

**Медицински Университет Варна  
Медицински Факултет  
“Проф. д-р Параскев Стоянов”  
Катедра по хирургически болести  
УНС по урология**

*Д-р Деян Анакиевски*

**Оценка и валидиране  
на някои предоперативни и постоперативни  
прогностични модели при простатен  
карцином**

**Дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен**

***"доктор"***

**специалност урология**

**Научен ръководител:**

**Проф. Д-р Александър Хинев, д.м.**

***гр. Варна  
2015 г.***

**Медицински Университет Варна  
Медицински Факултет  
“Проф. д-р Параскев Стоянов”  
Катедра по хирургически болести  
УНС по урология**

*Д-р Деян Анакиевски*

**Оценка и валидиране  
на някои предоперативни и постоперативни  
прогностични модели при простатен  
карцином**

**Афтореферат**

**на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен**

***“доктор”***

**специалност урология**

*Научен ръководител:*

Проф. Д-р Александър Хинев, д.м.- УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД

*Рецензенти:*

1. Проф. Д-р Чавдар Крумов Славов, д.м.н.- УМБАЛ „Александровска“
2. Доц. Светослав Димитров Николов, д.м.- ВМА- София

***гр. Варна  
2015 г.***

**Дисертационният труд е представен на 118 страници, съдържа 3 приложения и е онагледен с 42 фигури и 8 таблици.**

**Библиографската справка включва 377 публикации и 15 обзорни статии, от които 258 бяха подробно разгледани и включени в настоящата работа от които-40 на кирилица и 218 на латиница, болшинството от които след 2009 г.**

**Всичките проучвания са осъществени в клиниката по урология на МБАЛ “ Света Марина“ Варна.**

**Докторантът работи като ординатор в клиника по урология на МБАЛ “ Света Марина“ Варна.**

# Съдържание

I. Въведение .....	7
II. Номограми .....	12
III. Критичен анализ на литературните данни .....	21
IV. Цел и задачи .....	25
V. Материал и методи .....	26
VI. Статистически анализ .....	29
VII. Резултати и обсъждане .....	30
1. Проучване на съвременната урологична литература.....	30
2. Създаване на електронна база данни за оперираните в клиниката пациенти.....	32
3. Проучване на онкологичните и патологичните резултати след радикална простатектомия.....	34
3.1 Патологични резултати .....	34
3.2 Онкологични резултати .....	35
4. Валидиране на по-известните прогностични модели .....	38
4.1.1 Валидиране на пред и постоперативните номограми на JHJ и MSKCC.....	39

4.1.2	Валидиране на номограмите на Briganti, прогнозиращи инвазия на лимфните възли при простатен карцином .....	46
5.	Анализ на прогностичната стойност на различни клиничко-патологични рискови фактори .....	50
5.1	Прогностично значение на базисните показатели (сТ/рТ, Gleason скор и PSA) .....	50
5.2	Прогностично значение на екстремно високия начален PSA (>20 ng/ml).....	57
5.3	Прогностично значение на патоморфологичните показатели SM, EPE, SVI и LNI.....	63
5.3.1	Прогностично значение на хирургичните граници (SM) .....	65
5.3.2	Прогностично значение на екстрапростатната екстензия (EPE) .....	66
5.3.3	Прогностично значение на инвазията в семенните мехурчета (SVI) .....	68
5.3.4	Прогностично значение на инвазията в лимфните възли (LNI) .....	70
5.4	Прогностично значение на регионалните лимфни метастази при ПК с висок риск.....	72
VIII.	Изводи .....	79
IX.	Самооценка на приносите на дисертационния труд .....	80
X.	Библиография.....	82

<b>XI. Публикации, свързани с дисертационния труд .....</b>	<b>114</b>
<b>XII. Приложения.....</b>	<b>119</b>

## **Използвани съкращения в текста**

**ЛВ – Лимфен възел**

**МЛВ – Метастази в лимфни възли**

**ПК – Простатен карцином**

**РП – Радикална простатектомия**

**СЛВ – Сентинелни лимфни възли**

**ТЛД – Тазова лимфна дисекция**

**РТЛД – Разширена тазова лимфна дисекция**

**EAU – Европейска асоциация по урология**

**EPE – Екстрапростатно разпространение**

**f PSA – Свободен простато специфичен антиген**

**HIFU – Високо честотен фокусиран ултразвук**

**HT – Хормонотерапия**

**JHH – Болница Джон-Хопкинс /Балтимор, САЩ/**

**LNI – Инвазия в лимфните възли**

**MRI – Ядрено магнитен резонанс**

**MSKCC – Мемориал Слоан Кетеринг Раков Център /Ню Йорк, САЩ/**

**OCD – Орган локализирано заболяване**

**PIN – Интраепителна простатна неоплазия**

**PSM – Позитивни хирургични граници**

**RT – Лъчетерапия**

**SVI – Инвазия в семенните мехурчета**

**(t) PSA – (Тотален) Простато специфичен антиген**

**СЗО- Световна здравна организация**

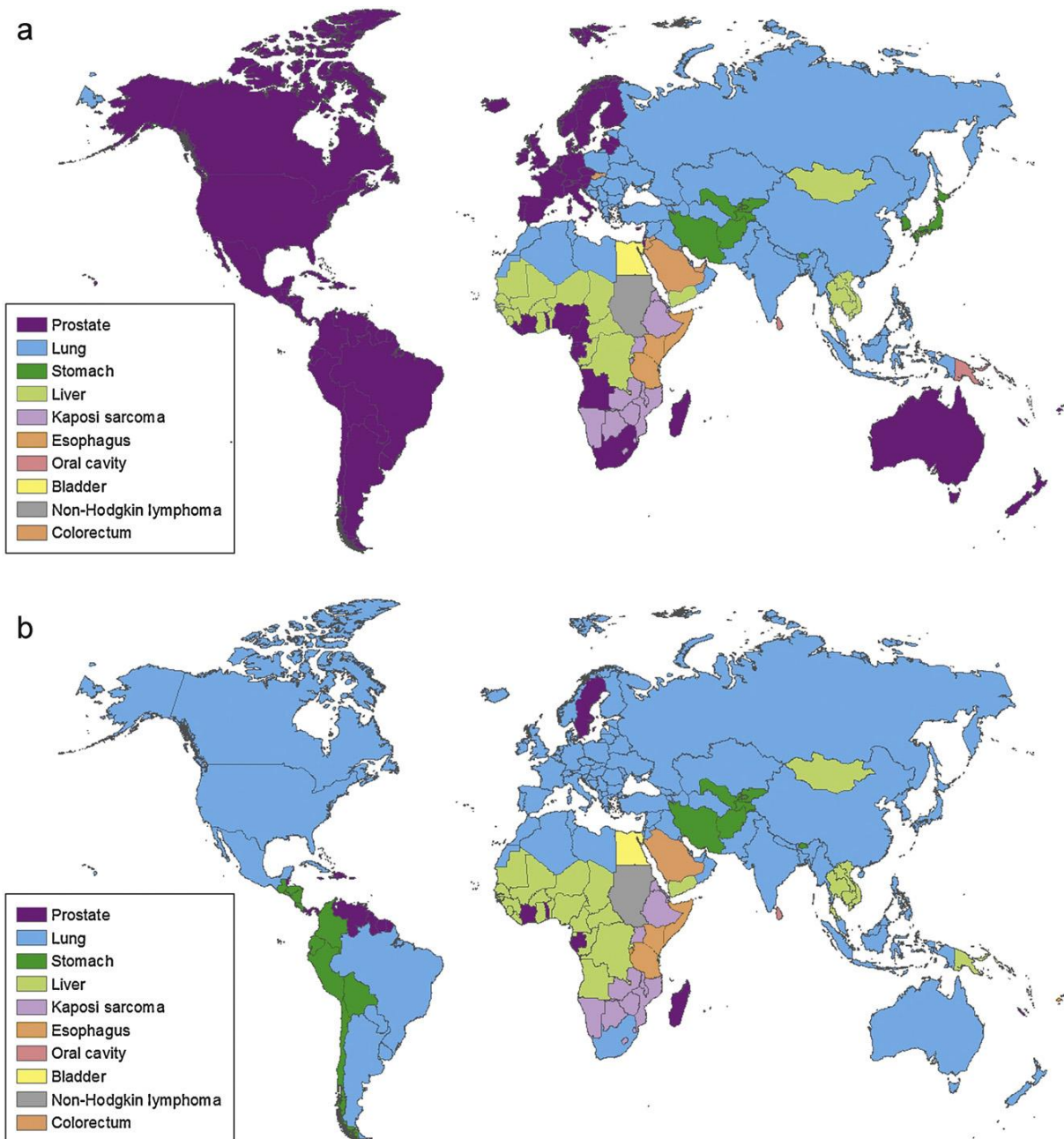
**IARC- Международна агенция за изследване на раковите заболявания**

## Въведение

В повечето индустриализирани страни **простатният карцином /ПК/** е най-често срещаното злокачествено заболяване сред мъжете и втората водеща причина за смърт при тях [Ferlay et al., 2007]. По данни на IARC към СЗО от 2009 г., нивото на заболяемост от ПК за България е 21,9 на 100 000. В абсолютна стойност, броят на новооткритият ПК за 2009 г., е 1679. Тези данни поставят ПК на трето място по честота след белодробния и колоректалния карцином. Смъртността от ПК е 890 (10,9 на 100 000). По този показател той заема четвърто място като причина за смърт от злокачествени новообразувания при мъжете, след рака на белия дроб, колоректалния карцином и рака на стомаха [113, 169, 205].

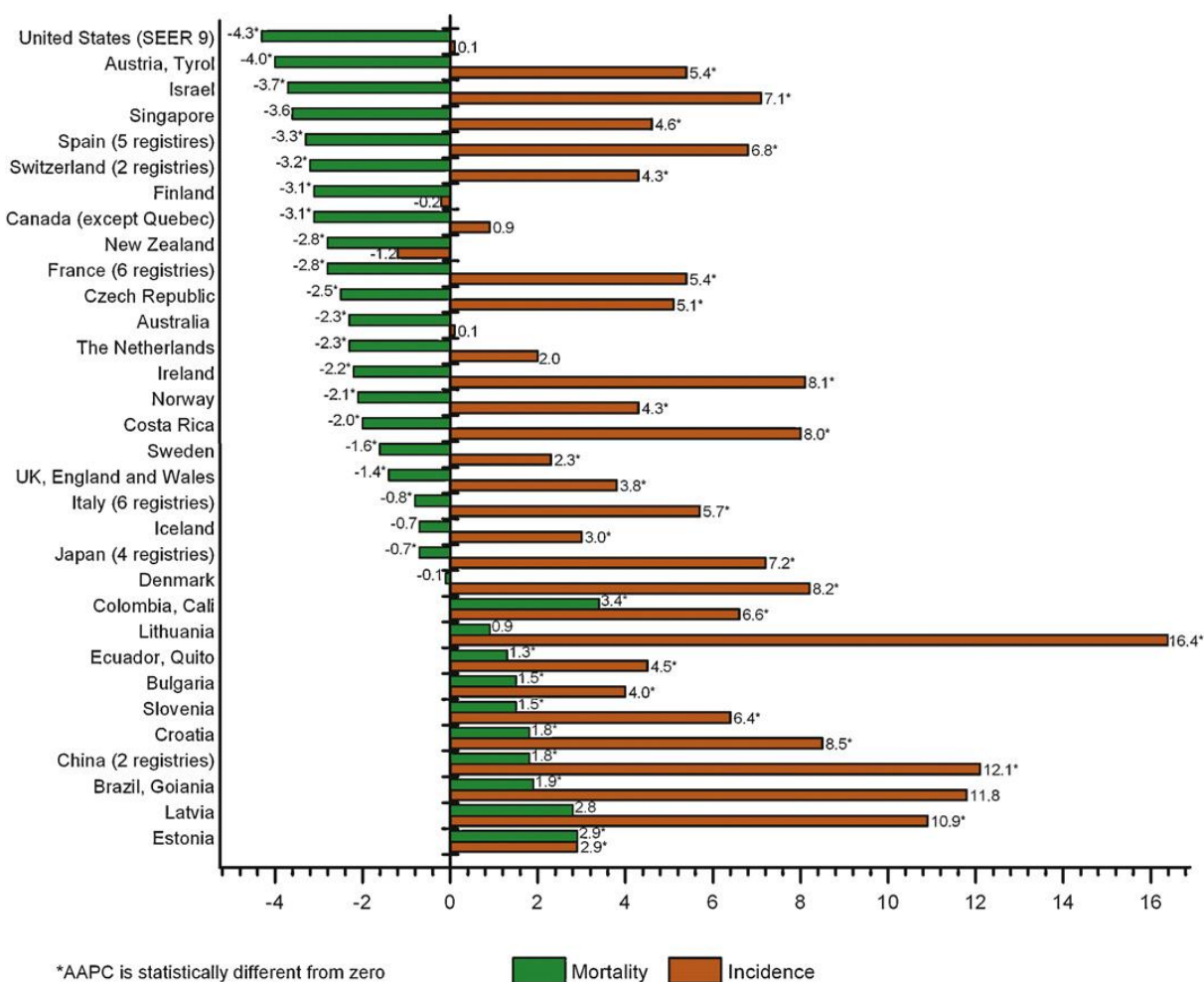
ПК е неоплазия на напредналата възраст и рядко се среща при мъже под 50 г. Честотата му нараства прогресивно с напредване на възрастта. Поради глобално повишаващата се средна продължителност на живота на мъжете, се наблюдава и значително повишаване на заболяемостта от ПК. Счита се, че 80% от мъжете над 90-годишна възраст имат огнища на ПК, който в по-голямата си част е клинично неприявен, окултен или индолентен. За България възрастовата честота е 36 на 100 000 за мъже до 55-годишна възраст, 85 на 100 000 за мъже до 60-годишна възраст, 400 на 100 000 за мъже до 70-годишна възраст [41,68].





**Фиг. 1** (а) Най-често диагностицирани ракови заболявания сред мъжете в световен мащаб, 2008 г.; (б) Водеща причина за смъртните случаи от ракови заболявания сред мъжете в световен мащаб, 2008 г. Източник: GLOBOCAN 2008

В световен мащаб нивото на заболяемост от ПК варира в широки граници – от 4,1 на 100 000 в някои държави от Южна и централна Азия до 126,3 на 100 000 за Ирландия. Нивото на заболяемост за България е умерено, но спрямо държавите от Европа (69,5 на 100 000) – ниско.



**Фиг. 2** Средно годишно процентно изменение (AAPC) в заболяемостта и смъртността от ПК през последните 10 год.

Въвеждането на PSA скрининга при мъже над 50 год. възраст и новите подобрения в биопсичните техники доведоха до истински „бум“ в диагностицирането на ПК. Ранното диагностициране на заболяването от своя страна увеличава шанса на мъжете, както за дефинитивно лечение, така и за по-добро качество на живот след неговото провеждане [Schroder et al., 2009].

ПК е хетерогенно заболяване с твърде широк прогностичен спектър. Пациентите са изправени пред разнообразни опции за лечение: радикална простатектомия /РП/, брахи- или телегаматерапия, хормонотерапия, криотерапия, HIFU и активно наблюдение, като всяка една от тях в различна степен води до значителна промяна в качеството на живот.

През последното десетилетие **радикалната простатектомия** се утвърди като лечебен метод на избор в случаите на локализиран ПК [Partin et al., 2007]. Основните цели на хирургичното лечение са: пълна ерадикация на злокачественото заболяване, т.е липса на рецидиви и туморна прогресия (онкологичен контрол); максимизиране на продължителността на живота (увеличаване на канцер-специфичната и общата преживяемост) и възстановяване на предишното качество на живот, преди всичко на контрола върху сексуалната и уринарната функция [Menon M et al., 2011].

Точната оценка на вероятността, както за успех от лечението, така и за евентуални усложнения, които могат значително да повлияят качеството на живот и да доведат до дългосрочна заболеваемост, са от съществено значение за пациента при вземане на правилно решение в избора му на лечение. При пациенти с доказан ПК, точното прогнозиране на патологичния стадий, определяне на риска от наличие на заболяване в напреднал стадий или риска

от настъпване на рецидив след приложено радикално лечение, е от много важно значение. При тези пациенти трябва да се разглежда и допълнителна информация, освен тази, която е специфична за заболяването, като: възраст на пациента, съпътстващи заболявания, продължителност на живота, потенциална токсичност на прилаганото лечение и пр.

Ето защо има остра нужда от инструменти, които да подпомагат пациентите и техните лекари в клиничния анализ за правилно вземане на решение. Такива прогностични инструменти са номограмите, които придобиха особена популярност през последното десетилетие.

## Номограми

**Номограмите** представляват графични статистически инструменти, които използват различни променливи за изчисляване на потенциалния риск. Те осигуряват индивидуална прогноза, на базата на характеристиките на един единствен пациент, независимо от това, че прогнозните резултати са изведени от стотици или дори хиляди пациенти със същото заболяване.

Идеалната номограма трябва да бъде: максимално точна; да не се влияе от културните и социо-икономически различия; да не бъде зависима от патолога, направил патоморфологичната оценка, или от хирурга, извършил операцията и да бъде общо приложима, за всички пациенти, а не само за тези, оперирани в елитни институции, използващи строги селекционни критерии.

Клиничната стойност на всяка номограма се определя най-вече от прогностичната и точност, от корелацията между изчислената прогноза и действителния риск, както и от това, дали подобна прогноза е постигната с използването на външен набор от данни, различен от този, използван при създаването на номограмата.

На базата на променливите, които използват, номограмите се разделят на **предоперативни** и **следоперативни**.

Предоперативните номограми могат да бъдат използвани, за да се реши кое лечение ще бъде най-добро за пациента съобразно стадия на заболяването и неговия индивидуален прогностичен профил. От друга страна, точното определяне на риска е важно и за пациенти, които вече са били подложени на радикално хирургично лечение. Ранното предсказване на

рецидив на заболяването помага на лекарите да идентифицират пациентите с висок риск, да модулират постоперативното наблюдение и да оптимизират лечението им.

Все пак, трябва да се подчертае, че номограмата дава само прогнозния резултат, а не окончателната информация за симптоматична прогресия на заболяването или за усложненията, свързани с лечението.

Първото въвеждане на номограма в медицината е през 1928 год. от **Lawrence Joseph Henderson** [Bock et al. 1927], който е биохимик по професия. Той описва в повече от 100 номограми взаимодействието на различни фактори, влияещи върху кръвно-газовия транспорт и физиологията на кръвта като физико-химична система.

Оттогава насам бяха създадени и въведени в клиничната практика много номограми, предназначени за различни болестни състояния [ Karim et al., 2009], в това число и за ПК [Shariat et al., 2008].

Първото прогностично средство при ПК се появи през 1993 г., когато **Partin et al.** [Partin et al.,1993] публикуваха своята прогностична таблица за оценка на патологичния стадий, използваща проста комбинация от клинични показатели – предоперативния серумен PSA, биопсичния скор по Gleason и клиничния стадий.

Съществена промяна в отношението на клиницистите към практическото използване на номограмите настъпи през 1998 г., когато **Kattan et al.** [Kattan et al., 1998] публикуваха своята номограма за оценка на резултата след

дефинитивна локална терапия за ПК, базираща се на няколко предтерапевтични клинични променливи.

Съществуват номограми, предвиждащи резултата от първоначална или повторна **биопсия на простатата**. **Eastham et al.** [Eastham et al.,1999] първи разработват номограма за предсказване на наличието на ПК в биопсичните цилиндри от първоначалната биопсия при мъже, които са имали подозрителна физикална находка при дигитален ректален преглед и нормални серумни нива на PSA /< 4.0 нг/мл/. Използването на секстант биопсии в значителна степен ограничава приложимостта на тази номограма.

Подобна е и номограмата на **Chun et al.** [Chun et al.2007] които разработват номограма при пациенти, подложени на разширена биопсия. Номограмата включвала като допълнителна променлива процента на free PSA. Тя е била външно валидирана в 3 групи пациенти, общо на брой 2900 мъже, като е показала 76 % точност.

**Lopez-Corona et al.** [Lopez-Corona et al.,2004] разработват номограма за предсказване вероятността от положителна повторна биопсия на простатата при пациенти с предишна отрицателна биопсия, с 71% точност.

**Номограми за стадиране.** Такива са т.н **таблици на Partin**, които представляват най-широко използваният инструмент в предварителното стадиране при РП. След въвеждането им през 1993 г. [Partin et al.,1993], те бяха валидирани през 1997 г. [Partin et al.,1997] и допълнително актуализирани през 2001 г. [Partin et al.,2001] и 2007 г. [Partin et al.,2007]. Те доказват, че комбинацията от клинични променливи – предоперативният серумен PSA, биопсичният резултат по Gleason и клиничният стадий много по-добре

предсказват патологичния стадий, отколкото всека една от тези променливи, взети поотделно. Базирайки се на информацията за тези три променливи, таблиците на Partin изчисляват вероятността за наличието на: орган локализирано заболяване /OCD/; екстрапростатно разпространение /EPE/; инвазия в семенните мехурчета /SVI/ и инвазия в лимфните възли /LNI/. Въпреки че таблиците на Partin представляват крайъгълен камък в предварителното стадиране при РП, те също имат своите ограничения. Все пак, въпреки критиките, таблиците на Partin намериха широко приложение и бяха валидирани, не само в САЩ, но и в много други страни по света – както в Европа, така и в Азия.

Подобна стадираща, също валидирана номограма, е тази на **Graefen et al.** [Graefen et al.,2004], които разработват модел, предсказващ наличието на екстрапростатна екстензия /EPE/. Този модел дава възможност за идентифициране на кандидатите за нерв-съхраняваща /едностранна или двустранна/ радикална простатектомия. Външното валидиране на този модел е показал 70% точност.

**Ohori et al.** [Ohori et al.,2004] разработват номограма, предсказваща вероятността за EPE от съответната страна на простатата, базираща се на предоперативните променливи: сТ, Gleason скор, процент на позитивните цилиндри, процент на Т<sub>у</sub> в цилиндрите от всяка страна и PSA, с 84% точност.



На базата на клиничния стадий, биопсичния резултат по Gleason и стойността на PSA, **D'Amico** през 2001 г. [D'Amico et al., 2001] определят три групи пациенти с различен риск по отношение на екстрапростатно разпространение на заболяването:

- **Нисък риск** - cT1c-cT2a, Gleason скор <7 и PSA <10 ng/mL
- **Умерен риск** - cT2b, Gleason скор 7 и PSA 10-20 ng/mL
- **Висок риск** - cT2c или повече; Gleason скор 8-10/ PSA >20 ng/mL

**Koh et al.** [Koh et al., 2003] и **Gallina et al.** [Galina et al., 2007] разработват номограми, с които се предсказва вероятността от наличие на **инвазия в семенните мехурчета /SVI/** при пациенти, диагностицирани с разширена биопсия /10 или повече биопсични цилиндри/. Номограмите използват няколко предоперативни променливи: PSA, биопсичен Gleason скор, cT и процент на позитивните цилиндри. Точността им варира от 78%-88%.

**Cagiannos et al.** [Cagiannos et al., 2003], разработват номограма за предсказване на **въвличането на регионалните лимфни възли /LNI/**. Тази номограма е показала по-голяма точност в сравнение с таблиците на Partin, които са били изпитани при същата група пациенти, със същите клинични променливи.

