групи е представено на следната графика)



Фиг 2 Възрастово разпределение на РП

Група 3 – Група от пациенти с доказан простатен карцином (214 пациента, средна възраст 67.65 години(38-86 години) ) и контролна група от пациенти с ДПХ и здрави мъже над 50 години(161 пациента, средна възраст 67.65 години(50-91години), от който са взети проби за генетичен анализ – кръв, урина, биопсична тъкан

Източници на информация – основен източник на информация са придружаващите извършването на биопсия и радикална простатектомия истории на заболяването. При започване на проучването бе създадена статистическа карта на пациента (приложение 1), която бе превърната от автора в електронна таблица

Дизайнът на проучването е проспективен с контролна група от здрави мъже, което проучване цели да проучи съвременните подходи и бъдещите алтернативи и варианти за приложение на туморни маркери и прогностични модели при скрининга, диагностиката и лечението на простатния аденокарцином.

## **II. Методи на изследване:**

### **1. Клинични методи:**

- **Анамнеза на настоящите оплаквания** – данни за СДПП, хематурия, костни болки, предходни манипулации на долните пикочни пътища,
- **Фамилна анамнеза** – данни за случаи на простатен карцином при мъжете в семейството, данни за други малигнени заболявания в роднини по кръвна линия – карцином на коло-ректума, карцином на млечната жлеза при жените в семейството, карцином на яйчника,
- **Данни за придружаващи заболявания** – изключително важни за преценката на по-нататъшното терапевтично поведение
- **Статус** – общ статус, насочено дигитално ректално изследване на простатната жлеза

### **2. Образни методи:**

- **Ехография на пикочната система** – дава информация за състоянието на бъбречен паренхим, наличие на уростаза, дебелина на стената на пикочен мехур, наличие на ПЗП в пикочния мехур, обем остатъчна урина, приблизителен обем на простатната жлеза
- **Трансректална ехография на простатната жлеза** – рядко се използва като самостоятелен метод – по-често е първа стъпка в извършването на простатна биопсия
- **КАТ и ЯМР на малък таз** при доказан простатен карцином с оглед стадиране – оценка на нивото на локална инвазия и наличието на тазова лимфаденопатия; и двата метода се отличават с ниска сензитивност, поради което непрестанно се търсят алтернативи и методики за подобряването им
- **Целотелесна костна сцинтиграфия** – метод за търсене на костни метастази при доказан простатен карцином; извършва се или като самостоятелно изследване (целотелесна костна сцинтиграфия с Tc-m-99-метилен дифосфат, или в комбинираната фузионна техника SPECT/CT която комбинира целотелесен КАТ и костна сцинтиграфия

### **3. Лабораторни методи:**

- **tПСА** – извършено в сертифицирани лаборатории, при налична само една стойност под 10 нг/мл задължително повторно изследване след 10 –дневен антибактериален курс
- **фПСА и %фПСА** – при стойности на ПСА между 4 и 10 нг/мл, за показание за извършване на биопсия е приета стойност под 25 % на %фПСА

- **рутинни кръвни и уринни изследвания** преди извършването на простатна биопсия и/или радикална простатектомия
- **добиване на проби урина, кръв и/или тъкан** за създаване на биобанка от болни с простатен карцином и здрави контроли, последващ генетичен анализ и търсене на нови туморни маркери за простатния карцином

#### **4. Хирургични методи:**

- **Трансректална системна биопсия на простата** - В нашата кохорта пациенти ние използваме системна трансректална тру-кут биопсия с извършване на 6-12 (средно 8.9 биопсични материала). Показанията за извършване на първична биопсия на простатната жлеза в нашата институция са аналогични на общоприетите:

- Ниво на тотален ПСА над 4 нг/мл
- Положително ДРИ
- Ниво на %фПСА под 25 при тПСА 3-10 нг/мл
- тПСА над 3 нг/мл при мъже под 55 години

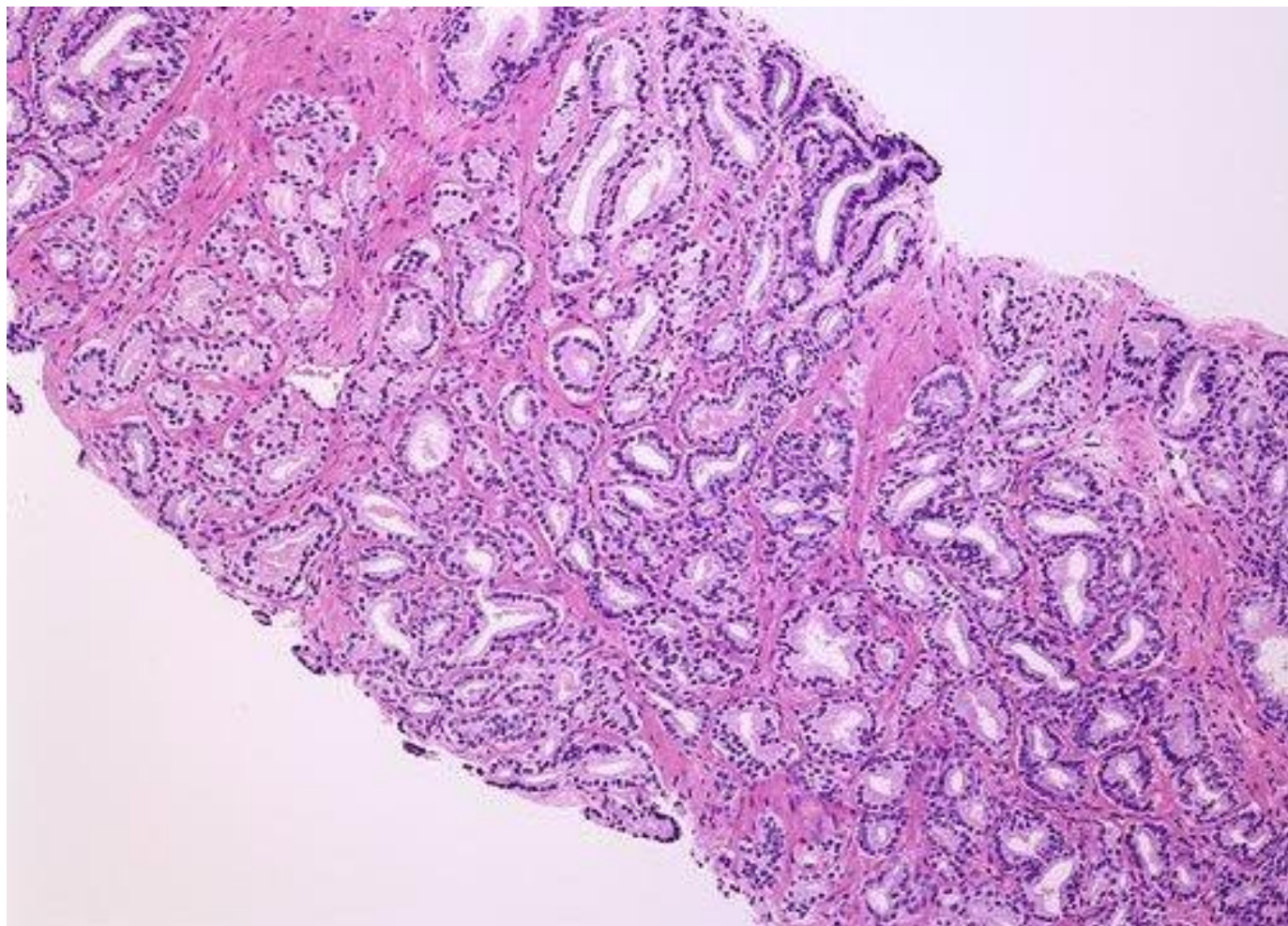
#### **- Ретропубична радикална простатектомия**

Радикалната простатектомия е метод на избор за дефинитивно лечение на локализиран в простата карцином при пациенти с продължителност на живота >10 години, които приемат рискът от възможните усложнения и последствия от операцията. Пациентите насочени за РП са болни в клиничен стадий T1-T3 NO MO. Предоперативно задължително се провежда КАТ/ЯМР на малък таз с оглед преценка на евентуална локална инвазия или засягане на лимфни възли, костна сцинтиграфия с оглед изключване на костни метастази и необходимите параклинични, образни изследвания и консултации които да подсигурят безопасността на пациента в периперативния период. При една значителна част от нашата кохорта пациенти (45,6 %) е провеждана неoadювантна хормонотерапия с антиандроген за срок от 1-3 месеца. Използваната оперативна техника е класическата техника на РПП описана от Walsh, с някои модификации, като във всички случаи когато е възможно се използва нерво-съхраняващата интерфасциална техника. Тази техника се използва дори в случаи когато еректилната функция не е приоритет на пациента, тъй като тя допринася и за бързото възстановяване на континентността на урината. Широка ексцизия на нервно-съдовите снопчета на простата се прилага при локално авансирал процес, когато има съмнение за радикалността при невро-съхраняваща операция.

#### **5. Хистологични методи**

Хистологични методи – морфологичната диагностика на простатните биопсии и материалите от радикална простатектомия е извършено в Катедрата по Патоанатомия и Патохистология на УМБАЛ ”Александровска” – МУ София от

високоспециализирани патолози със значителен опит и специален интерес в областта на патологията на простата.



