МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СОФИЯ
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „АЛЕКСАНДРОВСКА”
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ

ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ, ФУНКЦИОНАЛНИ И ОНКОЛОГИЧНИ РЕЗУЛТАТИ СЛЕД РАДИКАЛНА ЛАПАРОСКОПСКА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

Д-Р ГЕОРГИ МАРГАРИТОВ ИВАНОВ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”

Научен ръководител:
Проф. Д-р Марин Иванов Георгиев, д. м.
Проф. Д-р Красимир Проданов Янев, д. м.

София
2023

Съдържание

1. Литературен обзор 5
1.1 Въведение 5
1.2 Исторически преглед 7
1.3 Заболеваемост и смъртност 9
1.4 Рискови фактори 10
1.4.1 Възраст 10
1.4.2 Етническа принадлежност 10
1.4.3 Фамилна предиспозиция и генетични фактори 11
1.4.4 Хранителни навици 11
1.4.5 Витамини и хранителни добавки 12
1.4.6 Вредни навици 13
1.4.7 Телесно тегло 13
1.4.8 Възпалителни и полово-предавани заболявания 14
1.4.9 Фактори на околната среда и карциногени 15
1.5 Диагностика и преоперативни показатели 15
1.5.1 Ректално туширане 15
1.5.2 Простат специфичен антиген (ПСА) 16
1.5.3 Молекулярни тестове 17
1.5.4 Образна диагностика 18
1.5.5 Биопсия на простатна жлеза 22
1.5.6 Стадиране 24
1.5.7 Хистологичен грейдинг 25
1.5.8 Предиктивни номограми при простатен карцином. 26
1.6 Радикална лапароскопска простатектомия – аспекти на съвременната техника. 27
1.6.1 Сравнение между отворена, лапароскопска и робот-асистирана радикална простатектомия 27
1.6.2 Сравнение между екстраперитонеална и трансперитонеална ЛРП 29
1.6.3 Роля на съхраняване на съдово-нервния сноп 30
1.6.4 Задна реконструкция на мускуло-фасциалната плоча 33
1.6.5 Техника на везико-уретралната анастомоза (ВУА) 33
1.6.6 Дължина на мембранозната уретра 34
1.6.7 Суспензия на мехурната шийка 35
1.6.8 Роля на лимфната дисекция 36
1.6.9 ЛРП при локално авансирало заболяване 39

1.6.10. ЛРП при олигометастатично заболяване 40
1.7 Усложнения 42
1.7.1 Склероза на мехурната шийка 43
1.7.2 Лимфоцеле 44
1.7.3 Тромбемболия 45
1.7.4 Съдови увреждания и кървене 46
1.7.5 Лезия на уретерите 47
1.7.6 Неврологични увреждания 48
1.7.7 Лезии на тънки и дебели черва 49
1.7.8 Лезии на ректум 50
1.7.9 Инконтиненция 51
1.7.10 Еректилна дисфункция (ЕД) 54
1.8 Изводи от обзора 58
2. Цел 60
3. Задачи 60
4. Материал и методи 61
4.1 Материал. Клиничен контингент. 61
4.2 Методи. 61
4.2.1. Диагностични методи 61
4.2.1.1 Анамнеза и обективно състояние 62
4.2.1.2 Простатно-специфичен антиген 62
4.2.1.3 Молекулярна диагностика. 62
4.2.1.4 Дигитално ректално туширане 65
4.2.1.5 Трансректална ехография 65
4.2.1.6 ЯМР 66
4.2.1.7 Биопсия на простатната жлеза 67
4.2.1.8 Хистологично изследване на материал от простатна биопсия 68
4.2.1.9 Костна сцинтиграфия 69
4.2.1.10 Позитрон-емисионна томография 69
4.2.2 Оперативни методи. Хирургична техника. 70
4.2.3 Хистологично изследване на траен хистологичен препарат. 78
4.2.4 Методи за следоперативно проследяване – ранен постоперативен период. 80
4.2.4.1 Интраоперативни и ранни постоперативни усложнения 80
4.2.4.2 Късни постоперативни усложнения, онкологични и функционални резултати 81

4.2.5 Методи на постоперативна (адювантна терапия) терапия 88
4.2.5.1 Андрогендепривационна терапия 89
4.2.5.2 Лъчетерапия 90
4.2.6. Статистически методи 91
5. Резултати 92
5.1 Демографски характеристики на пациентите. 92
5.2 Корелации на предоперативни показатели и прогностични фактори 95
5.3 Интраоперативни показатели 125
5.4 Постоперативни показатели 164
5.5 Ранни постоперативни усложнения 178
5.6 Късни постоперативни усложнения 189
5.7 Функционални резултати 196
5.8 Онкологични резултати 219
6. Обсъждане 238
7. Изводи 273
8. Приноси 276
9. Библиография: 278

Съкращения:

Odds ratio: OR, 30
Prostate Cancer Antigen 3: (PCA3), 18, 62
Prostate Health Index: (PHI), 17
Prostate imaging reporting and data system: (PI-RADS), 20
Risk ratio: RR, 39
Андроген депривационна терапия: (АДТ), 40
Биохимичен рецидив: (BCR), 26
Белодробна тромбемболия: (БТЕ), 46
Везико-уретралната анастомоза: (ВУА), 34
Глийсън сбор: (Gleason score, GS, ГС), 7
Гонадолиберин: LHRH, 89
Доверителен интервал: Confidence interval, CI, 34
Обща преживяемост: (OS), 240
Дълбока венозна тромбоза: (ДВТ), 46
Еректилна дисфункция: (ЕД), 55
Индекс на телесна маса: (BMI), 14
Компютърна томография: (КТ), 21
Лапароскопската радикална простатектомия: (ЛРП), 7
Лимитирана лимфна дисекция: lPLND, 38
Локално авансирал ПК: (ЛАПК), 39
Лутеинизиращ хормон: LH, 89
Международен индекс за еректилна функция: IIEF, 85
Мултипараметричен ядрено магнитен резонанс: (мпЯМР), 6
Патологичен TNM стадий: (pTNM), 26
Позитрон емисионна томография: (ПЕТ), 21
Пролиферативна инфламаторна атрофия: (PIA), 15, 230
Простат специфичен антиген: (ПСА), 17
Простатна интраепителна неоплазия, 15, 230; (PIN), 15, 230
Простато-специфичен мембранен антиген опосредствана позитрон емисионна томография: (ПСМА ПЕТКТ), 6
Разширена лимфна дисекция: ePLND, 38
Рецептора за витамин Д: (VDR), 13
Робот-асистирана радикална простатектомия: (РАЛП), 10
Свободна от прогресия преживяемост: (PFS), 42
Специфична за рак преживяемост: (CSS), 41, 42, 240
Средна разлика: Mean Difference, MD, 34
Стандартна лимфна дисекция: sPLND, 38
Съхраняване на съдово-нервния сноп: Nerve Sparing, 31
Трансректална ехография: (TRUS), 19
Фоликулостимулиращ хормон: FSH, 89
Ядрено магнитен резонанс: (ЯМР), 20

1. Литературен обзор

1.1Въведение

Простатният карцином (ПК) представлява онкологично заболяване със особена социална значимост. Изчислява се, че ПК е второто по честота раково заболяване при мъжете и заема пето място като причинител на смърт в световен мащаб [1]. Това се дължи на комбинацията от общото застаряване на населението, както и на все по усъвършенстваните методи за ранна детекция и диагностика на заболяването [2]. Въвеждането на простатоспецифичния антиген (ПСА) като рутинен маркер за скрининг срещу ПК позволи в голям процент от случаите заболяването да се диагностицира рано, в асимптомната си фаза [3]. Все повече научни данни се натрупват и по отношение на генетичната предиспозиция на заболяването и доказването на рискови и протективни генетични фактори [4]. Значителният напредък в областта на образната диагностика, в частност въвеждането на модерни методи като мултипараметричния ядрено магнитен резонанс (мпЯМР) и простато-специфичен мембранен антиген опосредстваната позитрон емисионна томография (ПСМА ПЕТКТ) от своя страна позволява все по-прецизно стадиране и проследяване на заболяването [5] [6]. Горепосочените медицински нововъведения дават възможност ПК да се диагностицира най-често във своята локализирана форма, което позволява на пациентите да изберат измежду редица терапевтични варианти, всеки от които предоставя своите предимства и недостатъци – активно наблюдение, радикална простатектомия, лъчетерапия, фокално лечение, андроген депривационна терапия [7]. Само по себе си оперативното лечение може да бъде извършено под формата на отворена, лапароскопска и робот-асистирана радикална простатектомия [8].

Посоченото разнообразие от възможности често може да се окаже объркващо и напрягащо за пациента и лекуващия уролог с оглед избор на най-подходящия подход при всеки индивидуален случай. Това налага постоянна нужда от натрупване на нови и актуални данни по отношение на ефективността и безопасността на всеки един от изброените терапевтични методи.

От първите опити на Schuessler и Clayman през 1991 год. и 1992 год., лапароскопската радикална простатектомия (ЛРП) постепенно се доказва като оперативен метод характеризиращ се с отлични онкологични и функционални резултати на фона на по-малка кръвозагуба и по-кратък болничен престой в сравнение с отворената оперативна техника [8]. С напредване на хирургичната практика на ЛРП се въвеждат нови и различни техники: запазване на пубо-простатните лигаменти, запазване на ендопелвичната фасция, задна реконструкция на фасцията на Danonvilier, предна реконструкция, запазване на мехурната шйика , предна реконструкция с окачващ шев, запазване на съдово-нервния сноп и др [9] [10] [11]. Въпреки това възникването на ранни или късни усложнения или рецидив на заболяването, които да компроментират онкологичните и функционалните резултати след операцията не може да бъде изключено. В световната литература като основни рискови фактори се сочат висок Глийсън сбор (Gleason score, GS, ГС), екстракапсуларно разпространение (pT3a), засягане на семенните мехурчета (pT3b) или позитивни резекционни линии (R1) [12].

Въпреки натрупания до момента опит може да се заключи, че пред модерната медицина все още стои предизвикателството за установяване и доказване на сигурни и индивидуализирани прогностични фактори при всеки пациент, на когото предстои ЛРП с цел минимизиране честотата на

възможните усложнения и постигане на оптимални онкологични и функционални резултати.

1.2 Исторически преглед

За първи път простатната жлеза е достоверно описана от венецианския физик Niccolo Massa. Riolanus излага своето предположение, че затруднената микция при мъжете може да се дължи на простатната жлеза през 1649 год [13]. За първи път ПК описва и доказва хистологично J. Adams през 1853 год [14]. Първата транспубична простатектомия е извършена от Billroth. През 1867 г. първата инфрапубична простатектомия е извършена от Lagenbuch. През 1873 год. Demarquay от своя страна описва трансректалната простатектомия – техника, която той прилага както при доброкачествена простатна хиперплазия, така и при ПК [15]. Друга техника, с която се експериментира, но която не набира популярност е ишиоректалната простатектомия, извършена от Dittel през 1890 год. В последващия период от време постепенно супрапубичната, ретропубичната и перинеалната простатектомия се налагат като най-разпространени техники. Извършването на перинеална простатектомия се свързва с имената на Watson, Wishard и Goodfellow – съответно през 1889 год., 1890 год., 1891 год [16]. Първи бележат успех в провеждането на супрапубична простатектомия именно Belfield през 1886 год. и McGill през 1887 год. Тотална енуклеация на простатната жлеза е извършена за първи път от Freyer през 1901 год [17]. Привърженик на перинеалната техника е Hugh Young, който в периода след 1898 год. продължава да трупа опит и извършва това, което се счита за първата перинеална простатектомия при ПК през 1904 год. в болница Johns Hopkins [18]. Техниката предложена от Young се налага до такава степен, че през следващите 40 години се превръща в златен стандарт за хирургия на простатната жлеза. Следващият напредък се бележи от Terrence Millin, който през 1945 год. въвежда ретропубичния подход за енуклеация на простатната жлеза [19]. Този достъп има редица предимства пред

перинеалния с оглед на по-лесното си овладяване и по-добрия достъп до тазовите лимфни колектори при провеждане на лимфна дисекция. Въпреки това, радикалното лечение на ПК все още не придобива широко разпространение с оглед на обилната кръвозагуба и сериозните усложнения, с които се свързва, не на последното място от които – импотентност на пациентите. Изчислява се, че през 70-те години на миналия век едва 7% от мъже с локализиран ПК са се подлагали на оперативно лечение. От ключово значение за възникване на модерната техника за радикална простатектомия се оказва работата на Patrcik Walsh, който използвайки анатомичния модел за плексуса на Santorini, заедно с Reiner предлага своята техника за радикална ретропубична простатектомия през 1979 год [20]. Walsh продължава своята работа, като насочва вниманието си към съхраняване на съдово-нервния сноп с цел запазване на еректилната функция постоперативно. През 1983 Walsh описва първата успешна радикална простатектомия със запазване на съдово-нервния сноп [21]. Този период от време бележи и друг важен напредък в медицината по отношение на ПК – откриването на ПСА през 1979 год. и доказването на диагностичната му стойност като маркер за ПК [22] [23]. През 80-те години на миналия век се дава начало и на провеждането на трансректалната биопсия на простатната жлеза под ехографски контрол [24]. Гореописаните открития от края на миналия век позволяват броя пациенти, при които се провежда радикална простатектомия да се утрои за периода 1974-1993 год., с което за първи се постига и спад в смъртността от ПК [25]. През 90-те години започва развитието на лапароскопската хирургия на простатната жлеза. Първият документиран опит за ЛРП се приписва на Schuessler през 1992 год., който обаче не успява да докаже предимства на техниката пред отворената радикална простатеткомия и през следващите няколко години операцията е изоставена [26]. Серии от пациенти, при които успешно е извършена трансперитонеална ЛРП докладват за първи път Richard Gaston през 1997

год., Guillonneau, Vallancien и Abbou през 2000 год [27]. Постепенно се въвежда и така наречената Montsouris 2 техника за екстраперитонеална ЛРП. През първото и второто десетилетие на новия век техниката на ЛРП продължава да се развива от водещи специалисти като Jens-Uwe Stolzenburg, Jens Rassweiler, и др. Първите серии от пациенти, при които е извършена робот-асистирана радикална простатектомия (РАЛП) са докладвани от Pasticier и Abbou през 2001 год [28] [29]. Понастоящем в различните хирургични центрове по света в различна степен се прилагат и трите техники (отворена, лапароскопска, робот-асистирана) за извършване на радикална простатектомия.