**Briganti et al.** [Briganti et al., 2006] разработват многовариантна номограма, предвиждаща степента на инвазия в лимфните възли (LNI) при пациенти с клинично локализиран ПК. Тяхната номограма използва стойността на PSA, клиничния стадий, биопсичния резултат по Gleason и броя на отстранените при разширена ТЛД лимфни възли. На базата на тази номограма,

рискът от LNI при пациенти, подложени на РП, се увеличава линейно, пропорционално на броя на отстранените лимфни възли. Точността на самата номограма е 80% и позволява точно идентифициране на необходимостта и обхвата на тазовата лимфаденектомия.

Най-използваните номограми, които предвиждат вероятността от **биохимичен рецидив** преди и след радикалната простатектомия, са тези на Han, D'Amico и Kattan.

Таблиците на **Han** [Han et al., 2003] са създадени в същата институция, както и тези на Partin и се базират на информацията за трите базисни прогностични променливи: PSA, Gleason скор и клиничен стадий при предоперативния модел, докато при следоперативния модел биопсичният резултат по Gleason е заменен с хирургичния резултат, а клиничният стадий – с патологичния стадий, определен след операцията. Както предоперативният, така и следоперативният модел, изчисляват вероятността за поява на биохимичен рецидив на 3-та, 5-та, 7-та и 10-та година след операцията.

**D'Amico** номограмата [D'Amico et al., 1998] осигурява прогностична информация за появата на биохимичен рецидив при пациенти, лекувани с радикална простатектомия и лъчева терапия. Също така осигурява допълнителна информация при пациенти с висока плътност на положителните биопсии, когато е бил използван endorectal MRI. Основната критика към тази номограма е по отношение на използваното определение за биохимичен рецидив - три последователни повишения в PSA при пациенти, лекувани хирургически.

Номограмите на **Kattan** [Kattan et al., 1998] и **Stephenson** [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al., 2006] или предоперативните и постоперативни номограми на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) в New York, са едни от най-известните и широко използвани в света. Те не само дават оценка на риска от рецидив на базата на клинични променливи, като серумен PSA, клиничен стадий и биопсичния резултат по Gleason, но също така предвиждат и риска от т.н. индолентен рак (бавно развиващ се ПК). Постоперативната номограма осигурява по-точна прогностична информация, в сравнение с предоперативната номограма, поради допълнителната патологична информация, получена след простатектомията. За разлика от другите номограми, тук има възможност да се въведе допълнителна, много по-детайлна прогностична информация, като: обем на простатата, брой на предшестващите биопсични процедури с негативен резултат, информация за общата дължина на тумора в позитивните биопсични цилиндри, информация за общата дължина на бенигнената простатна тъкан в биопсичните цилиндри, процентното съотношение на тумора спрямо бенигнената простатна тъкан в биопсичните цилиндри от основата на простатата и средната честота на метастазите в лимфните възли при пациенти, третирани посредством ТЛД и РП в собствената институция. На базата на тази информация, като краен резултат номограмата определя вероятността /изразена в проценти/ за наличие на: OCD; EPE; SVI; LNI; каква е вероятността заболяването да не прогресира след РП /съответно до 5-та и до 10-та година след операцията/ и каква е канцер-специфичната преживяемост /съответно на 10-та и 15-та година след операцията/.

Четири номограми са разработени за предсказване на **преживяемостта** при пациенти с ПК. От тях номограмата на **Porter et al.** [Porter et al., 2007]

предсказва канцер-специфичната преживяемост при пациенти с ПК, подложени на хормонална терапия, независимо от времето на започване на хормоналното лечение. Останалите 3 номограми - на **Smaletz et al.** [Smaletz et al., 2002], **Halabi et al.** [Halabi et al., 2003] и **Svatek et al.** [Svatek et al., 2006] предричат вероятността за оцеляване при пациенти с андроген-нечувствителен ПК.

Средната **продължителност на живота** играе решаваща роля в лечението, особено при пациенти, които са кандидати за радикална терапия. 10-годишната преживяемост обикновено се приема за минимална продължителност на живота при мъже с ПК. За съжаление, първите номограми за предсказване продължителността на живота не са били достатъчно надеждни при пациенти, които са потенциални кандидати за РП, тъй като точността им не надхвърляла 60%. По-късно **Tewari et al.** [Tewari et al., 2004], **Cowen et al.** [Cowen et al., 2006] и **Albertsen et al.** [Albersten et al., 1996] разработват номограми, които прогнозираят продължителността на живота при мъже с РП. Точността на тези модели варира от 69% до 73%. **Walz et al.** [Walz et al., 2007] разработват номограма за предсказване на продължителността на живота, надхвърляща 10 години при пациенти, кандидати за РП. Тази номограма е фокусирана върху пациенти, които са нямали рецидив след дефинитивна терапия. Вътрешното валидиране на номограмата е показало 84% точност.

За да бъдат широко използвани, номограмите трябва да бъдат външно утвърдени и изпитани в реалната практика, т.е **валидирани**. За да се оцени изпълнението на една номограма, оригиналният модел трябва да се приложи върху нов набор от данни, като в идеалния случай новите данни трябва да са от външен източник. Коефициентите на регресия, взети от оригиналния модел,

се прилагат за всеки пациент поотделно, за да се извлекат вероятностите (ако първоначално е била използвана логистична регресия) или предсказването да се определи линейно (ако е бил използван регресионния модел на Cox). Прогностичната точност на съответната номограма се определя от площта под кривата при ROC анализа – колкото по-голяма е тази площ, толкова по-висока е прогностичната точност на съответната номограма.

Използването на базата данни MEDLINE за търсене на номограми за ПК от 1966 до 2010 г., генерира 109 публикувани номограми, които могат да се прилагат при пациенти в различни клинични стадии на болестта [Shariat et al. 2008]. От тези 109 номограми, само 68 номограми са претърпели валидиране [Shariat et al. 2008]

## **Критичен анализ на литературните данни**

Въпреки че номограмите са от съществено значение за индивидуализирано, базирано на доказателства, вземане на медицинско решение, повечето от тях имат своите ограничения.

### **1. Различия в прогностичната точност между оригиналния модел и валидиращите проучвания.**

В оригиналната статия, точността на създадената от Partin et al. [Partin et al., 1997] прогностична таблица възлиза на **82.9%**. Прави впечатление обаче, че значително по-нисък процент на прогностична точност на този модел **76%** се установява във валидиращо проучване сред общата популация, извършено също в САЩ [Penson et al., 2002]. Така че остава неясно до колко географските и етнически различия, както и различията в социоикономическия статус на пациентите от различни страни, могат да повлияят върху по-широкото използване на прогностичните номограми [Bader et al., 2003; Heidenreich et al., 2002; Stone et al., 1997].

### **2. Строги критерии на селекция.**

При изчисляване на вероятностите, обновените през 2007 г. таблици на Partin [Makarov et al., 2007] се базират само върху мъже, строго селектирани съобразно включващите критерии на James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Hospital. В тази серия няма нито един болен, чийто клиничен стадий да е бил по-голям от cT2. Нещо повече, едва 0.6% от кандидатите за РП са имали клиничен стадий cT2c. По тази причина, с цел прогнозата им да има

по-голяма валидност в други институции и серии от пациенти, авторите са обединили в един стадиите T2b/T2c. Окончателните патоморфологични характеристики на тези болни след РП /OCD; EPE; SVI и LNI/ са били, както следва: 73%, 22%, 3%, и 1%, респ.

### **3. Различия в прогностичния профил на пациентите, включени в оригиналния модел и оперираните от нас болни.**

Прави впечатление, че както процентното съотношение на неблагоприятните патоморфологични показатели /OCD; EPE; SVI и LNI/, така и възрастта на пациентите, третирани в Johns Hopkins Hospital, значително се различават от нашите данни [Hinev et al., 2010], което до голяма степен омаловажава прогностичната стойност и практическа приложимост на таблиците на Partin. Само за пример може да посочим факта, че за разлика от тази институция, процентът на МЛВ при оперираните от нас пациенти достига 25.7% /Hinev et al., 2010/.

### **4. Различия в обема на тазовата лимфна дисекция.**

Повечето съвременни изследвания, особено тези, проведени в САЩ, използват **ограничена ТЛД**, при която средният брой на отстранените лимфни възли обикновено не надхвърля цифрата 5 [Blute et al., 2000; Cagiannos et al., 2003; Di Marco et al., 2005; Graefen et al., 2003]. От това следва, че номограми, които са създадени на базата на резултатите само от една ограничена ТЛД, могат и да не бъдат приложими или поне напълно адекватни в случаите, когато се извършва разширена ТЛД, приета за стандарт в нашата, а и в повечето Европейски клиники [Burkhard et al., 2005].

## **5. Наличие на допълнителни фактори с прогностична значимост.**

От друга страна, съвременните проучвания показват, че освен базисните прогностични показатели, съществуват редица други прогностични фактори, включването на които в основния модел може значително да подобри прогностичната му точност [Briganti et al., 2007; Conrad et al., 1998; Haese et al., 2002]. Такава допълнителна, много по-детайлизирана прогностична информация, включва: обем на простатата; брой на предшестващите биопсични процедури с негативен резултат; брой на биопсичните цилиндри; брой и процент на позитивните биопсични цилиндри; наличие на съпътстващ PIN и периневрална инвазия; информация за общата дължина на тумора в позитивните биопсични цилиндри; информация за общата дължина на бенигнената простатна тъкан в биопсичните цилиндри; процентното съотношение на тумора спрямо бенигнената простатна тъкан в биопсичните цилиндри от основата на простатата; средната честота на метастазите в лимфните възли при пациенти, третирани посредством ТЛД и РП в собствената институция и др.



От анализа на така направения литературен обзор е видно, че все още остават нерешени **два основни въпроса**:

1/ До колко публикуваните в световната литература прогностични модели са приложими при нашите пациенти – т.е. каква е прогностичната им стойност и до колко близки са прогнозните резултати до реалните резултати, наблюдавани в практиката?

2/ Има ли възможност да се подобри предоперативната и следоперативната прогноза, като се използват прогностични модели, базирани върху собствени резултати, при диагностицирани и оперирани в клиниката пациенти, с включване на допълнителни клиничко-морфологични прогностични фактори?

## Цел

Въз основа на направения литературен обзор и на така повдигнатите основни въпроси, в настоящото проучване ние си поставихме за **цел**:

***Да оптимизираме предоперативната и постоперативната прогноза при ПК и стратифицирането на пациентите в рискови групи.***

## Задачи

В изпълнението на тази цел ние трябваше да решим следните **задачи**:

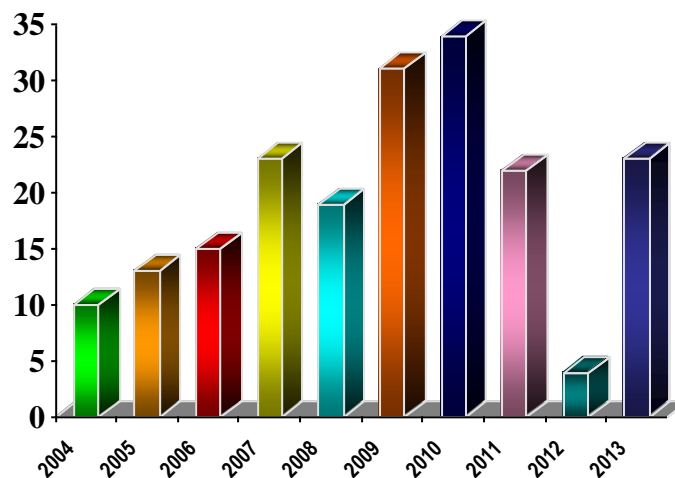
1. Да проучим съвременната специализирана урологична литература относно клинично приложимите прогностични модели при ПК;
2. Да създадем електронна база данни за оперираните в клиниката пациенти с ПК;
3. Да проучим патологичните и онкологични резултати след РП;
4. Да валидираме някои от по-известните и широко използвани прогностични модели и средства;
5. Да анализираме прогностичната стойност на различни клинично-патологични рискови фактори при пациенти с ПК, оперирани чрез РП.

## Материал и методи

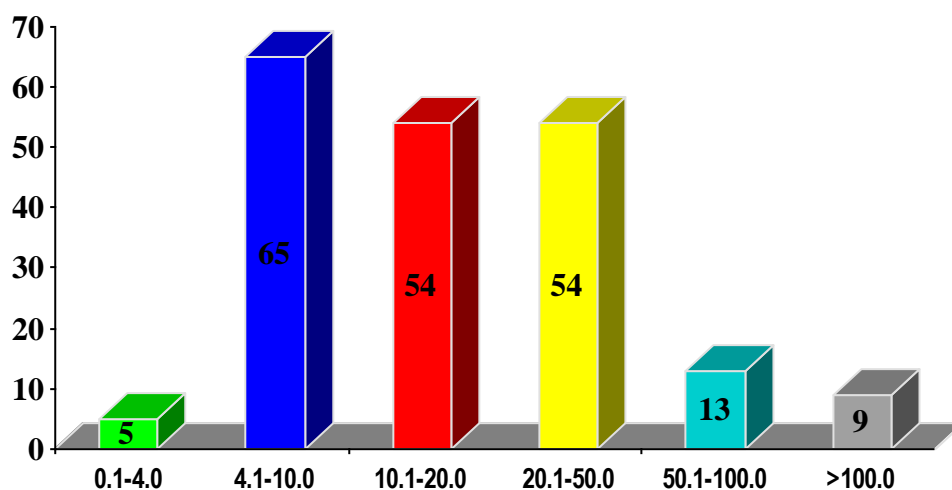
За периода 1/07/2004 – 1/07/2013г. в клиниката са диагностицирани, оперирани радикално и активно проследени общо **200** болни с ПК.

Пациентите бяха на средна възраст  $65 \pm 6.7$  год. /от 46 до 79 год./, предимно от гр. Варна и Варненска област, но също така и от други градове и области в страната.

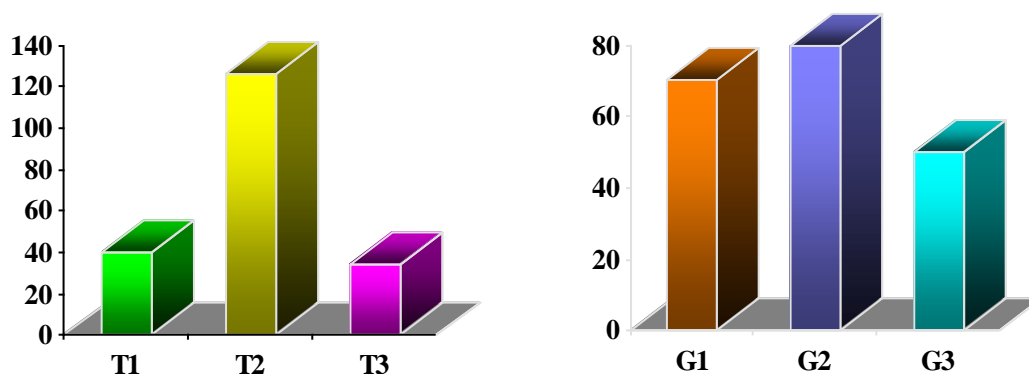
На Фиг. 3, 4, 5 и 6 и на Табл.1 са представени основните клинични показатели, характеризиращи пациентите.



Фиг. 3. Разпределение според годината на извършване на операцията.



Фиг. 4. Разпределение според стойността на началния PSA.



Фиг. 5, 6 Разпределение според клиничния стадий и биопсичния скор по Gleason.

В някои от извършените от нас проучвания бе използван също и материал от архивната база данни на клиниката, както и данни от други институции.

От Фиг. 4, 5 и 6 се вижда че по-големият брой от оперираните пациентите са с умерен или висок риск според първоначалния клиничен стадий, което променя значително патоморфологичните характеристики следоперативно.

Параметри	n (%)
<b>Възраст (год.) ± SD</b>	<b>66.7 ± 6.7</b>
<b>Средна стойност на PSA (ng/ml) ± SD</b>	<b>31.4 ± 63.6</b>
<b>PSA, n (%)</b>	
0 - 4.0	5 ( 2.5%)
4.1 - 10.0	67 ( 33,5%)
10.1 - 20.0	52 ( 26,0%)
20.1 - 50.0	51 ( 25,5%)
50.1 - 100.0	16 ( 8,0%)
> 100.0	9 ( 4,5%)
<b>Придружаващи заболявания</b>	
CCI 0	93 (57,4%)
CCI 1	46 (28,3%)
CCI >/=2	23 (14,1%)
<b>BMI</b>	
18.5-25.0 kg/m <sup>2</sup>	80 (49,3%)
25.0-30.0 kg/m <sup>2</sup>	63 (38,8%)
> 30.0 kg/m <sup>2</sup>	19 (11,7%)
<b>ECOG/WHO</b>	
0	98 (60,2%)
1	55 (33,9%)
>/=2	9 (5,5%)
<b>Анестезиологичен риск (ASA)</b>	
I	87 (53.7%)
II	62 (38.3%)
>/= III	13 (8.0%)
<b>Рискова група (D'Amico)</b>	
нисък риск	34 (17,0%)
среден риск	40 (20,0%)
висок риск	126(63,0%)
<b>Предоперативна хормонотерапия (n /%/)*</b>	<b>55 (27,5%)</b>
<b>Адювантна лъчетерапия</b>	<b>42 (25.9%)</b>
<b>Адювантна хормонотерапия</b>	<b>38 (23.5%)</b>
<b>Комбинирана адювантна (RT &amp; HT) терапия</b>	<b>23 (14.2%)</b>
<b>Пациенти с двустранна орхиектомия</b>	<b>7 (4,3 %)</b>

Табл. 1. Основни клинични показатели, характеризиращи пациентите.

## Статистически анализ

При оценка на онкологичните резултати използвахме основно унивариативен анализ, базиран на метода на Kaplan-Meier и мултивариативен анализ, базиран на пропорционалния регресионен модел на Cox за оценка на риска.

За да оценим дискриминативната способност на номограмите, подлежащи на сравнение, използвахме Receiver Operating Characteristics (ROC) анализ.

Различията между вероятностните криви бяха оценявани посредством непараметричния тест  $\chi^2$ .

Клинико-морфологичните данни се даваха в абсолютни цифри и процент, със средна стойност /плюс стандартно отклонение/ и граници /от-до/. При сравнението им се използваше *t*-тестът на Student, като стойностите с  $p < 0.05$  се приемаха за сигнификантни.

Всички статистически оценки бяха извършвани с SPSS, v. 16.0, като допълнително се използваха и други статистически програми (напр. GraphPad Prism®, v. 3.03; Excel за Windows; STATA v. 10.1 и др.).

## Резултати и обсъждане:

### **1. Проучване на съвременната специализирана урологична литература относно клинично приложимите прогностични модели при ПК.**

Проучена е съвременната литература върху прогнозата на ПК. Ползвана е електронната база данни на американската медицинска библиотека в САЩ PubMed за периода от 1991-2011г. с ключови думи: *predictive models* и *radical prostatectomy*. Намерени са 377 публикации, сред които 15 обзорни статии по този проблем. По-важните публикации са извлечени в пълен текст и обстойно проучени /вж. цитиранията по-долу!/.

Публикувахме и отпечатахме обзорна публикация по въпроса. В статията се представя кратък преглед на най-популярните и най-често използваните прогностични таблици и номограми при рак на простатата. Предимствата и недостатъците на тези прогностични инструменти, предсказаната точност на всеки един от тях, както и някои резултати от проучванията на външните валидации са разгледани подробно.

Първият прогностичен инструмент за РП представлява прогностична таблица за оценка на патологичния стадий с помощта на обикновена комбинация от клинични параметри, като: предоперативен серумен PSA, биопсичен Gleason скор и клиничен стадий.

Значителна промяна в отношението на клиницистите за практическото използване на номограми настъпва след публикуването на номограма за оценка на резултата след дефинитивна терапия за РП, която се основава на

няколко клинични променливи преди започване на лечението. За първи път е въведена номограма за предсказване наличието на РП в биопсичните цилиндри от първоначалната биопсия при мъже, които са имали подозрителни находки при физически преглед и дигиталното ректално изследване, но с нормални серумни нива на PSA (<4.0 нг / мл).

Подобна номограма бе разработена за пациенти, подложени на разширена простатна биопсия. Тя включва процент от свободен PSA като допълнителна променлива и е външно валидирана с точност от 76%. Новоразработените номограми доказват, че комбинацията от клинични променливи, като предоперативен серумен PSA, биопсичен Gleason скор и клиничен стадий много по-добре предвиждат патологичния стадий, отколкото всяка една от тези променливи, взети поотделно.

По отношение на EPE бе създадена номограма, външно валидирана с 70% точност, включваща предоперативни променливи като: клиничен стадий, Gleason скор, процент на позитивните цилиндри, процент на тумора в цилиндрите и PSA.

Бяха създадени и валидирани външно номограми, които изчисляват вероятността за поява на биохимичен рецидив на 3-та, 5-та, 7-та и 10-та година след операцията, както и каква е вероятността заболяването да не прогресира след РП /съответно до 5-та и до 10-та година след операцията/ и каква е канцер-специфичната преживяемост /съответно на 10-та и 15-та година след операцията/.

Откриването на биологичният произход на РП ще ни помогне да се разчете хетерогенността на заболяването и предсказване на прогнозата за



всеки конкретен пациент. До тогава, номограмите ще продължат да представляват надежден инструмент на интеграция и сближаване на множество независими променливи, които да дават точно предсказване.

Въпреки някои ограничения, номограмите, създадени от големи и висококачествени набори от данни, представляват полезни инструменти за предсказване на риска и подпомагат вземането на важни терапевтични решения от страна на лекаря и пациента.

## ***2. Създаване на електронна база данни за оперираните в клиниката пациенти с ПК.***

Проучена бе медицинската документация на всички болни, претърпели РП в нашата клиника през периода 1/07/2004 – 1/07/2013г.

Въз основа на клиничната информация, извлечена от медицинските досиета, оперативните и патоморфологичните протоколи, резултатите от клиничните анкети и въпросници, онкологичните протоколи за постоперативно лечение и данните от проследяването на пациентите, създадохме електронна база данни за всички болни с ПК, оперирани посредством РП в споменатия период.

В някои отделни, по-мащабни проучвания /би-институционални и мултицентрични/, към тази база данни бе добавена информация и от други източници – както от наши архивни, така и от други институции.

Базата данни бе създадена под Excel (2003) и включваше следните основни модули:

1/ **Основен модул** (включващ основната информация за пациента и неговото заболяване /име; възраст; начален PSA; неoadювантна терапия; придружаващи заболявания; дата, продължителност и вид на операцията; брой на ЛВ; пълна информация от патоморфологичните изследвания /клиничен и патологичен стадий, биопсична и патологична степен на малигненост, PSM/ и др.).

2/ **Модул усложнения** (включващ пълна информация за настъпилите пери- и постоперативни усложнения; за методите и резултатите от тяхното лечение).

3/ **Модул проследяване** (включващ пълна информация за адювантното лечение; както и за настъпилите биохимични и клинични рецидиви; прогресия на заболяването; обща и канцер-специфична преживяемост).

4/ **Статистически модул**, в който всички клинико-патологични данни се кодираха, за да бъдат подложени на статистически анализ.

Информацията с база данни от статистическия модул беше пренесена и обработена с **SPSS**, за целите на отделните статистически проучвания.