Фиг 3. Биопсичен материал от тру-кут биопсия при слаба магнификация

Морфологичната оценка е извършена по ТНМ класификацията от 2002

**6. Прогностични методи базирани на големи реферативни проучвания – номограми, таблици, стратифициране по рискови групи**

- **Рискови групи по D'Amico** – преоперативна класификация възприета от NCCN, включваща преоперативния ПСА, Т-стадия и оценката по Глисън, тя разделя пациентите с доказан простатен карцином при трансректална биопсия на три групи според риска от биохимичен рецидив след прилагане на дефинитивно лечение – РП или лъчетерапия с външен лъч. Постоперативната оценка по D'Amico включва Т-стадия и оценката по Глисън на материала при РП, наличието на положителни резекционни линии и наличието на лимфни метастази.

- **Категории на преоперативния риск** за прогресия след дефинитивно лечение според правилата за добра клинична практика на EAU

- **Таблици на Партин**

- **Номограми на Катан** – номограмите представляват по-усъвършенстван прогностичен метод и представляват мултивариабилни математически модели.

Номограмата представлява графично представяне на математическа формула или алгоритъм, които включва няколко прогностични фактора представени като параметрични променливи, и цели прогнозирането на определена крайна точка. Номограмите се състоят от няколко оси; всяка променлива е представена със скала, като всяка стойност на тази променлива по съответната скала отговаря на определен брой точки според нейната статистическа значимост. В най-долните две оси общия брой точки се преобразува във вероятността за постигането на определената крайна точка. Използвани са два варианта на тези номограми:

- Преоперативна номограма – включва преоперативен ПСА, Т-стадий и оценка по Глисън при биопсията, като дава прогностична стойност за вероятността от липса на биохимичен рецидив 5 години след евентуална РП.

Информацията от тази номограма се използва при дискусията и вземането на решения относно терапевтичния процес при индивидуалния пациент.

- Постоперативна номограма на Катан – включва преоперативния ПСА, годините минали от РП, и данни от хистологичното изследване на материала от РП – екстракапсулно разпространение, наличие на позитивни резекционни линии, засягане на семенни мехурчета и лимфни възли, оценка по Глисън, като се взема под внимание и времето изминало след РП без данни за биохимичен рецидив. Тя дава прогностична информация относно вероятността от липса на биохимичен рецидив 10 години след РП. Информацията от тази номограма се използва при дискутирането и вземането на решение относно нуждата от адювантна терапия и мониторинга след РП

### **Използвани статистически методи:**

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано  $p < 0,05$ .

Бяха използвани следните статистически методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
3. **Критерий на Шовене** – за отстраняване на екстремни стойности.
4. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
5. **Мултивариабилен анализ** – за оценка на комбинирания ефект на независими една от друга променливи.
6. **Тест  $\chi^2$  и Екзактен тест на Фишер** – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
7. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението.
8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. *T-тест на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

## РЕЗУЛТАТИ

---

### I. Резултати от проучването при пациенти насочени за извършване на простатна биопсия по повод съмнение за наличие на аденокарцином на простата

1. Общи клинично-демографски характеристики на пациентите насочени за извършване на простатна биопсия

- Възраст на пациентите – средната възраст на пациентите е 69,047 години (50 – 105 години; стандартно отклонение 8,09).

- Дигитално ректално изследване (ДРИ) – ДРИ е извършено от автора при всички пациенти за да се избегне интерперсоналната вариабилност. Позитивно ДРИ се наблюдава при 220 пациента (51,8 %), докато ДРИ е негативно при 205 пациента (48,2 %). При 18 пациента (4,2 %) позитивното ДРИ е единственото показание за извършване на биопсия (тПСА < 4 нг/мл). От тези 18 пациента 8 (44,4 %) са с позитивна за аденокарцином биопсия. Позитивното ДРИ има силно изразена статистически значима корелация с наличието на простатен карцином ( $p < 0,001$ )

- Фамилна анамнеза – фамилна анамнеза за наличие на аденокарцином на простата при роднини от първа линия се наблюдава само в 15 пациента (3,6 %). В останалите 420 (96,4 %) пациента липсва такава фамилна обремененост.

- Синдроми от долните пикочни пътища – СДПП – наличие на синдроми от страна на долните пикочни пътища се наблюдава при 351 пациенти (82,5 %), докато при 75 пациента (17,5 %) липсват такива оплаквания. Наличието на СДПП не показва корелация с наличието на простатен карцином ( $p = 0,745$ ).

- Индикации за насочване за биопсия – при 18 пациента (4,2 %) единствено показание е наличието на позитивно ДРИ, при 202 (47,5 %) пациента е повишено плазмено ниво на тПСА и позитивно ДРИ, и при 205 пациента (48,2 %) основно показание е повишен тПСА. В нашата кохорта няма пациенти насочени за биопсия поради ниско ниво на %ФПСА при нормален тПСА

2. Резултати от изследване на ПСА параметрите

- плазмени нива на тотален ПСА – средната стойност на тПСА в нашата група пациенти е 29,65 нг/мл (1,2 – 100 нг/мл). Поради логаритмичният модел на метода за изследване на тПСА, всички стойности над 100 са приравнявани на 100 нг/мл в съответствие със световната практика. Нивата на тПСА са представени категорийно на таблица 1 :

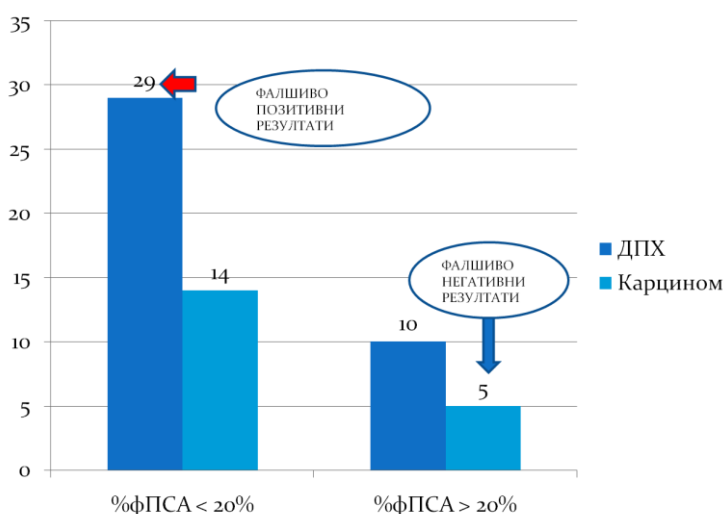
тПСА	брой пациенти	%
0-4 нг/мл	18	4,20%
4-10 нг/мл	129	30,40%
10-20 нг/мл	113	26,60%
20-50 нг/мл	79	18,60%
над 50 нг/мл	86	20,20%

Табл. 1 Категорийно разпределение на плазмените нива на тПСА

- %фПСА - %фПСА е изследван при 58 пациента с тПСА 4-10 нг/мл (13,64 % от общия брой пациенти). Средната стойност на %фПСА е 9,36 % (стандартно отклонение 10,814). В нашето проучване ние не успяваме да установим зависимост между нивото на %фПСА и наличието на простатен аденокарцином ( $p=0,375$ ). Наблюдаваните нива на %фПСА са представени на следната таблица 2

%фПСА	брой пациенти	%	пациенти с ДПХ	пациенти с карцином
под 20 %	43	74,13%	29 (67,44%)	14 (32,55 %)
над 20 %	15	25,80%	10 (66,6% )	5 (33,3 %)

Табл.2 Резултати от изследване на %фПСА



Фигл 4 Фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати при %фПСА

- Пре-биопсичен ESRPC калкулатор на риска базиран на тПСА – калкулатора на риска дава средна стойност на риска за цялата кохорта 53,12 % - това отговаря доста близко на реално наблюдаваната в нашето проучване честота на позитивни биопсии – 65,2 %. Категорийното разпределение на риска според ESRPC калкулатора е представено на следната таблица 3

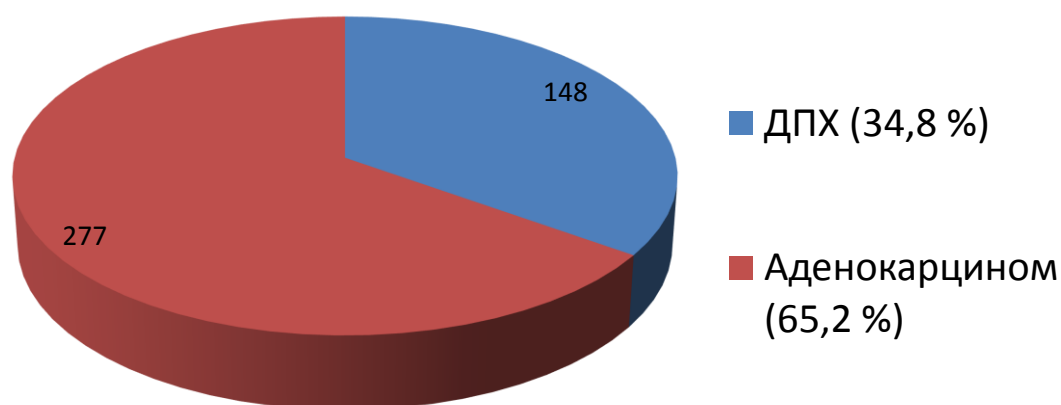
пре-биопсичен риск по ESRPC	брой пациенти	%
до 30 %	57	13,40%
30-50 %	159	37,40%
50- 70 %	90	21,20%
над 70 %	119	28,00%

Табл 3. Категорийно разпределение на прибиопсичния риск според ESRPC-калкулатора

### 3. Резултати от хистологичното изследване

- Хистологична диагноза – от всичките 425 пациенти подложени на биопсия 148 (34,8 %) са с диагноза ДПХ и 277 (65,2 %) са с диагноза аденокарцином на

## ХИСТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА



простатата

Фиг. 5 Хистологична диагноза при пациентите насочени за извършване на простатна биопсия

- Сбор по Глисън – Сбор по Глисън е направена при всички 277 пациента с диагноза аденокарцином на простата, като тя е извършена от двама патолози със значителен опит и интерес в областта на заболяванията на простатната жлеза. Средната стойност на сбора по Глисън е 7,15 (стандартно отклонение 1,54). Категорийното разпределение на високодиференциран (сбор по Глисън 2-6), умеренодиференциран (сбор по Глисън 7) и високодиференциран (сбор по Глисън 8-10) е представена на таблица 4.