1.3 Заболеваемост и смъртност

Честотата на ПК варира в различните части на света. През 2018-та година са диагностицирани 1 276 106 нови случаи на заболяването в световен мащаб, което представлява 7.1% от всички случаи на ракови заболявания при мъжете [2]. Стандартизираната по възраст честота на заболяването е 79.1 на 100 000 в Океания, 73.7 за Северна Америка, 62.1 във Европа и значително по-ниска за Африка и Азия – съответно 26.6 и 11.5 на 100 000 души. Във Европа ПК е най-често диагностицираното раково заболяване при мъжете, като през 2018 год. са отчетени 450 000 нови случаи, които съставляват 24% от новите случаи на неоплазми за континента [30]. За България честотата на ПК е от порядъка на 79,9/100 000 мъже за 2013 г. По отношение делът от общата онкологична заболеваемост за страната ПК заема второ място след рака на белия дроб. Смъртността от ПК също демонстрира значителни вариации в световен план – 10.1 на 100 000 души в Западна Европа, 7.7 на 100 000 души в Северна Америка, 13.5 на 100 000 души за Централна и Източна Европа. Най-ниска смъртност се отчита в Южна Азия – 3.3 на 100 000 души, а най-висока – за Южна Африка – 26.8 на 100 000 [31]. В България

смъртността от ПК е най-висока в областите Враца, Варна, София, Хасково, Перник – над 16 на 100 000 души. Смъртността от ПК се увеличава процентно с напредване на възрастта, като се изчислява, че 55% от всички смъртни случаи настъпват след 65 годишна възраст.

1.4 Рискови фактори

1.4.1 Възраст

Възрастта представлява основен рисков фактор за ПК. Счита се, че рискът от възникване на ПК на възраст по 40 год. е незначителен. Честотата на ПК започва да нараства след 50 год. възраст при европеидната раса, като средната възраст, на която се поставя диагнозата е 66 години [32]. В САЩ например повече от 70% от случаите на ПК се диагностицират при пациент на възраст над 65 години [33]. Още през 1989 Scardino публикува проучване, в което докладва, че ПК може да бъде открит като случайна находка при аутопсия на 30% от всички мъже на възраст над 50 год., починали от причина различна от ПК [34]. Изчислява се, че рискът за цял живот от развитие на клинично изявен ПК за мъжете е около 9.5%, а рискът от развитие на фатално заболяване се оценява на около 2.9% [35].

1.4.2 Етническа принадлежност

Разпространението на ПК демонстрира значителни вариации сред различните етнически групи. Анализ на заболеваемостта на Северна Америка показва е, че заболяването засяга значително по-често чернокожи мъже – 157.6/100 000 в сравнение с мъже от европеидната раса – 93.9/100 000 [36] [37]. Обяснение може да се търси както в различните социо-икономически условия за мъжете в двете групи, така и в наличието на подлежащи биологически фактори. Някои автори например считат, че по-честият за чернокожите мъже хромозомен вариант 8q24 се свързва с повишена предиспозиция към ПК [38].

1.4.3 Фамилна предиспозиция и генетични фактори

Изчислява се, че около 20% от пациентите с ПК съобщават за фамилна анамнеза за заболяването [39]. Редица генетични фактори се свързват с ПК. *HPC1* е ген разположен на дългото рамо на първа хромозома, който кодира ензима рибонуклеаза L (RNASEL). RNASEL е отговорна за регулацията на клетъчната апоптоза, поради което се счита че мутации в *HPC1* имат отношение към развитието на ПК [40]. Доказано е, че мутации в *HPC2/ELAC2* с локус 17p11 може да предизвикат усилване на пролиферативните процеси в простатната тъкан [41]. Широко изследвана и доказана е и връзката на мутации в *BRCA1* и *BRCA2,* които се свързват с повишена честота и агресивен ход на ПК [42].

Ролята на Х хромозомата също се проучва, основно заради разположения на нея *AR* ген, който кодира андрогенния рецептор при мъжа. Доказано е, че микроделеции в локуса Xq26.3-q27.3 се свързват със спорадични и наследствени форми на ПК [43].

Проучвания доказват също така, че наличието на по-малък брой от 22 CAG повтори в областта на екзон 1 на *AR* също се свързва с повишена предиспозиция и агресивен клиничен ход на ПК [44]. Тази зависимост се потвърждава недвусмислено и от пилотно изследване извършено от настоящия изследовател и екип на Катедрата по Урология към МУ-София [45].

1.4.4 Хранителни навици

Счита се, че диетичните навици характерни за западния свят повишат риска от възникване на ПК. Доказана е връзката на повишения прием на наситени мазнини с животински произход и ПК [46]. Механизмите, които стоят зад тази зависимост вероятно са повишаване нивата на свободни радикали, левкотриени и простагландини, повишени нива на инсулинов растежен фактор, повишени нива на циркулиращи андрогени. Увеличеният прием на

червени меса, особено с честота над 5 пъти седмично, също представлява рисков фактор за ПК [47]. Доказано е, че при високо-термична обработка на червено месо се образуват ароматни въглеводороди, както и мутагенни хетероциклични амини. Прекомерният прием на млечни продукти и съдържащият се в тях калций демонстрира слаба към умерена корелация с повишена честотата на ПК [48].

От друга страна приемът на определени храни може да има протективен ефект по отношение на ПК. Редица проучвания демонстрират положителния ефект от хранителния прием на броколи, Брюкселско зеле, карфиол и зеле върху риска от ПК [49]. Този ефект вероятно се медиира от образуването на фенетил изотиоцианат, сулфорафан, индол-3-карбинол. Счита се, че в Азия повишеният прием на соя и зелен чай, които са богати на катехини, изофлавоноиди и полифеноли, оказва протективен ефект срещу ПК [50] [51]. Противоречиви са данните за протективния ефект на ликопена, съдържащ се в доматите по отношение на рака на простатната жлеза [52]. Доказано е, че той взаимодейства с андрогенните рецептори в простатната жлеза, където инхибира действието на дехидротестостерона и инсулиновия растежен фактор.

1.4.5 Витамини и хранителни добавки

Активната форма на витамин Д: 1,25-дехидроксивитамин D3 има доказан протективен ефект върху пролиферацията, диференцияцията, ангиогенезата и апоптозата в тъканите, включително при клетъчни линии от рак на простатата, млечна жлеза и колон [53]. Действието на витамин D3 се опосредства от рецептора за витамин Д (VDR), който представлява лиганд-зависим транскрипционен фактор, който се експресира и в клетките на простатната жлеза. Във *VDR* гена се откриват доста полиморфни варианти, включително аденозин-тиминов повтор - *VDR* (AT)n, чиито дълги варианти може да се свързват с понижаване на ефекта на вит. Д и съответно с

повишена предиспозиция и агресивен ход на ПК. Тази зависимост беше доказана в пилотно проучване извършено от настоящия изследовател и екип на Катедрата по Урология към МУ-София [45].

Известно е, че вит. Е представлява мощен антиоксидант, която проявява антионкогенна активност. Данните за протективния ефект на вит. Е спрямо възникването на ПК са противоречиви, като редица проучвания не успяват да докажат тази връзка [54].

1.4.6 Вредни навици

Редица автори постулират, че приемът на над 15 грама етанол (или 3 алкохолни единици) дневно представлява сигнификантен рисков за възникване на ПК [55] [56]. Въпреки това, в световната литература могат да се открият и проучвания върху кохорти от пациенти, при които не се доказва корелация между алкохолната консумация и ПК. Така например Hsing et al. не установяват такава зависимост в проучване на 17 633 пациента обхващащо период от 20 год [57].

Въпреки че активното и пасивното тютюнопушене представляват основен рисков фактор за редица неопластични процеси при човека, повечето епидемиологични проучвания не успяват да докажат сигнификантна връзка с възникването на ПК [58].

1.4.7 Телесно тегло

Повишеният индекс на телесна маса (BMI), особено в комбинация с понижена двигателна активност води до развитие на инсулинова резистентност. В следствие на това се стига до хронично завишени нива на инсулин в плазмата на пациентите. От своя страна инсулинът оказва пролиферативен ефект върху тъканите и хиперинсулинемията представлява рисков фактор за развитие и прогресия на ПК. Освен това за адипоцитите е известно, че отделят медиатори на възпалението, които също имат онкогенен ефект. В свой мета анализ публикуван през 2013-та година Allot

и сътрудници доказват горепосочените зависимости въз основа на анализ на студии в периода 1991-2012 година [59].

1.4.8 Възпалителни и полово-предавани заболявания

Още през 1863 год. Вирхов постулира връзка между възпалителните процеси в тялото и онкогенезата, като установява повишена концентрация на левкоцити в ракови тъкани. Доказано е, че клетките на възпалението отделят растежни фактори и цитокини, които могат да промотират ангиогенеза, ремоделиране на тъканите, онкогенеза [60]. Простатит може да възникне в следствие на химически дразнител, физическа травма, специфични или неспецифични инфекциозни причинители – E. coli, представители на род. Staphylococcus, Eneterococcus, N. gonorrhoea, C. trachomatis и др. В простатната тъкан възпалението води до пролиферативна инфламаторна атрофия (PIA), която най-често прогресира в простатна интраепителна неоплазия (PIN) - доказан прекурсор на ПК [61]. Мета анализ проведен от Dennis и сътрудници върху студии за периода 1971-1996, както мета анализ на Jiang и сътрудници за периода 1990-2012 доказват недвусмислено тази зависимост – Odds ratio съответно 1.6 и 1.5 [62] [63]. През 2018-та година Нейков, К, Найденова П и сътрудници публикуват труд на тема „Специфика на уропатогените при пациенти с простатен карцином“ [64]. Установено е, че положителна урокултура се доказва при 53 от 153 пациента с ПК. Авторите заключават, че се наблюдава тенденция за увеличаване на относителния дял на Грам-отрицателните микроорганизми и особено K. pneumoniae. Установяват се и пациенти с полимикробни урокултури, характерни за пациенти с ракови заболявания.

Ролята на някои вируси с доказан в други тъкани онкогенен потенциал също е проучвана във връзка с ПК. Рисковите серотипове HPV 16 и 18 доказано са асоциирани с повишена предиспозиция към ПК в проучване на върху над 20 000 мъже във Финландия проведено от Dillner и сътрудници [65]. Тази

зависимост се потвърждава и в анализ за кохорта от български мъже в проучване с участието на настоящия изследовател и главен изследовател Кавракова, А [66].

1.4.9 Фактори на околната среда и карциногени

В светованата литература могат да се открият данни за повишен риск от възникване на ПК при излагане на вещества като agent orange (бойно отровно вещество), хлордекон (инсектицид), бисфенол А (съдържа се в пластмасови опаковки) [67] [68] [69].

1.5 Диагностика и преоперативни показатели

1.5.1 Ректално туширане

С оглед на разположението си в малкия таз, простатната жлеза представлява орган, който твърде лесно може да бъде екзаминиран чрез ректално туширане. Важно е да се отбележи също така, че в над 70% от случаите ПК се разполага в периферната зона на простатата, което допълнително улеснява евентуалното палпиране на процеса. Ректалното туширане представлява утвърден в практиката метод за скрининг и диагностика на ПК. Предимства на метода са неговата достъпност, на практика нулеви разходи и нулев риск при провеждане. Въпреки това повечето публикувани в световната литература студии определят чувствителността на този метод, особено в случаи на заболяване в ранен стадий като ниска към умерена. Ранно проучване на Mettlin и сътрудници от 1991 год. демонстрира, че при налична суспектна находка от ректално туширане при едва 26% до 34% от мъжете се доказва ПК при последваща биопсия, което отрежда 28% прогностична стойност на метода [70]. Мета анализ на Mistry и сътрудници за периода 1966-1999 год. отдава 52% чувствителност и 17.8% прогностична стойност за диагностика на ПК [71]. От друга страна проучване на Walsh и сътрудници от 2014 год. изчислява 81% чувствителност 42% прогностична стойност на метода, при извършването му от опитен специалист [72].

Въпреки противоречивите резултати от различни проучвания методът все още запазва мястото си в практиката, като суспектните находки следва да бъдат диагностично прецизирани.

1.5.2 Простат специфичен антиген (ПСА)

ПСА представлява гликопротеин, който се произвежда и отделя в серума както и нормалната простатна тъкан, така и при ПК. След откриването му през 1979 год. Wang и сътрудници този маркер се превръща в крайъгълен камък на скрининга срещу ПК. Известно е, че ПСА не е туморспецифичен показател, като неговата стойност може да се повлияе от множество фактори включително: възраст, възпалителни процеси, трансуретрални или трансректални манипулации, медикаменти. Според анализ на American Cancer Society при използване на горна граница от 4 ng/ml чувствителността на показателя при диагностициране на всеки ПК е 21% и значително по-висока за ПК с висок грединг (ГС над 8) – 51%; средна позитивна прогностична стойност – 30% [73]. С цел постигане на по-висока диагностична стойност на метода в практиката са въведени така наречените производни на ПСА – ПСА плътност (density – норма до 0,15 нг/мл), ПСА скорост (velocity – норма до 0.35 – 0.75 нг/мл за година), отношение свободен/тотален ПСА (норма над 20%), [-2]проПСА. Резултатите от проучвания относно предиктивната стойност на изброените маркери в сравнение с ПСА са противоречиви [74] [75] [76]. Модерен диагностичен метод, производен на общия ПСА, свободния ПСА и [-2]проПСА представлява Prostate Health Index (PHI). Мултицентричен нализ на Stephan и сътрудници от 2013 год. доказва по-добрата прогностична стойност на PHI в сравнение на самостоятелното използване на ПСА и свободен ПСА [77]. В модерната урологична практика ПСА все още представлява основен инструмент за диагностика и проследяване на пациенти с ПК.

1.5.3 Молекулярни тестове

Тук се включват множество модерни тестове, които включват изследване на урина и тъканни проби с цел постигане на по-високи предиктивни стойности за ПК.

Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) представлява дълга некодираща РНК, която може да бъде изолирана в урината или простатен секрет на пациент и е високо специфичен за ПК. Американската и Европейската Асоциации по Урология препоръчват прилагането на този тест при пациенти със завишена стойност на ПСА и негативен хистологичен резултат от предходна биопсия на простатната жлеза. Според редица проучвания резултат от PCA3 сбор 35 е с чувствителност от 58% до 82%, специфичност от 58% до 76%, позитивна прогностична стойност от 67% до 69 за доказване на ПК (95% CI за 0,87: 0,81–0,92) [78] [79].

TMPRSS2:ERG представлява генна фузия, която е характерна за ПК в 50-65% от пациентите. Наличието на *TMPRSS2:ERG* може да се докаже в урината на пациенти след ректално туше. Множество проучвания изследват ролята на описаното изследване в комбинация с ПСА и PCA3, особено при диагностициране на ПК с ГС >/= 7 [80] [81]. Комбинацията от маркери може да постигне до 93% специфичност и 94% позитивна прогностична стойност при доказване на ПК.