Prostatectomy 2013 fin.xls [Compatibility Mode] - Microsoft Excel (Product Activation Failed)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Name	Age	PSA Doc.	PSAcode	PSAcode20	PSAcode	SAcode2	Season S	B_Gls	B_Gl10	cT	cTs	pTNM	pTs	Gr.	ASA	Histol
2	Ljuben Kostov Todorov	61	50,00	4	1	4	1	4	1	3	cT3b	3	T3bN0M0 G2 (Gl 3+4=7) (4a) m-	3			
3	Vasil Petkov Vasilev	62	85,00	5	1	5	1	7	2	6	cT2b	2	T3bN1M0 G2-3m+ (Gl 3+4=7) m-	3			
4	Radi Veselinov Sapundjiev	68	16,00	3	0	3	0				cT1c	1	T1cN0M0 m-	2			
5	Vasil Stoyanov Vasilev	65	15,00	3	0	3	0	TAB - 7	2	6	cT2a	2	T2aN0M0 m-	2			
6	Atanas Nedyalkov Atanasov	58	15,00	3	0	3	0	9	3	9	cT2a	2	T3aN2MxG3 (Gl 4+5=9) m-	3			
7	Petar Kostadinov Yanev	70	5,00	2	0	2	0	7	2	7	cT2c	2	T3bN0M0G2 (Gl 4+3=7) m+	3			
8	Stoyan Petrov Stoyanov	56	6,00	2	0	2	0	5	1	4	cT2c	2	T2cN0M0G1-2 m- (Gl 5) m-	2			
9	Ljuben Kirilov Kostov	59	17,44	3	0	3	0	5	1	4	cT1c	1	T1cN0M0G1 m-	2			
10	Fehta Fikret Rafi	49	32,90	4	1	4	1	7	2	6	cT3a	3	T4N1M0G3 (Gl 8) (3b) m+	4			
11	Nikola Ganchev Kolev -Temelkov	60	15,20	3	0	3	0	7	2	4	cT2c	2	T2bN0M0 G1 (Gl 2+2=4) m-	2			
12	Dimitar Panayotov Panayotov- Tem	63	27,90	4	1	4	1	7	2	7	cT2b	2	T3bN0M0 G2 (Gl 3+4=7) m-	3			
13	Petar Stoyanov Cholakov- Burgas	65	6,90	2	0	2	0	8	2	4	cT2a	2	pT2N1M0 G1 (Gl 2+2=4) m-	2			
14	Stoyan Kolev Minchev- Burgas	67	4,29	2	0	2	0	7	1	4	cT2a	2	pT2N0M0 G1 (Gl 3) m-	2			
15	Dabe Gocev Harizanov- Shumen	68	9,92	2	0	2	0	7	1	7	cT2a	2	pT2bN0M0 G2 (Gl 3+4=7) m-	2			
16	Bozidar Rachev Kovachev	66	415,60	6	1	6	1	4	1	3	cT2c	2	T2cN0M0 G1 (Gl 4b) m-	2			
17	Konstantin Hristov Patroklav	59	8,10	2	0	2	0	8	3	8	cT2c	2	T3bN1MxG3 (Gl 3+5=8) m+	3			
18	Ilcho Tonchev Milev	66	35,00	4	1	4	1	8	3	8	cT2b	2	T3bN0M0G3 (Gl 8) m+	3			
19	Georgi Dimitrov Ushev	58	18,00	3	0	3	0	7	2	6	cT2b	2	T2cN0M0G2-3 (Gl 3+4=7) m+	2			
20	Georgi Ivanov Petkov	71	6,10	2	0	2	0	5	1	4	cT2b	2	T2bN0M0G1-2 (Gl 2+3=5) m-	2			
21	Stefan Georgiev Surbov	63	56,00	5	1	5	1	TAB - 7	2	6	cT2b	2	T2cN1M0 G3 (Gl 4+4=8) m-	2			
22	Nikola Milev Eftimov	67	10,20	3	0	3	0	TAB - 7	2	6	cT2b	2	T3bN1M0G3 (Gl 4+5=9) m+	3			
23	Krasimir Vasilev Panov	64	13,73	3	0	3	0	5	1	4	cT1c	1	T2bN0M0G2-3 (Gl 3+4=7) m+	2			
24	Kunyo Dimov Dimov	70	27,00	4	1	4	1	TAB - 7	2	6	cT2b	2	T2b-T3aN0M0G2-3 (Gl 3+4=7) m-	2			
25	Vencislav Ivanov Kalchev	68	45,60	4	1	4	1	TAB - 7	2	6	cT2c	2	T3bN2M0G3 (Gl 5+4=9) m-	3			
26	Georgi Georgiev Slavov	58	7,00	2	0	2	0	8	3	8	cT3a	3	T3bN1MxG3 (Gl 8) m+	3			
27	Hristo Todorov Mitev	67	1,60	1	0	1	0	9	3	9	cT2c	2	T3bN0M0G3 (Gl 4+5=9) m-	3			
28	Veselin Kostov Georgiev	66	28,00	4	1	3	0	7	2	6	cT2a	2	T2aN0M0G2 m- (Gl 3+4=7) m-	2			
29	Kurti Kostadinov Kurtev	71	10,15	3	0	3	0	5	1	4	cT2a	2	T2aN0M0G1-2 (Gl 3+2=5) m-	2			
30	Petar Panayotov Balboyanov	69	0,25	1	0	1	0	8	3	8	cT2c	2	T3bN0M0G3 (Gl 5+3=8) m-	3			

Фиг. 7. Електронна база данни за оперираните в клиниката пациенти

### 3. Да проучим патологичните и онкологични резултати след РП.

#### 3.1 Патологични резултати.

Основните патологични показатели на оперираните болни са представени на Табл. 2. които заедно с предоперативния PSA определят онкологичните резултати.

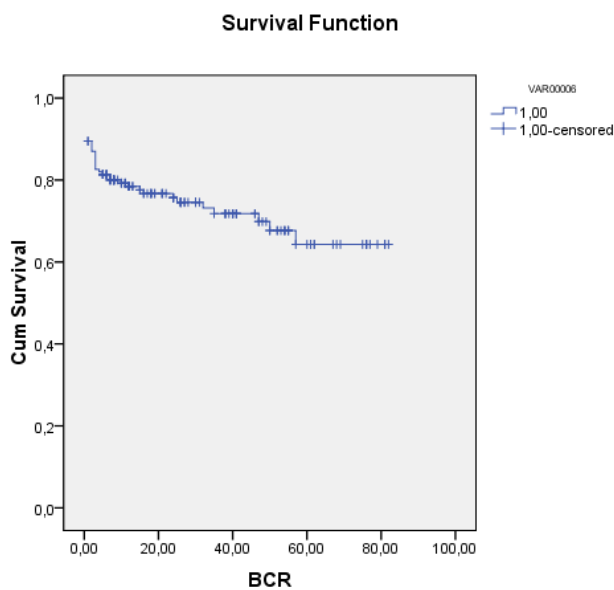
Параметри	n (%)
<b>Клиничен стадий*</b>	
сТ1	40 (20.0%)
сТ2	126 (63.0%)
сТ3	34 (17.0%)
<b>Биопсичен Gleason скор</b>	
< 7	78 (39.0%)
= 7	73 (36.5%)
> 7	49 (24.5%)
<b>Патологичен стадий*</b>	
pT2	99 (49.5%)
pT3	88 (44.0%)
pT4	13 (6.5%)
<b>Патологичен Gleason скор</b>	
< 7	65 (32.5%)
= 7	69 (34.5%)
> 7	66 (33.0%)
<b>Хирургични граници</b>	
(-)	142 (71.0%)
(+)	58 (29.0%)
<b>Екстрапростатна екстензия</b>	
(-)	99 (49.5%)
(+)	101 (50.5%)
<b>Инвазия в сем. мехурчета</b>	
(-)	111 (55.5%)
(+)	89 (44.5%)
<b>Лимфни метастази</b>	
(-)	143 (71.5%)
(+)	57 (28.5%)

\* Съобразно TNM 2009.

**Табл. 2.** Основни патологични показатели.

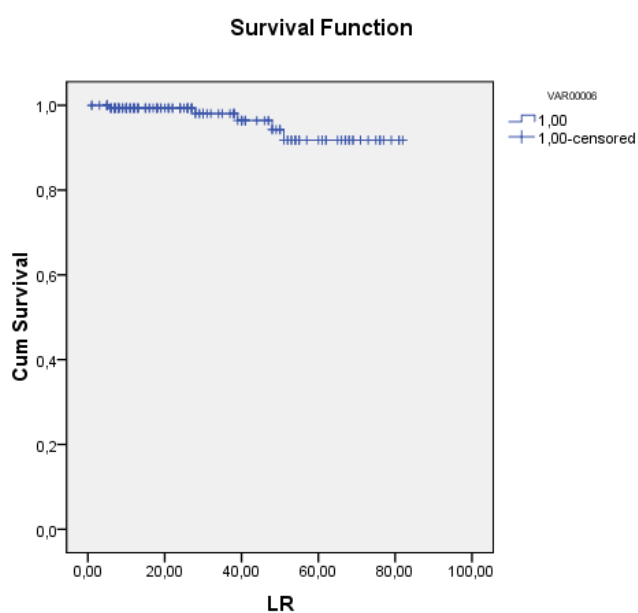
### **3.2 Онкологични резултати**

За среден период на проследяване от 35 мес. /от 1 до 108 мес./, следоперативно покачване на PSA над приетата за критична серумна стойност от 0.2 ng/ml в различен период след операцията се е получило при 43/162 (26.5%) болни /Фиг. 5/.



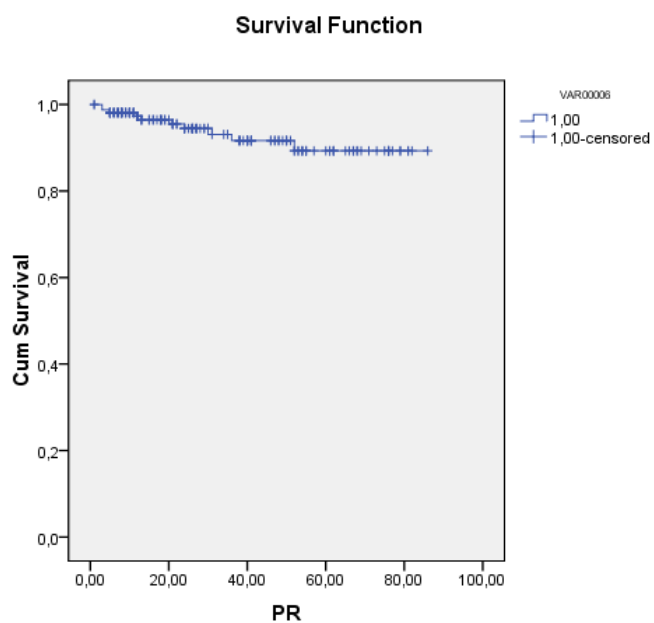
**Фиг. 8.** Онкологични резултати след радикална простатектомия:  
 период без **биохимичен (PSA)** рецидив

Локален рецидив бе клинично установен и хистологично доказан при 5/162 пациента (3.1%), като всички бяха подложени на салвиджна лъчетерапия.



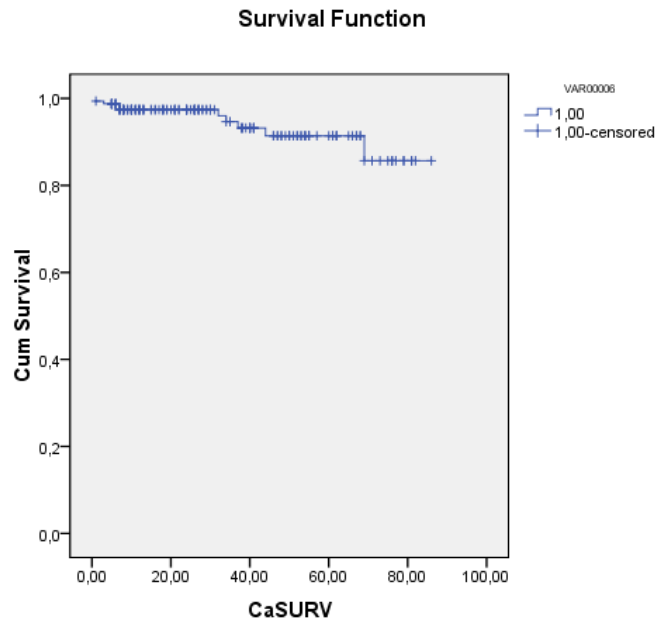
**Фиг. 9.** Онкологични резултати след радикална простатектомия:  
 период без **локален** рецидив

Клинична прогресия и далечни метастази бяха установени при 10/162 пациента (6.2%), като 9/162 болни загинаха от заболяването (5.6%).



**Фиг. 10.** Онкологични резултати след радикална простатектомия:  
период **без далечни метастази**

Общата преживяемост в изследваната серия възлиза на 93.2% (151/162 болни).



**Фиг. 11. Онкологични резултати след радикална простатектомия: канцер-специфична преживяемост**

#### **4. Да валидираме някои от по-известните и широко използвани прогностични модели и средства.**

Макар че таблиците на Partin /от 1997 и 2001 г./ бяха валидирани сред различни серии от пациенти в САЩ, Европа и Азия, досега те не бяха валидирани в нашата страна. Без такава валидизация, клиничната стойност на тези прогностични средства, приложени при пациенти, диагностицирани и оперирани в България, остава винаги под съмнение. Същото се отнася и за не по-безизвестните таблици на Nan, произлезли от същата институция (болницата John Hopkins /JHH/ в Балтимор, Мериленд), както и простатните номограми на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center /MSKCC/, Ню Йорк). Ето защо първата задача, която си поставихме, бе да приложим в практиката си

всички тези номограми, да проверим каква е тяхната действителна прогностична стойност и дали те могат да намерят клинично приложение и в нашата страна.

#### **4.1.1 Валидиране на пред и постоперативните номограми на JH и MSKCC**

С цел да имаме репрезентативна извадка на българската популация мъже с рак на простатата, ние решихме да използваме в проучването голяма смесена група пациенти, живеещи в различни области на страната [Hinev et al., 2011]. Ето защо ние координирахме усилията си с колеги от Плевен и София, които ни предоставиха нужните клиникопатологични данни за пациенти, диагностицирани и оперирани в техните институции. Така материалът включи общо 282 пациента с ПК, диагностицирани посредством тру-кут биопсия /най-малко 6 кора/ и впоследствие оперирани посредством разширена ТЛД и РРП. Изследваните променливи включваха: стойността на предоперативния PSA, клиничния стадий, биопсичния резултат по Gleason, както и постоперативните патоморфологични показатели, получени след РРП /Табл. 3/.



	Варна	Плевен	София	Общо
<b>Брой случаи, n</b>	<b>167</b>	<b>76</b>	<b>39</b>	<b>282</b>
<b>Възраст, год., ср. стойност (от-до)</b>	64.8 (46-78)	64.5 (49-76)	69.5 (54-76)	65.3(46-78)
<b>Начален PSA, ng/ml, n (%)</b>				
0-4.0	15 (8.9%)	-	-	15 (5.3%)
4.1-10.0	44 (26.3%)	15 (19.7%)	15 (38.5%)	74 (26.2%)
10.1-20.0	45 (26.9%)	39 (51.3%)	16 (41.0%)	100 (35.5%)
20.1-100.0	58 (34.7%)	20 (26.3%)	4 (10.2%)	82 (29.1%)
>100.0	5 (3.0%)	2 (2.6%)	4 (10.2%)	11 (3.9%)
<b>Клиничен стадий (1992), n (%)</b>				
T1 /a,b,c/	24 (14.4%)	6 (7.9%)	-	30 (10.6%)
T2 /a,b,c/	113 (67.7%)	52 (68.4%)	23 (58.9%)	188 (66.7%)
T3 /a,b,c/	30 (17.9%)	18 (23.7%)	16 (41.0%)	64 (22.7%)
<b>Биопсичен Gleason скор, n (%)</b>				
5-6	67 (40.1%)	12 (15.8%)	28 (71.8%)	107 (37.9%)
7 (3+4)	28 (16.8%)	25 (32.9%)	5 (12.8%)	58 (20.6%)
7 (4+3)	20 (11.9%)	25 (32.9%)	2 (5.1%)	47 (16.7%)
8-10	52 (31.1%)	14 (18.4%)	4 (10.2%)	70 (24.8%)
<b>% Позитивни цилиндри, n (%)</b>				
0-25%	43 (25.7%)	19 (25.0%)	6 (15.4%)	68 (24.1%)
26-50%	77 (46.1%)	42 (55.3%)	25 (64.1%)	144 (51.1%)
51-75%	33 (19.8%)	13 (17.1%)	8 (20.5%)	54 (19.1%)
76-100%	14 (8.4%)	2 (2.6%)	-	16 (5.7%)
<b>Патологичен Gleason скор, n (%)</b>				
5-6	58 (34.7%)	9 (11.8%)	24 (61.5%)	91 (32.3%)
7 (3+4)	36 (21.6%)	20 (26.3%)	2 (5.1%)	58 (20.6%)
7 (4+3)	21 (12.6%)	11 (14.5)	3 (7.7%)	35 (12.4%)
8-10	52 (31.1%)	36 (47.4%)	10 (25.6%)	98 (34.7%)
<b>Патоморфологични показатели, n (%)</b>				
OCD	87 (52.1%)	36 (47.4%)	19 (48.7%)	142 (50.4%)
EPE	63 (37.7%)	32 (42.1%)	14 (35.9%)	109 (38.6%)
SVI	48 (28.7%)	23 (30.3%)	8 (20.5%)	98 (34.8%)
LNI	43 (25.7%)	16 (21.0%)	8 (20.5%)	70 (24.8%)
PSM	29 (17.4%)	19 (25.0%)	12 (30.8%)	60 (21.3%)
<b>5-год. преживяемост без рецидив, n (%)</b>	<b>120 (71.8%)</b>	<b>52 (68.4%)</b>	<b>24 (61.5%)</b>	<b>196 (69.5%)</b>

**Табл. 3.** Клинико-патологични параметри на изследваните пациенти.

Клиничният стадий на пациентите бе определян чрез ДИП. С цел да се адаптираме към изискванията на всички изпитвани номограми, използвахме TNM стадиращата система за определяне на клиничния и патологичния стадий, в нейната по-стара версия от 1992 г. Освен данни за стадия и степента на малигненост, патоморфологичната информация включваше също и данни относно процента на позитивните корове от биопсиите, както и данни за наличието на EPE; SVI; LNI и позитивни хирургични срезове. Патологичните проби бяха разглеждани и оценявани от квалифицирани експерти патолози във всеки център.

Проследяващите данни също бяха събрани от всяка една от трите институции. За оценка на предиктивната способност на постоперативните номограми за поява на биохимичен рецидив след операцията, броят на

месеците без нарастващо PSA след радикална простатектомия бяха кодирани с 1, а в противен случай – с 0. Дефиницията ни за биохимичен рецидив включваше 2 поредни следоперативни покачвания на PSA над лимитиращата стойност от 0.2 ng/ml.

Пред-и постоперативните номограми на JNH и MSKCC бяха приложени към нашата група пациенти, като бяха прогнозирани различните вероятности: за наличие на локализирано заболяване (OCD); за екстрапростатна екстензия (EPE), инвазия в семенните мехурчета (SVI), метастази в регионалните лимфни възли (LNI), както и вероятността за безрецидивен 5-годишен период. Всички тези вероятности бяха изчислени и сравнени с действителните резултати на пациентите.

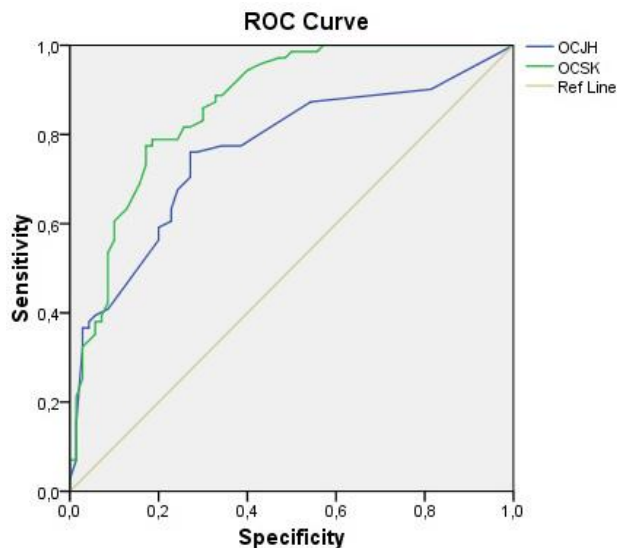
За да оценим предиктивната точност на всяка една от прилаганите номограми, за всяка променлива бяха конструирани ROC криви, като бе изчислена площта под тях, заедно със съответния интервал на довереност.

Статистическият анализ бе извършван с програмните пакети SPSS 16.0 и STATA 10.1, като различията между вероятностните криви бяха оценявани посредством непараметричния  $\chi^2$  тест.

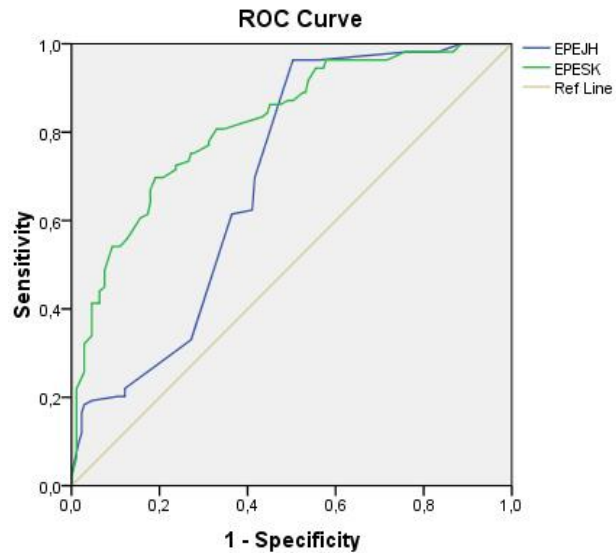
Въпреки хетерогенността в подбора на пациентите, повечето номограми показаха висока степен на съгласуване с действителното наблюдение. Всички изследвани номограми показаха прогностични стойности, твърде близки до реалните и то за всички изследвани патологични параметри - OCD, EPE, SVI, LNI, както и за 5-годишната свобода от рецидив /Фиг. 12-16/.

Нашите резултати ясно показаха, че в сравнение с прогностичните таблици на JHH, MSKCC номограмите имат по-добра прогностична точност за всички изследвани параметри. Макар че разликата между тях не винаги е статистически значима, това само по себе си налага извода, че ако има възможност за избор, те трябва да бъдат предпочитани.

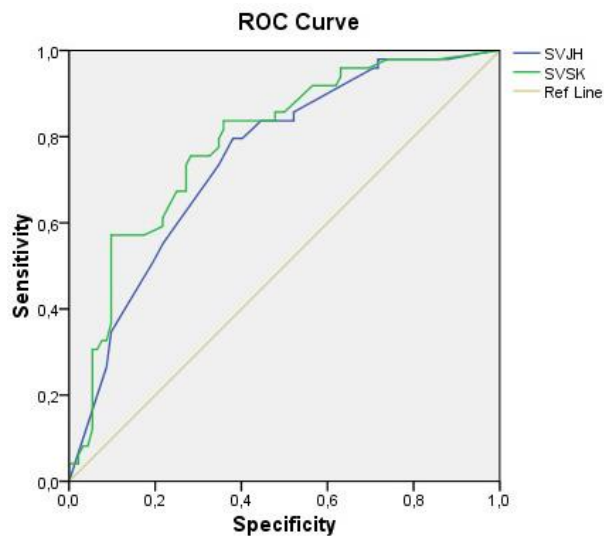
Все пак най-важният извод от това мулти-институционално проучване е, че всека една от изследваните прогностични номограми може да се използва и върху пациенти, диагностицирани и оперирани в България.