Сбор по Глисън	брой пациенти	%
2 - 6	79	28,70%
7	79	28,70%
8 -10	119	43,30%

Табл. 4 Категорийно разпределение на сбор по Глисън

Оценката по Глисън показва значителна позитивна корелация с плазменото ниво на тПСА ( $p=0,02$ )

- Третична оценка по Глисън (наличие на огнища с оценка по Глисън 5) – в последните години наличието на дори минимални огнища с оценка по Глисън 5 се приема за независим неблагоприятен прогностичен признак. В нашата кохорта данни за огнища на Глисън 5 се наблюдават в 138 пациента (49,9 %) а липса на огнища с оценка Глисън 5 се наблюдава в 141 пациента (51,1 %). Наличието на оценка по Глисън 5 показва силна позитивна корелация с нивото на тПСА ( $p=0,005$ )

- Клинична оценка на T-стадия (сT) – сT-стадия се оценява според ТНМ класификацията от 2009 чрез ДРИ, ПСА, ТРУС, КАТ и ЯМР. Категорийното разпределение на сT е представено на табл. 5

сT	брой пациенти	%
1a-2a (нисък риск)	100	36,20%
2в-2с (междинен риск)	103	37,30%
3a (висок риск)	63	22,50%

Табл. 5 категорийно разпределение на сТ

- % позитивни късчета – процента позитивни биопсични късчета е индиректна и доста прецизна оценка за обема на простата който е обхванат от неопластичния процес. В нашата кохорта под 20 % позитивни късчета са наблюдавани при 21 пациенти (7,6 %), засягане между 20 и 50 % при 68 пациенти (24,6%), между 50 и 75 % при 49 пациента (17,8 %) и над 75 % при 138 пациента (50 %). Процента засегнати биопсични късчета има силно статистически значима корелация с нивото на плазмения ПСА ( $p=0,004$ )

- % на засягане на всяко късче – процента на засягане на всяко отделно късче от неопластичния процес дава индиректна информация за големината на най-големия водещ фокус на аденокарцинома. В нашата група пациенти засягане на под 20 % от тъканта на отделните късчета се наблюдава при 36 пациента (13 %), засягане между 20 и 50 % - при 84 пациента (30,4%), 50-75 % - при 104 пациента (37,7 %) и над 75 % - при 52 пациента (18,8 %).

- Наличие на перинеурална инвазия – наличието на перинеурална инвазия се приема като един от прогностичните маркери за биологична агресивност на неопластичните процеси. В нашето проучване наличие на перинеурална инвазия е наблюдавано при 180 пациента (65,2 %) и липсва при 97 пациента (34,8 %). Наличието на ПНИ показва значителна корелация с рТ стадия ( $p=0,001$ ) и може да се използва като прогностичен признак за склонността към локално разпространение на неопластичния процес

#### 4. Резултати от пре-терапевтичните прогностични модели

- Група на риска по D'Amico – на базата на преоперативния ПСА, Т-стадия и оценката по Глисън след трансректална биопсия на простата тя разделя пациентите в три рискови групи по отношение вероятността от прогресия на заболяването. В нашата кохорта като нискорискови са оценени 31 пациента (11,3 %), междинен риск се наблюдава при 54 пациента (19,6 %), а като високорискови са оценени 190 пациента (69,1 %).

- Преоперативна оценка на риска от наличие на засягане на лимфните възли при радикална простатектомия – тази оценка се базира на осъвременените таблици на Партин от 2006 и дава процентната вероятност за наличието на лимфно засягане (N1). В нашето проучване 108 пациенти (39,1 %) имат риск под 15 %, 65 пациента (23,2 %) имат риск между 15 и 30 % и 104 пациента (37,7 %) имат над 30 % риск от наличие на лимфно засягане. Средната стойност на риска е 21,62 % (стандартно отклонение 15,138).

- Преоперативна оценка на риска от наличие на засягане на семенните мехурчета при радикална простатектомия – тази оценка също се базира на осъвременените таблици на Партин от 2006 и дава процентната вероятност за засягане на семенните мехурчета (pT3b), което се дефинира като локално-авансирал карцином на простата и налага мултимодално лечение. В нашата група пациенти 102 пациенти (36,2 %) имат под 15 % риск от засягане на семенните мехурчета, 64 пациента (22,9 %) имат риска между 15 и 30 % и при 111 пациента (40,4 %) риска от инфилтрация на семенните мехурчета е над 30 %. Средната стойност на риска е 22,67 % (стандартно отклонение 13,46).

- Риск от екстрапростатно разпространение – това е друга основна променлива от таблиците на Партин, която дава вероятността за наличие на микро- или макроскопско екстрапростатно разпространение през капсулата на жлезата. Този показател е директно свързан с честотата на позитивни резекционни линии. Средната стойност на риска в нашата група пациенти е 35,26 % (стандартно отклонение 13,23). При 130 пациента (47,1 %) риска е под 30 %, при 101 пациента (36,6 %) риска е между 30 и 50 % и при 46 пациента (16,3%) риска е над 50

- Риск от прогресия на заболяването без дефинитивно лечение – тази основна променлива се базира на номограмата на Катан и дава информация за вероятността за прогресия на заболяването без дефинитивно лечение. Средната стойност на риска от прогресия в нашата група пациенти е 78,41 %. При 36 пациента (13 %) риска е под 40 %, при 47 пациента (17 %) е между 40 и 75 % докато при останалите 194 пациента (69,9%) риска от прогресия на нелекуваното заболяване е над 75 %

## 5. Корелация между различните пре-терапевтични параметри и мултивариабилен анализ

Изключително важно практическо значение имат прогностични модели които на базата на максимално лесно изследвани променливи (например ПСА, ДРИ, %фПСА и други) биха могли точно да предположат резултата от по-инвазивни манипулации (простатна биопсия) и така да подпомогнат взимането на решения в диагностично-терапевтичния процес. За тази цел ние потърсихме корелации между различни пре-оперативни параметри в нашата група пациенти

- Корелация между ниво на плазмен тПСА и наличието на карцином – това е един от най-важните въпроси в съвременния подход за диагностика на простатния аденокарцином – до каква степен плазменото ниво на тПСА може да прогнозира наличието на карцином на простатата. Тези две променливи показват изключително силна позитивна корелация при нива на тПСА над 20 нг/мл ( $p < 0,001$ ), но за съжаление в „сивата зона” в която са основната част от пациентите (тПСА 4-10 нг/мл) тази корелация е значително по-слаба и не достига статистическа значимост ( $p = 0,356$ ). Данните от крос-референтното проучване на тези два фактора е представено на следната таблица.

		хистологична диагноза			
		ДПХ		Са	
		Брой	%	Брой	%
PSA	PSA ≤ 4	10	55,60%	8	44,40%
	PSA > 4 и PSA ≤ 10	78	60,50%	51	39,50%
	PSA > 10	60	21,60%	218	78,40%

Табл. 6 Корелационен анализ на връзката между тПСА и наличието на аденокарцином на простата

- Корелация между нивото на риска според ESRPC-калкулатора и наличието на карцином – използвания ESRPC-калкулатор се базира на ПСА и споделя неговите предимства и слабости. Неговите основни предимства са че той е валидиран в една огромна скринингова популация и че той разглежда стойностите на тПСА не като променлива при която има гранична стойност над която вероятността за наличие на карцином се повишава, а като една променлива, чието нарастване води до постепенно повишаване на риска, което е много по-близко до биологичната характеристика и същността на тПСА. Друго негово предимство е че резултата който той предоставя е много по-разбираем и по-достъпен за пациента отколкото стойностите на тПСА, и така помага за взимането на истинско информирано решение. Корелацията между риска прогнозиран от ESRPC-калкулатора и реално наблюдаваната хистологична диагноза е представен на следната таблица 7:

			хистологична диагноза		ОБЩО
			ДПХ	Са	
ESRPC	≤ 30	Брой	34	23	57
		%	60%	40%	100%
	30 < ESRPC < = 50	Брой	89	70	159
		%	56%	44%	100%
	>50	Брой	25	184	209
		%	12%	88%	100%
Общо		Брой	148	277	425

	%	35%	65%	100%
--	---	-----	-----	------

Табл. 7 Корелация между ESRPC-риска и хистологичната диагноза

- Корелация между плазмено ниво на тПСА и сбор по Глисън на простатната биопсия – сборът по Глисън на настоящия етап е един от основните параметри за оценка на биологичната агресивност на аденокарцинома на простатата. Корелацията между сбора по Глисън в трансректалната биопсия на простата и плазменото ниво на тПСА има значителна статистическа значимост ( $p=0,003$ ), и е представен в следната таблица 8

		Глисън, групиран					
		Глисън $\leq 6$		Глисън = 7		Глисън $\geq 8$	
		брой	%	брой	%	Брой	%
ПСА	PSA $\leq 4$	8	100%	0	0%	0	0%
	PSA > 4 и PSA $\leq 10$	31	61%	9	18%	11	22%
	PSA > 10	40	19%	68	31%	108	50%