SelectMDx представлява изследване на микроРНК нивата на *DLX1* и *HOXC6* гени, характерини за ПК, в урината на пациенти след ректално туше. Изследването оценява вероятността за откриване на рак на простатата при биопсия и вероятността за заболяване с висок срещу нисък ГС, с площ под кривата (AUC) от 0,89 (95% CI: 0,86–0,92) [82]. Ефективността на теста е проучена и от Генадиев Цв. и сътрудници [83]. Тестът е използван при 20 пациенти (9 без предишна биопсия, 11 с негативен резултат от предходна биопсия). От 7 от 11-те пациенти с негативна предходна биопсия са оценени

с много нисък риск от ПК от теста. При проследяване на пациентите след 1 година не се установява повишаване на ПСА и находка от дигитално туширане на жлезата. При четирима пациенти тестът оценява риска от ПК като 44-66%, поради което авторите провеждат биопсия на жлезата. ПК се установява при двама от пациентите. Заключението на авторите е, че SelectMDx е успешен диагностичен метод с висока негативна предсказваща стойност.

В момента текат проучвания и по отношение на тъканно базирани молекулярни тестове, които биха могли да оценяват вероятността при негативна биопсия ПК да е пропуснат във взетите хистологичните проби. Примери за такива тестове са: ConfirmMDx, Oncotype DX GPS, Decipher и други. При доказване на ПК тези тестове също така с висока предиктивна стойност могат да подскажат за агресивен клиничен ход, висок риск от биохимичен рецидив, метастазиране на заболяването.

С оглед високата цена и ограниченото разпространение на различните молекулярни тестови тяхното широко приложение в практиката тепърва предстои.

1.5.4 Образна диагностика

1.5.4.1 Трансректална ехография (TRUS)

Методът се въвежда през 1968 година и бързо набира популярност при диагностиката на ПК [84]. В около 60% от случаите ПК може да се установи като хипоехогенна лезия в паренхима на простатната жлеза. Трансректалната ехография е от ключово значение за провеждането на модерната биопсия на простатна жлеза както под УЗД контрол, така и в условията на Fusion технология. Toi и сътрудници установяват, че наличието на сонографска таргетна лезия при провеждане на биопсия увеличава вероятността за диагностициране на ПК от 30.8% до 50.7%; вероятността хистологичен цилиндър от лезията да съдържа ПК от 10% до

50%; вероятността за доказване на заболяване с ГС >/=7 от 28.3% до 69% [85]. Ролята на TRUS все пак е ограничена поради вариабилността УЗД картина на ПК, слабата специфичност на сонографските аномалии, факта, че туморите често са мултифокални, както и наличието на значителен дял на изоехогенни ракови заболявания, които не могат да бъдат разграничени от доброкачествените промени в тъканите [86].

1.5.4.2 Ядрено магнитен резонанс (ЯМР)

От въвеждането си през 1982 год. Ядрено-магнитен резонанс предлага все по-надеждна визуализация на потенциално значими ракови лезии на простатата и по този начин показва предимства като средство за по-добър подбор на пациенти подходящи за биопсия и оперативно лечение, както и улесняване на директното провеждане на биопсичния процес в условията на Fusion технология [87]. ЯМР също предоставя информация за определяне на степента на тумора и проследяване на отговора при провеждане на лечение. Важността на ЯМР като диагностичен метод допълнително се увеличи след въвеждането на мпЯМР през 2012 година. Технологията включва провеждането и анализ на Diffusion-weighted imaging – DWI, T2-weighted imaging, Dynamic intravenous contrast-enhanced imaging – DCE, Magnetic resonance spectroscopy imaging – MRSI. Резултатите се представят според Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS), където лезиите на простатата се категоризират въз основа на вероятността от рак по петстепенна скала: 1-5 [88]. Мета анализ на de Rooij и сътрудници обобщава резултатите от 7 проучвания, при които мпЯМР постига 88% специфичност и 74% чувствителност при визуализирането на ПК [89].

Студия на Георгиев М, Янев К и сътрудници установява, че при използването на ЯМР в предоперативната оценка на ПК се установява пълно съвпадение по отношение на формата и типа на разрастване на простатната

жлеза. Сравнение на клиничното и хистопатологичното стадиране на карцинома установява 67% съвпадение на стадия [90].

Друго проучване на Миринчев Н. от 2022 година установя корелация между находакта по PIRADS и хистологичния резултат по ISUP Grade group от 0,70 – силна зависимост [91]. Авторът установява, че във изследваната извадка 88% от пациентите с Grade group 5 имат находка PIRADS 5 от мпЯМР. Нито един пациент с PIRADS 5 няма Grade group 1 или ДПХ от хистологичния си резултат.

1.5.4.3 Компютърна томография (КТ)

В исторически план провеждането на КТ е било насочено към стадиране на ПК с оглед доказване на локално авансиране на заболяването със засягане на лимфните възли в малкия таз и евентуално доказване на далечни метастази. Проучвания от 80-те и 90-те години описват чувствителност на КТ за доказване на лимфаденомегалия от порядъка на 14% до 30% [92]. Мета анализ на Hövels и сътрудници от 2008 година докладва чувствителност на КТ за доказване лимфаденомегалия при ПК от 42%; специфичност – 82% [93]. Като се има обаче ниската вероятност за метастазиране в лимфните възли при мъже с нискорисково заболяване, използването на КТ с цел стадиране обикновено се използва при високорискови пациенти.

1.5.4.4 Позитрон емисионна томография (ПЕТ)

Използването на ПЕТ/КТ е метод, широко използван при диагностиката, стадирането и рестадирането на множество ракови заболявания, включително ПК. В исторически план използването на класическия ^{18}F-FDG-ПЕТ/КТ не демонстрира добри резултати, което вероятно се обяснява с ограничения метаболизъм на глюкозата в простатните тъкани. ^{11}C-Choline/^{18}F-Choline-ПЕТ/КТ има предимство с оглед активния метаболизъм на холина в простатнтата тъкан и ПК. Мета анализ върху ефективността на ^{18}F-Choline-ПЕТ/КТ е публикуван от Evangelista и сътрудници, които

представят чувствителност между 19-80% и специфичност 82-98% за доказване на лимфни метастази при ПК [94]. Простат-специфичния мембранен антиген (ПСМА) е трансмембранен протеин, който е високо специфичен маркер за ПК. Понастоящем технологията на ^{68}Ga-PSMA-PET/CT представлява инжектиране на насочени към ПСМА антитела, маркирани с ^{68}Ga и последващо провеждане на ПЕТ/КТ. Резултатите от този метод са обещаващи, като редица проучвания съобщават чувствителност от порядъка на 76%, специфичност – 100%; позитивна прогностична стойност – 100% [95].

В проучване от 2022 Анакиевски Д. и сътрудници изследват честотата на фалшиво-позитивни находки установени при ^{68}Ga-PSMA-PET/CT след радикална простатектомия [96]. Проучването включва 40 пациента с недетектабилни стойности на ПСА след операцията. При 37,5% (n=15) от пациентите се установяват позитивни PSMA находки – най-вече костни промени. При проследяване в хода на 2.5 години повишаване на ПСА се установява при един пациент. Авторите заключават, че присъствието на ^{68}Ga-PSMA-PET/CT позитивни находки при пациенти след радикална простатектомия и недетектабилни стойности на ПСА има ниска предиктивна стойност за прогресия на заболяването.

1.5.4.5 Костна сцинтиграфия

От въвеждането си през 70-те години, костната сцинтиграфия остава основен метод за преоперативна оценка и диагностициране на костни метастази при ПК [97]. Към момента изотопът на избор за провеждане на изследването е дифосфонат маркиран с Технеций 99м. Вероятността за наличие на костни метастази при поставяне на диагнозата ПК може да се предположи със значителна точност според ПСА на пациента. В мета анализ на 23 проучвания, публикуван от Abuzallouf и сътрудници, костната сцинтиграфия идентифицира метастази при 2,3%, 5,3% и 16,4% от мъжете с

нива на PSA съответно: <10 ng / ml, 10,1 до 19,9 ng / ml и 20,0 до 49,9 ng / ml, съответно [98].

1.5.5 Биопсия на простатна жлеза

Първата трансректална биопсия на простатната жлеза е описана през 1937 година. Техниката включва водач наложен на пръста на уролога и се провежда под дигитален контрол. Аспирационната биопсия се въвежда от Franzen през 1967 год. В последствие се въвежда и тру-кът техниката за придобиване на хистологични проби. След въвеждането на трансректалната ехография през 80-те години на миналия век биопсиите на простатната жлеза започват да се провеждат основно под УЗД контрол. Hodge и сътрудници разработват секстантната техника и публикуват проучване през 1989 год., което демонстрира предимството в установяване на 9% повече случаи на ПК в сравнение с таргетния метод [99]. В последващите години постепенно се налага 12-точковата техника за провеждане на трансректална биопсия на простатната жлеза [100]. Предимствата на метода са демонстрирани и от редица Български автори като Салтиров и сътрудници, Орманов, Георгиев, Панчев и сътрудници [101] [102]. Сатурационната трансректална биопсия на простатната жлеза, която включва вземане на минимум 20 проби се предлага за първи път от Stewart и сътрудници през 2001-ва година като допълнителен диагностичен метод при наличие на предходна негативна секстантна биопсия [103]. Въпреки това процентът фалшиво негативни резултати при трансректалната биопсия на простатната жлеза остава сигнификантен, както и честотата на усложнения – най-вече уроинфекции, уросепсис, ректорагия, хематурия; което налага разглеждането на трансперинеалната техника като алтернатива от редица автори [104]. Въпреки, че методът е описан за първи път през 1981 година, техниката набира популярност след 2000-та година [105]. Въпреки това в мета-анализ на Shen и сътрудници от 2012, който сравнява ефективността и безопасността на трансректална – секстантна и сатурационна; и

трансперинеалната техника за простатна биопсия – резултатите не отчитат сигнифакнтни разлики между трите групи както по отношение на степента на детекция на ПК така и в честотата на различните усложнения [106]. Мета-анализ на Xiang и сътрудници от 2019 година също не установява разлика в степента на детекция на ПК при сравнение на трансректалния и трансперинелания подход, но се отчита сигнификантно по-висок риск от фебрилитет и ректално кървене в първата група [107]. През последните години налагането на ЯМР и мпЯМР широко в урологичната практика позволи въвеждането на т.нар ЯМР когнитивно-насочена, а в последствие и Fusion ЯМР/УЗД трансперинеална биопсия на простатната жлеза. Проучване Haffner и сътрудници демонстрира 95% чувствителност и 100% специфичност на ЯМР когнитивно-насочената техника в сравнение с 95% чувствителност и 83% чувствителност при провеждане на системна биопсия на простатата [108]. Мета-анализ публикуван от Goldberg и сътрудници през 2020 година също демонстрира 15% по-високата честота на доказване на ПК в полза на ЯМР когнитивно-насочената техника (95% CI 10–20, p <0.00001) [109]. Fusion техниката е следващият напредък в провеждането на биопсии на простатната жлеза, при което изображението от мпЯМР се слива с 3D ултразвуково изображение. Когато трансректалната сондата се движи, слетият ЯМР следва движенията, което позволява на уролога да се насочи към таргетната зона със изключителна точност. Watts и сътрудници публикуват мета-анализ, в който сравняват ефективността на когнитивно-насочената биопсия в сравнение с Fusion-техниката [110]. При това Fusion техниката демонстрира по-висока честота на детекция на ПК (Odds Ratio 1.11 (95%CI 0.91-1.36, P = 0.30) срещу 1.13 (95%CI 0.89-1.44, P = 0.32). Колектив на Катедрата по Урология към МУ-София с участието на автора на настоящия труд публикува пилотно проучване, в което ефективността и безопасността на трансперинеалната Fusion техника се потвърждава при кохорта от български пациенти [111].

1.5.6 Стадиране

TNM (tumor/nodul/metastasis) системата се разработва от Denoix в периода 1943-1952 и след 1987 се въвежда глобално като система за стадиране на раковите заболявания. По отношение на ПК TNM има следния вид:

T – първичен тумор

Tx – не може да бъде определен

T0 – няма данни за първичен тумор

T1a – случайна хистологична находка в 5% или по – малко от резецираната тъкан (ТУРП)

T1b – случайна находка в повече от 5% от тъканта

T1c – биопсично доказан тумор (поради високи стойности на ПСА)

T2a – туморът обхваща половината или по – малко от един лоб

T2b – туморът обхваща повече от половината на един лоб, но не и двата лоба

T2c – туморът обхваща и двата лоба

T3a – екстрапростатно разпространение, включително и микроскопско ангажиране на мехурната шийка.

T3b – инвазия в семенните мехурчета

T4 – туморът ангажира съседни структури, различни от сменните мехурчета

N – регионални лимфни възли

Nx – не могат да бъдат установени

N0 – няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 – метастази в регионални лимфни възли

M – Далечни метастази

Mx – не могат да бъдат установени

M0 – няма далечни метастази

M1 – далечни метастази

M1a – нерегионални лимфни възли

M1b - кости

M1c – друга локализация

Патологичният TNM стадий (pTNM) на заболяването от траен хистологичен препарат след провеждане на ЛРП може надеждно да се корелира с показатели като честота на положителни резекционни линии (R1), честота на ранни и късни усложнения, преживяемост, честота на биохимичен рецидив (BCR). Анализ на големи серии от ЛРП в световната литература оценява вероятността за R1 на средно 4% при стадий pT1 – pT2a/b; 18% при стадий pT2c; 33-39% при pT3a; до 81% при pT3b-c. Честотата на BCR при големи серии LRP са 8,6% (4 до 15,3%) за pT2 и 17,5% (15 до 20,6%) за pT3 за периоди до 5 години. Степента на преживяемост без заболяване достига 92% за pT2a / bN0; 88% за pT2cN0; 77% за pT3aN0; 44% за pT3bN0 и 50% за pT1-3N1 [112] [113] [114].

1.5.7 Хистологичен грейдинг

Въпросът с хистологичното градиране на простатния карцином е дискутиран широко още от 1970 година. Системата предложена от Gleason постепенно се налага като златен стандарт. Методът се основава върху разпознаването и описването на различни хистологични модели, в зависимост от архитектониката на простатните жлези. Моделите се разпределят в пет групи, номерирани от едно до пет. Тъй като морфологията на ПК е изразено хетерогенна, Gleason предлага идентифициране на двата най – често срещани модела, които се сумират, за да се получи крайния Глийсън сбор. В случаите, при които се среща само един модел, стойността му се удвоява

за получаване на ГС. По този начин окончателният ГС представлява число от 2 до 10.

cTNM класификацията, в комбинация с Глийсън сбора и стойността на ПСА съставляват трите основни показатели, които позволяват стратификация на риска при ПК: нисък риск – ПСА <10 нг/мл, ГС<7, cT1-T2a; умерен риск – ПСА – 10-20 нг/мл; ГС – 7, cT2b; висок риск ПСА>20 нг/мл; ГС>7, cT2c или cT3-4N+ при всеки ПСА и ГС.