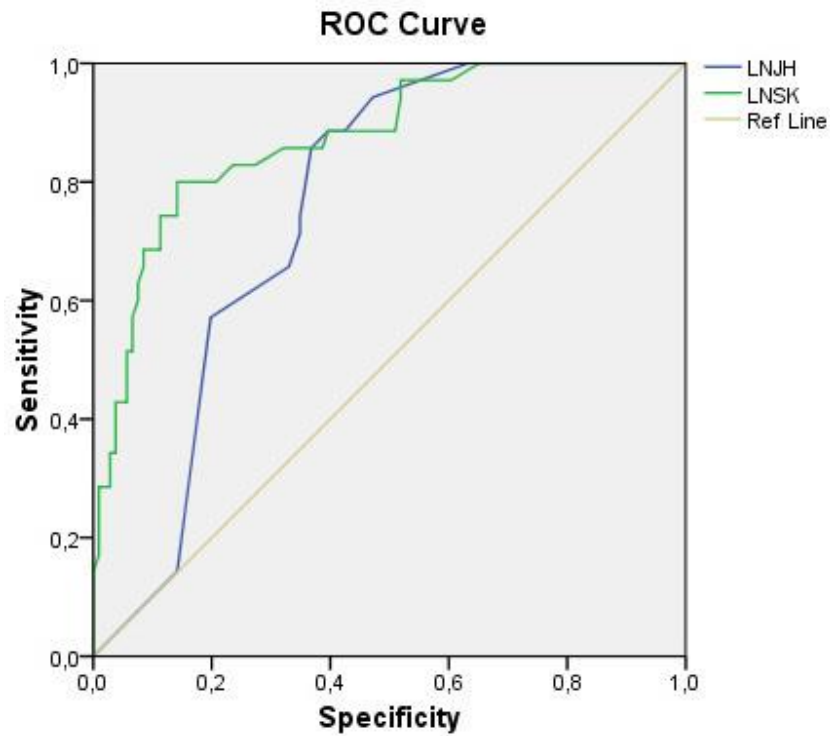
**Фиг. 12.** ROC анализ, сравняващ вероятността за наличие на локализирано заболяване (OCD) между предоперативната JHH номограма (*Partin tables*) [ $AUC^{JHH} = 0.763$  (95% CI 0.706 – 0.819)] и предоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.868$  (95% CI 0.826 – 0.909)],  $p < 0.001$ .



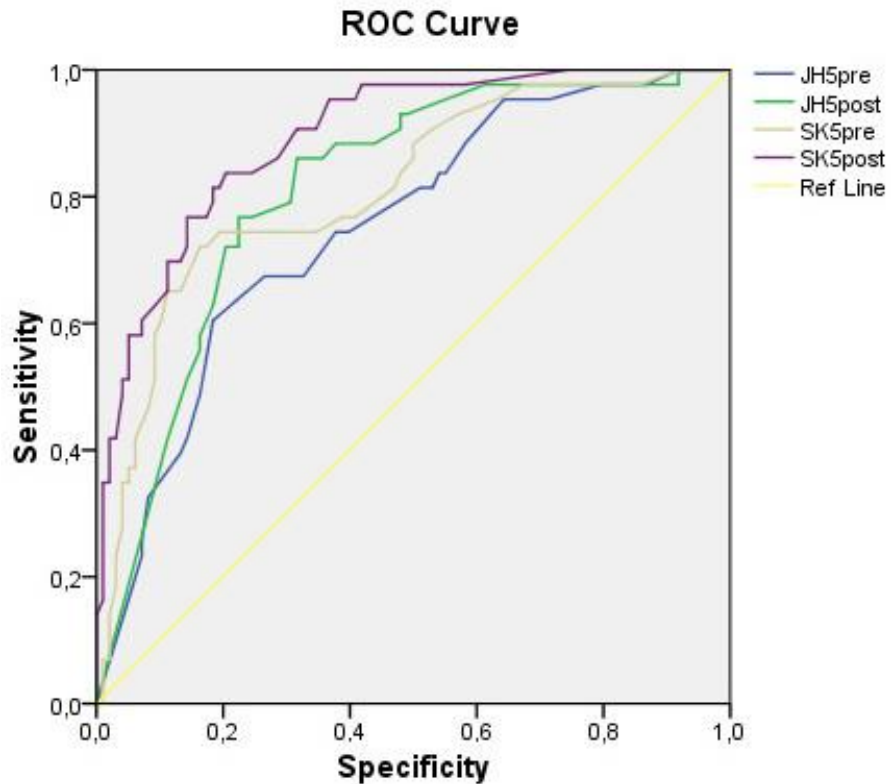
**Фиг. 13.** ROC анализ, сравняващ вероятността за наличие на екстрапростатна екстензия (EPE) между предоперативната JHH номограма (Partin tables) [ $AUC^{JHH} = 0.704$  (95% CI 0.642 – 0.765)] и предоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.823$  (95% CI 0.775 – 0.871)],  $p < 0.001$ .



**Фиг. 14.** ROC анализ, сравняващ вероятността за наличие на инвазия в семенните мехурчета (SVI) между предоперативната JHH номограма (Partin tables) [ $AUC^{JHH} = 0.750$  (95% CI 0.692 – 0.808)] и предоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.787$  (95% CI 0.732 – 0.842)],  $p = 0.067$ .



**Фиг. 15.** ROC анализ, сравняващ вероятността за наличие на метастази в лимфните възли (LNI) между предоперативната JHH номограма (Partin tables) [ $AUC^{JHH} = 0.756$  (95% CI 0.701 – 0.811)] и предоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.874$  (95% CI 0.827 – 0.920)],  $p < 0.001$ .



**Фиг. 16.** ROC анализ, сравняващ вероятността за 5-годишен безрецидивен период чрез: **а/** предоперативната JHH номограма (Han tables) [ $AUC^{JHH} = 0.751$  (95% CI 0.691 – 0.811)] и предоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.813$  (95% CI 0.758 – 0.869)],  $p < 0.001$ ; **б/** постоперативната JHH номограма (Han tables) [ $AUC^{JHH} = 0.812$  (95% CI 0.759 – 0.864)] и постоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.894$  (95% CI 0.856 – 0.932)],  $p < 0.001$ .

**4.1.2 Валидиране на номограмите на Briganti прогнозиращи инвазия на лимфните възли при пациенти с рак на простатата**  
**подложени на разширена тазова лимфна дисекция**

Точната оценка на участието на лимфен възел е от първостепенно значение за всички новодиагностициран пациенти с рак на простатата. Добре известно е, че радикална простатектомия е най-ефективна, когато заболяването е ограничено в простатата, а присъствието на инвазия в лимфните възли е свързана с агресивност на болестта и лоши онкологични резултата. От друга страна, пациентите, които имат малка вероятност от ЛНИ, могат да бъдат пощадени от тазова лимфна дисекция (ТЛД) и от допълнителна заболяемост, свързани с болестта.

Най-популярните от тях са тези, създадени от Briganti и неговия екип. За разлика от повечето от предишните прогнозни инструменти, те са на базата на резултатите от разширена тазова лимфна дисекция, която е препоръчителен хирургически метод, когато се касае за ПК. В допълнение към установените основни предиктори за ЛНИ (PSA, клиничен стадий и биопсичен Gleason резултат), номограмите на Briganti включват общо отстранените лимфни възли, броя и процента на положителните биопсични цилиндри. Най-новата версия на номограмата на Briganti (в. 2012 г.) беше включена в актуализираните EAU Guidelines 2012.

Целта на извършеното от нас би-институционално проучване бе да се валидират всичките номограми на Briganti, прогнозиращи вероятността за ЛНИ в смесена група от българските пациенти с ПК.

От 1996 г. до 2012 г. бяха събрани данни от пациенти с оперирани по повод ПК, на които е извършена РП и разширена тазова лимфна дисекция. Данните бяха събрани от две урологични институции в България, разположени в градовете Плевен и Варна. 76 пациенти бяха оперирани в Плевен, а 180 пациенти бяха оперирани във Варна. Предоперативни стойности на PSA, клиничен стадий, първичен и вторичен биопсичен Gleason резултат, всички отстранени лимфни възли, броя и процента на положителните биопсични ядра, както и патологични характеристики на RP екземпляри и лимфни възли се събираха от всеки център и оценяват. Пациенти с липсваща информация за клинични и патологични параметри и проследяване бяха изключени от проучването.

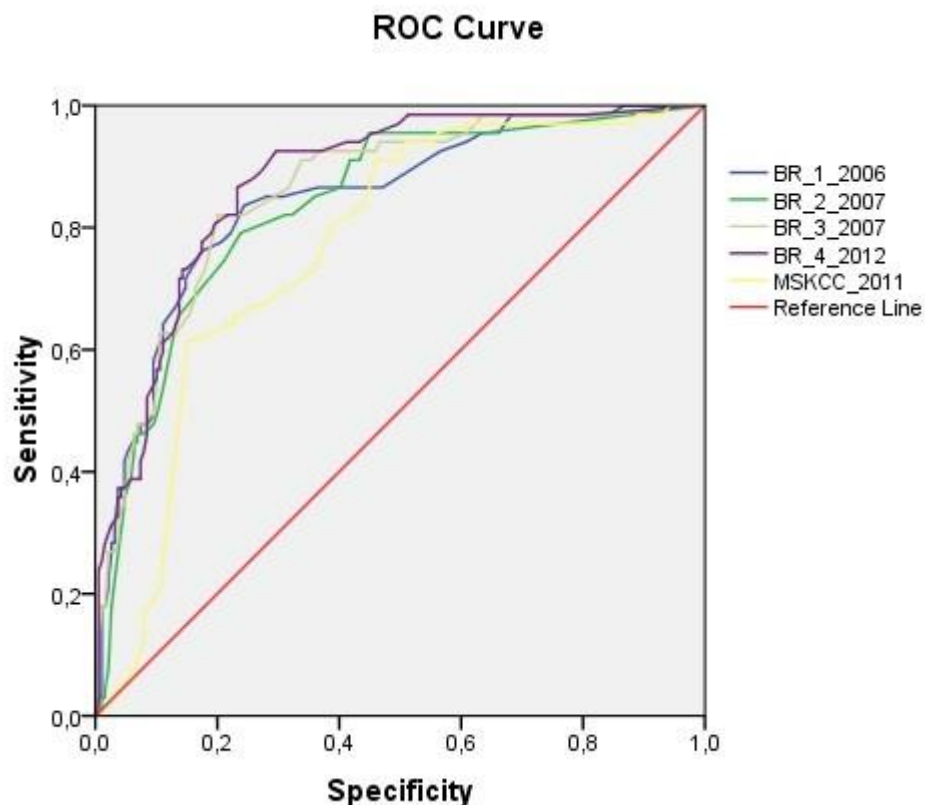


Параметри	Варна	Плевен	Общо
<b>Брой случаи, n</b>	180	76	256
<b>Възраст</b> год., ср. стойност (от-до)	64.9 (46-78)	64.5 (49-76)	64.8 (46-78)
<b>Начален PSA, ng/ml, n (%)</b>			
0.0-4.0	13 (7.2%)	-	13 (5.1%)
4.1-10.0	52 (28.9%)	15 (19.7%)	67 (26.2%)
10.1-20.0	53 (29.4%)	39 (51.3%)	92 (35.9%)
20.1-100.0	54 (30%)	20 (26.3%)	74 (28.9%)
>100.0	8 (4.4%)	2 (2.6%)	10 (3.9%)
<b>Клиничен стадий (1992), n (%)</b>			
T1 /a, b, c/	22 (12.2%)	6 (7.9%)	28 (10.9%)
T2 /a, b, c/	119 (66.1%)	52 (68.4%)	171 (66.8%)
T3 /a, b, c/	39 (21.7%)	18 (23.7%)	57 (22.3%)
<b>Биопсичен Gleason скор, n (%)</b>			
5-6	85 (47.2%)	12 (15.8%)	97 (37.9%)
7 (3+4)	29 (16.1%)	25 (32.9%)	54 (21.1%)
7 (4+3)	18 (10.0%)	25 (32.9%)	43 (16.8%)
8-10	48 (26.7%)	14 (18.4%)	62 (24.2%)
<b>Брой на биопсичните цилиндри</b> ср. стойност (от-до)	10.5 (6-14)	6.2 (6-12)	9.2 (6-14)
<b>Брой на положителните цилиндри</b> ср. стойност (от-до)	4.9 (1-14)	4.2 (1-10)	4.7 (1-14)
<b>Процент на положителните цилиндри</b> ср. стойност (от-до)	44.5 (8.3-100.0)	38.2 (8.3-100.0)	42.4 (8.3-100.0)
<b>Брой на изследвани лимфни възли</b> ср. стойност (от-до)	13.5 (6-38)	11.2 (5-28)	12.8 (5-38)
<b>Патологичен Gleason скор, n (%)</b>			
5-6	75 (41.7%)	9 (11.8%)	84 (32.8%)
7 (3+4)	34 (18.9%)	20 (26.3%)	54 (21.1%)
7 (4+3)	21 (11.7%)	11 (14.5%)	32 (12.5%)
8-10	50 (27.8%)	36 (47.4%)	86 (33.6%)
<b>Патоморфологични показатели</b>			
OCD	92 (51.1%)	36 (47.4%)	128 (50.0%)
EPE	88 (48.9%)	32 (42.1%)	120 (46.9%)
SVI	63 (35.0%)	23 (30.3%)	86 (33.6%)
LNI	48 (26.7%)	16 (21.0%)	64 (25.0%)
PSM	37 (20.6%)	19 (25.0%)	56 (21.9%)

Табл. 4. Характеристики на пациентите и туморни параметри

Общо 256 пациенти най-накрая са влезли в проучването: 180 от Варна и на 76 от Плевен (Таблица 4).

Номограмите на Briganti бяха прилагани към нашата група от пациенти и прогнозите за ЛНИ се изчисляваха и сравняваха с действителните резултати на пациентите. За сравнение на точността на номограмите с други прогнозни инструменти основаващи се на РТЛД, актуализираните MSKCC номограма (v. 2011) се приложиха към същата серия от пациенти.



**Фиг. 17.** ROC анализ, сравняващ вероятността за наличие на метастази в лимфните възли (LNI) в Briganti's номограма [ $AUC^{HH} = 0.756$  (95% CI 0.701 – 0.811)] и предоперативната MSKCC номограма [ $AUC^{MSKCC} = 0.874$  (95% CI 0.827 – 0.920)],  $p < 0.001$ .

Всички номограми на Briganti показаха по-висока точност на предсказуемост, в сравнение с актуализираните MSKCC номограми. Съответните стойности на AUC за ЛНИ се изчислява като: 0,847; 0,837; 0,858 и 0,875, за четирите номограми на Briganti (версии 2006, 2007 и 2012 г.), и 0,770 за осъвременяване (v. 2011) номограмата на MSKCC, съответно (фиг. 11 ).

Нашите резултати убедително потвърдиха, че предсказуемата точност на най-новата версия на номограмата на Briganti (v. 2012г.) (фиг. 12) превъзхожда всеки друг инструмент, който в момента се използва за предвиждане ЛНИ при ПК, и по тази причина трябва да се предпочита.

***5. Да анализираме прогностичната стойност на различни клиничко-патологични рискови фактори при пациенти с ПК, оперирани чрез РП.***

**5.1 Прогностично значение на базисните показатели**

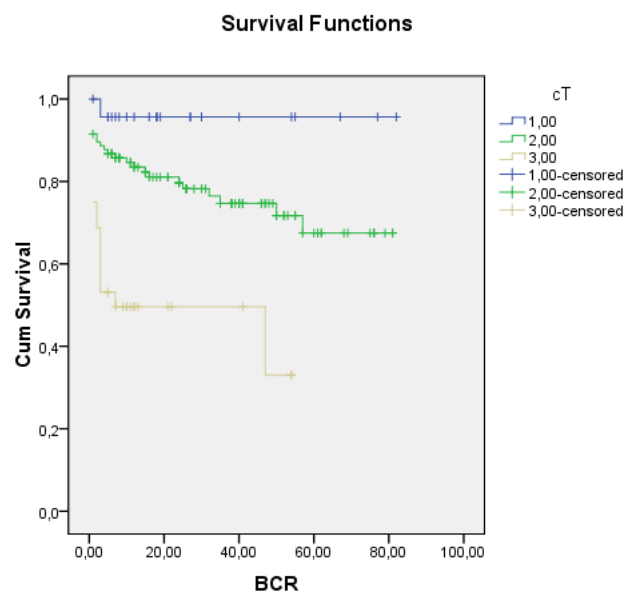
**(сТ/рТ, Gleason скор и PSA)**

По подобие на много от цитираните по-горе номограми, ние първоначално анализирахме прогностичната стойност на базисните показатели /клиничен и патологичен стадий; биопсичен и патологичен скор по Gleason и начален PSA/. Анализът извършихме по метода на Kaplan Meyer, като за крайни цели ползвахме следните времеви интервали: интервал без PSA рецидив;

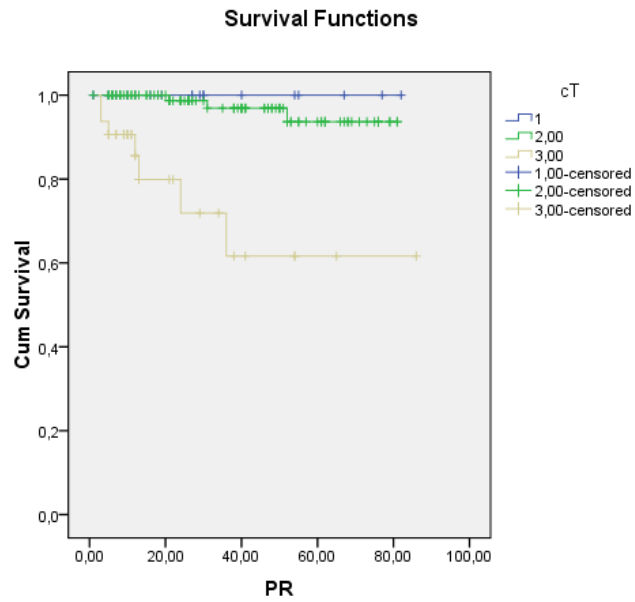
интервал без локален рецидив; интервал без клинична прогресия /наличие на далечни метастази/, обща и канцер-специфична преживяемост.

Резултатите ни показаха, че всички пред- и следоперативни базисни параметри влияят съществено върху крайните онкологични резултати, като предопределят появата на биохимичен рецидив, туморна прогресия и смърт от заболяването. Макар и по-къс във високо-рисковата група, единствено интервалът до поява на локален рецидив не се променя съществено.

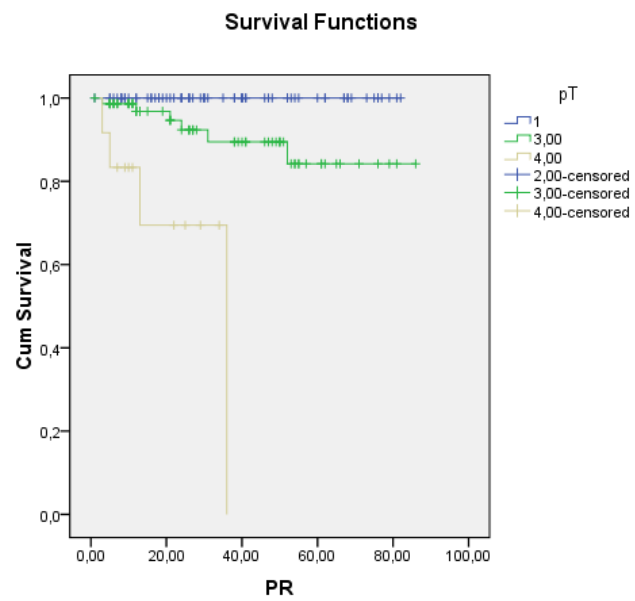
Част от получените резултати са представени на Фиг. 19-28.



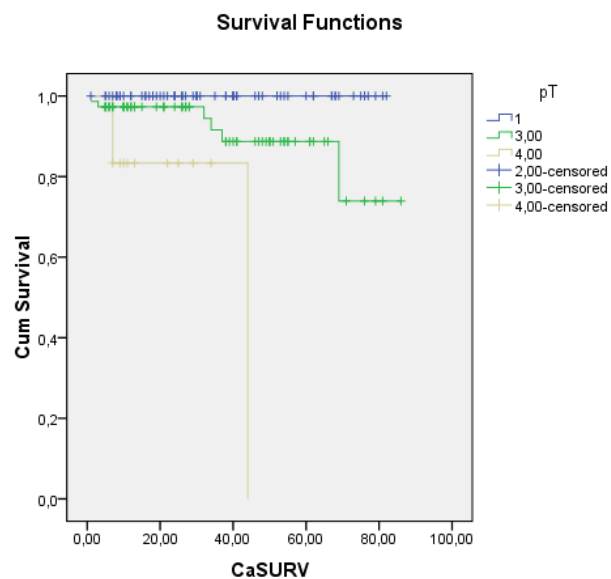
**Фиг. 19.** Прогностична стойност на клиничния стадий по отношение на периода без **PSA** рецидив ( $p < 0.001$ );



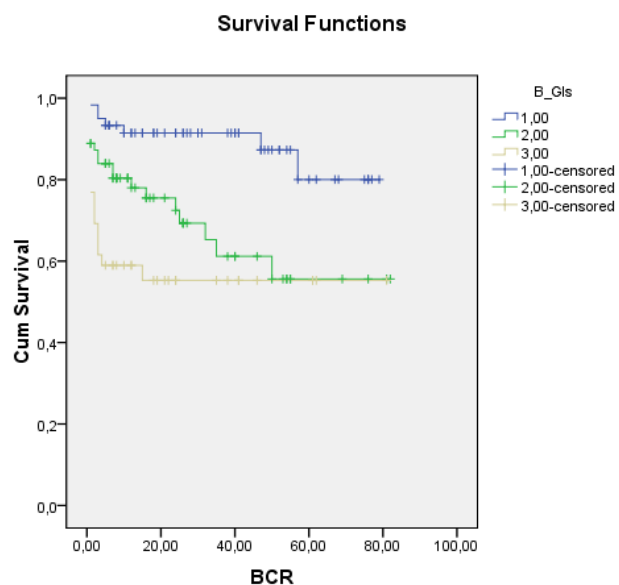
**Фиг. 20.** Прогностична стойност на клиничния стадий по отношение на периода без **клинична прогресия** ( $p < 0.001$ ).