Табл.8 корелационен анализ на тПСА и сбора по Глисън

От таблицата е видно че при 100 % от пациентите с тПСА под 4 нг/мл и аденокарцином хистологично се открива високодиференциран вариант на заболяването (сбор по Глисън $\leq 6$ ), подобна е ситуацията при тПСА 4-10 нг/мл – високодиференциран аденокарцином в 61 %, докато при тПСА над 10 нг/мл 50 % от случаите на аденокарцином имат сбор по Глисън 8-10 (нискодиференциран) (фиг. 29)

- Корелация между плазмени нива на тПСА и наличието на огнища на Глисън 5 – третичната оценка по Глисън (огнища на Глисън 5) е специфичен прогностичен признак за биологична агресивност на карцином на простата. Това се продиктува от хетерогенността и мултифокалността на процеса в простата и mapping-характера на трансректалната биопсия. Взаимовръзката между нивата на тПСА и наличието на огнища на Глисън 5 е представена на следната таблица 9

			огнища на глисън 5		общо
			липсват	налице	
тПСА	PSA $\leq 4$	Брой	8	0	8
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	PSA > 4 и	Брой	38	14	52

	PSA <= 10	%	74,5%	23,5%	100,0%
	PSA > 10	Брой	92	125	217
		%	42,4%	56,7%	100,0%
Общо		Брой	138	139	277

Табл. 9 Корелация между тПСА и наличието на огнища на Глисън 5

Взаимовръзката между тези два параметъра показва силна статистическа значимост ( $p < 0,001$ ). Докато при стойности на тПСА под 4 нг/мл липсват случаи на наличие на Глисън 5, а сивата зона те се наблюдават едва при 23,5 % то случаите, при тПСА над 10 нг/мл при повече от половината случаи (56,7 %) се наблюдава наличието на огнища с Глисън 5

- Мултивариабилен анализ на пре-терапевтичните параметри – съчетавайки всички пребиопсични параметри създадохме мултивариабилен статистически модел който да прогнозира вероятността от наличието на карцином.

**1. Успех и неуспех при прогнозирането на наличие на рак в зависимост от всички фактори, включени в Модел 1**

	Прогнозирано отсъствие на рак	Прогнозирано наличие на рак	Общо за всички случаи
% Успешно прогнозирани случаи	57.29	77.18	70.25
% Неуспешно прогнозирани случаи	42.71	22.82	29.75

**2. Успех и неуспех при прогнозирането на наличие на рак в зависимост от изолирания фактор ESRPC с логистична регресия**

	Прогнозирано отсъствие на рак	Прогнозирано наличие на рак	Общо за всички случаи
% Успешно прогнозирани случаи	50.18	73.38	65.30
% Неуспешно прогнозирани случаи	49.82	26.62	34.70

## II. Резултати от проучването при пациенти с доказан аденокарцином на простата насочени дефинитивно лечение чрез извършване на радикална простатектомия

1. Общи клинико-демографски характеристики на пациентите насочени за извършване на радикална простатектомия

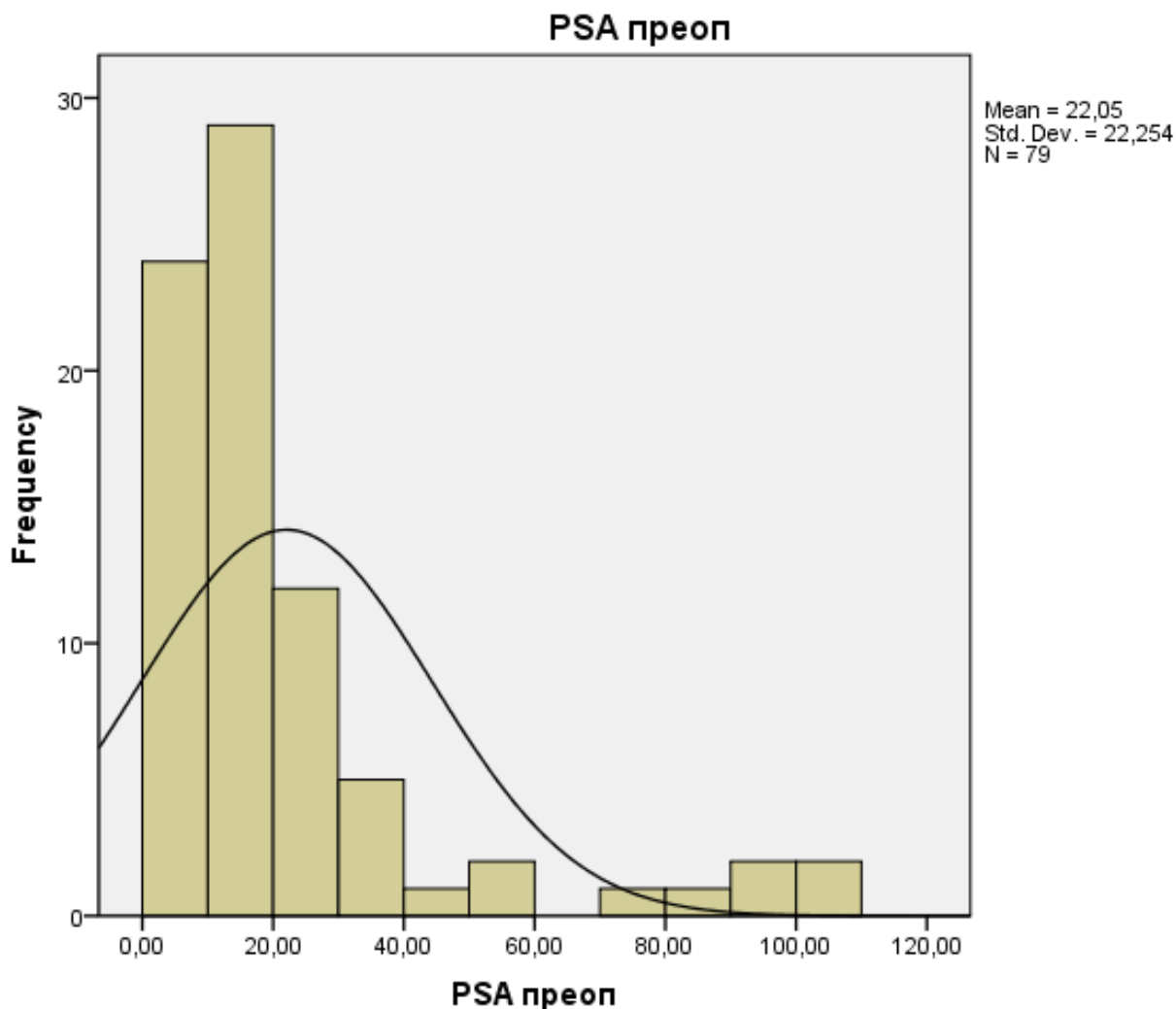
- Възраст на пациентите – средната възраст на пациентите е 64,557 години (53 – 78 години; стандартно отклонение 5,37).

- Преоперативно ниво на тПСА - средната преоперативна стойност на тПСА в нашата група пациенти е 22,05 нг/мл (5,3 – 100 нг/мл). Нивата на тПСА са представени категорийно на таблица 10 и графично на фиг. 6:

тПСА	брой пациенти	%
4-10 нг/мл	20	31,60%
10-20 нг/мл	30	38,00%
20-50 нг/мл	16	20,30%
над 50 нг/мл	8	10,10%

Табл. 10 Категорийно разпределение на плазмените нива на тПСА

В сравнение с групата пациенти насочени за извършване на простатна биопсия при пациентите насочени за РП относителния дял на пациентите със значително повишени стойности на тПСА (>50 нг/мл) е много по нисък (10,1 %). Графичното разпределение на преоперативния тПСА е представено на фиг. 6. Преоперативното ниво на тПСА има силно изразена корелация с няколко много важни параметъра на хистологичния резултат при радикалната простатектомия – наличие на Глисън 5 в РП материала ( $p=0,015$ ); наличието на засягане на лимфни възли ( $p=0,004$ ), промяна на стадия на заболяването в по-висока рискова група ( $p=0,002$ ); вероятността за локално-авансирал карцином (SEER-оценка) ( $p<0,001$ ). Всичко това показва че въпреки неговите слабости като диагностичен маркер, тПСА има значителен потенциал като прогностичен маркер, оказващ значителна помощ в избора на оптималната терапевтична схема.



Фиг . 6 – преоперативни нива на тПСА

- сТ – клиничната оценка на Т-стадия при извършването на простатната биопсия е извършено чрез ДРИ, КАТ, ЯМР и ТРУС. Разпределението по стадий е представено на таблица 18. От нея е видно че голяма част от пациентите показват ограничено разпространение на заболяването (Т1с, Т2а, Т2в) – 69,6%. По-малка част от пациентите имат данни за по-значимо засягане на простата (Т2с, Т3а) – 31,4%. В нашата група пациенти липсват случаи с данни за локално авансирал карцином при биопсията (Т3в, Т4)

- сбор по Глисън от биопсията – сбора по Глисън от биопсията при пациентите насочени за РП има средна стойност 6,32(стандартно отклонение 1,32). Графичното разпределение е показано на фигура 33. За разлика от пациентите с биопсия на простата тук относителния дял на пациенти с Глисън 8-10 е значително по-малък (19 пациента, 24 %) от които само 3 пациенти са със сбор по Глисън 9 и липсват пациенти с Глисън 10. Преоперативната оценка по Глисън показва

значителна статистическа корелация с няколко важни параметъра – покачване на T-стадия при радикалната простатектомия (up-staging)( $p=0,15$ ), промяна на стадия на заболяването в по-висока рискова група ( $p<0,001$ ), наличието на позитивни резекционни линии ( $p=0,003$ ) и SEER оценката ( $p<0,001$ )

- % позитивни късчета – при пациентите насочени за радикална простатектомия под 20 % позитивни късчета са наблюдавани при 6 пациенти (7,6 %), засягане между 20 и 50 % при 34 пациенти (43%), между 50 и 75 % при 19 пациента (24,1 %) и над 75 % при 20 пациента (25,3 %). Както при повечето прогностични показатели за биологична агресивност тук тенденцията е към по-ограничено засягане спрямо групата подложена на биопсия.