Според анализ на Busch и сътрудници от 2012-та година при унивариатен анализ според предоперативната класификация на риска на D'Amico, патологичният туморен стадий, следоперативната сума по Gleason и статуса на хирургичните граници са сигнификантни предиктори за възникване на BCR (P <0,001); при мултивариативен анализ според класификацията на D'Amico, сумата по Gleason (P <0,001), постоперативният туморен стадий (P <0,001), нодалния статус (P <0,001) и статуса на хирургичните граници (P = 0,002) са независими предиктори за възникване на BCR [115].

1.5.8 Предиктивни номограми при простатен карцином.

Номограмите представляват статистически инструменти, за определяне на риска за настъпването на определено събитие в хода на дадено заболяване. В световната урологична практика приложение намират редица валидирани номограми свързани с ПК. В свой обзор от 2012-та година Анакиевски Д. и сътрудници обобщават информация за най-широко използваните подобни интрументи [116]. Така например таблиците на Partin изчисляват вероятността за орган-ограничено заболяване, екстрапростатна екстензия, инвазия в семенните мехурчета и ангажиране на лимфни възли въз основа на ПСА, Глийсън сбор от простатна биопсия клиничен стадий на заболяването. Данните, получени от таблиците могат да са особено полезни за оператора при вземането на решение относно провеждането на лимфна дисекция или съхраняване на съдово-нервните снопове при радикална

простатектомия. Номограмата на Han използват горепосочените преоперативни данни в комбинация с ГС от трайния препарат и pTNM стадия на заболяването за определяне на риск от настъпване на биохимичен рецидив на заболяването. Подобно приложение намират и номограмите на D'Amico, Kattan, Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. Номограмата на Porter пък е разработена за изчисляване на очакваната рак-спеицифична преживяемост на пациентите с ПК.

1.6 Радикална лапароскопска простатектомия – аспекти на съвременната техника.

1.6.1 Сравнение между отворена, лапароскопска и робот-асистирана радикална простатектомия

В различните медицински центрове все още широко се прилагат и трите методики за лечение на ПК. Това мотивира редица изследователи да сравнят оперативните и функционална резултати на оперативните техники.

Мета-анализ на Ficcara и сътрудници обобщава резултатите от 37 сравнителни студии [117]. Обобщените резултати отчитат предимство на ЛРП и РАЛП пред отворената техника по отношение на кръвозагуба, необходимост от хемотрансфузия, време до декатетеризация, болничен престой. Не се отчитат сигнификантни разлики по отношение на настъпилите усложнения, както и в честотата на положителни хирургични граници. Анализът демонстрира предимство на РАЛП по отношение на континентността и еректилна функция спрямо отворената техника. До подобно заключение достигат и Asimakopoulos и сътрудници при сравнение на ЛРП и РАЛП [118].

Друг мета-анализ, публикуван от Parsons и сътрудници включва 19 студии [119]. Резултатите са подобни, като се отчита по-малка кръвозагуба и 77% по-ниска честота на хемотрансфузии за ЛРП и РАЛП (SMD -1.74, 95%

confidence interval [CI] -1.74 to -1.49, P <0.001); (RR 0.23, 95% CI 0.11 to 0.49, P <0.001). Не се отчита сигнификантна разлика между трите групи по отношение на честотата на позитивни хирургични граници (RR 0.88, 95% CI 0.74 to 1.06, P = 0.17). При този мета-анализ не се установява сигнификантна разлика между трите групи по отношение на континентността (P = 0.49) и еректилната функция (P = 0.09) на първата година.

Сравнителен анализ на Frota и сътрудници отчита, че процентът на континентност (при 0-1 подложка на ден) е между 90% до 92% след отворена простатектомия, 82% до 96% след ЛРП и 95% до 96% след РАЛП [120]. Онкологичните резултати са сходни. Отново се демонстрира предимство на ЛРП и РАЛП по отношение на кръвозагуба, честота на хемотрансфузия, болничен престой.

Друг мета-анализ на Coelho и сътрудници, базиран на данните от общо 58 студии отчита следните резултати за отворената техника срещу ЛРП срещу РАЛП: честота на хемотрансфузия: 20.1% срещу 3.5% срещу 1.4%; честота на постоперативни усложнения: 10.3% срещу 10.9% срещу 10.3%; позитивни хирургични граници: 24% срещу 21.3% срещу 13.6%; континентност на 12-ти месец: 79% срешу 84.8% срещу 92%; потентност на 12-ти месец (при проведено съхраняване на съдово-нервния сноп): 43-60% срещу 31-54% срещу 59-93% [121].

През последните години са публикувани и анализи сравняващи директно ЛРП и РАЛП. Студия на Amornratananont и сътрудници от 2020-та година отчита следните резултати: по отношение на положителните граници, РАЛП отчита по-добри резултати при високо-рисковите пациенти в сравнение с ЛРП (OR 0,46, 95% доверителен интервал 0,26-0,84), докато при пациентите с нисък и среден риск не се отчитат разлики; РАЛП демонстрира предимство по отношение на оперативното време, оценка на загубата на кръв и нуждата от кръвопреливане; процентът на усложнения и продължителността на

болничния престой са сходни за двете техники във всички анализирани подгрупи [122]. Мета-анализ на Wang и сътрудници от 2019-та година включва 7952 пациента и установява: липса на сигнификантна разлика между ЛРП и РАЛП по отношение на кръвозагуба; липса на сигнификантна разлика по отношение на честотата на позитивни хирургични граници; предимство на РАЛП по отношение на честотата на постоперативни усложнения (Odds ratio 0.61; P < 0.00001) и континентността на 1-ва година (Odds ratio 2.09; P < 0.00001) [123].

Студия на Георгиев, М и колектив от Катедрата по Урология към МУ-София също сравнява ефективността и безопасността на ЛРП и РАЛП [124]. Сравнителният анализ показва по-бързо възстановяване на контрола на микцията в ранния период до трети постоперативен месец, по-малка честота на случаите с позитивни хирургични граници и по-малка кръвозагуба при РАЛП. Не се установява сигнификантна разлика по отношение на оперативно време, време до декатетеризация, болничен престой, честота на усложненията.

Цитираните по-горе данни позволяват да се заключи, че ЛРП представлява хирургична техника, която намира широко приложение в урологичната практика и осигурява адекватни онкологични и функционални резултати на пациентите.

1.6.2 Сравнение между екстраперитонеална и трансперитонеална ЛРП

Дебатът относно предимствата и недостатъците на двата подхода за извършване на ЛРП съществува още от въвеждането на тази оперативна интервенция. Трансперитонеалният подход е предпочитан от много хирурзи поради по-голямото работно пространство и лесното идентифициране на познати ориентири в перитонеалната кухина и таза, но много други оператори предпочитат екстраперитонеалния подход поради последващата липса на контакт с интраперитонеални органи. Мета-анализ на Wang и

сътрудници включва 1674 пациента, поделени в две групи според достъпа за ЛРП [125]. Анализът не установява сигнификантна разлика по отношение на оперативно време (weighted mean difference [WMD]=21.21,95%CI=–1.16–43.57, P=.06); кръвозагуба (WMD=−6.04, 95%CI=−43.38–31.29, P=.75), честота на трансфузия (odds ratio [OR]=1.03, 95%CI=0.55–1.96, P=.92), честота на интраоперативни усложнения (OR=1.25, 95%CI=0.57–2.21, P=.75), както и честота на конверсия към отворена операция (OR=1.12, 95%CI=0.32–4.97, P=.75). Анализът обаче отчита сигнификантно завишена честота на постоперативните усложнения (лийкидж на урина, склероза на мехурна шийка, стеноза на уретер, инконтинетност) в групата на трансперитонеалната ЛРП (OR=1.69, 95%CI: 1.23–2.32, P=.001).

В свое проучване от 2018-та година Анакиевски Д. и сътрудници публикуват проучване на 178 пациента, при които извършена екстраперитонеална (86%) или трансперитонеална (14%) ЛРП [126]. Авторите не установяват сигнификантна разлика в средната интраоперативна кръвозагуба, средното оперативно време, средния болничен престой и процента на конверсия към отворена операция.

1.6.3 Роля на съхраняване на съдово-нервния сноп

През 80-те години от P. Walsh демонстрира, че пелвичния плексус, който инервира уретралните сфинктери и кавернозните тела, е образуван от парасимпатикови (S2 – S4 предни сакрални коренчета) и симпатиковите влакна от хипогастралния нерв [127]. Пелвичният плексус се разполага в областта на антеролатералната стена на ректума ретроперитонеално, близо до върховете на семенните везикули и заднолатералната стена на простатата. Съдово-нервните снопове след това се насочва антеградно, като се разполагат между простатната капсула, фасцията на Денонвил и латералната простатна фасция. Едностранното или двустранното съхраняване на съдово-нервните снопове (NVB) се налага като основна

хирургична техника за осигуряване на континентност и еректилна функция при отворената радикална простатектомия, което в последствие с пренася и при ЛРП и РАЛП.

Stolzenburg и сътрудници публикува резултат от 2400 последователни ЛРП, при които съхраняване на съдово-нервния сноп (nerve sparing) е извършено при 956 пациента (при 672 двустранно; при 284 едностранно) [128]. Отчита се, че по-младите пациенти са склонни да имат по-добра следоперативна еректилна функция. Провеждането на двустранно съхраняване на съдово-нервния сноп при пациенти на възраст под 55 години води до степен на потентност от 32,4%, 75,3% и 84,9% на 3, 6 и 12 месеца след операцията.

През 2015-та година Reeves и сътрудници публикуват мета-анализ, който разглежда ролята на съхраняването на съдово-нервните снопове върху постоперативната континентност след ЛРП [129]. Проучването включва 27 студии и общо 13 749 пациента. Мета-анализът демонстрира, че запазването на съдово-нервните снопове (особено при двустранно запазване) води до сигнификантно повишване нивата на уринарна континентност в периода до 6 месеца следоперативно. В период след 6 месеца нивата на континентност е изравняват за двете групи.

В хода на развитие на хирургичната техника редица автори предлагат и въвеждат интрафасциалното запазване на съдово-нервните снопове [130]. При интрафасциалната техника, планът на дисекция е директно върху простатната капсула, като простатата се освобождава странично от тънката околна фасция, която съдържа малки съдове и нерви. Техниката позволява запазване на пубопростатичните лигаменти, запазване на ендопелвичната фасция, перипростатичната фасция и съдово-нервните снопове. Мета-анализ на Weng и сътрудници , публикуван през 2017-та година изследва разликата във постоперативните фунцкионални резултати при използване на интрафасциална срещу конвенционална интерфасциална техника за

съхраняване на съдово-нервните снопове [131]. Мета-анализът обхваща 6 студии и общо 1663 пациента. Данните сочат, че интрафасциалната техника демонстрира значително по-добри резултати по отношение на континентността, докладвани на 6 месеца (RR = 1,18, 95% CI 1,08-1,30, p = 0,0002) и 36 месеца (RR = 1,13, 95% CI 1,02-1,25, p = 0,02). По отношение на еректилната функция пациентите в групата на интрафасциалната техника демонстрират значително по-добри резултати за потентност, докладвани на 6 месеца (RR = 1,49, 95% CI 1,01–2,18, p = 0,04) и 12 месеца (RR = 1,40, 95% CI 1,24–1,57, p <0,00001). Не се отчита сигнификантна разлика по отношение на позитивни хирургични граници между двете групи (RR 0.87 (0.54–1.40, p = 0.56)). По отношение честотата на биохимичен рецидив отново не се установява сигнификантна разлика между двете групи (6 месеца: RR = 0,98, 95% CI 0,94–1,02, p = 0,31; 12 месеца: RR = 0,99, 95% CI 0,95–1,03, p = 0,53).

Друг мета-анализ, публикуван от Wang и сътрудници през 2019-та година се фокусира върху сравнение на онкологичните резултати при използване на интра- срещу интерфасциалната техника за съхранение на съдово-нервните снопове [132]. Анализът включва 21 студии. Позитивни хирургични граници в групата с интрафасциалната техника се установяват при 14% (2.2-35%) от случаите (480 от 3151 пациента, 95% confidence interval[CI]: 11.2–17.5%), като този показател корелира директно с честотата на заболяване в стадий T2. При сравнителен анализ с групата на интерфасциалната техника не се установява статистически значима разлика по отношение на позитивни резекционни линии.

През 2018-та година Колев, Н. и сътрудници публикуват проучване, в което се сравнява честотата на позитивните хирургични граници, при пациенти след РАЛП и отворена радикална простатектомия, при които е извършено съхраняване на съдово-нервните снопове [133]. Установява се честота на

позитивни хирургични граници 14% срещу 34% в предимство на РАЛП. Авторите също така установяват нарастване на честотата на позитивните хирургични граници с нарастването на индекса на телесна маса, ПСА и с намаляване на обема на простатната жлеза.

1.6.4 Задна реконструкция на мускуло-фасциалната плоча

През 2001-ва година Roссo и сътрудници предлагат хирургична техника, при която се извършва реконструкция на задната мускуло-фасциална плоча при радикална простатектомия с цел постигане на по-добра постоперативна континентност. Описаната техника се прилага успешно и при ЛРП, както и РАЛП. Мета-анализ на Roссo и сътрудници разглежда резултатите от 11 проучвания, при които е извършена дадената техника [134]. Анализ на резултатите сочи, че реконструкцията на задната мускулно-фасциална плоча значително подобрява ранната континентност в периода до 90 дни след сваляне на катетъра($p = 0,004$), докато континентността след 90-тия ден не се повлиява значимо. Прилагането на техниката не корелира с повишени положителни хирургически граници или с усложнения като остро задържане на урина и склероза на мехурната шийка. Някои от проучванията предполагат по-ниска честота на постоперативен лийкидж на урина от везикоуретралната анастомоза. Заключението на авторите е, че е необходимо провеждането на допълнителни проспективни, рандомизирани проучвания с цел уточняване ролята на реконструкцията на задната мускулно-фасциална плоча.