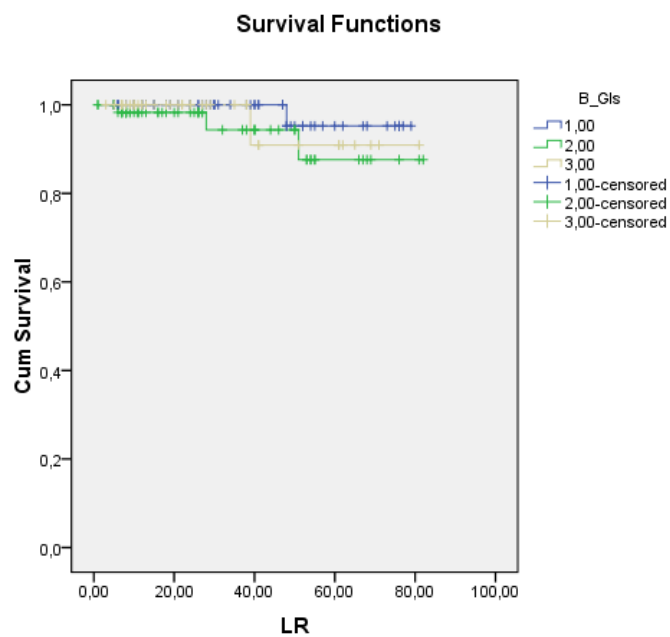
**Фиг. 21.** Прогностична стойност на патологичния стадий по отношение на периода без **туморна прогресия** ( $p < 0.001$ );



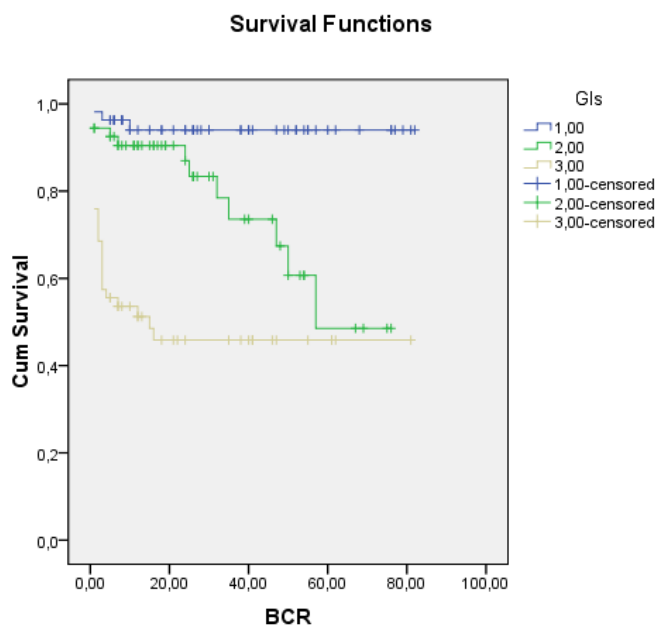
**Фиг. 22.** Прогностична стойност на патологичния стадий по отношение на канцер-специфичната преживяемост ( $p < 0.001$ ).



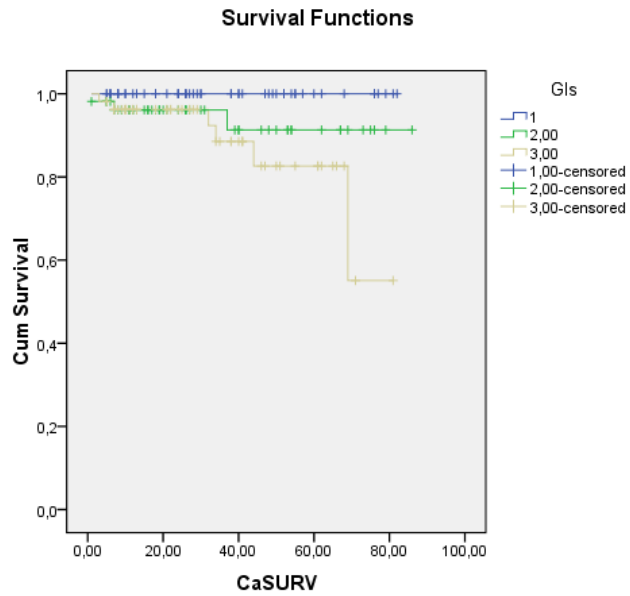
**Фиг. 23.** Прогностична стойност на биопсияния Gleason скор по отношение на периода без PSA рецидив ( $p < 0.001$ );



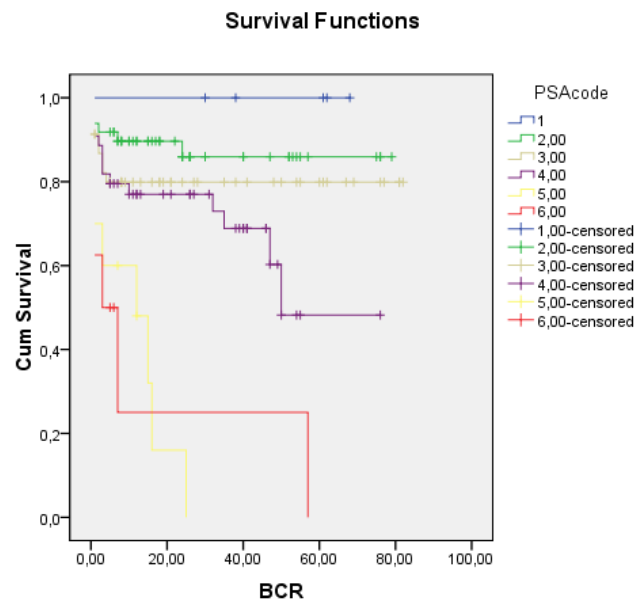
**Фиг. 24.** Прогностична стойност на биопсичния *Gleason* скор по отношение на периода без **локален** рецидив ( $p=0.474$ ).



**Фиг. 25.** Прогностична стойност на патологичния *Gleason* скор по отношение на периода без **PSA** рецидив ( $p<0.001$ )

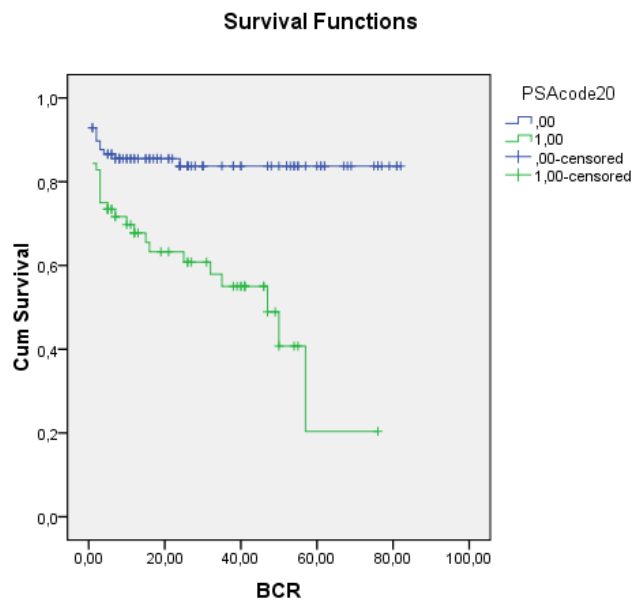


**Фиг. 26.** Прогностична стойност на патологичния Gleason скор по отношение на **канцер-специфичната преживяемост** ( $p=0.034$ ).



**Фиг. 27.** Прогностична стойност на началното серумно ниво на PSA по отношение на периода без **PSA** рецидив  
 PSA 0-4 нг/мл спрямо 4-10 нг/мл спрямо 10-20 нг/мл спрямо 20-50 нг/мл, спрямо 50-100 нг/мл спрямо PSA > 100 нг/мл ( $p<0.001$ );





**Фиг. 28.** Прогностична стойност на началното серумно ниво на PSA по отношение на периода без **PSA** рецидив  $PSA < 20$  нг/мл спрямо  $PSA > 20$  нг/мл ( $p < 0.001$ ).

Нашите резултати потвърждават данните от литературата, че високият клиничен и патологичен стадий и високият биопсичен и патологичен скор по Gleason се асоциират с лош прогностичен изход.

Това важи също така и за високите серумни нива на PSA /Фиг. 27 и 28/. Много автори напомнят, че в повечето случаи такива пациенти имат локално авансирало заболяване и показват по-голяма склонност да развият далечни метастази [Boorjian et al., 2008; Stephenson et al., 2006] и рецидиви след операцията [D'Amico et al., 2004; Hull et al., 2002; Partin et al., 1997]. По тази причина, много уролози не прилагат радикална простатектомия при пациенти с  $PSA > 20$  ng/ml [Bastide et al., 2006; Brandli et al., 2003; O'Brien et al., 2004].

## **5.2 Прогностично значение на висок начален PSA (> 20 ng/ml)**

Въпреки че PSA е утвърден прогностичен маркер, неговите високи стойности в известна степен ограничават неговата прогностична точност [72]. Тези високи нива често са поради голямото тегло на простатата, или по-голям обем на тумора, който е локализиран в рамките на простатата [72]. По тази причина някои автори предполагат тази висока стойност на PSA е недостатъчен показател за правилното лечение при такива пациенти.

Във всеки случай, пациенти с диагноза ПК с първоначални стойности на серумния PSA над 20 нг / мл; обикновено се разглежда като "високо-рискова група", което предполага, лоши онкологични резултати [53, 166]. Те са често отхвърлени като потенциални кандидати за РП. Някои от тези случаи, обаче, имат благоприятен отговор след радикална хирургия. Nguyen и др. [159] наскоро съобщи, че повече от 50% от пациентите си с РП с първоначалните стойности на PSA над 20 нг / мл са останали с недоловими стойности на PSA през първите 5 години след радикална простатектомия. Този резултат е в съгласие и с други серии пациенти, при които 5-годишен без рецидивен период е в диапазона между 48 и 65% [44, 71, 112,].

В много случаи, обаче, при установяване на локално авансирало заболяване или рецидив след RP, се налага антиандрогенната терапия (AAT), или адювантна лъчетерапия (ART). Затова всички пациенти, с PSA стойности над 20 нг / мл преди операцията трябва да бъдат предупреден, че оперативното лечение(РП) в някои случаи не може да контролира ПК достатъчно, и че адювантната терапия в тези случаи може да бъдат използвани по-късно[167].

С цел да изследваме ефекта на РП върху канцер-специфичната преживяемост при пациенти с висок начален PSA > 20 ng/ml и да идентифицираме онези пациенти, които биха могли да имат благоприятен изход след подобно дефинитивно лечение, ние проведохме отделно ретроспективно проучване, като за целта разширихме периода на наблюдение и използвахме допълнителен материал от архивната база данни на клиниката.

Изследвани бяха общо 205 пациента на възраст от 46 до 79 год. /средна възраст 65.6 год. +/- 6.7 год./, претърпели РП и разширена ТЛД в периода 1996-2011 год. Болните бяха разпределени в 2 групи – група А /131 пациента с PSA ≤ 20 ng/ml/ и група Б /74 пациента с PSA > 20 ng/ml/. Двете групи бяха анализирани и сравнени по отношение на функционалните и онкологичните резултати [Hinev et al., 2011].

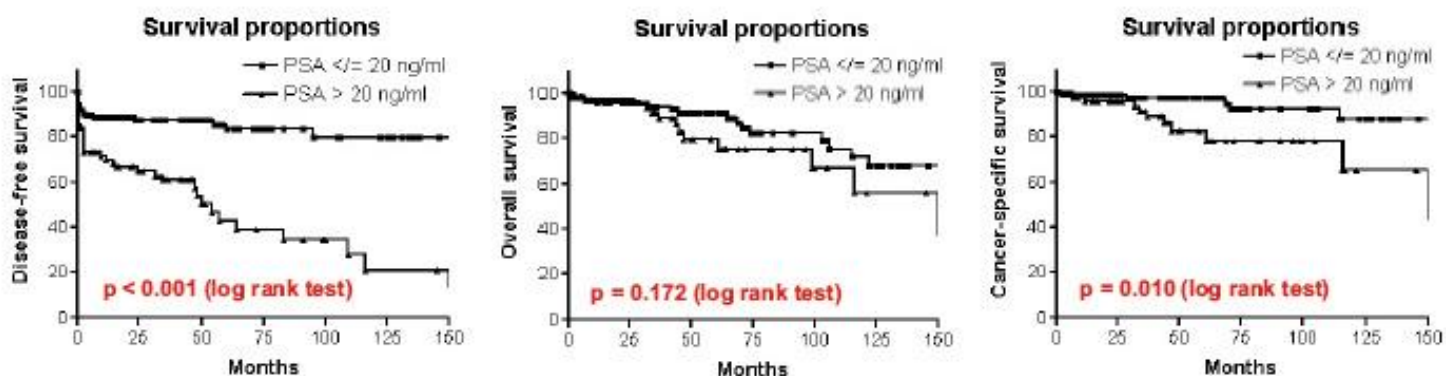
Клинико-патологичните показатели на изследваните пациенти са представени на Табл. 5.

ПАРАМЕТЪР	ГРУПА А (n = 131)	ГРУПА Б (n = 74)	P - стойност
Възраст (год.) ± SD	65.7 ± 6.1	65.4 ± 7.7	0.760
Среден PSA (ng/ml) ± SD	9.4 ± 5.4	64.9 ± 123.19	<0.001
Клиничен стадий (n/%)*			
cT1	32 (24.4%)	3 (4.1%)	<0.001
cT2	91 (69.5%)	43 (58.1%)	0.101
cT3-T4	8 (6.1%)	28 (37.8%)	<0.001
Gleason скор (n/%)			
<7	52 (39.7%)	13 (17.6%)	0.001
=7	55 (42.0%)	28 (37.8%)	0.557
>7	24 (18.3%)	33 (44.6%)	<0.001
Патологичен стадий (n/%)*			
pT2	89 (67.9%)	24 (32.4%)	<0.001
pT3	37 (28.2%)	42 (56.8%)	<0.001
pT4	5 (3.8%)	8 (10.8%)	0.049
Извънкапсулно разпространение (n/%)	42 (32.1%)	50 (67.6%)	<0.001
Инвазия в семенните мехурчета (n/%)	35(26.7%)	45 (60.8%)	<0.001
Инвазия в лимфните възли (n/%)	19 (14.5%)	35 (47.3%)	<0.001
Позитивни хирургически граници (n/%)	20 (15.3%)	31 (41.9 %)	<0.001

\* Съобразно *TNM 2009*

Табл. 5. Клинико-патологични показатели на изследваните пациенти.

Резултатите от унивариативния анализ /Фиг. 18/ до голяма степен съвпадат с тези от Фиг. 17 б. Те потвърждават, че високият начален PSA  $> 20$  ng/ml/ се асоциира с по-висока честота на биохимични рецидиви и смърт от заболяването.



**Фиг. 29.** *Период без PSA рецидив, обща и канцер-специфична преживяемост: сравнение между пациенти с PSA  $< 20$  ng/ml и PSA  $> 20$  ng/ml.*

Табл. 6 представя изчислените 10-годишна безрецидивна, обща и канцер-специфична преживяемост в двете изследвани групи пациенти.

Parameter	Proportion Disease-free		Overall Survival		Cancer Specific Survival	
	% Censored Cases	KM estimates (10 <sup>th</sup> year)	% Censored Cases	KM estimates (10 <sup>th</sup> year)	% Censored Cases	KM estimates (10 <sup>th</sup> year)
PSA $\leq 20$ ng/ml	84.7%	79.6%	87.8%	71.7%	95.4%	87.9%
PSA $> 20$ ng/ml	51.4%	20.7%	33.8%	55.7%	86.5%	65.0%
<b>p value</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.172</b>		<b>0.010</b>	

**Табл. 6.** *10-год. период без PSA рецидив, обща и канцер-специфична преживяемост: сравнение между пациенти с PSA  $< 20$  ng/ml и PSA  $> 20$  ng/ml.*

За да проучим факторите, които имат най-силно влияние върху прогностичния резултат, ние приложихме уни- и мултивариативен анализ, като изследвахме следната комбинация от клинично-патологични фактори /Табл. 7/.

Изследвани параметри	Унивариативен анализ (p value)	Мултивариативен анализ (p value)
Възраст (год)	0.164	0.506
Начален PSA (ng/ml)	0.042	0.116
cT (cT1 / cT2 / cT3)	0.003	0.806
Gleason скор (< 7 / 7 / > 7)	0.002	0.065
pT (pT2 / pT3 / pT4)	0.000	0.009
Инвазия в сем. мехурчета (+ / -)	0.006	0.932
Хирургични граници (+ / -)	0.003	0.084
Лимфни възли (N0 / N1)	0.000	0.034
Адювантна лъчетерапия (+ / -)	0.968	0.506
Адювантна хормонотерапия (+ / -)	0.023	0.105

#### Параметри в уравнението

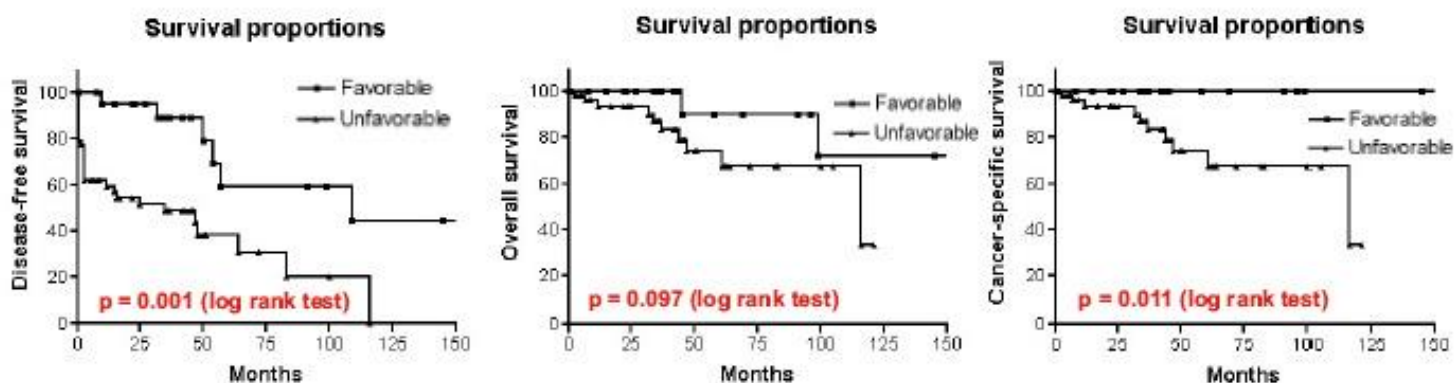
Steps	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Step 1 pT	1,257	,319	15,559	1	,009	3,515	1,882	6,565
Step 2 LN	0,002	,001	4,621	1	,034	1,002	1,000	1,003

Табл. 7. Резултати от унивариативния и мултивариативния анализ на прогностичните фактори.

От нея се вижда, че фактори с независимо прогностично значение са единствено патологичният стадий и наличието на метастатични лимфни възли.

На базата на този резултат, ние отново разделихме пациентите на две групи, като в първата включихме само тези от тях, които бяха с благоприятна комбинация от фактори /стадий pT2 N0/, а в другата – всички останали.

Karlan-Meуer-овото разпределение по отношение на биохимичен рецидив, обща и канцер-специфична преживяемост, е представено на Фиг. 19. То показва, че между двете групи съществува сигнификантна разлика по отношение на честотата на PSA рецидиви и асоциираната със заболяването смъртност.



**Фиг. 30.** Период без PSA рецидив, обща и канцер-специфична преживяемост: сравнение между пациенти с благоприятна спрямо неблагоприятна комбинация от прогностични фактори.

Това проучване налага извода, че високите серумни нива на началния PSA не означават непременно лош прогностичен изход след РП. Операцията може да влезе в съображение и да бъде ефективна дори и в случаи с екстремно високи нива на PSA  $> 20$  ng/ml/. Пациентите, които в най-голяма степен могат да се възползват от нея, са тези със заболяване в локално ограничен стадий, без метастази в регионалните ЛВ.

### **5.3 Прогностично значение на патоморфологичните показатели (SM, EPE, SVI и LNI)**

Точното предсказване на патологичния стадий е от най-голямо значение за всички пациенти новодиагностицирани с клинично локализиран рак на простатата. Добре е известно, че радикална простатектомия е най-ефективна, когато заболяването е ограничено в простатата [247], докато присъствието на неблагоприятни патологични белези – екстрапростатна екстензия (EPE), инвазия в семенните мехурчета (SVI), позитивни хирургични граници (SM) и инвазия в лимфните възли (LNI) са свързани с агресивност на заболяването и по-лоши онкологични резултати.

По същия начин, точна оценка на риска е важна за тези пациенти, които вече са били подложени на радикална хирургия. Ранното прогнозиране на рецидивиращо заболяване помага на лекарите да идентифицират пациентите с висок риск и по този начин да модулират контрола и лечение по най-подходящ начин.

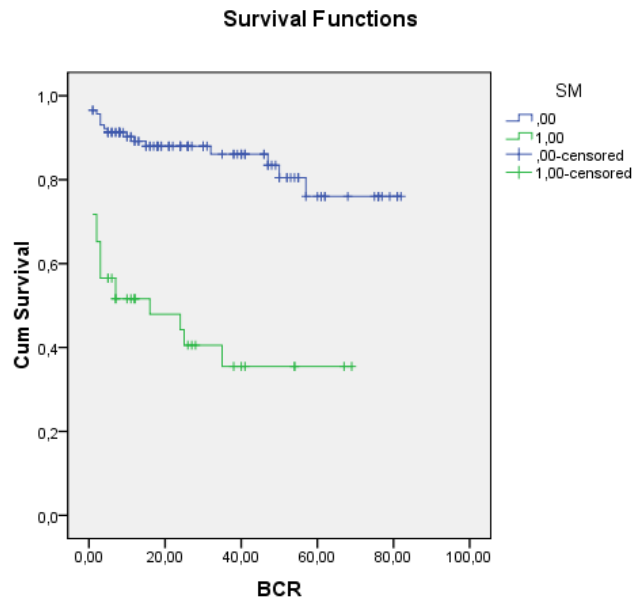


Клиничните данни от пациенти с рак на простатата, на които е извършена радикална простатектомия между 1996 г. и 2010 г., са били събрани от три различни институции в България, от Варна, Плевен и София. Предоперативни серумни нива на PSA, клиничен стадий, биопсичния Gleason скор както и патологичните характеристики на пробите са събрани от всеки център и оценени. Пациенти с липсваща информация за клиничните и патологични параметри бяха изключени от проучването. Общо 282 пациенти влязаха в проучването: 167 от Варна, 76 от Плевен и 39 от София.

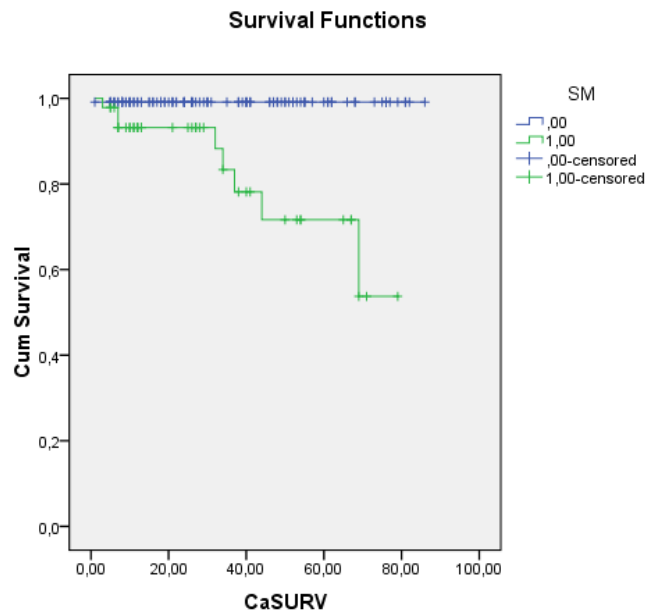
Освен базисните показатели, ние анализирахме също и прогностичната стойност на основните следоперативни патоморфологични показатели /хирургични граници (SM); екстрапростатна екстензия (EPE); инвазия в семенните мехурчета (SVI) и наличие на метастатични лимфни възли (LNI). Анализът отново извършихме по метода на Kaplan Meyer, като за крайни цели ползвахме същите времеви интервали: интервал без PSA рецидив; интервал без локален рецидив; интервал без клинична прогресия /наличие на далечни метастази/, обща и канцер-специфична преживяемост.