Процентът засегнати биопсични късчета има силно статистически значима корелация с промяната на стадия на заболяването в по-висока рискова група ( $p=0,001$ )

- % на засягане на всяко късче – В нашата група пациенти засягане на под 20 % от тъканта на отделните късчета се наблюдава при 12 пациента (15,2 %), засягане между 20 и 50 % - при 39 пациента (49,4%), 50-75 % - при 22 пациента (27,8 %) и над 75 % - при 6 пациента (7,6 %). Хистограмата и при този показател показва значително изместване към по-ниските степени на засягане в сравнение с групата на пациенти с биопсия. % засягане на всяко късче показва статистически значима позитивна корелация с pT ( $p<0,001$ ), промяна на стадия в по-висока рискова група ( $p<0,001$ ), pN ( $p=0,007$ ), наличието на позитивни резекционни линии ( $p=0,05$ ) и SEER оценката ( $p=0,05$ )

- Третична оценка по Глисън (наличие на огнища с оценка по Глисън 5) - в тази субгрупа пациенти данни за огнища на Глисън 5 се наблюдават в 23 пациента (29,1 %) а липса на огнища с оценка Глисън 5 се наблюдава в 56 пациента (70,9 %). Наличието на оценка по Глисън 5 показва силна позитивна корелация с вероятността от промяна на стадия в по-висока рискова група ( $p<0,001$ ), pN ( $p=0,003$ ), статуса на резекционните линии ( $p=0,002$ )

- Неoadювантна хормонотерапия – включва тримесечен курс със стероиден антиандроген (ципротерон). При 43 пациента (54,4 %) не е провеждана такава терапия, останалите 36 пациента (45,6%) са били подложени на неoadювантна терапия. Не се наблюдава статистически значима корелация между приложението на неoadювантна хормоно терапия и pT и статуса на резекционните линии.

## 2. Резултати от постоперативните прогностични модели

- Риск от рецидив на заболяването след РП според постоперативната номограма на Катан – тя включва преоперативното ниво на ПСА, pГлисън, pT, pN, R и отчита времето минало след оперативното лечение. При 41 пациента (51,9 %) рискът

от прогресия на заболяването е под 15 %, при 18 (22,8 %) е между 15 и 30 %, а при 20 пациента (25,3 %) е над 30 %.

- Група на риска по D`Amico (пост-оперативни) – оценката се извършва на базата на рГлисън, рТ и рN – в нашата група пациенти като такива с нисък риск са оценени 38 (48,1 %), междинен риск се наблюдава при 5 пациенти (6,3%), докато 36 пациента (45,6%) са с висок риск от прогресия на заболяването.

▪ Корелация между различните постоперативни параметри и мултивариабилен анализ

- Корелация между преоперативните рискови категории по D`Amico и наличието на засягане на лимфни възли – взаимовръзката между тези 2 параметъра е показана на табл 11

			pN		Общо
			N0	N1	
риск по D`Amico пре-оп	нисък риск	Брой	8	0	8
		%	100%	0%	100%
	междинен риск	Брой	20	4	24
		%	83%	17%	100%
	висок риск	Брой	31	16	47
		%	66%	34%	100%
Общо		Брой	59	20	79
		%	75%	25%	100%

Табл. 11 Корелация между преоперативния риск по D`Amico и рN

От таблицата е видно че при нисък и междинен риск по D`Amico наличието на засягането на лимфни възли е рядко (съответно 0 и 17 %), докато при пациентите с висок риск засягането вече е 34 %.

- Корелация между преоперативния риск от засягане на лимфни възли и реално наблюдаваното им засягане при РП – взаимовръзката между тези два параметъра е показана на табл. 12

			pN		общо
			pN0	pN1	
преоперативен риск от засягане на ЛВ	0 – 10%	Брой	37	9	46
		%	80%	20%	100%
	10 – 20%	Брой	13	3	16
		%	81%	19%	100%
	> 20%	Брой	9	8	17
		%	53%	47%	100%
Общо		Брой	59	20	79
		%	75%	25%	100%

Табл. 12 Корелация между преоперативния риск от засягане на ЛВ и pN

Наблюдава се значително припокриване на резултатите в групите с под 10 % риск от ЛВ засягане (20 % pN1) и тези с риск 10-20 % (19 % pN1), докато при риск от засягане на ЛВ над 20 % реално наблюдаваната честота на pN1 при РП е цели 47 %. Според нас пациентите с риск от ЛВ засягане над 20 % следва да бъдат изключително внимателно преценени при избора на оптимален терапевтичен подход.

- Корелация между процента на засягане на биопсичните късчета и pN наблюдаваното разпределение на тези два параметъра е представено на таблица 13

			% засягане на биопсичните късчета			общо
			до 50 %	50-75 %	над 75 %	
pN	N0	Брой	44	12	3	59
		%	86%	55%	50%	75%
	N1	Брой	7	10	3	20

	%	14%	45%	50%	25%
Общо	Брой	51	22	6	79

Табл. 13 Корелация между % засягане на биопсичните късчета и pN

Анализът показва че при наличие на под 50 % засягане на тъканта на биопсичните късчета pN1 се наблюдава в 14 % от пациентите, докато при наличие на над 50 % засягане засягане на ЛВ се открива в над 45 % от пациентите. Този параметър не се включва в нито един от другите масово използвани прогностични модели и според нас може да се използва като независим прогностичен фактор (p=0,035)

- Корелация между наличието на огнища на Глисън 5 и pN – взаимовръзката между третичната оценка по Глисън и наличието на засягане на лимфни възли при РП е представена на таблица 14

			наличие на Глисън 5		Общо
			липсва	налице	
pN	n0	Брой	50	9	59
		%	84,75%	15,25%	100,00%
	n1	Брой	12	8	20
		%	60,00%	40,00%	100,00%
Общо		Брой	62	17	79
		%	78,48%	21,52%	100,00%

Табл. 14 Корелация между наличие на огнища на Глисън 5 и pN

От таблицата е видно че при липса на огнища на Глисън 5 засягане на лимфни възли се наблюдава в 15, 25 % от пациентите, докато при наличие на Глисън 5 този процент е вече 40 % (p=0,001). Третичната оценка по Глисън не влиза в никой от масово използваните инструменти за оценка на риска. В нашата група пациенти тя е независим прогностичен параметър за наличието на pN1.

- Корелация между наличието на перинеурална инвазия при биопсията и pN – представена е на табл. 15

			периневрална инвазия		Общо
			липсва	налице	
pN	N0	Брой	38	21	59
		%	64%	36%	100%
	N1	Брой	9	11	20
		%	45%	55%	100%
Общо		Брой	47	32	79
		%	59%	41%	100%

Табл. 15 Корелация между наличие на периневрална инвазия и pN

От таблицата е видно че наличието на ПНИ има подобни стойности в групите пациенти със и без лимфно засягане при РП ( $p=0,130$ ). В нашата група пациенти наличието на ПНИ не показва дескриминативна сила като прогностичен параметър за pN.

- Корелация между наличието на периневрална инвазия при биопсията и pT – представена е на табл. 16

			периневрална инвазия		Общо
			липсва	налице	
pT	T1a-T2a	Брой	19	0	19
		%	100%	0%	100%
	T2в-T2с	Брой	19	7	26
		%	73%	27%	100%
	T3a	Брой	5	8	13
		%	38%	62%	100%
	T3в - T4	Брой	4	17	21
		%	19%	81%	100%

Общо	Брой	47	32	79
	%	59%	41%	100%

Табл. 16 Корелация между наличие на перинеурална инвазия и pT

За разлика от слабата си способност да прогнозира статуса на лимфните възли, ПНИ се оказва статистически значимо свързан с pT ( $p=0,001$ ). При стадии T1-T2a липсват случаи на наличие на ПНИ в простатната биопсия, докато при T3a и при T3в-T4 ПНИ се наблюдава съответно в 62 % и 81 % от случаите. Това показва че наличието на ПНИ е независим рисков фактор за наличието на локално авансирал простатен карцином по отношение на T-оценката.

### **III. Резултати от проучвания върху онкогенетиката на простатния аденокарцином**

Проучванията върху простатния карцином бяха извършени по дизайн проспективно асоциативно проучване с контролна група здрави доброволци. Те включват група от пациенти с доказан простатен карцином (214 пациента, средна възраст 67.65 години(38-86 години) ) и контролна група от пациенти с ДПХ и здрави мъже над 50 години(161 пациента, средна възраст 67.65 години(50-91години), от който са взети проби за генетичен анализ – кръв, урина, биопсична тъкан. Тези изследвания са извършени в тясна колаборация с Центъра по Молекулярна медицина – МУ - София.