1.6.5 Техника на везико-уретралната анастомоза (ВУА)

След отстраняване на простатата и семенните везикули, шийката на пикочния мехур се анастомозира към мембранозната част на уретрата. Необходимо е да се изгради анастомоза, която да е херметична, свободна от напрежение и без склонност към стриктури. От ключова значимост е и

запазването на вътрешния сфинктерен механизъм. Различните автори описват различни методики за изграждане на анастомозата според подхода, типа шевен материал и техниката на шева. Мета-анализ на Kowalewski и сътрудници сравнява техниката на прекъснат срещу продължителен шев при изграждане на ВУА при 19 проучвания с общо 1475 пациента [135]. Анализът показва, че продължителният шев осигурява: по-кратко време на катетеризация (2,06 d; 95% доверителен интервал [CI]: 0,56-3,57; p = 0,007), по-кратко време за изграждане на ВУА (6,39 минути; 95% CI: 3,68-9,10; p <0,001) и по-ниска степен на екстравазация (OR 2,36; 95% CI: 1,26-4,43; p <0,007). Друг мета-анализ на Bai и сътрудници изследва ефективността на използването на т.нар barbed конци (например V-loc) в сравнение с конвенционалния шевен материал [136]. Резултатите сочат, че в първата група се доказва по-кратко оперативно време (средна разлика [MD], 10,54; 95% доверителен интервал [CI], -14,38 до -6,69; P <.01), по-кратко време за изграждане на ВУА (MD, -5,35; 95% CI , -7,44 до -3,25; P <.01) и по-кратко време за извършване задна реконструкция (MD, -0.56; 95% CI, -1.10 до -0.02; P = .04) Друга използвана широко в практиката техника при ЛРП и РАЛП е шевът по Van Velthoven, който включва използването на два конеца 3/0 Monocryl, чиито дистални краища се завързват екстракорпорално [137]. Изграждането на ВУА започва чрез използването на двете игли на 5:30 и 6:30 часа съответно, продължава билатерално и завършва с възел на 12 часа. Изграждането на ВУА е етап от ЛРП със особена важност за успеваемостта на операцията, което изисква операторът да владее отлично избраната техника за анастомоза.

1.6.6 Дължина на мембранозната уретра

Мембранозната уретра се разполага непосредствено дистално от апекса на простатната жлеза и заедно с околните структури на тазовото дъно играе съществена роля за континентността. Чрез използването на преоперативен ЯМР е доказано, че дължината на мембранозната уретра варира значително.

Резултатите от редица проучвания сочат, че запазването на възможно най-голяма дължина на мембранозната уретрата по време на радикална простатектомия сигнификантно повишава степента на континентност на пациентите. Мета-анализ на Mungovan и сътрудници демонстрира, че всеки допълнителен милиметър дължина на мембранозната уретра се свързва с по-бързо връщане към континентност (Hazard ratio: 1,05; 95% доверителен интервал [CI]: 1,02-1,08, p <0,001), както и значителен положителен ефект върху възстановяването на континентност на 3-ти постоперативен месец (OR: 1,08, 95% CI: 1,03-1,14, p = 0,004), 6-ти месец (OR: 1,12, 95% CI: 1,09-1,15, p <0,0001). и 12-ти месец (OR: 1,12, 95% CI: 1,03-1,22, p = 0,006) [138]. Може да се заключи, че измерената чрез ЯМР преоперативна и осигурената интраоперативно дължина на мембранозната уретра могат да послужат като важен ориентир за очакваната постоперативна континентност на пациентите.

1.6.7 Суспензия на мехурната шийка

Суспензията на мехурната шийка представлява техника, при която везикоуретралната анастомоза се „закача“ за задната повърхност на пубиса, с което се цели постигане на по-добри резултати по отношение на постоперативната континентност при ЛРП и РАЛП. Проучване на Stolzenburg и сътрудници разделя 180 пациента в 4 групи: група 1 - ЛРП със запазване на съдово-нервни снопове; група 2 – ЛРП със запазване на съдово-нервни снопове и суспензия на мехурна шийка; група 3 – ЛРП без т.нар nerve sparing; група 4 – ЛРП без nerve-sparing и с проведена суспензия на мехурна шийка [139]. Отчетени са следните резултати: на втори ден след отстраняване на катетъра 11,1% от група 1, 11,1% от група 2, 4,4% от група 3 и 8,9% от група 4 са континенти. Средната загуба на урина е съответно 80,4 мл, 70,1 мл, 325,0 мл и 291,3 мл за всяка група съответно. На 3-ти месец 76,5% от група 1 и 81,3% от група 2 са континенти. Данните за континента за група 3 и 4 са съответно 48,5% и 43,8%. Може да се заключи, че

резултатите от посоченото проучване не демонстрират убедителна полза от провеждането на суспензия на мехурната шийка.

Мета-анализ на Cui и сътрудници разглежда ползите от различните техники на реконструкция на тазовото дъно - при радикална простатектомия [140]. Анализът включва 32 проучвания и общо 4697 пациента. Сравняват се три техники за реконструкция на тазовото дъно – предна суспензия (anterior suspension, AS), предна реконструкция (anterior reconstruction, AR), задна реконструкция (posterior reconstruction, PR). Обобщените резултати от анализ сочат, че пациентите, при които е приложена задна реконструкция (PR), демонстрират подобрени в степента на пълна уринарна континентност, на 1–4, 28–42, 90, 180 и 360 дни след отстраняване на катетъра. Предната суспензия (AS) е свързана с подобрение в периода 28–42 дни. Предната реконструкция (AR) + PR е свързана с подобрена уринарната континентност на 1–4, 90 и 180 дни. Комбинацията AS + PR в сравнение с провеждане само на PR не се свързан с допълнителна полза. Заключението на авторите е, че задната реконструкция на мускулно-фасциалната плоча оказва най-голямо влияние върху континентността. Проучването не доказва полза от провеждане на предна суспензия.

1.6.8 Роля на лимфната дисекция

Ролята на лимфната дисекция, както и степента на провеждането и при простатектомия са обект на обширни дискусии в урологичните среди. Стадиращата роля на лимфната дисекция е потвърдена в рамките на множество проучвания. Ефектът върху общата преживяемост на пациентите обаче е противоречив, както сочат и данните от анализ на Fossati и сътрудници базиран на кохорта от 275 269 пациента [141]. Провеждането на лимфна дисекция корелира и с повишена честота на усложнения като лимфоцеле, фебрилитет, тромбоза на тазови съдове, невро-васкуларно увреждане, лимфедем [142]. Понастоящем Насоките на Европейската

Асоциация по Урология препоръчват: при ПК с нисък риск да не се провеждан лимфна дисекция; при ПК с умерен риск, разширена лимфна дисекция да се проведе при риск от ангажиране на лимфни възли над 5%; при високо-рисков ПК да се проведе разширена лимфна дисекция [7].

Мета-анализ на Chen и сътрудници, публикуван през 2019-та година обхваща 20 668 пациента след радикална простатектомия с риск от лимфно засягане над 5%, поделени в две групи в зависимост от това дали е проведена лимфна дисекция или не [143]. Резултатите сочат, че в общата кохорта при пациентите с проведена лимфна дисекция се установява ПК с по-агресивни клиникопатологични характеристики както и по-ниска преживяемост в сравнение с тези без лимфна дисекция (5-годишна честота на CSS: 98,4% срещу 99,7%, p <0,001; 5-годишна обща преживяемост OS: 96,3% спрямо 97,8%, p <0,001). В кохортата след PSM (propensity score matching), отчитане на ковариабилностите, не се установява значителна разлика в преживяемостта между пациенти с и без лимфна дисекция (5-годишна CSS: 99,4% срещу 99,7%, p = 0,479; 5-годишна OS: 97,3% срещу 97,8% , p = 0,204). Резултатите от анализът също така не демонстрират ефект на степента на лимфна дисекция върху прогнозата на заболяването (p> 0,05).

Друг мета-анализ на Choo и сътрудници сравнява ефекта на степента на лимфна дисекция – лимитирана (limited Prostate Lymph Node Dissection – lPLND), стандартна (sPLND) и разширена (ePLND) върху онкологичните и функционалните резултати след простатектомия [144]. Анализът включва 9 проучвания. Резултатите отчитат сигнификантна разлика в честотата на биохимичен рецидив между ePLND и sPLND (OR 0.71, 95% доверителен интервал 0,56-0,90, p = 0,005). От обобщените криви на оцеляването може да се заключи, че кривите за двете групи се разминават прогресивно във времето. В анализът не се отчита сигнификантна разлика по отношение на функционалните резултати. Заключението на авторите е, че ePLND

демонстрира предимство за пациентите по отношение на онкологичните резултати.

Мета-анализ на Cacciamani и сътрудници от 2021-ва година разглежда честотата на усложнения в зависимост от обхванатата на проведената лимфна дисекция [145]. Анализът включва 77 303 пациента. При 10 401 (14,1%) пациенти от пациентите се съобщава за едно или повече следоперативни усложнения. При провеждане на лимфна дисекция, най-честото усложнения, което се докладва е лимфоцеле (90,6%). Анализ на данните разкрива, че провеждането на lPLND / sPLND при радикална простатектомия се свързва със значително намален риск от възникване на интраоперативни усложнение (RR: 0,55; p = 0,01) и следоперативни усложнения, характерни за лимфна дисекция (RR: 0,46; p = <0,00001), особено лимфоцеле (RR: 0,52; p = 0,0003) и тромбемболични събития (RR: 0,59; p = 0,008), в сравнение с е PLND. Доказва се, че степента на извършената лимфна дисекция е независим фактор за формирането на лимфоцеле (Risk ratio - RR: 1,77; p <0,00001).

Няколко потенциални причини могат да обяснят противоречивите резултати от изброените проучвания и анализи. Терапевтичната полза от лимфната дисекция се състои в на елиминиране на микрометастази на заболяването. За съжаление, дори при разширена лимфна дисекция, е малко вероятно да бъдат отстранени всички засегнати от ПК лимфни възли [146]. Междувременно провеждането на адювантна терапия при високо-рисковите пациенти оказва сигнификантно влияние върху преживяемостта на пациентите, независимо от провеждането на лимфна дисекция, което допълнително затруднява анализа на ползите и вредите от лимфна дисекция. Като допълнение, $_{68}$Ga-PSMA-PET се използва все по-широко и успешно в практиката с цел доказване на лимфни метастази и стадиране.

Може да се заключи, че е необходимо провеждането на още рандомизирани, проспективни клинични проучвания с цел определяне мястото на лимфната дисекция при ЛРП.

1.6.9 ЛРП при локално авансирало заболяване

Съществуват редица определения за локално авансирал ПК (ЛАПК). ЛАПК може да се определи като карцином, който се простира отвъд простатната капсула с инвазия на перикапсуларна тъкан, апекс, шийка на пикочния мехур или семенни везикули, но без засягане на лимфни възли или отдалечени метастази (т.е. заболяване T3-T4, N0, M0). Редица автори числят и N1 статус към ЛАПК, тъй като няколко проучвания разкриват подобни нива на биохимична прогресия, специфични за рак и обща преживяемост при пациенти с болест N1. Около 20–25% от случаите се представят като локално авансирали при нескринирана популация и 6-8% в рамката на скрининг [147]. Важно е да се отчете обаче, че според различни проучвания в 27-43% от случаите заболяване стадирано като cT3 в последствие претърпява downstaging до T2 след радикална простатектомия, което отразява потенциалната неточност на образните изследвания.

В исторически план, пациентите, при които се диагностицира ЛАПК са подлагани на лъчетерапия в комбинация с андроген депривационна терапия (АДТ), което осигурява 48-79% преживяемост на 10-тата година. С напредъка на научните познания свързани с туморната биология, тазовата анатомия, както и с техническия напредък в хирургичната техника и дейност, все повече автори разглеждат възможностите за провеждане на простатектомия при ЛАПК.

Редица проучвания доказват ефективността на отворената простатектомия като монотерапия или в рамките на мултимодален подход при лечението на ЛАПК. В мета-анализ на големи ретроспективни серии за провеждане на радикална простатектомия при ЛАПК, Chang и сътрудници установяват CSS

от 85% на 10-тата година [148]. Boorjian и сътрудници анализират ретроспективни серии от Mayo Clinic и Fox Chase Cancer Center и отчитат по-добра OS при пациенти, подложени на радикална простатектомия (OS – 77%) в сравнение с пациентите, получаващи самостоятелно ЛТ (52%) или ЛТ + АДТ (67%).

Ролята на ЛРП в лечението на ЛАПК е недотам проучена. В серия от 2375 пациента публикувана от Gözen и сътрудници пациентите се поделят в три групи: група 1 – ПК в стадий cT1 (417 пациента); група 2 – ПК в стадий cT2 (1842 пациента); група 3 – ПК в стадий cT3 (492 пациента) [149]. Средният период на проследяване е 28 месеца. Екстракапсуларна инвазия, инвазията на семенните везикули, положителни хирургични граници и честотата на прилагане на адювантна терапия са най-високи в група 3. Уринарната континентност е сходна във всички групи. Пациентите в група 1 демонстрират най-добра еректилна функция. В Група 1 се документира най-висока специфична за рак преживяемост (CSS), докато общата преживяемост (OS) и честотата на усложнения са сходни във всички групи.

Може да се заключи, че ЛРП изглежда е ефективна и безопасна терапия за ПК в стадий cT3, особено в рамките на мултимодален подход. Въпреки това са необходими повече проучвания в бъдеще.

1.6.10. ЛРП при олигометастатично заболяване

С навлизането на ПСА като основен скринингов метод диагностицирането на ПК в метастатичната му фаза спада от 25% до <5% [150]. В исторически план АДТ представлява златен стандарт при лечението на метастатичен ПК, като до този момент АДТ заема централно място в терапията според насоките на Европейската Асоциация по Урология [7]. Средната преживяемост на пациенти, при които се провежда АДТ като монотерапия е 42 месеца [151]. С добавянето на ЛТ при високо-рискови пациенти OS може да се повиши допълнително [152].

С натрупване на клинични познания относно туморната биология се доказа, че локалния контрол на редица неопластични заболявания в метастатична фаза има отношение към подобрена преживяемост на пациентите – глиобластома, коло-ректелен карцином, бъбречноклетъчен карцином, овариален карцином и др [153] [154]. За някои автори намаляването на общия туморен товар води до премахването на тумор-промотиращи фактори и имуносупресивните цитокини, което в случая на ПК позволява подобрен отговор на АДТ и / или химиотерапия чрез елиминиране на основния източник на разпространение на метастатични клетки [155]. Предполага се, че този подход в терапията може да редуцира и честотата на развитие на кастрат-резистентен ПК. С въвеждането на модерни методи на образната диагностика като $_{68}$Ga-PSMA-PET и мпЯМР освен това става възможно диагностицирането на метастатичния ПК в една преходна фаза, в която ракът се е разпространил извън простатната жлеза, но в ограничен по брой и места на органи – олигометастатичен карцином. Терминът за първи път е използван през 1995 год. от Hellman и Weichselbaum [156]. Към момента в световната литература не е постигнат консенсус относно точното формулиране на олигометастатичен ПК, като различните автори най-често предлагат критерий между </= 3 до 5 метастази.