Резултатите ни отново показаха, че всички изследвани следоперативни патологични параметри влияят съществено върху крайните онкологични резултати, като предопределят появата на биохимичен рецидив, туморна прогресия и смърт от заболяването /Фиг. 20, 21/.

### 5.3.1 Прогностично значение на хирургичните граници (SM)



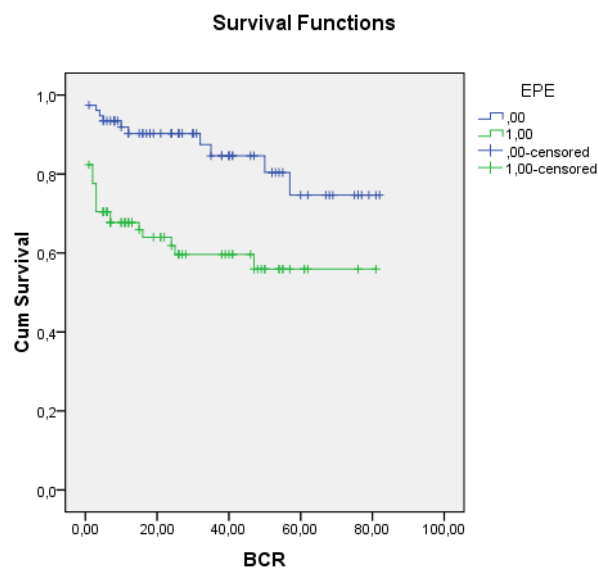
**Фиг. 31.** *Период без PSA рецидив след радикална простатектомия при пациенти с негативни и позитивни хирургични граници ( $p < 0.001$ );*



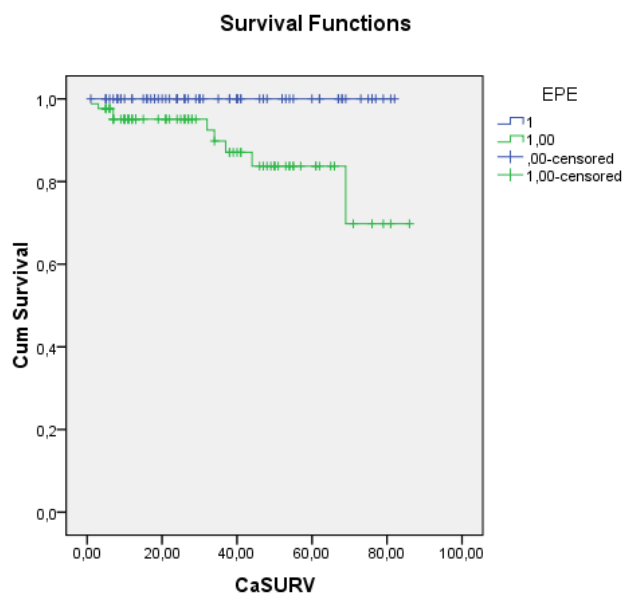
**Фиг. 32.** *Канцер-специфична преживяемост след радикална простатектомия при пациенти с негативни и позитивни хирургични граници ( $p < 0.001$ );*

Положителни хирургични граници бяха открити в 60 пациенти (21.3%) от цялата група. Този процент варира между трите институции - като най-нисък е във Варна (17,4%), а най-висок в Софи а (30.8%). На фиг.31 и 32, са представени ROC анализите на пациенти с позитивни и негативни хирургични граници и тяхното отношение към биохимичния рецидив и канцер специфичната преживяемост. Този анализ показва че наличието на позитивни хирургични граници е фактор, който предопределя появата на биохимичен рецидив, туморна прогресия и смърт от заболяването.

### 5.3.2 Прогностично значение на екстрапростатната екстензия (EPE)



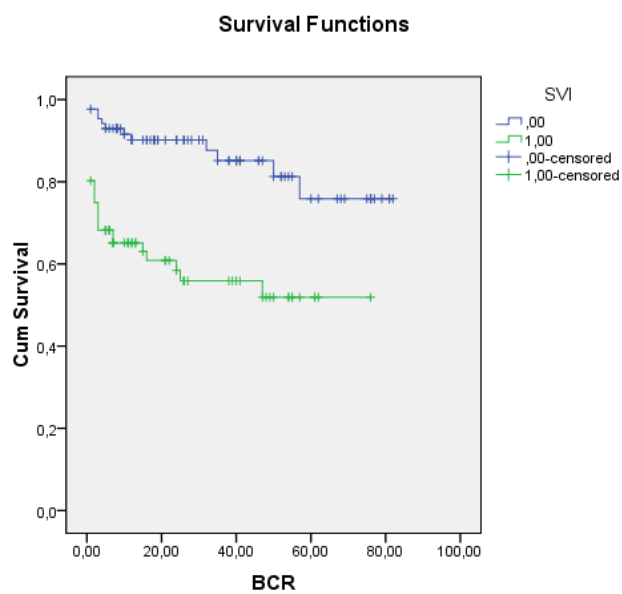
**Фиг. 33.** *Период без PSA рецидив след радикална простатектомия с и без екстрапростатна екстензия ( $p < 0.001$ );*



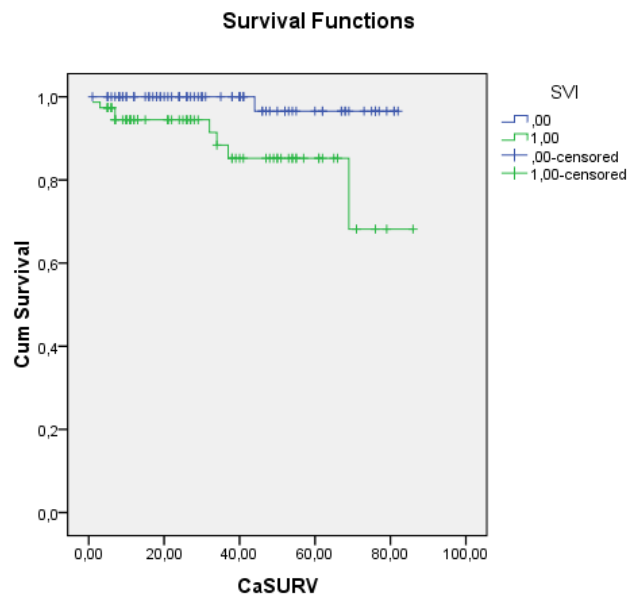
**Фиг. 34.** *Канцер-специфична преживяемост след радикална простатектомия с и без екстрапростатна екстензия ( $p < 0.001$ );*

Екстрапростатна екстензия бе открита при 38,6 процента от пациентите, от фиг.33 и 34, се вижда че анализът показва че наличието и е фактор от съществено значение който предопределя както биохимичния рецидив, туморната прогресия така и смърт от заболяването.

### 5.3.3 Прогностично значение на инвазия в семенните мехурчета (SVI)



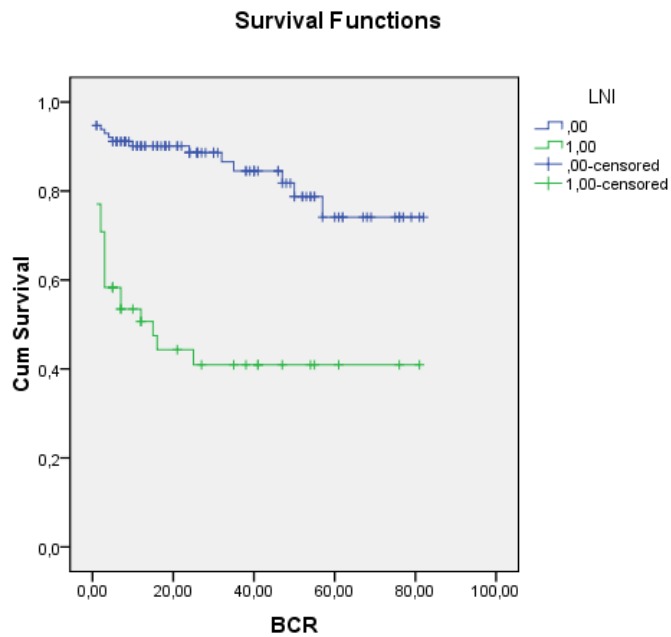
**Фиг. 35.** *Период без PSA рецидив след радикална простатектомия с и без инвазия в семенните мехурчета ( $p < 0.001$ );*



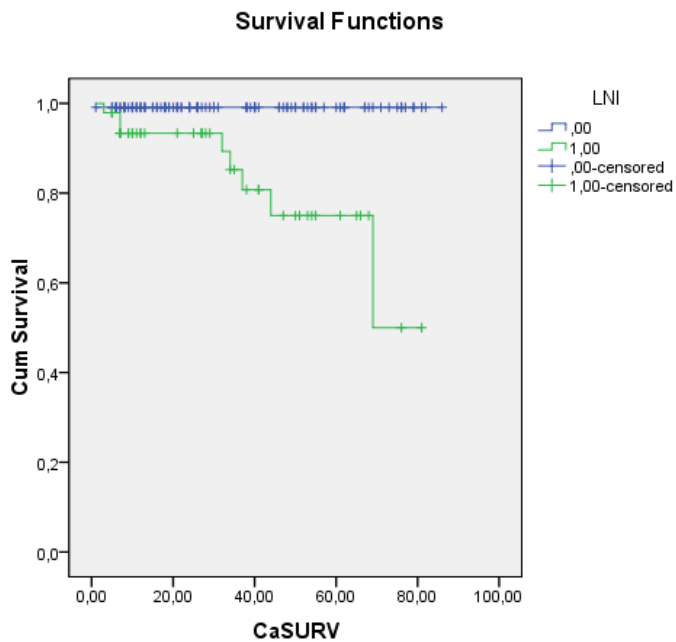
**Фиг. 36.** *Канцер-специфична преживяемост след радикална простатектомия с и без инвазия в семенните мехурчета ( $p < 0.001$ );*

При 34,8 процента от пациентите бе установено инвазия в семенните мехурчета, след извършеният анализ който е показан на фиг.35 и 36, стойността на AUC е 0.750 и 0.787 ( $p = 0.067$ ), с това се показва че и инвазията в семенните мехурчета предопределя появата на биохимичен рецидив, туморната прогресия и смърт от заболяването.

### 5.3.4 Прогностично значение на инвазия в лимфните възли (LNI)



**Фиг. 37.** *Период без PSA рецидив след радикална простатектомия с и без метастази в лимфните възли ( $p < 0.001$ ).*



**Фиг. 38.** *Канцер-специфична преживяемост след радикална простатектомия: с и без метастази в лимфните възли ( $p < 0.001$ ).*

Инвазия в лимфните възли бе открита в 70 пациента (24,8 %) от цялата група. Този процент варира между трите институции - като най-висок е във Варна (25,7%), поради извършването на РТЛД, приета за стандарт в клиниката за разлика от другите институции. И този път анализът показва че наличието на инвазия в лимфните възли е фактор от относително значение играещ важна роля в предопределянето на появата на биохимичен рецидив, туморна прогресия на заболяването както и смърт от него.



#### **5.4 Прогностично значение на регионалните лимфни метастази при ПК с висок риск**

С цел да проучим специално честотата, локализацията и клиничното значение на МЛВ, ние изследвахме 111 мъже, оперирани посредством ТЛД и РП. Сред тях бяха идентифицирани 61 пациента, определени като високо рискови, след получаване на окончателното патологично изследване. Това бяха случаи с лоши прогностични показатели: начално PSA > 15 ng/ml, Gleason скор > 7, EPE, SVI, PSM и/или LNI [Hinev et al., 2008].

В някои от тези случаи ТЛД беше подпомогната от предоперативно трансректално инжектиране на Tc-99m-nanocolloid в простатата с последваща интраоперативна детекция на СЛВ с помощта на гама сонда.



**Доза: 111 MBq <sup>99m</sup>Tc-technetium nanocolloid**

**Локализация: X 2 инжектирания на лоб**

**Време: 3-18 часа преди операцията**

Статистическият анализ включваше унивариативен анализ, базиран на метода на Kaplan-Meier и мултивариативен анализ, базиран на пропорционалния регресионен модел на Cox. Крайните цели на анализа бяха: *безрецидивният период (DFS)*, с или без приложението на адювантна хормоно- или лъчетерапия и липса на клинични данни за локален рецидив или далечни метастази); *общата и канцер-специфичната преживяемост*.

Отстранените посредством разширена лимфаденектомия ЛВ варираха на брой от 7 до 38 (средно 12 на случай), а СЛВ идентифицирани посредством РИ метод – от 1 до 7 (средно 3 на случай). Общо бяха извлечени и изследвани 752 ЛВ, сред които 84 СЛВ.

Предоперативната лимфосцинтиграфия идентифицира 73/84 /87%/ от всички СЛВ; интраоперативната *in vivo* детекция с гама сонда – 77/84 /91.7%/, а постоперативната *ex vivo* детекция с гама сонда – 82/84 SLN (97.6%).



а)



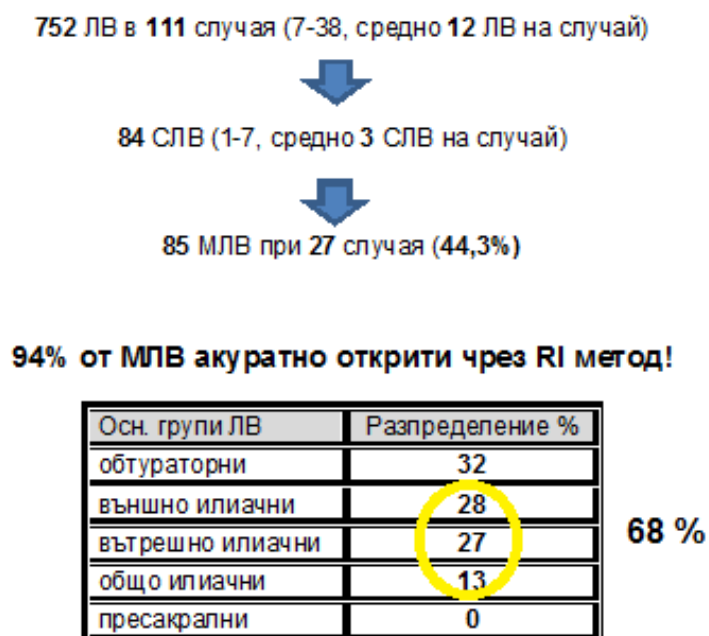
б)

**Фиг.39** Идентификация на сентинелен лимфен възел: **а) In vivo**; **б) Ex vivo**

СЛВ се откриха и в 9-те основни региона – вкл. и сред пресакралните ЛВ под бифуркацията на аортата.

Хистологичното изследване установи метастази в 27 случая (44.3%), като бяха открити общо 85 МЛВ.

В 94.1% от случаите МЛВ бяха СЛВ, точно идентифицирани посредством RI метод. При използване на гама сондата, най-много (41.2%) МЛВ бяха открити сред ЛВ покрай вътрешните илиачни съдове, където бе открита и най-висока радиоактивност.



Повечето от МЛВ бяха локализирани извън обтураторната ямка- 58/85 (68.2%): около външните илиачни съдове 24/85 (28.2%); около вътрешните илиачни съдове 23/85 (27.1%) и общите илиачни съдове 11/85 (12.9%). В обтураторната ямка бяха открити общо 27/85 (31.8%) МЛВ.

**Фиг. 40** Резултати

Повечето МЛВ бяха макрометастази, включващи широки площи (до 90%) от площта на ЛВ, но имаше и 4 случая на микрометастази. МЛВ бяха множествени в 16 случая и единични в 11.

#### 5.4.1 Резултати от статистическия анализ

Изследвани бяха следните прогностични параметри: начално PSA (15 ng/ml), Gleason скор (7), pT, LNI, PSM, EPE и SVI. Резултатите от уни- и мултивариативния анализ са показани на Табл. 8.

Изследвани параметри	Унивариативен анализ (p value)	Мултивариативен анализ (p value)
Начален PSA (<15 ng/ml / >15 ng/ml)	0.006	0.202
Gleason скор (<= 7 / > 7)	0.040	0.340
Патологичен стадий (pT1-2 / pT3-4)	0.017	0.420
<b>Статус на ЛВ (N0 / N1)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Хирургични граници (нег. / поз.)	0.017	0.050
Екстрапростатна екстензия (нег. / поз.)	0.191	0.914
Инвазия в сем. мехурчета (нег. / поз.)	0.057	0.235

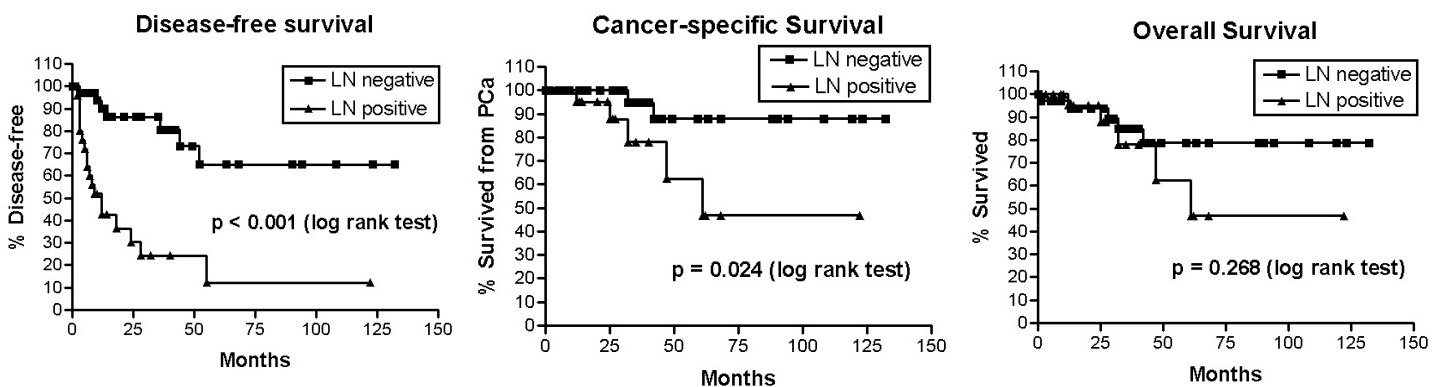
#### Параметри в уравнението

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Step 1 LN	-1,811	,455	15,862	1	,000	,164	,067	,399

Табл. 8. Резултати от унивариативния и мултивариативния анализ на прогностичните фактори.

Статусът на ЛВ /позитивни или негативни/ се оказа фактор с изключително значение по отношение на продължителността на безрецидивния период и то както при унивариативен, така и при мултивариативен анализ. Това беше най-значимият независим прогностичен фактор, който излезе още на първото стъпало в стъпаловидния пропорционален регресионен модел на D. Cox.

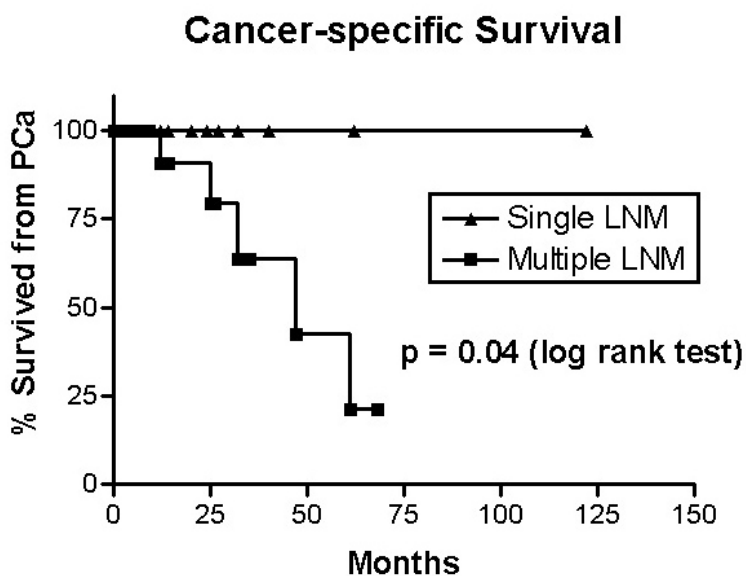
Karlan-Meier –овото разпределение на случаите с позитивни и негативни ЛВ е показано на Фиг. 22. Между двете криви имаше статистически сигнификантно различие, както по отношение на продължителността на безрецидивния период ( $p < 0.001$ ), така и по отношение на продължителността на канцер-специфичната преживяемост ( $p = 0.024$ ). Макар и по-кратка в групата с МЛВ, все пак нямаше сигнификантна разлика в общата преживяемост между двете групи ( $p = 0.268$ ).



**Фиг. 41.** *Период без PSA рецидив, обща и канцер-специфична преживяемост: сравнение между пациенти с негативни и позитивни тазови лимфни възли.*

Процентът на преживелите до 10-та год. след операцията пациенти, изчислен по метода на Kaplan-Meier, по отношение на безрецидивния период, общата и канцер-специфичната преживяемост, беше: 65.1%, 78.7% и 88.0% за болните с негативни ЛВ и 12.2%, 46.8% и 46.8% за болните с МЛВ, респ.

Пациентите с метастази в единични ЛВ имаха значително по-дълга канцер-специфична преживяемост, в сравнение с тези с МЛВ в повече от един ЛВ ( $p = 0.04$ , log-rank test). Нито един от 11-те пациента с единични МЛВ не почина от заболяването си по време на периода на проследяване, докато 5 пациента с множествени лимфни метастази развиха прогресия и екзитираха, въпреки приложените адювантни методи на терапия /Фиг. 42/.



**Фиг. 42.** *Канцер-специфична преживяемост: сравнение между пациенти с наличие на единични спрямо множествени метастази в тазовите лимфни възли.*

От така направения анализ се доказва, че пациентите с един или два метастатични възела, имат същата преживяемост, както и тези без метастази в лимфните възли. Това предполага че :

1. Наличието на LNI не трябва да изключва извършването на РП;
2. РТЛД има терапевтична стойност при ПК, следователно тя задължително трябва да съпътства радикалната простатектомия.

## Изводи

1. Прогностичните модели и средства, използвани за оценка на риска при ПК, играят ключова роля за стратифицирането на пациентите в рискови групи, а оттам и в лечението на това заболяване.

2. Успешното валидиране на някои от най-известните прогностични таблици и номограми сред пациенти, живеещи в различни области на България, доказва, че повечето от тях могат да намерят приложение и у нас, включително и като база за сравнение с други прогностични модели.

3. Много от изследваните клинично-патологични фактори оказват съществено влияние върху хода на заболяването и следва да се отчитат при определяне на лечебната стратегия.

4. Прогностичните изследвания, извършени от нас, доказват, че дори и в групите с висок и много висок риск могат да бъдат идентифицирани значителен брой пациенти, които да се повлияят благоприятно от предлаганото мултимодално лечение и да имат функционални и онкологични резултати, близки до тези на пациентите с по-добър прогностичен профил.

5. С цел постигане на максимален онкологичен контрол върху ПК и минимизиране на съпътстващия морбидитет, лечението трябва да се приспособи към специфичните особености на всеки отделен пациент и клинично-патологичните фактори, характеризиращи неговия тумор. Нуждата от такъв индивидуализиран терапевтичен подход безспорно изисква работещи, валидирани, максимално точни прогностични модели за оценка на риска и на резултатите от предлаганото хирургично лечение.