Научните дирения са насочени в две насоки – участие в пан-европейски проекта за целогеномно проучване на карцинома на простата (PRACTICAL consortium) и проучвания върху промени в гени на адрогенната синтезна система свързани с простатния карцином. Понастоящем проекта PRACTICAL е довел до откриването на 23 генетични локуса който определят над 30 % от реалният риск за развитие на простатен аденокарцином, както и очертава ясна тенденция за диференцирането на агресивните клинично значими карциноми, които биха имали максимална полза от агресивно и ранно лечение. Репликационно проучване на тези SNP маркери, открити чрез GWAS, свързани с предразположение към рак на простатата, включва районите 8q24, 17q и локуси върху хромозомите 2, 3, 6, 7, 10, 11, 19 и X. Тези мононуклеотидни полиморфизми са наблюдават и в нашата популация и за в бъдеще ще представляват основата на SNP-чипове, които ще определят риска от развитието на заболяване с потенциално метастатичен фенотип при всеки индивидуален пациент и евентуално ще станат бъдеща база за взимане на терапевтичните решения. Резултати от това целогеномно проучване са представени в Приложение 2.

Другата насока на проучванията ни в областта на онкогенетиката е насочена към установяване на възможна корелация между полиморфизми в гените, кодиращи

метаболизиращите ензими в андрогенната каскада (*CYP1B1*, *CYP19* и *SRD5A2*) и предразположението към хормон-зависим карцином на простатата посредством асоциативно проучване между болни и здрави контроли. Проучването върху гените свързани с андрогенния метаболизъм бе извършено при 132 пациенти с простатен карцином и 112 контроли с хистологично доказан ДПХ, и ПСА под 4 нг/мл.

Полиморфизмите D449D и L432V в гена *CYP1B1* са свързани с приблизително двукратно повишаване риска от простатен карцином в Българската популация (особено при генотип C/C).

При генетичния анализ на гена *SRD5A2* не бяха открити асоциации с простатния карцином. Данните за българската популация дават данни за значителна асоциация на полиморфизми в региона 8q24, както и на хромозома 11, които тепърва ще бъдат интерпретирани в рамките на пан-европейско цело-геномно проучване на рака на простатната жлеза.

При проучването на промоторното хиперметиране на *HIST1H4K* и *RASSF2* не успяхме да открием статистически значима разлика в степента на риска.

## Обсъждане

Ракът на простатата е най-често диагностицирания рак сред мъжете в Европа, като честотата му нараства. Въпреки, че това се дължи отчасти на застаряващото население, повишаването на процента на рака на простатата е свързано и с нарасналия скрининг за откриване на заболяването. Преобладаващо заболяване сред по-възрастните мъже, ракът на простатата има дълъг латентен период и спектър на проявления, обхващащи от бавно-нарастващи безболезнени тумори през междинна фаза на простатна вътре-епителна неоплазия (PIN) до агресивно заболяване с метастази. Метастатичното разпространение и генерализиране на заболяването е основната причина за смъртност, свързана с простатния аденокарцином. На настоящия етап заболяването в тази фаза е nelечимо, с 5-годишна преживяемост около 25 %, 10 % загиват в първите 10 месеца след установяване на метастази, а други 10 % преживяват над 10 години. Тази значителна хетерогенност говори за големите различия в биологичния прогрес на рака на простатната жлеза, фактор който на настоящия етап не може да бъде екзактно преценен.

Една от основните задачи на настоящата работа е да проучи настоящите и бъдещите тенденции в скрининга и ранната диагностика на простатния карцином. Това проучване бе извършено върху 425 мъже насочени за извършване на простатна биопсия в нашата институция, от които при 277 се диагностицира простатен карцином.

Честота на фамилните случаи на простатен карцином (при мъже под 55 години и с 2 и повече засегнати роднини от първа линия) е 5-10 % (Carter BS et al. 1992), докато наблюдаваната от нас честота е 3,6 %. Не е ясна причината за тази ниска честота за фамилна анамнеза в нашата група пациенти. Вероятно това се дължи на скорошното

въвеждане на масовия ПСА скрининг и разширяването на показанията за извършване на биопсия на простатата.

Симптоматиката при простатния карцином е изключително неспецифична, състояща се от конституционални симптоми, наблюдавани в късните напреднали стадии на заболяването или симптоми от страна на долните пикочния пътища. Това се потвърждава и в нашите резултати в които наличието на СДПП е силно неспецифичен признак и не корелира с наличието на карцином ( $p=0,241$ ). СДПП също така много често са основната причина поради която пациента търси лекарска помощ и така попада в обсега на опортюнистичния скрининг за аденокарцином на простата.

От анамнезата и физикалното изследване единствено дигиталното ректално изследване на простатата има важно значение при ранната диагностика на простатния карцином. Значението на позитивното ДРИ като показание за биопсия при нисък ПСА се доказва недвусмислено и в нашата група пациенти – в 44,4 % от тези случаи се открива наличието на карцином.

Няма обаче универсална общоприета дефиниция какво представлява клинично-значимото заболяване. Разглежда се простатната вътре-епителна неоплазия (PIN), която може да бъде свързана с рака на простатата. В идеалния случай агресивните тумори трябва да бъдат установени и лекувани рано, като се избягва свръх лечението на клинично незначимото заболяване. При някои видове рак биомаркерите могат да улеснят ранната диагностика преди началото на клиничните симптоми и да спомогнат при прогнозата на оптималното лечение за дадения пациент.

В нашето проучване значително внимание отделихме на проучването на прогностичните модели базирани на ПСА и различните характеристики на простатната биопсия и хистологичния материал от РП, както и корелацията между тези параметри.

Една изключително важна според нас оценка, споменавана за първи път в българската литература доколкото е известно на автора, е третичната оценка по Глисън (наличие на фокуси на Глисън 5). Наличието на огнища на Глисън 5, независимо от обема им (Epstein JI et al 2005, Billis A et al. 2008), е независим неблагоприятен прогностичен признак. В нашата група пациенти огнища на Глисън 5 се наблюдават в 138 пациента (49,9 %) и корелира както с плазменото ниво на тПСА ( $p=0,005$ ), така и с вероятността от промяна на стадия в по-висока рискова група след РП ( $p<0,001$ ), pN ( $p=0,003$ ), статуса на резекционните линии ( $p=0,002$ ). Две други допълнителни оценки на простатната биопсия са % засегнати късчета и % на засягане на биопсичните късчета. % засегнати късчета индиректно корелира с cT и с обема на неопластичния процес. В нашата кохорта пациенти над 75 % засегнати късчета се наблюдават при 138 пациента (50 %). Този параметър дава възможност за преценка на мултифокалността на процеса.

% засягане на биопсичните късчета дава индиректна преценка за големината на огнищата на туморния процес. Колкото по-голяма част от биопсичния материал е обхваната от неопластични клетки толкова по-голям е диаметърът на огнището на

карцином. В нашата група пациенти засягане на над 50 % от биопсичната тъкан има при 56,5 % от пациентите.

Друга характеристика на биопсичната тъкан която дава информация за биологичната агресивност на тумора е наличието на ПНИ в нея. Перинеуралната инвазия корелира статистически значимо с рТ ( $p=0,001$ ) и е прогностичен признак за вероятността за повишаване на стадия на заболяването (upstaging) при РП. ПНИ се наблюдава при 65,2 % от пациентите подложени на простатна биопсия. При наличието на ПНИ изключително важно значение добива внимателната оценка на локалния статус на простата, най-вече с добилите популярност нови протоколи за ЯМР на простатната жлеза (Hoivels AM et al 2008, ; Heijmink SW et al. 2007).

Една от основните задачи на нашето проучване е да проучи корелацията на лесно изследвани параметри (тПСА, %фПСА, ДРИ и други) и клиничните параметри изследвани след по-инвазивни манипулации (простатна биопсия, РП). Един от основните въпроси които проучихме в нашата група пациенти е взаимовръзката между нивото на тПСА и наличието на карцином при простатна биопсия. Позитивната предиктивна стойност за наличие на карцином на простатата на тПСА  $> 10$  нг/мл е 78,4 %, докато при стойности на тПСА 4-10 нг/мл тази стойност е едва 39,5%. Негативната предиктивна стойност на тПСА  $< 4$  нг/мл е 55,6 % в нашето проучване, но следва да се има в предвид че това са пациенти с позитивно ДРИ, което е независим прогностичен фактор за наличие на простатен аденокарцином. Подобни са и резултатите от ERSPC- калкулатора - прогнозираният риск корелира в значителна степен с реалните резултати. Проблем наблюдаван и при тПСА е ниската негативна предиктивна стойност – при прогнозиран риск по ESRPC под 30 % реално наблюдаваната честота на карцином е 40 %. Наблюдава се и значително припокриване на резултатите при риск до 30 % и между 30 и 50 %. При по-високите стойности на риска дексриминативната сила на калкулатора е значително по-голяма.

Друг интересен въпрос е дали плазменото ниво на тПСА може да е предиктор на сбора по Глисън в простатната биопсия. В нашата група пациенти при стойности на тПСА над 10 нг/мл се наблюдава сбор по Глисън 8-10 в 50 % от случаите. При стойности на тПСА под 4 нг/мл сбора по Глисън е  $\leq 6$  в 100 % от случаите, а при стойности на PSA  $> 4$  и  $\leq 10$  в сбора по Глисън е  $\leq 6$  в 61 % от случаите. Това още веднъж показва прогностичната стойност на тПСА по отношение биологичната агресивност на заболяването. Подобна корелация се наблюдава и по отношение на наличието на огнища на Глисън 5.