Проучване на Culp и сътрудници от 2014-та година поделя 8185 пациента с метастатичен ПК в три групи: група 1 – стандартна АДТ (n=7811); група 2 – стандартна терапия и радикална простатектомия (n=245); група 3 – стандартна терапия и брахитерапия (n=129) [157]. Резултатите сочат, че OS на пететата година е 22.5% в група 1; 67.4% в група 2; 52.6% в група 3. Факторите, свързани с повишен CSM при пациенти, подложени на локална терапия, включват стадий AJCC T4, висок грейд на заболяването, ПСА ≥20 ng / ml, възраст ≥70 години и тазова лимфаденопатия (p <0,05). Jang и сътрудници публикуват резултати от по-малка серия пациенти, при които е извършена РАЛП при олигометастатично заболяване, като се отчита средна

свободна от прогресия преживяемост (PFS) от 75 месеца срещу 28 месеца при АДТ [158]. Друго проучване на Heidenreich и сътрудници проучва ефективността на циторедуктивна простатектомия след неоадювантна АДТ спрямо стандартна АДТ терапия при пациенти с олигометастатичен ПК [159]. Средното време до достигане на кастрат резистентност е съответно 40 месеца и 29 месеца в групи 1 и 2 (p = 0,04). Пациентите от група 1 демонстрират значително по-дълъг PFS (38,6 срещу 26,5 месеца, p = 0,032) и специфична за рак преживяемост (CSS) (95,6% срещу 84,2%, p = 0,043), докато OS е сходна. През 2017-та година Gandaglia и сътрудници докладват резултатите си от серия пациенти (n=11), при които е проведена радикална простатектомия с разширена лимфна дисекция при олигометастатично заболяване [160]. Авторите докладват средна продължителност на оперативното време от 170 мин, средна кръвозагуба от 750 мл и среден болничен престой от 13 дни. При двама пациенти (18%) са регистрирани постоперативни усложнения от 3-та степен, необходимост от хемотрансфузия е докладвана при 73% от пациентите. При 10 (91%) и 8 (73%) пациенти се установява съответно инвазия в лимфни възли и положителни хирургически граници. АДТ е приложена при 10 пациенти (91%). 7-годишната PFS и CSS са съответно 45% и 82%.

Може да се заключи, че провеждането на радикална простатектомия (в частност – ЛРП) може да осигури подобрени онкологични резултати при олигометастатичен ПК в рамките на мултимодален подход и при строга селекция на подходящите пациенти. Необходимо е провеждането на допълнителни проучвания в бъдеще с цел натрупване на достоверни и надеждни научни данни.

1.7 Усложнения

Въпреки напредъка на хирургичната техника и богатия опит натрупан от уролозите през последните 20 години, настъпването на интра- и

постоперативни усложнения по време на ЛРП са неизменна част от практика. В този раздел ще бъде извършен литературен анализ на честотата на най-вероятните усложнения, клиничната им картина и възможностите за терапевтично повлияване.

1.7.1 Склероза на мехурната шийка

Склерозата на мехурната шийка в областта на ВУА се развива в следствие на нарушени физиологични механизми на възстановяване на тъканите и последващо развитие на съединителна тъкан. Фактори нарушаващи микроциркулацията при пациентите като захарен диабет, исхемична болест на сърцето, тютюнопушене както и интра- и постоперативни усложнения като лийкидж на урина или формиране на хематом в областта на ВУА допринасят за развитието на склероза на мехурната шийка [161]. Адювантата лъчетерапия е независим сигнификантен рисков фактор за настъпване на склероза на мехурната шийка. Клинично състоянието се изразява в затруднена микция, намален уринарен дебит. Възможно е настъпване на остра ретенция на урината. Оплакванията типично настъпват в рамките на 6 месеца след радикалната простатектомия [162]. Според резултатите от различни студии при пациенти след отворена, ЛРП или РАЛП честотата на възникване на склероза на мехурната шийка варира между 0.2% и 4.5% (средно около 2%) [163] [164] [165]. При сравнение на честотата на настъпване на склеорза на мехурната шийка между отворена и лапароскопска простатектомия Ганев Т, и сътрудници установяват по-ниска честота на усложнението при ЛРП [166]. Подобно проучване е проведено и от Евтимов Н. и сътрудници. Авторите проследяват 194 пациента след радикална простатектомия (157 – отворена, 42 – лапароскопска), при което при 26 (9 след ЛРП и 16 след отворена простатектомия) от пациентите се установява склероза на мехурната шийка или стриктура на уретрата през

първите три постоперативни месеца [167]. Терапевтичните възможности при склеорза на мехурната шийка включват дилатация на уретрата, инцизия на мехурната шийка, отворена реконструкция [168].

1.7.2 Лимфоцеле

Лимфоцелето представлява колекция на лимфа, ограничена в кухина без обособена епителна капсула. Терминът е използван за първи път от Mori през 1955 год. Смята се, че в рамките на радикалната простатектомия лимфоцеле възниква при изтичането на лимфна течност (лимфорея) от нелигирани лимфни съдове в хирургичната кухина, най-често след провеждане на лимфна дисекция [169]. Често развитието на лимфоцеле може да е асимптоматично. При проява на клинична симптоматика, това най-често настъпва след третата постоперативна седмица. Симптомите са свързани предимно с локална компресия. Пациентите могат да развият коремна или тазова болка и натиск. При случаите с компресия на v. iliaca externa може да настъпи оток на долен крайник или венозна тромбоза. При налична компресия на пикочния мехур, се появяват микционно-дизурични и иритативни оплаквания; запек в възможен при компресия на ректума. При вторична инфекция се наблюдават фебрилитет, втрисания, нощни изпотявания. Повечето автори посочват като основи рискови фактори за развитието на лимфоцеле провеждането на лимфна дисекция (особено разширена лимфна дисекция), прилагането на периоперативна антикоагулантна профилактика, напреднала възраст на пациентите, екстраперитонеален подход за извършване на радикалната простатектомия. Редица проучвания на Naselli et al, Liss et al, Briganti et al, Yuh et al и др. при провеждане на ЛРП и РАЛП с лимфна дисекция докладват честота на възникване на лимфоцеле около 5% (2.2% - 12.6%) [170] [171] [172] [173]. В научната литература се описват различни подходи, които целят редукция в честотата на настъпване на това усложнение. Според проучвания на Danuser и сътрудници и Gotto и сътрудници фиксирането на два дрена или

пролонгираното задържане на дренажа изглежда нямат сигнификантен ефект [174] [175]. При проспективно рандомизирано проучване на Grande и сътрудници не се установява статистически значима разлика на ефекта на клипсирането срещу биполярното коагулиране на лимфни съдове върху честотата на формиране на лимфоцеле [176]. В свое проучва Stolzenburg и сътрудници доказват, че фенестрирането на перитонеума при провеждане на екстраперитонеална ЛРП може да редуцира честотата на формиране на лимфоцеле от 32% до 6% [177]. Проучване на Waldert и сътрудници от 2011 год. доказва, че прилагането на хемостатични агенти (Floseal) в областта на проведена лимфаденектомия при ЛРП или РАЛП редуцира честотата на формиране на лимфоцеле от 14.5% до 3.1% [178]. По отношение на следоперативното лимфоцеле съществуват различни трапевтични методи. Консервативна терапия посредством антибиотично лечение и постелен режим може да се приложи при малки, безсимптомни случаи на лимфоцеле. Алтернатива е аспирацията, при което обаче съществува значителен риск от рецидив или инфектиране . В научната литература се описва и прилагането на различни химични агенти - повидон-йод и доксициклин с цел склеротерапия. Перкутанният дренаж е дефинитвен метод на лечение, който е особено показан при случаите на значително, усложнено или абсцедирало лимфоцеле.

1.7.3 Тромбемболия

Дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и белодробната тромбемболия (БТЕ) са двете основи прояви на тромбемболичните усложнения при радикална простатектомия, които могат да имат животозастрашаващ ефект. Според проучване на Agnelli и сътрудници БТЕ е причина за смърт при около 0.5% от всички пациенти, които се подлагат на хирургично лечение заради карцином [179]. Истинската честота на симптоматична венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на ЛРП продължава да се изследва в урологичната практика. Secin и сътрудници публикуват

мултиинституционално проучване при пациенти с рак на простатата, подложени на ЛРП, при които се изследва честотата на ДВТ и БТЕ [180]. При кохоратата от 5951 пациенти 31 (0.5%) развиват симптоматична тромбемболия (95% доверителен интервал [CI], 0,4%, 0,7%). Измежду тези пациенти 22 (71%) са имат само ДВТ, при 4 се доказва БТЕ без ДВТ, а при 5 се установяват ДВТ и БТЕ. При двама от пациентите се регистрира екзитус леталис в следствие на БТЕ. Анализът сочи, че основни рискови фактори за възникването на посочените усложнения са: анамнеза за предходна тромбемболия (OR = 13,5; 95% CI, 1,4, 61,3), тютюнопушене (OR = 2,8; 95% CI, 1,0, 7,3), по-голям обем на простатата (OR = 1,18; 95% CI, 1,09 , 1.28), необходимост от ревизия на пациента (OR = 20.6; 95% CI, 6.6, 54.0), по-дълго оперативно време (OR = 1.05; 95% CI, 1.02, 1.09). Според това проучване неадювантната терапия, индексът на телесна маса, хирургичният подход, патологичният стадий, периоперативната трансфузия и приложението на хепарин не се доказват като значими предиктори за възникването на тромбемболия. В други големи серии от пациенти с ПК, при които е проведена ЛРП се установява сходна честота на настъпване на тромбемболия: Stolzenburg et al – 0.6%; Lein et al. – 0.8% [181] [182]. Прилагането на нискомолекулярен Хепарин в адекватна дозировка при пациентите с повишен риск от тромбемболия е основния метод на профилактиране на този род усложнения.

1.7.4 Съдови увреждания и кървене

Основните източници на кървене при ЛРП са увреждания на дорзалния венозен плексус, увреждане на простатни съдове, увреждане на илиачните съдове при ев. провеждане на лимфна дисекция, увреждане на епигастрални съдове. Известно кървене е неизбежен момент във всяка хирургична намеса. Дебатира се кога интраоперативното кървене следва да се класифицира като усложнение. Повечето автори се съгласяват, че кървенето може да се категоризира като усложнение, когато е непланирано или се получи

неразпознато увреждане на кръвоносен съд или травма, което изисква ревизия или допълнителни действия, които повлияват хода на операцията или лечението на пациента. С въвеждането на лапароскопската хирургия, поради зрителното увеличение с което работи хирурга и създаването на повишено налягане в работното поле, кръвозагубата и необходимостта от хемотрансфузия са значително по-ниски в сравнение с отворената простатектомия [183]. В големи серии от ЛРП на Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита увреждане на епигастралните съдове в 0.27% и увреждана на външните илиачни съдове в 0-0.8% от случаите [109]. Хеморагични усложнения в ранния постоперативен период са регистрирани в 2.8% от случаите. Хемотрансфузия се налага при 1.6 – 4.1% от пациентите. Методичното лигиране и систематичната хемостаза, в комбианция с използването на модерни лапароскопски инструменти като клипс апликатори, различни хармонични скалпели и др. по време на операцията може да предотврати настъпването на сериозна кръвозагуба. Преди завършването на оперативната интервенция е необходимо да се направи обстоен оглед на хирургичното поле при намалено налягане с цел установяване на неразпознато кървене. Неразпознато венозно кървене с достатъчно голям дебит често може да доведе до формирането на хематом в малкия таз в ранния постоперативен период . Формирането на сигнификантен хематом може да компроментира резултатите от операцията с оглед възможността за последващи инфекции, хематурия, ретенция на урината, болкова симптоматика, компроментиране на везикоуретралната анастомоза или склероза на мехурната шийка

1.7.5 Лезия на уретерите

Уретерът е ретроперитонеална структура, която след пресичането си с общите илиачни съдове се насочва дистално в малкия таз, където продължава хода си долно-латерално до достигане на пикочния мехур. При провеждане на ЛРП лезиите на уретера са рядко усложнение, което най-

често се получава при провеждане на разширена лимфна дисекция или реконструкция на мехурната шийка. В големи серии от ЛРП на Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита увреждане на уретерите в 0.36% (0 – 0.7%) от случаите [109]. Teber, Rassweiler и сътрудници публикуват опита на центъра Heilbronn с уретерните лезии при ЛРП [184]. При проведени 2164 ЛРП се докладват три случая на уретерна лезия (0.13%), като два от случаите са с пълна транссекция. Реконструкцията на уретерната лезия е извършена чрез реимплантация а.м. Грегоар или чрез първичен шев на уретера в случая с непълна трансекция. Добавеното оперативно време е средно 58 минути (46-71 мин.). Повечето автори препоръчват при установяване на лезия на уретера да се проведе мобилизиране на проксималния край на уретера и последваща реимплантация в пикочния мехур. Прецизната хирургична техника, отлично познаване на на анатомичните структури, и избягването на сляпата дисекция на тъканите може да намали риска от нараняване на уретерите в хода на ЛРП.

1.7.6 Неврологични увреждания

N. obturatorius е неврологичната структура, която има най-голям риск да бъде увредена при ЛРП, особено в хода на провеждане на лимфна дисекция. Механизмът на увредата може да клипсиране, лигиране, преразтягане на нерва, термична травма и в по-редки случаи – постоперативна функциолеза в следствие на компресия от формиран хематом/урином/лимфоцеле. Функцията на N. obturatorius се изразява в моторна инервация на аддукторната група мускули на бедрото, както и сензорна инервация на кожата по медиалната повърхност на бедрото. Анатомичният ход на N. obturatorius е следния: навлиза в таза зад илиачните артерии, движи се по латералната стена на таза, преминава през Foramen obturatum и се насочва по медиалната повърхност на бедрото. В големи серии от ЛРП на Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита неврологично увреждане в под 1% от случаите [109]. В друга голяма серия от пациенти с ПК, при които е

проведена ЛРП, публикувана Lein и сътрудници, се установява сходна честота на описаното усложнение – 1.8% от случаите [171]. Ако бъде разпозната лезия на N. obturatorius интраоперативно, от увредения нерв или трябва да се отстрани клипса причинил нараняването (в случай, че нервът е бил клипсиран), или да се възстанови посредством сутура с фини нерезорбируеми конци (5-0 или 6-0). В следоперативния период се препоръчва провеждането на интензивна физиотерапия с цел максимално възстановяване на сетивна и моторна функционалност.

1.7.7 Лезии на тънки и дебели черва

При екстраперитонеалния подход увреждания на тънките и дебелите черва (с изключение на увреждания на ректума) са редки. По-често чревните наранявания, могат да се получат при трансперитонеална ЛРП, по време на поставянето на троакарите, работата с инструментите със източник на енергия (особено монополярен ток!), по време на дисекцията на тъканите (остра или тъпа механична увреда), херниране на черва в троакарен канал [185]. В големи серии от ЛРП на Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита чревно увреждане в 1% от случаите (0.8-1.9%) [109]. В друга голяма серия от пациенти с ПК, при които е проведена ЛРП, публикувана Lein и сътрудници, се установява сходна честота на описаното усложнение – 0.9% от случаите, постоперативен илеус/субилеус в 2.5% от случаите [171].