## Самооценка на приносите на дисертационния труд

1. Извършено е задълбочено проучване на съвременната литература относно прогностичните модели и средства, най-често прилагани за оценка на риска при ПК.
2. Върху собствен клиничен материал е извършена оценка на прогностичната и клинична стойност на редица клинично-патологични параметри, характеризиращи пациента и неговия тумор.
3. За първи път в България се извършва мащабно мултицентрично проучване за оценка на прогностичната стойност и валидиране на най-използваните пред- и следоперативни прогностични таблици и номограми /таблиците на Partin и Han, номограмите на Kattan, Stephenson, Briganti и др./.
4. Извършено е първото извън институционално валидиращо проучване на последните номограми на MSKCC /в. 2012 г./ и на Briganti *et al.* /в. 2012 г./, базирани върху разширена тазова лимфна дисекция.
5. На базата на резултатите от извършения уни- и мултивариативен статистически анализ е направена оценка на вероятността от наличие на неблагоприятни патоморфологични показатели: екстракапсуларен растеж; засягане на семенните мехурчета и наличие на лимфни метастази.
6. На базата на задълбочен прогностичен анализ на разширен панел от клинично-морфологични параметри и анализ на онкологичните резултати от извършените в клиниката радикални простатектомии, е направена

оценка на риска от рецидиви, туморна прогресия, обща и канцер-специфична преживяемост.

7. Проучени са специално няколко категории високо рискови пациенти, сред които са идентифицирани субгрупи с благоприятен прогностичен профил, чиято прогноза се доближава до тази на пациентите с нисък риск.
8. На базата на получените резултати са направени изводи, полезни за клиничната практика.

## Библиография

1. Венков Г. Карцином на простатата. *Мединфо* 2007;7(7):41-43.
2. Гатева П. Затлъстяване, метаболитен синдром и рак на простатата. *Урология* 2007;13(3):91-93.
3. Генадиев Ц, Гайдаров Д, Велева В и сътр. Лапароскопска тазова лимфна дисекция - метод за стадиране на карцином на простатата. *Хирургия* 2007;63(6):13-17.
4. Генадиев Ц, Гайдаров Д, Велева В и сътр. Методи за хемостаза при урологични лапароскопски операции в малкия таз. *МП - Хирург забол* 2008;3:14-19.
5. Генадиев Ц, Делийски П. Рак на простатата - съвременна диагностика и лечение. *Medinfo* 2009;7:5-6.
6. Генадиев Ц. Значението на предишни отворени операции при извършване на ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия. *Уронет* 2009;3:18-22.
7. Генадиев Ц. Лапароскопска радикална простатектомия. *Уронет* 2007;2:11-15.
8. Генадиев Ц. Лапароскопска тазова лимфна дисекция - първи резултати. *Онкологос* 2003;4:42-47.
9. Генадиев Ц. Лапароскопска тазова лимфна дисекция при карцином на простатата. *Уронет* 2008;7(2):5-14.
10. Генадиев Ц. Лапароскопска урология. Ред. П. Панчев, Ст. Чакъров. София, Реко, 2008; 72 с.
11. Генадиев Ц. Отворена срещу лапароскопска радикална простатектомия.

*Съвр мед* 2008;59(1):47-51.

12. Генадиев Ц. Симптоматично лимфоцеле след лапароскопска тазова лимфна дисекция – случай от практиката. *МП - Хирург забол* 2008;2:45-48.
13. Генадиев Ц. Сравнителен анализ на оперативните резултати от лапароскопската трансперитонеална и екстраперитонеална радикална простатектомия. *МП - Хирург забол* 2009;40(3)3-9.
14. Генадиев Цв, Гайдаров Д, Велева В и сътр. Лапароскопска радикална простатектомия – първи случаи в нашата практика. *МП - Хирургични заболявания* 2007;38(4):10-16.
15. Доросиев Е, Кънчев С, Попов В. Рак на простатата - значение на скрининговата диагностика. *Health.bg* 2010;8(5):40-41.
16. Иванов В, Сергиева С, Първанова В и сътр. Съвременна диагностика и терапевтични подходи при карцинома на простатната жлеза. *Рентг радиол* 1998;1:14-18.
17. Клисарова А, Хинев А, Бочев П и сътр. Радиоизотопна детекция на сентинелни лимфни възли при карцином на простатата (първо съобщение). *Рентгенология и радиология* 2006;4:269-275.
18. Колев Н, Стратев С, Делийски Т. Практически аспекти на откриване на сентинелни лимфни възли при карцином на простатната жлеза. *J Clin Med* 2010;3(2):29-32.
19. Колев Н, Стратев С, Коцев Р и сътр. Дисекция на сентинелни лимфни възли при пациенти с клинично ограничен простатен карцином. *Урология* 2010;16(2):35-39.
20. Колев Н. Историческо развитие и приложение на концепцията за

сентинелни лимфни възли. *Уронет* 2010;1:13-18.

21. Коцев Р, Колев Н, Стратев С и сътр. Локална програма за скрининг на рака на простатата. *Хирургия* 2000;56(5-6):52-54.
22. Марияновски В. Рак на простатата - епидемиология, рискови фактори, диагностика и лечение. *Медик Арт* 2010;4(4):38-42.
23. Младенов ДД. Доброкачествена простатна хиперплазия - прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение. Автореферат дис., София, 2007.
24. Нейков К, Табаков В, Цингилев Б и сътр. Нови сведения за рака на простатата. *Уронет* 2004;3(3):15-18.
25. Патрашков Т. Рак на простатата. София, Труд, 1993 г., 87 стр.
26. Патрашков Т. Рак на простатата. София, Медицина и физкултура, 1986, 177 с.
27. Смилев Н, Киров Г, Лозев И и сътр. Усложнения при разширена тазова лимфна дисекция, извършена по повод на карцином на простатата или пикочния мехур. *Урология* 2010;16(3):61-65.
28. Табаков В. Рак на простатата. *Мединфо* 2010;10(7):26-29.
29. Табаков И. Рак на простатата. В: Онкология 2001. Под ред на Ив. Черноземски, Т. Шипков, Сиела-Софт енд павлишинг, София, 2000;529-541.
30. Хинев А. Ретропубична радикална простатектомия чрез антеграден достъп. *Урология* 1999;5(2):59-63.
31. Хинев А. Късни резултати от приложението на радикалната простатектомия при болни с рак на простатната жлеза. *МП-Онкол преглед* 1999;6(4):20-31.

32. Хинев А, Георгиев Б, Каменов З и сътр. Препоръки за диагноза и лечение на еректилната дисфункция. *Наука Кардиология* 2011;4:5-16.
33. Хинев А, Димитров А, Анастасов И и сътр. Скринингово дигитално изследване на простатната жлеза. IV Национален конгрес по урология с международно участие, Плевен, 9-11 ноември, 1990г. Резюмета, с. 42.
34. Хинев А, Иванов К, Захариас М и сътр. Лапароскопски операции в урологичната практика – 4-годишен опит. XXI Варненски урологични дни, Варна, 17 – 19 септември, 2009г. Сборник резюмета.
35. Хинев А, Фукуда М, Генов П и сътр. Имунохистохимично изследване на простато-специфичен антиген в архивен материал от пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия и рак на простатната жлеза. X Национален симпозиум по урология, Сандански, 2 - 4 юни 2005г. Програма, стр. 6.
36. Хинев А, Фукуда М, Генов П и сътр. Имунохистохимично изследване на цитокератини в архивен материал от пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия и рак на простатната жлеза. X Национален симпозиум по урология, Сандански, 2 - 4 юни 2005г. Сборник резюмета, стр. 16.
37. Хинев А. Лапароскопска тазова лимфна дисекция. В: Оперативна урология, Панчев П, Патрашков Т /ред./. София, „Арсо”, 2006г., 271-273.
38. Хинев А. Тазова лимфна дисекция. В: Оперативна урология, Панчев П, Патрашков Т /ред./. София, „Арсо”, 2006г., 288-291.
39. Христов В, Каменов З, Куманов Ф и сътр. Консенсусно становище за лечението на хипогонадизма при мъжа. София, 2009г., 7 с.
40. Цветков М, Гатеньо Б, Дубле Ж и сътр. Анатомична радикална

ретропубична простатовезикулектомия. VI- ти Конгрес по онкология с международно участие, София, 19-20.11.1999, Сборник резюмета.

41. Цветков М, Младенов Д, Симеонов П и сътр. Придружаващи заболявания при болни с карцином на простатната жлеза. 4-ти Национален конгрес по урология с международно участие, Плевен, 09-11.11.1990, Резюмета.
42. Цветков М, Соломон Л, Младенов Д и сътр. Радикална простатовезикулектомия чрез перинеален достъп при болни с T1,2,3N0M0 карцином на простатната жлеза. *Урология* 1999;5(4):130-132.
43. Чакъргов С, Фачиков Ц, Бечев Р и сътр. Радикална простатектомия с разширени показания - начален опит. V Национален конгрес по урология, София, 25-28 октомври 1995г. Сборник резюмета, 82-83.
44. Brandli DW et al. Biochemical disease-free survival in patients with a high prostate specific antigen level (20-100 ng/mL) and clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2003; 92: 19-23.
45. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U et al. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1998;159:2023-2029.
46. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-1942.
47. Corcoran NM, Hong MK, Casey RG et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy

- significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E202-210.
48. Cowen ME, Halasyamani KL, Kattan MW et al. Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:99-103.
  49. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55(5):1003-1011.
  50. D'Amico AV, Desjardin A, Chung A et al. Assessment of outcome prediction models for patients with localized prostate carcinoma managed with radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *Cancer* 1998;82(10):1887-1896.
  51. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(18):1376-1383.
  52. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185-2188.
  53. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Prostate-specific antigen failure despite pathologically organ-confined and margin-negative prostate cancer: the basis for an adjuvant therapy trial. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1465-1469.
  54. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001;165(1):126-129.



55. Davies JD, Aghazadeh MA, Phillips S et al. Prostate size as a predictor of Gleason score upgrading in patients with low risk prostate cancer. *J Urol* 2011;186(6):2221-2227.
56. DiMarco DS, Blute ML, Zincke H et al. Multivariate models to predict clinically important outcomes at prostatectomy for patients with organ-confined disease and needle biopsy Gleason scores of 6 or less. *Urol Oncol* 2003;21(6):439-446.
57. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ et al. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005;173:1121-1125.
58. Eastham JA, May R, Robertson JL et al. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 1999;54(4):709-713.
59. Eggener SE, Vickers AJ, Serio AM et al. Comparison of models to predict clinical failure after radical prostatectomy. *Cancer* 2009;115(2):303-310.
60. Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ et al. Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int* 2000;86(Suppl. 1):123-134.
61. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression following radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993;71:3582.
62. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage 1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368.
63. Erdem E, Atsü N, Akbal C et al. The free-to-total serum prostatic specific

- antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2003;34(4):519-523.
64. Eskicorapci SY, Karabulut E, Turkeri L et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol* 2005;47:185.
  65. Fanning DM, Fan Y, Fitzpatrick JM et al. External validation of the 2007 and 2001 Partin tables in Irish prostate cancer patients. *Urol Int* 2010;84(2):174-179.
  66. Fanning DM, Yue F, Fitzpatrick JM, Watson RW et al. Novel predictive tools for Irish radical prostatectomy pathological outcomes: development and validation. *Ir J Med Sci* 2010;179(2):187-195.
  67. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–592.
  68. Fernando AB, Sanz G, Esteban LM et al. [Current validity of nomograms for prostate cancer staging]. *Arch Esp Urol* 2006;59(10):989-1000.
  69. Fink AS, Prochazka AV, Henderson WG et al. Predictors of comprehension during surgical informed consent. *J Am Coll Surg* 2010;210(6):919-926.
  70. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK et al., The SEARCH Database Study Group. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. *J Urol* 2003;169:2136-2141.
  71. Freedland SJ et al. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174: 1276-1281.
  72. Fuchsjäger MH, Shukla-Dave A, Hricak H et al. Magnetic resonance imaging

- in the prediction of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2009;104(3):315-320.
73. Gallina A, Chun FK, Briganti A et al. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):98-105.
  74. Gallina A, Jeldres C, Chun FK et al. Prediction of pathological stage is inaccurate in men with PSA values above 20 ng/mL. *Eur Urol* 2007;52(5):1374-1380.
  75. Gallina A, Karakiewicz PI, Hutterer GC et al. Obesity does not predispose to more aggressive prostate cancer either at biopsy or radical prostatectomy in European men. *Int J Cancer* 2007;121(4):791-795.
  76. Gervasi LA, Mata J, Easley JD et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989;142:332-336.
  77. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(6):1106-1116.
  78. Gnanapragasam VJ, Baker P, Naisby GP et al. Identification and validation of risk factors for vesicourethral leaks following radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol* 2005;12(11):948-952.
  79. Godoy G, Chong KT, Cronin A et al. Extent of pelvic lymph node dissection and the impact of standard template dissection on nomogram prediction of lymph node involvement. *Eur Urol* 2011;60:195-201.
  80. Graefen M et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer--a

multi-institutional update. *Aktuelle Urol* 2004;35(5):377-378.

- 81.** Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI et al. Can nomograms derived in the U.S. applied to German patients? A study about the validation of preoperative nomograms predicting the risk of recurrence after radical prostatectomy. *Urologe A* 2003;42(5):685-692.
- 82.** Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur Urol* 2003;43(1):6-10.
- 83.** Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3206-3212.
- 84.** Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB et al. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU Int* 2001;88(7):722-726.
- 85.** Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G et al. Preoperative Prostate-Specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):455-466.
- 86.** Gupta A, Karakiewicz PI, Roehrborn CG et al. Predictive value of plasma hepatocyte growth factor/scatter factor levels in patients with clinically localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7385-7390.
- 87.** Haese A, Epstein JI, Huland H et al. Validation of a biopsybased pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:1016-1021.

88. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232-1237.
89. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:157.
90. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol* 1999;36:582-587.
91. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2011.
92. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R et al. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
93. Hinev A, Evtimov N, Anakievski D et al. Open versus laparoscopic prostatectomy: comparison between two European urologic clinics. EAU 6<sup>th</sup> South Eastern European Meeting (SEEM), Istanbul, Turkey, 1-2 October, 2010. Abstract No S 8. *Eur Urol Suppl* 2010;9(6):560.
94. Hinev A, Ganev T. Radical prostatectomy in cases of locally advanced prostatic carcinoma. *Scripta Scient Med* 1997;29(Suppl 4):57-61.
95. Hinev A, Hadjiev V, Anakievski D et al. Is Radical Prostatectomy a Viable Treatment Option in Patients with Initial PSA > 20ng/ml? 31<sup>th</sup> Congress of SIU, Berlin, Germany, 16 - 20 Oct 2011. *Urology (Suppl 3A)* 2011;78:S282.
96. Hinev A, Hadjiev V, Kolev N. Validation of preoperative nomograms predicting lymph node involvement in prostate cancer: a bi-institutional study.

*Eur Urol* 2011;60(6):1310-1311.

97. Hinev A, Klissarova A, Ghenev P et al. Radioisotopic detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. *J BUON* 2009;14:661-667.
98. Hinev A, Krasnaliev I, Marinova L et al. Impact of Seminal Vesicle Invasion on Oncological Outcome after Radical Prostatectomy. 30<sup>th</sup> Congress of SIU, Shanghai, China, 1 – 5 November, 2009. *Urology (Suppl 4A)* 2009;74:S132.
99. Hinev A, Mizokami A, Ghenev P et al. Immunohistochemical expression of prostate specific antigen (PSA) and cytokeratin (CK) in prostate cancer. Disease Management Symposium “Modern pharmacotherapy in Urology”, Golden Sands, Varna, Bulgaria, 4 - 7 May, 2006. Program, p. 6.
100. Hinev A, Paunov S, Chankov P et al. Functional and oncological outcome of locally advanced prostate cancer primarily treated by radical prostatectomy. SIU World Uro-Oncology Update, Santiago, Chile, 19-22 November, 2008. Abstract (MP-1.11). *Urology* 2008;72(Suppl. 5A):S63-S64.
101. Hinev A. Diagnosis and treatment of prostate cancer. Trakya University, Edirne, Turkey, 27 Sep - 4 Oct, 2010.
102. Hinev A. Radical perineal prostatectomy. A Case Report. *Scripta Scient Med* 2008;40(1):67-69.
103. Hinev A. Re: Martin C. Schumacher, Fiona C. Burkhard, George N. Thalmann et al. Good Outcome for Patients with Few Lymph Node Metastases After Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:344-52. *Eur Urol* 2009;55(1):e19-e20.
104. Hinev A. Reducing morbidity of radical prostatectomy. EAU 5<sup>th</sup> South Eastern European Meeting (SEEM), Belgrade, Serbia, 9-10 October, 2009.

- Programme. *Eur Urol Suppl* 2009;8(8):14.
- 105.** Hinev A. The Pros and Cons of Prostate-Specific Antigen Testing. *Biomed Rev* 2001;12:57-63.
- 106.** Hinev A.I. Impact of extended pelvic lymph node dissection on oncological outcome of localized prostate cancer. AUA Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA, 25-30 April, 2009. Abstract No 1855. *J Urol (Suppl.)* 2009;181(4):669.
- 107.** Hinev AI, Anakievski D, Kolev N et al. Validation of pre- and postoperative nomograms used to predict the pathological stage and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J BUON* 2011;16:316-322.
- 108.** Hinev AI, Klissarova AD, Ghenev PI et al. Impact of pelvic lymph node dissection in high risk prostate cancer. SIU World Uro-Oncology Update, Santiago, Chile, 19-22 November, 2008. Abstract. *Urology* 2008;72(Suppl. 5A):S77-S78.
- 109.** Hinev AI, Klissarova AD, Ghenev PI et al. Radioisotope detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. 24<sup>th</sup> Annual EAU Congress, Stockholm, Sweden, 17-21 March, 2009. Abstract No 796. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):319
- 110.** Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003;56(1):23-29.
- 111.** Huguen CM, Polcari AJ, Quek ML et al. Long-term outcomes of salvage radiotherapy for PSA-recurrent prostate cancer: validation of the Stephenson nomogram. *World J Urol* 2010;28(6):741-744.

112. Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-534.
113. Humphrey PA, Frazier HA, Vollmer RT et al. Stratification of pathologic features in radical prostatectomy specimens that are predictive of elevated initial postoperative serum prostate-specific antigen levels. *Cancer* 1993;71(5):1821-1827.
114. Ishida M, Nakashima J, Hashiguchi A et al. Are predictive models for cancer volume clinically useful in localized prostate cancer? *Int J Urol* 2009;16(12):936-940.
115. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
116. Kamat AM, Jacobsohn KM, Troncoso P et al. Validation of criteria used to predict extraprostatic cancer extension: a tool for use in selecting patients for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1262-1265.
117. Karakiewicz PI, Chun FK, Gallina A et al. Biopsies performed at tertiary care centers are superior to referral biopsies in predicting pathologic Gleason sum. *J Endourol* 2008;22(3):533-538.
118. Karakiewicz PI, Hutterer GC et al. Predictive models and prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(2):82-92.
119. Karim Touijer, Peter T. Scardino, Nomograms for Staging, Prognosis and Predicting Treatment Outcomes, *Cancer* 2009;115(13 suppl):3107–3111.
120. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-771.
121. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM et al. A preoperative nomogram for



- disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:776.
- 122.** Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM et al. Evaluation of a nomogram used to predict the pathological stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79:528.
- 123.** Kattan MW, Vickers AJ, Yu C et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2009; 115(5):1005-1010.
- 124.** Katz MS, Efstathiou JA, D'Amico AV et al. The 'CaP Calculator': an online decision support tool for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2010;105(10):1417-1422.
- 125.** Khan MA, Walsh PC, Miller MC et al. Quantitative alterations in nuclear structure predict prostate carcinoma distant metastasis and death in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2003;98(12):2583-2591.
- 126.** Koh H, Kattan MW, Scardino PT et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol* 2003;170(4 pt 1):1203-1208.
- 127.** Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR et al. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume--analysis of data from the CaPSURE Database. *J Urol* 2007;177(4):1423-1425.
- 128.** Krane LS, Menon M, Kaul SA et al. Role of PSA velocity in predicting pathologic upgrade for Gleason 6 prostate cancer. *Urol Oncol* 2011;29(4):372-377.
- 129.** Ku JH, Moon KC, Cho SY et al. Serum prostate-specific antigen value

- adjusted for non-cancerous prostate tissue volume in patients undergoing radical prostatectomy: a new predictor of biochemical recurrence in localized or locally advanced prostate cancer. *Asian J Androl* 2011;13(2):248-253.
- 130.** Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS et al. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1478-1480.
- 131.** Lange PH. PROSTASCINT scan for staging prostate cancer. *Urology* 2001;57:402-406.
- 132.** Lebeau T, Perrotte P, Valiquette L et al. Validation of prostate cancer index and SF-12 short forms. *Can J Urol* 2005;12(6):2873-2879.
- 133.** Lee DJ, Ritch C, Desai M, Benson MC et al. The interaction of body mass index and race in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107(11):1741-1747.
- 134.** Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ et al. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996;156(1):137-143.
- 135.** Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT et al. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2004;171(1):360-361.
- 136.** Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI et al. Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010;58(5):687-700.
- 137.** Lughezzani G, Budäus L, Isbarn H et al. Head-to-head comparison of the three most commonly used preoperative models for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(4):562-568.

- 138.** Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. *J Urol* 2006;176:554-558.
- 139.** Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095-1101.
- 140.** Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin Tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095.
- 141.** Malavaud B, Villers A, Ravery V et al. Role of preoperative positive apical biopsies in the prediction of specimen-confined prostate cancer after radical retropubic prostatectomy: a multi-institutional study. *Eur Urol* 2000;37(3):281-288.
- 142.** Masterson TA, Cheng L, Mehan RM et al. Tumor focality does not predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2011;186(2):506-510.
- 143.** McLaughlin AP, Saltzstein SL, McCullough DL et al. Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J Urol* 1976;115:89-94.
- 144.** Medica M, Giglio M, Germinale F et al. Roach's mathematical equations in predicting pathological stage in men with clinically localized prostate cancer. *Tumori* 2001;87(3):130-133.

145. Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
146. Moore KN, Truong V, Estey E et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: can men at risk be identified preoperatively? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2007;34(3):270-279.
147. Moreira DM, Bañez LL, Presti JC Jr et al. Predictors of secondary treatment following biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database. *BJU Int* 2010;105(1):28-33.
148. Moreira DM, Jayachandran J, Presti JC Jr et al. Validation of a nomogram to predict disease progression following salvage radiotherapy after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *BJU Int* 2009;104(10):1452-1456.
149. Moreira DM, Presti JC Jr, Aronson WJ et al. Postoperative prostate-specific antigen nadir improves accuracy for predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) and Duke Prostate Center databases. *Int J Urol* 2010;17(11):914-922.
150. Mortensen MM, Mortensen PS, Borre M et al. Percentage of tumour-positive biopsy cores: an independent predictor of extraprostatic disease. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(2):109-113.
151. Motamedinia P, Korets R, Spencer BA et al. Body mass index trends and role of obesity in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology*

2008;72(5):1106-1110.