Друга основна задача на настоящето проучване е изследване и оценка на клиничния контингент подложен на РП в нашата институция, с особено внимание на пре- и постоперативните прогностичните методи. За тази цел проучихме 79 пациенти при които е извършена простатна биопсия и последваща РП в нашата институция, което дава достатъчна статистическа сила на проучването. Като пряко следствие от доста големия процент пациенти с напреднал стадий на заболяването едва 79 от 277 (28,5 %) пациенти с доказан простатен карцином за проучвания период са преценени като подходящи за дефинитивно лечение с РП. 4 пациенти са преценени като подходящи за протокол на активно наблюдение (1,4 %). Това са високомотивирани пациенти които са готови да приемат всичките необходими процедури и строгия

контрол свързан с този подход, както и да приемат относителната несигурност която той носи със себе си, породена от непълното познаване на биологичната характеристика на простатния аденокарцином. Нито един от тези пациенти не е показал белези на прогресия до момента като средния период на проследяване е 14,3 месеца (6-26 месеца). Тези данни отговарят на публикуваните в световната литература (Klotz L. 2008). Това е една от групите пациенти които за в бъдеще ще имат най-голяма полза от новите биомаркери и прогностични модели, които могат да прогнозираат биологичната прогресия на карцинома на простатата със значителна точност.

Групата пациенти насочени за извършване на РП е значително селектирана спрямо общата група пациенти с позитивна простатна биопсия. Всички тези различия неизменно водят до по-ниска степен на риска в различните прогностични модели. Рисковата група по D`Amico показва статистически значима прогностична стойност по отношение статуса на лимфните възли и вероятността от upstaging. Преоперативната оценка за риска от лимфно засягане според таблиците на Партин показва разминаване с реално наблюдаваните резултати – прогнозирания риск е общо 11,3 % за цялата група, докато засягане на лимфните възли се наблюдава в 20,3 % от хистологичните материали при РП. Значително по-добър прогностичен параметър за pN се оказват сбора по Глисън при биопсията ( $p=0,004$ ), % засягане на биопсичните късчета ( $p=0,035$ ), наличието на огнища на Глисън 5 ( $p=0,001$ ). Значително по-добро съвпадение с реално наблюдаваните резултати дава оценката на риска за засягане на семенните мехурчета според същите таблици (15,84 % прогнозиран риск и 20,3 % реално засягане на СМ). Точно тази висока честота на засягане на семенните мехурчета е един от сериозните проблеми в нашата група пациенти и един от основните фактори които водят до повишаване риска от прогресия след РП. В последните месеци в стандартния ни протокол за стадиране на простатния карцином основно място заема ЯМР който показва предимства спрямо КАТ по отношение оценката на засягането на СМ. Друга предложена мярка е насочена трансректална биопсия на семенните мехурчета като част от биопсичния протокол при пациенти с тПСА > 20 нг/мл. Другият основен проблем при извършването на РП е тенденцията за повишаване на оценката по Глисън спрямо биопсията (Kvåle R et al 2009). Такова нарастване на сбора по Глисън в материала от РП се наблюдава в 53,2 % от нашите пациенти, а при 25,3% се наблюдава и промяна на категорията (Глисън 2-6; Глисън 7 и Глисън 8-10).

В последните години след няколко големи проучвания (Yossepowitch O et al 2007; Van Poppel H, Joniau S. 2008) значението на позитивните резекционни линии като негативен прогностичен признак след РП се ревизира, и на тях вече не се отдава такова значение. В нашето проучване наличието на позитивни хирургични ръбове (17 пациента, 21,5 %) зависи статистически значимо от същите фактори които влияят и върху pT стадия /обема на неопластичния процес – сбора по Глисън при биопсията, % засегнати късчета, % засягане на биопсичните късчета, наличие на Глисън 5. Наличието на R1 е важно поради два факта. Основно е неяснотата от нуждата от адювантна терапия при наличие на позитивни резекционни линии. То следва да се има в предвид при постоперативното проследяване на тПСА, тъй като често не се

достигат много ниските стойности характерни след РП и това затруднява дефинирането на биохимичен рецидив (динамиката на ПСА би могла да е по-полезна при този клиничен сценарий).

Изключително интересни от практическа гледна точка са корелациите между преоперативните прогностични параметри и реално наблюдавания хистологичен резултат при РП. Едни от най-лесно приложими в ежедневната клинична практика са преоперативните рискови групи по D'Amico. При изследване на тяхната взаимовръзка с негативните прогностични параметри при РП се оказва че преоперативната степен на риска е статистически значимо свързана с наличието на лимфно засягане. Докато при нисък и междинен риск засягане на лимфните възли се наблюдава в минимален брой пациенти (съответно 0% и 17 %) то при висок риск наблюдаваната честота на позитивни ЛВ е вече 34 %. Когато за оценка на риска от рN1 се използват таблиците на Партин се наблюдава слаба дискриминативна способност при пациенти с нисък риск (под 10 % и между 10 и 20 %). При риск от засягане на лимфните възли надвишаващ 20 % обаче реално наблюдаваната честота на лимфно засягане е цели 47 %. Това налага тези болни да бъдат преценени изключително внимателно доколко са подходящи за РП и да бъде обсъдена с тях значителната вероятност от провеждането на мултимодално лечение. Други два прогностични фактора по отношение на статуса на лимфните възли при РП са % засягане на биопсичните късчета и наличието на Глисън 5. Анализът показва че при наличие на под 50 % засягане на тъканта на биопсичните късчета рN1 се наблюдава в 14 % от пациентите, докато при наличие на над 50 % засягане засягане на ЛВ се открива в над 45 % от пациентите. Този параметър не се включва в нито един от другите масово използвани прогностични модели и според нас може да се използва като независим прогностичен фактор ( $p=0,035$ ). Също толкова силна степен на статистически значима зависимост с наличието на позитивни лимфни възли показва наличието на огнища на Глисън 5. При липса на огнища на Глисън 5 засягане на лимфни възли се наблюдава в 15, 25 % от пациентите, докато при наличие на Глисън 5 този процент е вече 40 % ( $p=0,001$ ). Третичната оценка по Глисън не влиза в никой от масово използваните инструменти за оценка на риска. В нашата група пациенти тя е независим прогностичен параметър за наличието на рN1.

## ИЗВОДИ

---

### *1. Изводи касаещи скрининга и ранната диагностика на простатния аденокарцином.*

1. Масовия скрининг за простатен карцином с настоящите методи и протоколи води до намаляване на смъртността, но на твърде висока цена – огромна хипердиагностика и свръхлечение, без възможност за радикално излекуване на агресивните неоплазми.

2. За предпочитане е опортюнистичния скрининг, който се инициира при всяко посещение на мъжете над 50 години при уролог – специалист който има необходимата компетентност и познания да прецени степента на риска от простатен карцином, и да спести излишна болестност свързана с ненужни диагностични и терапевтични процедури.

3. Значителна част от пациентите в нашата страна все още се диагностицират в локално-авансирал или метастатичен стадий на заболяването, което показва че има още какво да се желае по отношение на всеобхватността на опортюнистичния скрининг и ранната диагностика

4. тПСА не дава добра дискриминативна способност по отношение наличието на карцином при стойности под 10 нг/мл, в която група най-често се срещат диагностичните затруднения. Неговата дискриминативна способност е значително по-висока при тПСА над 20 нг/мл.

5. тПСА обаче има силно изразена позитивна взаимовръзка с обема и агресивността на заболяването – налице е статистически значима корелация с сТ, наличието на Глисън 5, % засегнати късчета.

6. ESRPC-калкулаторът има определени предимства пред плазменото ниво на тПСА като скринингов метод – начина на представяне на информацията е значително по-разбираема и достъпна за пациента; той разглежда тПСА като количествена променлива, чието покачване води до непрестанно нарастване на риска от простатен карцином, което отговаря напълно на биологичната характеристика на ПСА.

7. % фПСА показва разочароващи резултати в нашата група пациенти. Вероятно за намаляване на големия процент фалшиво-негативни и фалшиво-позитивни резултати този тест следва да се използва само при предходна негативна първоначална биопсия, тПСА нива 4-10 нг/мл и оптимално при малки по обем простатни жлези.

8. Рутинното включване на наличието на огнища на Глисън 5, % позитивни късчета, % засягане на късчетата и наличието на ПНИ е изключително важно за прогнозиране агресивността на заболяването. Това е особено важно при обмисляне на активно наблюдение.

## ***II. Изводи касаещи стадирането на процеса, преоперативните прогностични методи и корелацията с реално наблюдаваните при РП резултати***

1. Групата пациенти насочени за извършване на РП е значително селектирана спрямо общата група пациенти с позитивна простатна биопсия. Средната преоперативна стойност на тПСА, сбора от Глисън от биопсията, сТ са значително пониски. Подобна тенденция се наблюдава и по отношение на % позитивни късчета и % засягане на биопсичните късчета, както и по отношение наличието на Глисън 5.

2. Преоперативното ниво на тПСА има силно изразена корелация с няколко много важни параметъра на хистологичния резултат при радикалната простатектомия – наличие на Глисън 5 в РП материала; наличието на засягане на лимфни възли, промяна на стадия на заболяването в по-висока рискова група; вероятността за локално-авансирал карцином (SEER-оценка). Всичко това показва че въпреки неговите слабости като диагностичен маркер, тПСА има значителен потенциал като

прогностичен маркер, оказващ значителна помощ в избора на оптималната терапевтична схема

3. Преоперативната оценка за риска от лимфно засягане според таблиците на Партин показва разминаване с реално наблюдаваните резултати – прогнозирания риск е общо 11,3 % за цялата група, докато засягане на лимфните възли се наблюдава в 20,3 % от хистологичните материали при РП. Значително по-добър прогностичен параметър за pN се оказват сбора по Глисън при биопсията ( $p=0,004$ ), % засягане на биопсичните късчета ( $p=0,035$ ), наличието на огнища на Глисън 5 ( $p=0,001$ ).