При ЛРП От ключово значение при чревните лезии е те да бъдат идентифицирани своевременно. Особено опасни в това отношение са термичните травми (при които некроза може да настъпи в до трети постоперативен ден) или механичните травми настъпили извън зрителното поле на оператора. Неразпозната чревна лезия може да доведе до сериозни и значителни постоперативни усложнения, включително фатален изход. Характерини клинични прояви са болка в коремната област, мускулен дефанс, гадене, повръщане, фебрилитет, левкоцитоза или левкоцитопения,

сепсис. Ако увреждането на дебело черво се разпознае интраоперативно следва да се опита незабавна корекция на лезията. Уместно е извършване на интраоперативна консултация с коремен хирург. Опитен хирург може да извърши лапароскопска сутура на лезията без колостомия. Колостомия следва да се извърши при неподготвени преоперативно пациенти, със значителни увреждания на дебелото черво, които изискват сегментарна резекция. Лапаротомията е подход на избор при неразпознати интраоперативни наранявания, които се проявяват в следоперативния период.

1.7.8 Лезии на ректум

Увреждането на ректума е специфичен вид нараняване на дебелото черво, което в рамките на ЛРП следва да бъде обособено отделно. Повечето ректални увреждания се получават при дисекцията на задната повърхност на простатната жлеза. Характерът на увредата може да бъде термичен или механичен – при остра или тъпа дисекция на тъканите. Чистата, незамърсена процедура се превръща в замърсена процедура, когато настъпи ректално увреждане. Ректалното увреждане увеличава риска от септични усложнения като инфекция на оперативната рана, ректоуретрална фистула, перитонит и смърт [174]. В големи серии от ЛРП на Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита чревно увреждане в 1.5% от случаите (1-2.4%) [109]. В друга голяма серия от пациенти с ПК, при които е проведена ЛРП, публикувана Lein и сътрудници, се установява сходна честота на описаното усложнение – 3.3% от случаите [171].

В серия от пациенти публикувана от Димитров Пл. и колектив на Катедрата по Урология към МУ-София също се установява сходна честота на лезии на ректума – 1.6% [186].

Корекцията на лезиите на ректума по време на лапароскопски процедури зависи от опита на хирурга. Малките перфорации могат да бъдат затворени

с лапароскопски реконструктивни техники, докато по-големите ректални наранявания изискват намеса на коремен хирург, лапаротомия и колостомия. Когато лезията на ректума се диагностицира интраоперативно, хирургичното поле трябва да се иригира с физиологичен разтвор или разтвор на повидон йод след отстраняване на простатната жлеза. Границите на лезията следва да бъдат идентифицирани визуално, както и чрез дигитално ректално изследване. Стената на ректума се затваря на два етажа (вътрешен мукозен и външен серомускуларен слой) с непрекъснат 3/0 монофиламентен шев. Извършва се трансректална проба за херметичност. Ако не се наблюдава лийкидж, операцията продължава със изграждане на ВУА. В края на операцията обикновено се поставят два дрена: в близост до лезията и перивезикално. В постоперативния период се прилагат широкоспектърни антибиотици (включително Metronidazole) за период 5-7 дни.

1.7.9 Инконтиненция

Счита се, че при мъжете континентността на урината се контролира от пет основни структури: детрузорния мускул, вътрешния сфинктер, уретеротригоналните мускули, леваторните мускули и рабдосфинктера [187]. Мъжкият уретрален сфинктер се състои от гладко-мускулна и напречно набраздена компонента. Гладкомускулната компонента изгражда вътрешния сфинктер, който контролира пасивната континентност и задържането на урината на нивото на шийката на пикочния мехур. Напречно набраздения сфинктер, или рабдосфинктерът, обгражда мембранозната уретра от нивото на апекса на простатата до спонгиозното тяло, във формата на обърната подкова, след което продължава проксимално над антеролатералната повърхност на простатата с характерна полулунна форма [188]. Инервацията на описаните структура е сложна и ненапълно описана. Инервацията на гладката мускулатура в областта на везикоуретралното свързване е от хипогастралния и пелвичните нерви, докато външният

сфинктер получава соматомоторна инервация от пудендалния и пелвичните нерви. Смята се, че кавернозните нерви – постганглионарни парасимпатикови клонове изхождащи от ниво S2-4 на гръбначния мозък, също играят основна роля в инервацията на континентността [189].

При провеждането на радикална простатектомия се премахват или потенциално увреждат редица контролни механизми за уринарната континентност. По време на операцията простатата и вътрешният уретрален сфинктер се отстраняват. Следователно, следоперативната континентност остава да зависи до голяма степен от рабдосфинктера [190]. Освен това близостта на невро-васкуларните структури и рабдосфинктера до простатата излага тези структури на висок риск от интраоперативно увреждане. Egawa и сътрудници демонстрират, че инервацията на напречно-набраздения уретралния сфинктер се намира само на 0,3 до 1,3 cm от апекса на простатата, което го прави силно податлив на нараняване по време на апикална дисекция [191]. Редица автори постулират, че като се има предвид, че по-голямата част от пациентите възстановяват континентността си за период най-често в рамките на 6-12 месеца, по-малко вероятно е некомпетентността на сфинктера да е резултат от увреждане на самия сфинктер и е по-вероятно да е резултат от увреждане на поддържащите го анатомични структури и инервация, които се възстановяват с течение на времето [192]. С голяма вероятност този постулат обяснява как описаните в точка 1.6 – различни реконструктивни и съхраняващи техники на ЛРП – подпомагат ранното възстановяване на континентността. В по-редки случаи инконтинентността след ЛРП може да се дължи на детрузорна дисфункция или да бъде под формата на ишуриа парадокса при тежка постоперативна склероза на ВУА.

Повечето автори прилагат стриктно определение за континентност на пациентите след ЛРП като „без подложки“, докато други включват и използването на до 1 предпазна подложка на ден.

В ранни серии от пациенти след ЛРП се установяват следните резултати по отношението на континентността [109]: Групата на Montsouris съобщава за поредица от 255 пациенти с 12-месечно проследяване след ЛРП, че 209 пациенти (82,3%) са без подложка, 31 (12%) се нуждаят от една подложка на ден и 15 пациенти (5,9%) имат урина инконтиненция, изискваща повече от две подложки на ден; Stolzenburg et al., използват същия валидиран въпросник, докладват резултатите от 700 екстраперитонеални LRP. Сред 500 пациенти, които са имали 6-месечно проследяване, 419 пациенти (83,8%) са били без подложки, 52 (10,4%) са се нуждаели от една до две подложки на ден, а 29 пациенти (5,8%) са имали уринарна инконтиненция, изискваща повече от две подложки на ден ден. Rassweiler et al. отчитат опит от 450 LRP; сред 300-те мъже с 12-месечно проследяване процентът на континенция е бил 91%. Galli et al. съобщават, че честотата на дългосрочната континентност след лапароскопска простатектомия е 91,7%.

В студия на Георгиев М, Янев К , Иванов Г и колектив на Катедрата по Урология към МУ-София се сравнява континентността след ЛРП и РАЛП при 558 пациента [193]. Резултатите сочат, по-бързо възстановяване на континентността в групата на РАЛП спрямо ЛРП: на 24-тия час – 35 срещу 22%; на 1-ви месец – 57 срещу 34%; на трети месец – 77 срещу 59%.

С постепенното въвеждане на съхраняващи и реконструктивни техники (задна мускуло-фасциална реконструкция, съхраняване на съдово-нервните снопове, запазване на пубо-простатните лигаменти, запазване на ендопелвичната фасция, суспензия на мехурната шийка и др.) при ЛРП различните автори докладват, че процентът на постоперативна

инконтинентност спада допълнително – виж точки 1.6.3, 1.6.4, 1.6.5, 1.6.6, 1.6.7 от настоящия труд.

За да се оцени инконтиненцията след радикална простатектомия, трябва да се извърши щателен преглед на пациента [194]. Типът на инконтиненцията, нейното начало, продължителността и тежестта, нейното подобрение или влошаване по време на проследяването, както и дневникът на микция, който пациентът води, трябва да бъдат съответно регистрирани. Уместно е изследването на урина – химичен анализ, седимент, микробиология; провеждането на уретоцистоскопия с оглед отхвърляне стриктура на уретрата или склероза на мехурната шийка; провеждане на урофлоуметрия, при нужда – уродинамични изследвания.

След като се изключи наличието на ърдж-инконтиненция или ишуриа парадокса, лечението на инконтиненцията зависи от периода от операцията. Повечето автори смятат, че е най-добре да се изчака 9-12 месеца след проведената радикална простатектомия. През този период пациентите прилагат консервативно лечение - . фармакологичната терапия с използване на алфа агонисти или серотонин-реъптейк инхибитори, упражнения на мускулите на тазовото дъно, електрическа стимулация с помощта на ректален електрод, транскутанна електрическа нервна стимулация или комбинация от тези методи [195]. В последващата терапия съществуват няколко опции за хирургично лечение с различна ефективност, предимства и недостатъци: периуретрална инжекционна терапия, слингове и имплантиране на изкуствен уринарен сфинктер.

1.7.10 Еректилна дисфункция (ЕД)

Преди въвеждането на техниките за съхраняване на съдово-нервните снопове ЕД е закономерност при провеждането на радикална простатектомия. Критериите за задоволителна еректилна функция са твърде различни според различните автори. Променливите включват качествената

разлика между частична и пълна ерекция, процентът на твърди ерекции спрямо опити за проникване и продължителността на половия акт. Освен това важни прогностични фактори за по-добра еректилна функция са по-млада възраст, локализиран ПК, запазване на двата съдово-нервни снопа и запазена предоперативна сексуална активност[182].

Въпреки че увреждането на нервите е основният фактор предизвикващ ЕД след радикална простатектомия, има някои данни, които предполагат, че съдовото увреждане също има отношение [196]. Освен артериите част от съдово-нервните снопове, нараняването на аксесорни пудендални артерии, и прекъсването на артериалните клонове, минаващи под предната капсула на простатата, също вероятно са от значение за еректилната функция. Следоперативната комбинация от намален артериален приток към пениса и прекомерен венозен отток поради индуцирано от апоптозата увреждане на венозния оклузивен механизъм, водят до намален транспорт на кислород и увеличено производство на трансформиращ растежен фактор бета [197]. В следствие на това настъпва фиброза на тъканите в областта на кавернозните тела на пениса, което допълнително влошава еректилната функция на мъжа.

Провеждането на едностранно или двустранно съхраняване на съдово-нервните снопове е от решаващо значение за намаляване честотата на постоперативна ЕД (виж точка 1.6.3). Съхраняването на съдово-нервните снопове при ЛРП се извършва чрез антеградна дисекция на педикулите. Тази маневра освобождава сноповете странично и дорзално и позволява последваща дисекцията на простатата. Препоръчва се пълното избягване на каквато и да е топлинна или електрическа енергия по време на странична трансекция и освобождаване на съдово-нервните снопове.

С натрупването на научни данни и по-доброто разбиране на патофизиологията на еректилната дисфункция след радикална простатектомия, включително концепцията за увреждане на кавернозните

тела, индуцирана от влошена оксигенация, проправя пътя за прилагането на перорални инхибитори на фосфодиестераза-5 (PDE5-I) или интракавернозни инжекции на алпростадил в ранния постоперативен период. Прилагането на тези агенти следоперативно подобрява сигнификантно хемодинамиката на пениса и допринася за по-ранното връщане на задоволителна еректилна функция и свързаното с нея повишено качество на живот на пациентите [198].

През 2018-та година Атанасов Б, Колев Н и сътрудници публикуват статия, в която се анализира връзката между предоперативната и постоперативната еректилна функция на пациентите след радикална простатектомия [199]. Авторите установяват, че 43% от пациентите преди радикална простаткеомия в серията изследвани са със запазена еректилна функция. Доказва се изразена корелация между наличието на придружаващи заболявания и ЕД предоперативно. Авторите на труда публикуват друга статия през 2018-та година, в която се разглежда ефекта на ранната рехабилитация на пениса с ниско-интензивна екстракорпорална ударно-вълнова терапия (НЕУВТ) след радикална простатектомия [200]. При сравняване на групиц пациенти, при които е приложен НЕУВТ през първите 6 постоперативни месеци спрямо пациенти, при които не е прилаган методът се доказва запазена ЕФ при 54,5% от пациентите в група 1 срещу 27,3% от пациентите в група 2.

През 2020-та година Атанасов Б. и Колев Н. публикуват проучване, в което се сравнява сексуалната фунцкция при пациенти след РАЛП (34 пациента) и отворена радикална простатектомия (38 пациента) [201]. При всички пациенти е извършено съхраняване на съдово-нервните снопове. Данните сочат, че на трети постоперативен месец средно 37,6% процента от пациентите са потентни. Данните за 6-ти месец са: 51% за двете групи; за 12-ти месец – 66,5% за двете групи. Статистически значима разлика по

отношение на IIEF между двете групи авторите доказват само на трети постоперативен месец. По отношение на съхранение и възстановяване на оргазма и сексуалното желание в дългосрочен план РАЛП демонстрира предимство пред отворената техника.

1.8 Изводи от обзора

Простатният карцином (ПК) представлява онкологично заболяване със особена социална значимост. Изчислява се, че ПК е второто по честота раково заболяване при мъжете и заема пето място като причинител на смърт в световен мащаб. В България ПК заема първо място сред неоплазмите на пикочо-половата система в мъжката популация. Установява се трайна тенденция към повишаване на заболеваемостта от ПК в световен мащаб

Към основните рискови фактори за възникване на ПК се числят:

- Възраст
- Етническа принадлежност
- Фамилна предиспозиция и редица генетични фактори
- Хранителни навици и прием на вредни вещества
- Възпалителни и полово-предавани заболявания

Основни диагностични инструменти, които урологът използва в практиката при диагностиката на ПК са:

- Ректално туширане
- ПСА
- Ултразвукова диагностика
- Образни изследвания – ЯМР, КТ, ПЕТ, костна сцинтиграфия
- Биопсия на простатната жлеза

От първите опити за лапароскопска радикална простатектомия през 90-те години на миналия век до днес ЛРП се утвърждава като метод на избор за много специалисти в лечението на локализирания простатен карцином. ЛРП позволява постигане на добър онкологичен контрол и сведени до минимум ранни и късни следоперативни усложнения.

Темата за ЛРП е все още твърде актуална в световната урологична, като в научната практиката могат да се открият множество анализи и доклади свързани със сравнението на отворената, ЛРП и РАЛП; специфични моменти от техническото изпълнение на ЛРП – например техника на везико-уретралната анастомоза, реконструкции на тазовото дъно, съхраняване на съдово-нервния сноп, място на лимфната дисекция, приложимост на ЛРП при локално авансирало или олигометастатично заболяване и др.