152. Moul JW et al. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163(6):1632-1642.
153. Moul JW, Connelly RR, Perahia B et al. The contemporary value of pretreatment prostatic acid phosphatase to predict pathological stage and recurrence in radical prostatectomy cases. *J Urol* 1998;159(3):935-940.
154. Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N et al. Validation of Partin Tables and Development of a Preoperative Nomogram for Japanese Patients With Clinically Localized Prostate Cancer Using 2005 International Society of Urological Pathology Consensus on Gleason Grading: Data From the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2008;180:904-910.
155. Narain V, Bianco FJ Jr, Grignon DJ et al. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival? *Prostate* 2001;49(3):185-190.
156. Narayan P, Fournier G, Gajendran V et al. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 1994;44:519-524.
157. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostatespecific antigen and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46:205.
158. Naselli A, Introini C, Andreatta R et al. Prognostic factors of persistently detectable PSA after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009;16(1):82-86.

- 159.** Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M et al. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2002;59(5):740-745.
- 160.** Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE et al. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers. *J Urol* 2000;164(5):1596-1600.
- 161.** Nguyen K et al. Oncologic outcome after radical prostatectomy in men with PSA values above 20 ng/ml: a monocentric experience. *World J Urol* 2009; 27: 653-658.
- 162.** O'Brien BA, Cohen RJ, Wheeler TM et al. A post-radical-prostatectomy nomogram incorporating new pathological variables and interaction terms for improved prognosis. *BJU Int* 2011;107(3):389-395.
- 163.** O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3591-3597.
- 164.** Ochiai A, Trpkov K, Yilmaz A et al. Validation of a prediction model for low volume/low grade cancer: application in selecting patients for active surveillance. *J Urol* 2007;177(3):907-910.
- 165.** Ohigashi T, Kanao K, Mizuno R et al. Predicting the probability of significant prostate cancer in Japanese men with serum prostate-specific antigen less than 10 ng/mL: development of a novel pre-biopsy nomogram. *Int J Urol* 2010;17(3):274-280.

166. Ohori M, Kattan MW, Koh H et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004;171(5):1844-1849.
167. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ et al. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol* 2004;172:1860-1864.
168. Palisaar RJ, Graefen M, Karakiewicz PI et al. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 2002;41(2):155-161.
169. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
170. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-848.
171. Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG et al. Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* 1995;45(5):831-838.
172. Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110.
173. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP et al. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based

- population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol* 2002;167:1653-1657.
- 174.** Pierorazio P, Desai M, McCann T et al. The relationship between preoperative prostate-specific antigen and biopsy Gleason sum in men undergoing radical retropubic prostatectomy: a novel assessment of traditional predictors of outcome. *BJU Int* 2009;103(1):38-42.
- 175.** Ploussard G, Agamy MA, Alenda O et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int* 2011;107(11):1748-1754.
- 176.** Porter C, O'Donnell C, Crawford ED et al. Artificial neural network model to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *Mol Urol* 2001;5(4):159-162.
- 177.** Porter CR, Galliana A, Kodama K et al. Prostate cancerspecific survival in men treated with hormonal therapy after failure of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:446-454.
- 178.** Potter SR, Miller MC, Mangold LA et al. Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54(5):791-795.
- 179.** Potters L, Purrazzella R, Brustein S et al. A comprehensive and novel predictive modeling technique using detailed pathology factors in men with localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(7):1451-1456.
- 180.** Poulakis V, Witzsch U, de Vries R et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;46(5):571-578.



- 181.** Poulakis V, Witzsch U, de Vries R et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate-specific antigen, and gleason score for predicting prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2004;64(6):1165-1170.
- 182.** Poulakis V, Witzsch U, de Vries R et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate-specific antigen, and Gleason score to predict positive surgical margins. *Urology* 2004;64(3):516-521.
- 183.** Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-1597.
- 184.** Pruthi RS, Johnstone I, Tu IP et al. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: correlation with histologic characteristics of the primary cancer. *Urology* 1997;49(5):737-742.
- 185.** Quinn DI, Henshall SM, Haynes AM et al. Prognostic significance of pathologic features in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy: implications for staging systems and predictive models. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3692-3705.
- 186.** Rabbani F, Bastar A, Fair WR et al. Site specific predictors of positive margins at radical prostatectomy: an argument for risk based modification of technique. *J Urol* 1998;160(5):1727-1733.
- 187.** Rabbani F, Goldenberg SL, Klotz LH et al. Predictors of pathological stage before neoadjuvant androgen withdrawal therapy and radical prostatectomy. The Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 1998;159(3):925-928.
- 188.** Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW et al. Factors predicting recovery of

- erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164(6):1929-1934.
- 189.** Rabbani F, Sullivan LD, Goldenberg SL et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy: who is unlikely to benefit? *Br J Urol* 1997;79(2):221-225.
- 190.** Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA et al. Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. *J Urol* 2004;172(1):137-140.
- 191.** Ravery V, Chastang C, Toubanc M et al. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;37(4):449-455.
- 192.** Reckwitz T, Potter SR, Partin AW et al. Prediction of locoregional extension and metastatic disease in prostate cancer: a review. *World J Urol* 2000;18(3):165-172.
- 193.** Rioja Zuazu J, Zudaire Berbera JJ, Rincón Mayans A et al. [Gleason score 8-10 prostatic adenocarcinoma: prognostic influence in the biochemical progression free survival]. *Actas Urol Esp* 2008;32(8):792-798.
- 194.** Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001;76(6):576-581.
- 195.** Roberts WW, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001;57(6):1033-1037.
- 196.** Robnett TJ, Whittington R, Malkowicz SB et al. Long-term use of combined

- radiation therapy and hormonal therapy in the management of stage D1 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1146-1151.
- 197.** Rorvik J, Haukaas S. Magnetic resonance imaging of the prostate. *Curr Opin Urol* 2001;11:181-188.
- 198.** Rubin MA, Mucci NR, Manley S et al. Predictors of Gleason pattern 4/5 prostate cancer on prostatectomy specimens: can high grade tumor be predicted preoperatively? *J Urol* 2001;165(1):114-118.
- 199.** Salonia A, Briganti A, Gallina A et al. Sex hormone-binding globulin: a novel marker for nodal metastases prediction in prostate cancer patients undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urology* 2009;73(4):850-855.
- 200.** Salonia A, Gallina A, Briganti A et al. Circulating estradiol, but not testosterone, is a significant predictor of high-grade prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117(22):5029-5038.
- 201.** Sanders H, Graham SD Jr et al. Comparison of four automated prostate-specific antigen assays for detection of recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1997;49(6):894-897.
- 202.** Satake N, Ohori M, Yu C et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2010;17(3):267-272.
- 203.** Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–1328.
- 204.** Schroeck FR, Aronson WJ, Presti JC Jr et al. Do nomograms predict aggressive recurrence after radical prostatectomy more accurately than

- biochemical recurrence alone? *BJU Int* 2009;103(5):603-608.
- 205.** Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM et al. Increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy and adjuvant hormonal therapy: doubling time predicts survival. *J Urol* 2006;175(5):1684-1690.
- 206.** Sengupta S, Myers RP, Slezak JM et al. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174(6):2191-2196.
- 207.** Shariat SF, Abdel-Aziz KF, Roehrborn CG et al. Pre-operative percent free PSA predicts clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy with total PSA levels below 10 ng/ml. *Eur Urol* 2006;49(2):293-302.
- 208.** Shariat SF, Anwuri VA, Lamb DJ et al. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1655-1663.
- 209.** Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, et al. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer* 2008;113:3075–3099.
- 210.** Shariat SF, Karam JA, Walz J et al. Improved prediction of disease relapse after radical prostatectomy through a panel of preoperative blood-based biomarkers. *Clin Cancer Res* 2008;14(12):3785-3791.
- 211.** Shariat SF, Park S, Trinh QD et al. Plasminogen activation inhibitor-1 improves the predictive accuracy of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1229-1236.
- 212.** Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol*

2007;25(4):349-355.

- 213.** Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG et al. Early postoperative plasma transforming growth factor-beta1 is a strong predictor of biochemical progression after radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1593-1597.
- 214.** Shikanov S, Song J, Royce C et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182(1):139-144.
- 215.** Shikanov SA, Eng MK, Bernstein AJ et al. Urinary and sexual quality of life 1 year following robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2008;180(2):663-667.
- 216.** Shunichi Namiki, Seiichi Saito, Makoto Satoh et al. Quality of Life after Radical Prostatectomy in Japanese Men: 2 year Longitudinal Study. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(9)551–558.
- 217.** Smaletz O, Scher HI, Small EJ et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972-3982.
- 218.** Sooriakumaran P, Srivastava A, Christos P et al. Predictive models for worsening prognosis in potential candidates for active surveillance of presumed low-risk prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2011 Jun 26.
- 219.** Stackhouse DA, Sun L, Schroeck FR et al. Factors predicting prostatic biopsy Gleason sum under grading. *J Urol* 2009;182(1):118-122.
- 220.** Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281(15):1395-1400.
- 221.** Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in

- radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163(4):1155-1160.
- 222.** Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7005-7012.
- 223.** Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):715-717.
- 224.** Steuber T, Erbersdobler A, Graefen M et al. Comparative assessment of the 1992 and 2002 pathologic T3 substages for the prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2006;106(4):775-782.
- 225.** Steuber T, Graefen M, Haese A et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):939-944.
- 226.** Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H et al. Transition zone cancers undermine the predictive accuracy of Partin table stage predictors. *J Urol* 2005;173:737-741.
- 227.** Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW et al. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007;177(1):107-112.
- 228.** Stone NN, Stock R, Unger P et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. *J Urol* 1997;158:1891-1894.
- 229.** Suekane S, Noguchi M, Nakashima O et al. Percentages of positive cores, cancer length and Gleason grade 4/5 cancer in systematic sextant biopsy are all predictive of adverse pathology and biochemical failure after radical

- prostatectomy. *Int J Urol* 2007;14(8):713-718.
- 230.** Svatek R, Karakiewicz PI, Shulman M et al. Pre-treatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naive androgen independent prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49:666-674.
- 231.** Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI et al. Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence. *Prostate* 2009;69(8):886-894.
- 232.** Sweat SD, Pacelli A, Bergstralh EJ et al. Androgen receptor expression in prostate cancer lymph node metastases is predictive of outcome after surgery. *J Urol* 1999;161(4):1233-1237.
- 233.** Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM et al. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):75-80.
- 234.** Tewari A, Johnson CC, Divine G et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004;171:1513-1519.
- 235.** Thickman D, Speers WC, Philpott PJ et al. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996;156(1):110-113.
- 236.** Thompson IM 3rd, Salem S, Chang SS et al. Tumor volume as a predictor of adverse pathologic features and biochemical recurrence (BCR) in radical prostatectomy specimens: a tale of two methods. *World J Urol* 2011;29(1):15-20.
- 237.** Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K et al. Number of positive systematic

- sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology* 1999;54(4):689-693.
- 238.** Tollefson MK, Gettman MT, Blute ML et al. Serum calcium is not predictive of aggressive prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 2011;77(5):1161-1165.
- 239.** Twiss C, Martin S, Shore R et al. A continence index predicts the early return of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;164(4):1241-1247.
- 240.** Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI et al. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 1998;159(4):1251-1259.
- 241.** van den Ouden D, Kranse R, Hop WC et al. Microvascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma. *Urol Int* 1998;60(1):17-24.
- 242.** Veltri RW, Miller MC, Mangold LA et al. Prediction of pathological stage in patients with clinical stage T1c prostate cancer: the new challenge. *J Urol* 2002;168(1):100-104.
- 243.** Veltri RW, Miller MC, Partin AW et al. Prediction of prostate carcinoma stage by quantitative biopsy pathology. *Cancer* 2001;91(12):2322-2328.
- 244.** Vickers AJ, Savage CJ, Bianco FJ et al. Surgery confounds biology: the predictive value of stage-, grade- and prostate-specific antigen for recurrence after radical prostatectomy as a function of surgeon experience. *Int J Cancer* 2011;128(7):1697-1702.
- 245.** Vis AN, Schröder FH, van der Kwast TH et al. The actual value of the



- surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(2):258-265.
- 246.** von Bodman C, Godoy G, Chade DC et al. Predicting biochemical recurrence-free survival for patients with positive pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184(1):143-148.
- 247.** Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152:1831-1836.
- 248.** Walz J, Chun FK, Klein EA et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181(2):601-607.
- 249.** Walz J, Gallina A, Saad F et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576-3581.
- 250.** Walz J, Montorsi F, Jeldres C et al. The effect of surgical volume, age and comorbidities on 30-day mortality after radical prostatectomy: a population-based analysis of 9208 consecutive cases. *BJU Int* 2008;101(7):826-832.
- 251.** Wang L, Hricak H, Kattan MW et al. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238:597-603.
- 252.** Ward JF, Sands JP, Nowacki M et al. Malignant cytological washings from prostate specimens: an independent predictor of biochemical progression after radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165(2):469-473.
- 253.** Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and

- implications for the clinic. *J Urol* 1996;156:1969-1971.
- 254.** Wille S, Heidenreich A, Hofmann R et al. Preoperative erectile function is one predictor for post prostatectomy incontinence. *Neurourol Urodyn* 2007;26(1):140-143.
- 255.** Wills ML, Sauvageot J, Partin AW et al. Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* 1998;51(5):759-764.
- 256.** Yu JB, Makarov DV, Sharma R et al. Validation of the Partin Nomogram for Prostate Cancer in a National Sample. *J Urol* 2010;183:105-111.
- 257.** Zorn KC, Gallina A, Hutterer GC et al. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol* 2007;21(11):1345-1351.
- 258.** Zou KH, Warfield SK, Fielding JR et al. Statistical validation based on parametric receiver operating characteristic analysis of continuous classification data. *Acad Radiol* 2003;10(12):1359-1368.

# ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

## I. СТАТИИ В ЧУЖБИНА

1. Hinev A.I., Anakievski D., Kolev N., Marianovski V., Hadjiev V. Validation of pre- and postoperative nomograms used to predict the pathological stage and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J BUON* 2011;16:316-322.

*Impact factor: 0.607*

2. Hinev AI, Anakievski D, Hadjiev VI. Radical Prostatectomy as a First-Line Treatment in Patients with Initial PSA > 20 ng/mL. *International Journal of Surgical Oncology* 2012; Vol 2012, Article ID 832974, 10 pages. DOI:10.1155/2012/832974.

3. Hinev A., D. Anakievski, N. Kolev, V. Hadjiev. Validation of Briganti's nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urologia Internationalis* 2014;92:300-305.

*Impact factor:1.065*

## II. СТАТИИ В БЪЛГАРИЯ

1. Anakievski D, Hinev A. Predictive tools in prostate cancer. *Scripta Scientifica Medica*, 2012; 44(2), 7-10.

## III. МЕЖДУНАРОДНИ КОНФЕРЕНЦИИ И КОНГРЕСИ

1. Drabarek T, Anakievski D, Rossides S, Pristasova Z, Varga J, Chaushev B, Dyakov S, Kolev N, Klissarova A, Ghenev P, Deliiski T, Hinev A. Radioisotope detection of sentinel lymph nodes in localized prostate cancer. 19<sup>th</sup> European Students' Conference, Charite, Berlin, Germany, 29 September – 3 October, 2008. *Poster. European Journal of Medical Research vol. 13 (Supplement I), p. 82, Sep. 2008.*

*Impact Factor: 1.040*

Отличен с: *Best Presenter Award in the Nephrology/Urology – Session 21; Zondek Prize – Third Award of the 19<sup>th</sup> European Students' Conference, Charite, Berlin, Germany, 2008*

2. Hinev A., Klissarova A., Ghenev P., Kolev N., Chaushev B., Chankov P., Anakievski D., Dyakov S., Stratev S., Deliisky T. Radioisotope detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. 4<sup>th</sup> South-Eastern Meeting of EAU (SEEM), Tirana, Albania, 17-18 October, 2008. *Poster No 134. European Urology Meetings 3 (9), p. 34, Oct. 2008.*

Отличен с: *Third Richard Wolf Award for best poster presentation at the 4<sup>th</sup> South-Eastern Meeting of EAU (SEEM), Tirana, Albania, 2008.*

3. Anakievski D., Hinev A.I., Kolev N.H., Hadjiev V.I. Validation of Briganti's nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. 5th Uro-oncology Winter Congress, Skopje, Macedonia, 30 January – 03 February 2013. Balkan Poster Session, Poster No 8. *Yeni Uroloji Dergisi (The New Journal of Urology), Special Edition: 147-148, 2013.*

Отличен с: Award for the **Best Poster Presentation** of the 5th Uro-oncology Winter Congress, Skopje, Macedonia, 30 January – 03 February 2013.

#### **IV. НАЦИОНАЛНИ КОНФЕРЕНЦИИ И КОНГРЕСИ**

1. Хинев А., А. Клисарова, П. Генов, С. Паунов, Б. Чаушев, П. Чанков, Д. Анакиевски, С. Дяков, Р. Райков, Н. Колев, Т. Делийски – Радиоизотопно определяне на сентинелни лимфни възли при рак на простатната жлеза. XIII Национален симпозиум по урология с международно участие, Сандански, 5 - 7 юни 2008г. Сборник резюмета, с. 20. *Доклад.*

## Приложения:

### 1. Таблицы на Партин ( Partin tables)

The screenshot shows the website for The James Buchanan Brady Urological Institute. The page is titled "PROSTATE CANCER" and includes a search bar and a navigation menu. The main content area is titled "PARTIN TABLES" and features filters for PSA (2.6-4.0), Gleason Score (6), and Clinical Stage (T1c). A "Find Results" button is present. Below the filters is a table with four columns: OC: organ confined (751), EPE: extraprostatic extension (133), SV+: seminal vesicle involvement (10), and LN+: lymph node involvement (4). The table also shows the number of patients in each category: 87(85-89), 12(10-14), 0(0-1), and 0(0-0).

**PROSTATE CANCER** Appointments: 410-550-6100

**PARTIN TABLES**

PSA: 2.6-4.0

Gleason Score: 6

Clinical Stage: T1c

**Find Results**

OC: organ confined (751)	EPE: extraprostatic extension (133)	SV+: seminal vesicle involvement (10)	LN+: lymph node involvement (4)
87(85-89)	12(10-14)	0(0-1)	0(0-0)

<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>

## 2. Номограма на Катан ( MSKCC nomograms)



Memorial Sloan Kettering  
Cancer Center.

SEARCH

Find a Doctor

GO

HOME

CANCER CARE

RESEARCH

EDUCATION & TRAINING

Making an Appointment »

PREDICTION TOOLS // PROSTATE CANCER

### Prostate Cancer: Pre-Radical Prostatectomy

#### Your Results

Click the +/- to read more about your results

EDIT INFORMATION

Change Prediction Tool



#### PRIMARY TREATMENT OUTCOMES

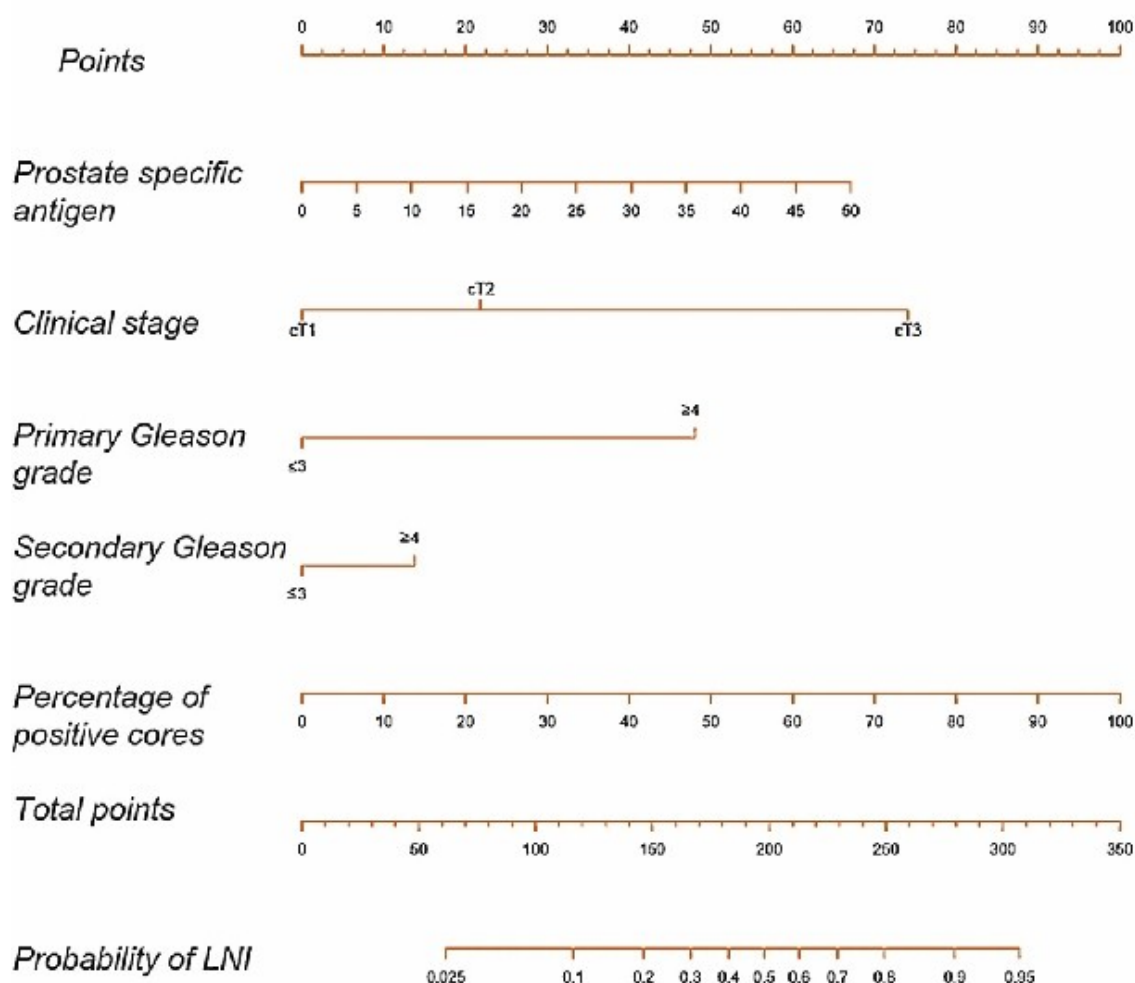
<b>+</b>	<b>PROBABILITY OF CANCER-SPECIFIC SURVIVAL AFTER RADICAL PROSTATECTOMY</b>	10 YR <b>99</b> %	15 YR <b>99</b> %
<b>+</b>	<b>PROGRESSION-FREE PROBABILITY AFTER RADICAL PROSTATECTOMY</b>	5 YR <b>89</b> %	10 YR <b>81</b> %

#### Your Information Worksheet

If you are a patient, print the **Pre-Radical Prostatectomy** Worksheet and bring it with you to your next appointment. The worksheet contains a list of what you need to use this prediction tool.

<http://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre-op>

### 3. Актуализираната номограма на Briganti, в. 2012 г. (основни параметри плюс процент на положителни цилиндри)



Nomogram predicting the probability of lymph nodes invasion (LNI) in patients undergoing extended pelvic lymphadenectomy based on pretreatment prostate-specific antigen (PSA), clinical stage, primary and secondary biopsy Gleason score, and percentage of positive cores. Instructions: Locate the patient's pretreatment PSA on the PSA axis. Draw a line straight upward to the point axis to determine how many points toward the probability of positive lymph nodes the patient receives for his PSA value. Repeat the process for each additional variable. Sum the points for each of the predictors. Locate the final sum on the total point axis. Draw a line straight down to find the patient's probability of having LNI.