4. Високата честота на засягане на семенните мехурчета е един от сериозните проблеми в нашата група пациенти и един от основните фактори които водят до повишаване риска от прогресия след РП.

- В последните месеци в стандартния ни протокол за стадиране на простатния карцином основно място заема ЯМР който показва предимства спрямо КАТ по отношение оценката на засягането на СМ.

- Друга предложена мярка е насочена трансректална биопсия на семенните мехурчета като част от биопсичния протокол при пациенти с тПСА > 20 нг/мл.

5. Друг основен проблем при извършването на РП е тенденцията за повишаване на оценката по Глисън спрямо биопсията.

6. ПНИ в простатната биопсия обаче е независим рисков фактор по отношение на pT оценката

### ***III. Изводи касаещи проучванията върху онкогенетиката на простатата.***

1. Полиморфизмите D449D и L432V в гена *CYP1B1* са свързани с приблизително двукратно повишаване риска от простатен карцином в Българската популация (особено при генотип C/C).

2. Данните за българската популация дават данни за значителна асоциация на полиморфизми в региона 8q24, както и на хромозома 11

3. Обособени са няколко гена, чиято мутация или модифицирана експресия позволява прецизно прогнозиране на биологичния прогрес на малигнитета. Предполага се че някои от тези гени ще се превърнат в бъдещ обект на молекулярно-генетични терапевтични интервенции и контролиране на потенциално метастатичния карцином на простатата

## **ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

---

1. Създадена е информационна карта на пациента с простатен аденокарцином и база данни за тези пациенти, подложени на простатна биопсия и/или радикална простатектомия в нашата институция.

2. За първи път в нашата литература доколкото е известно на автора са използвани прогностични модели подпомагащи взимането на терапевтични решения – ESRPC-калкулатор на риска, номограми на Катан, таблици на Партин, рискови групи на D`Amico.

3. Рутинно включване в хистологичния резултат на простатната биопсия на параметрите: Глисън 5, % засегнати биопсични късчета, % засягане на биопсичната тъкан, наличие на перинеурална инвазия. Всички тези вторични характеристики на простатната биопсия имат значителна клинична ефективност като прогностични фактори за неблагоприятен хистологичен резултат при РП.

4. Проведени са първите за нашата страна проучвания върху протокола на активно наблюдение.

5. За първи път в нашата страна са започнати проучвания върху онкогенетиката на простатния карцином, създаден е мултидисциплинарен екип, клинична база данни и биобанка от тъкани, кръв и урина.

## **НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

---

### **Публикации научни съобщения и научно-изследователски проекти, свързани с дисертационния труд.**

#### **Публикации във връзка с дисертационния труд:**

1. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease.  
Amin Al Olama A, Kote-Jarai Z, Eeles RA et al.  
Hum Mol Genet. 2013 Jan 15;22(2):408-15. doi: 10.1093/hmg/dd425. Epub 2012 Oct 12.
2. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study.  
Kote-Jarai Z, Olama AA, Eeles RA; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; UK ProtecT Study Collaborators, The Australian Prostate Cancer BioResource; PRACTICAL Consortium et al.  
Nat Genet. 2011 Jul 10;43(8):785-91. doi: 10.1038/ng.882.
3. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study.  
Eeles RA, Kote-Jarai Z UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; UK ProtecT Study Collaborators; PRACTICAL Consortium, Easton DF et al.  
[Nat Genet.](#) 2009 Oct;41(10):1116-21. doi: 10.1038/ng.450. Epub 2009 Sep 20
4. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, et al Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array., Nature Genetics, под печат

5. Liquid chromatography method for simultaneous analysis of amino acids and biogenic amines in biological fluids with simultaneous gradient of pH and acetonitrile.

Lozanov V, Benkova B, Mateva L, Petrov S, Popov E, Slavov C, Mitev V. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 Dec 1;860(1):92-7. Epub 2007 Oct 22

6. Попов Е., Влахова А., Славов Ч., Христова С., Цветков М., - Молекулярни туморни маркери при карцином на простатната жлеза – настояще и перспективи – Урология и Ендоурология бр 1/2011

7. Е. Попов, **Ч. Славов** – „Карцином на простатната жлеза – съвременна диагностика и лечение“. Сп. GP News, бр. 5 (144), год. 13, май 2012, 5-8.

8. Попов Е., Бенкова Б., Матева Л., Славов Ч. и съавт – Клинично приложение на серумните и уринните нива на нискомолекулни полиамини като туморни маркери при пациенти с ДПХ и аденокарцином на простатата – сп. Medical Science 1/2007 – 23-36

### **Научни съобщения във връзка с дисертационния труд:**

1. Popov E., Kachakova D. et al - Prostate cancer risk association with SNP polymorphic variants of CYP1B1 gene in Bulgarian population -25<sup>th</sup> anniversary EAU congress – Milan 2010

2. Kachakova D., Boyadzhieva M., Popov E. et al – Polymorphic variants in CYP 1B1 linked with increased risk for prostate cancer in Bulgarian patients – European Human Genetics Conference – Gothenburg 2010

3. Kachakova D., Popov E., Mitkova A. et al – association study of polymorphic variants of 8q24 linked with prostate cancer in Bulgarian patients – 21<sup>st</sup> meeting of the European Association for Cancer Research – Oslo 2010

4. Kachakova D., Popov E., Mitkova A. et al – Promoter hypermethylation of HIST1H4K and RASSF2 in urine from prostate cancer patients – 22<sup>nd</sup> congress of the European Association for Cancer Research – Barcelona 2012

5. Kachakova D., Popov E., Mitkova A. et al – association analysis in Bulgarian prostate cancer patients adds support to a newly identified susceptibility locus on chromosome 8q24 – European Human Genetics Conference – Amsterdam 2011

6. Popov E., Sabriev V., Vlahova A. et al – Secondary variables at initial prostate biopsy as a prognostic marker for lymph node involvement at radical prostatectomy – EAU 8<sup>th</sup> South Eastern European Meeting (SEEM) 2012

7. Попов Е., Славов Ч., Качакова Д. и др – Онкогенетика на простатния карцином – мултидисциплинарен подход и 5-годишен опит и резултати – 7-ми национален конгрес по Урология София 2011

8. Попов Е., Йотовски В., Деримачковски Г., Сабриев В., Славов Ч. – Трансверзален супрапубичен достъп за радикална простатектомия с тазова лимфна дисекция – 24 Варненски урологични дни - 2012

9. Popov E., Kachakova D., Boyadzhieva M. et al - Role of genetic polymorphisms in SRD5A2 gene in progression of prostate cancer – 9<sup>th</sup> international congress of medical sciences – Sofia 2010

10. Попов Е. - Консервативни методи на лечение на рак на простатната жлеза – симпозиуми „акад. Ч. Начев” БАН 2012

### **Участия в научно-изследователски проекти във връзка с дисертационния труд:**

1. **2010-2012-** Национален Университетски Комплекс за Биомедицински и приложни Изследвания, инфраструктурен проект, МОН

2. **2010-2012-** Проучване на генетични варианти свързани с повишен риск и търсене на диагностични, прогностични и експресионни маркери при рака на простатата, МОН

3. **2010-2011-** Изследване на промоторно хиперметиране на биомаркери в урина, асоциирани с рака на простатата и оценяване на тяхната диагностична стойност при български пациенти, МУ-София **Договор 28/2010 на МУ-София – оценка на СМН - ВИСОКА**

4. Изследване влиянието на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* гените върху развитие на рак на гърдата и рак на простатата **Договор № 27/2007 г. на МУ – София – оценка на СМН – ДОБРА**

5. Скринингов ВЕТХ анализ за нискомолекулни биомаркери при пациенти с установен карцином на пикочния мехур или карцином на простатната жлеза **Договор № 8/2006 г. на МУ – София – оценка на СМН – ОТЛИЧНА**

6. Анализ на полиморфни варианти в кандидат гени, асоциирани с рак на простатата **Договор № 51/2009 г. на МУ –София, оценка на СМН – ОТЛИЧНА**

7. Асоциация на полиморфни варианти в регулаторни гени на андрогенната биосинтеза (*CYP1B1*, *CYP19* и *SRD5A2*) с увеличен риск от развитие на рак на простатата в България - **Договор № 27-Д/2008 г. на МУ –София – ръководител на проекта – оценка на СМН – ОТЛИЧНА**

8. Practical Consortium – 2010 –до настоящия момент

### ***С искрена благодарност към:***

- *проф. Ч. Славов, мой учител и научен ръководител за всеотдайната помощ и търпение.*
- *всички колеги и приятели от Клиниката по Урология на УМБАЛ „Александровска”, без които както този труд, така и ежедневно работата би била невъзможна.*
- *Проф. Узунова, проф.Куманов, проф. Зозиков, доц. Николов за ценните съвети.*
- *Дари, Зои, Неси и доцент Кънева за неоценимата помощ*
- *Д-р Влахова и д-р Диков, без чиято прецизна морфологична диагностика бихме били загубени в простатната патология*
- *Семейството ми, което ме подкрепяше и продължава да ме подкрепя през всичките тези години и на което дължа всичко.*