Въпреки отбелязания напредък в хирургичната техника макар и в малък процент е възможно възникване на следоперативни усложнения, които имат сериозни и понякога животозастрашаващи последствия за пациентите. Най-често докладваните в урологичната практика усложнения при ЛРП са:

- Склероза на мехурната шийка
- Лимфоцеле
- Тромбемболия
- Съдови увреждания и кървене
- Лезии на уретерите
- Неврологични увреждания
- Лезии на тънки, дебели черва, ректум
- Инконтиненция и еректилна дисфункция

Проведеният литературен обзор доказва актуалността на избраната дисертационна тема и мотивира изследователския екип да потърси и утвърди зависимости между прогностичните фактори, интра- и периоперативните показатели, онкологичните и функционалните резултати при ЛРП в популация от български пациенти с ПК.

2. Цел

Целта на проучването е проследяване на пациентите с диагностициран карцином на простатата на базата на предоперативни лабораторни и образни изследвания и отчитане на онкологичните и фунцкионални резултати, ранни и късни усложнения след извършване на лапароскопска радикална простатовезикулектомия.

3. Задачи

1. Да проследим пациентите, подлежащи на лапароскопска радикална простатвезикулектомия, като регистрираме данните от предоперативните характеристики на пациентите, клиничните и образните диагностични методи.

2. Да разпределим пациентите в зависимост от лабораторните показатели, клиничното и патологично стадиране и градиране.

3. Да идентифицираме най – честите интраоперативни и ранни следоперативни усложнения и да определим факторите, влияещи върху появата им.

4. Да проследим пациентите на шестия и дванадесетия следоперативен месец и да отчетем процента на късните следоперативни усложнения.

5. Да проследим пациентите на шестия и дванадесетия следоперативен месец и да отчетем функционалните и онкологичните резултати от проведената терапия.

6. Да проучим прогностичното влияние на преоперативните фактори върху развитието на ранни и късни усложнения и да дефинираме оптималните предоперативни параметри на пациентите, подлежащи на лапароскопска радикална простатвезикулектомия.

4. Материал и методи

4.1 Материал. Клиничен контингент.

Изследваният патологичен контингент включва 100 болни с диагностициран простатен карцином и извършена последваща радикална лапароскопска простатвезикулектомия. Пациентите са диагностицирани, лекувани и проследени в Клиника по Урология към УМБАЛ ”Александровска” за периода 2018-2020 г.

Средната възраст на пациентите е 64.7 ± 6.52 години, в диапазона 53 до 74 години. Разпределението по възрастови групи е представено във фигура 1.



Фигура 1. Разпределение на пациентите по възрастови групи.

4.2 Методи.

4.2.1. Диагностични методи

4.2.1.1 Анамнеза и обективно състояние

Беше снета щателна анамнеза на всеки от пациентите. Основно внимание се обърна на настоящите оплаквания на пациента, наличието на придружаващи и минали заболявания. Отчете се наличието на фамилна анамнеза за рак на простатната жлеза, както и за рак на гърдата при родствениците от женски пол. В детайли се прегледа и отрази цялата съпътстваща документация свързана със основното заболяване – простатен карцином.

4.2.1.2 Простатно-специфичен антиген

ПСА представлява гликопротеин, който се продуцира от епителните клетки в простатната жлеза. Маркерът е тъкан-специфичен, но не и тумор-специфичен, тъй като се образува и от бенигнена тъкан. Тъй като малки количества от ПСА се откриват в човешкия серум, маркерът е използван от нас за скирининг, детекция и проследяване на ПК. Широко възприетата в практиката норма за горна граница на ПСА е 4 нг/мл, като вероятността за ПК, при стойности между 4 и 10 нг/мл се оценява в рамките на 20 – 30%, а при стойности над 10 нг/мл прогностичната стойност на ПСА се увеличава от 42 до 71%.

При всеки от пациентите в настоящето проучване ПСА беше изследван преоперативно, както и в рамките на постоперативно проследяване на пациентите (виж точка 4.2.4.2.4).

4.2.1.3 Молекулярна диагностика.

Тук се включват множество модерни тестове, които включват изследване на кръв, урина и тъканни проби с цел постигане на по-високи предиктивни стойности за ПК. Подобни утвърдени в практиката изследвания са: Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3), Select MDx, ConfirmMDx, Oncotype DX GPS, Decipher и други.

Авторът на настоящия труд беше главен изследовател в рамките на проект „Млад Изследовател“ (Договор №141/2019 год. финансиран от МУ-София,

ФНИ), в който при извадка от пациентите от даденото проучване се изследваха полиморфизми в гените на андрогенния рецептор и рецептора за витамин D.

В световната литература е доказано, че действието на тестостерона и дехидротестостерона (DHT) върху простатната тъкан има значение за възникването на ПК. Влиянието на DHT, се медиира от андрогенния рецептор (AR), който представлява лиганд-свързващ транскрипционен фактор. Генът за андрогенния рецептор се намира на Х половата хромозома (Xq11-q12) и обхваща осем екзона. В екзон 1 се намират два полиморфни тринуклеотидни повтора, които кодират поли-глутамин (CAG)n. Експериментални “in vitro” тестове доказват, че *AR* ген с по-малък брой повтори (CAG)n</=22 се характеризира с по-висока транскрипционна активност. Подобен профил провокира повишена простатно-туморна чувствителност и последваща онкогенеза в простатната тъкан.

Експресионната активност на *VDR* гена за рецептора на витамин Д и серия полиморфни варианти също повлияват хормоналната хомеостаза и простатно-туморната чувствителност. Активната форма на витамин Д: 1,25-дехидроксивитамин D3 оказва въздействие върху пролиферацията, диференциацията, ангиогенезата и апоптозата в тъканите, включително върху клетъчни линии на рак на простата, млечна жлеза и дебелото черво. Ефектът на витамин D3 се медиира от VDR, който представлява лиганд-зависим транскрипционен фактор, експресиран и от клетките на простатата. Според редица проучвания завишената експресия на *VDR* се свързва с по-ниски нива на ПСА и GS, както и с редуциране на риска от животозастрашаващ ПК със статистическа значимост. Във *VDR* гена се откриват доста полиморфни варианти, като най-значимите включват FokI, BsmI, ApaI, TaqI. и poly(A) 3` UTR микросателитен полиморфизъм. Счита

се, че последният повлиява стабилността на транслираната мРНК и VDR активността, следователно възникването и прогресията на ПК.

На всеки един от включените пациентите беше взета венозна кръв посредством венепункция и съхранена в епруветка обработена с K2EDTA. Беше извършено ДНК изолиране на високомолекулна и пречистена матрица /тотална ДНК/ за последващ анализ от всички пациенти чрез AmpliSens DNA isolation kit (Ecoli s.r.o, Slovak Republic). Извършена беше PCR амплификация на таргетните участъци от двата гена при строго определени условия.

Таблица 1. Нуклеотидна последователност на праймери за амплификация на Poly A 3' UTR *VDR*

Име на маркера	**Нуклеотидна последователност на праймерите**	**Размер на апликон**
Poly A 3' UTR *VDR*	F 5'GTGTAGTGAAAAGGACACCGGA-3' R 5'GAGTCACGCCCTCCTCTGTC-3'	413 б.дв.

Таблица 2. PCR програма за амплификация на *VDR* таргетен генен регион /413 б.дв. /

	Температура	**Време**	**Брой цикли**
Начална денатурация	95ºC	15 мин	1
Денатурация	94ºC	30 сек	**35 цикъла**
Хибридизация на праймери	64ºC	30 сек	
Синтез на нова верига	72ºC	30 сек	
Краен синтез	72 ºC	5 мин	
Финална стъпка	15 ºC	+/-	

Таблица 3. Нуклеотидна последователност на праймери за амплификация на AR(CAG)n

Име на маркера	**Нуклеотидна последователност на праймерите**	**Размер на апликон**
AR (CAG)n	F 5'TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTGC-3' R 5'GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCTCAT-3'	288 б. дв.

Таблица 4. Оптимална PCR програма за намножаване на *AR* CAG повтора, локализиран в екзон 1.

Етап	**Температура**	**Време**	**Брой цикли**
Начална денатурация	95ºC	5 мин	1
Денатурация	94ºC	45 сек	35 цикъла
Хибридизация на праймери	60ºC	45 сек	
Синтез на нова верига	72ºC	1,30 сек	
Краен синтез	72 ºC	7 мин	
Финална стъпка	15 ºC	+/-	

Резултатите от посочения проект ще се посочат и обсъдят в точка 5.

4.2.1.4 Дигитално ректално туширане

Тъй като ПК се разполага обичайно в периферната зона на простатната жлеза, той може да се палпира чрез дигитално ректално туширане, особено когато обемът му е по-голям от 0.2 мл. ПК може да се открие при 5 – 30% от пациентите със суспекция от ректалното туше дори и при ниски стойности на ПСА над 2 нг/мл.

Дигитално туширане се извърши при всеки от пациентите в настоящето проучване в рамките на първичен преглед, при провеждането на простатна биопсия, както и преди извършването на ЛРП.

4.2.1.5 Трансректална ехография

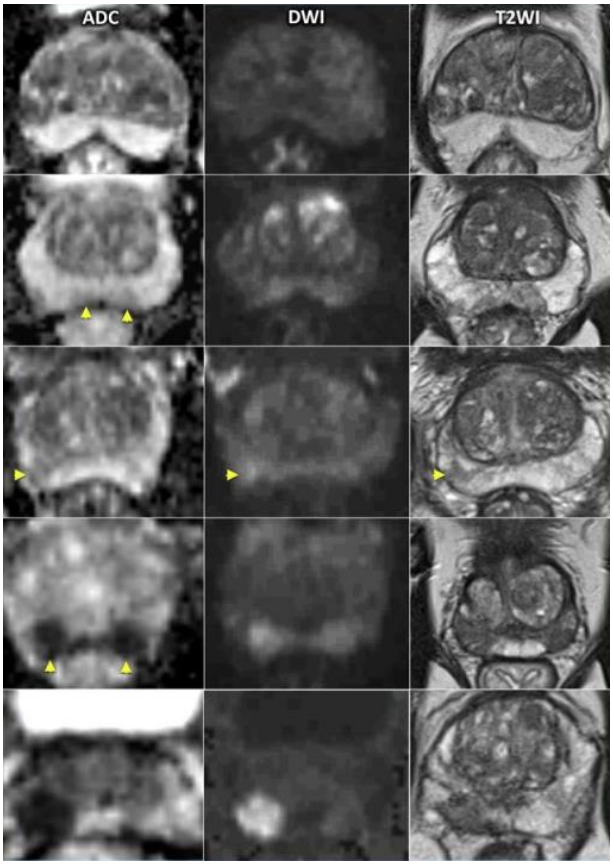
Ехографския образ на простатната жлеза при използване на трансректален трансдюсер е от ключово значение за изобразяването на ПК и евентуалното провеждане на трансректална или трансперинеална биопсия на простатната жлеза. В модерната практика вече се утвърди и така наречената Fusion технология за наслагване на образ от ЯМР и трансректална ехография при провеждането на простатна биопсия. Все по-широко се обсъжда и ролята на

УЗД еластографията, както и на модерни системи за мултипараметрична УЗД.

Трансректална ехография на простатната жлеза беше извършена при всеки един от включените в настоящи труд пациенти – в рамките на трансректална или трансперинеална Fusion биопсия на простатната жлеза.

4.2.1.6 ЯМР

ЯМР се утвърди като метод на избор при образната диагностика на ПК. ЯМР осигурява точно изобразяване на суспектни за карцином лезии в простатата – техния размер, брой и локация; евентуално перипростатно разпространение; ангажиране на околните тъкани. Ясно могат да се определят контурите на жлезата и отношението към шийката на пикочния мехур. Характерния образ на ПК при ЯМР в Т2 е зона с ниска плътност. Използването на мултипараметричния ЯМР и Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) осигурява още по-високи нива на специфичност при детекция на ПК. При мпЯМР последователно се извършват T1-weighted (T1W) серии, high-resolution T2-weighted (T2W) серии, diffusion-weighted imaging (DWI) с коефициент на дифузия (ADC), както и динамично контрастиране (DCE). Находката се класифицира по PI-RADS в пет групи според риска от наличие на ПК: PI-RADS групи от 1 до 5 (фигура 2).



Фигура 2. PI-RADS групи. Отгоре-надолу съответно: PI-RADS 1 – нормална находка; PI-RADS 2 – лек хипоинтензитет в ADC; PI-RADS 3 – умерен хипоинтензитет в ADC, умерен хиперинтензитет при DWI; PI-RADS 4 – изразен хипоинтензитет в ADC, изразен хиперинтензитет при DWI, размер по 1.5 см; PI-RADS 5 – находка като при PI-RADS 4 но с размер над 1.5 см. [фигура по Rhinnon van Loenhout et al. Prostate cancer – PI-RADS v2. Radiology department of the Haaglanden MC, Alrijne Hospital. 2018].

МпЯМР беше извършен преоперативно при 73 пациента (73%). Резултатите се посочени в точка 5.

4.2.1.7 Биопсия на простатната жлеза

Необходимостта от провеждане на биопсия на простатната жлеза се определя най-често от следните фактори: завишени стойности на ПСА, съмнителна находка от ректално туширане, находка от образна диагностика – УЗД или ЯМР. Трябва да се отбележи, че еднократно установена повишена стойност на ПСА не бива да се приема като абсолютна индикация за провеждане на биопсия на простатната жлеза, като може да се предложи консервативен подход с проследяване на маркера в рамките на няколко

седмици. При провеждането на манипулацията следва да се вземат в предвид възрастта на пациентите, наличието на придружаващи заболявания и прием на медикаменти – особено антикоагуланти и антиагреганти.

От особено значение за практиката е, че методите за извършване на простатна биопсия претърпяха значително развитие през последните години в лицето на въвеждането на т.нар. Fusion трансперинеална биопсия.

Трансперинеална Fusion биопсия в условия на спинална анестезия беше извършена при 58 пациента от настоящата извадка. Манипулацията беше извършена посредством апарата Koelis Trinity и биопсичен пистолет за Tru-cut Bard Magnum. Пациентите получиха периоперативна антибиотична профилактика с Ceftriaxon 2 g i.v. и постоперативна терапия с перорален антибиотик от хинолонова или цефалоспоринова група.

При 42-ма пациенти се извърши 12 точкова трансректална биопсия на простатната жлеза под ехографски контрол. Манипулацията се осъществи при локална анестезия с помощта на биопсичен пистолет Bard Magnum. Приложи се перорална антибиотична профилактика.

4.2.1.8 Хистологично изследване на материал от простатна биопсия

Верифицирането на ПК се основава на хистологичната находка. При настоящото проучване материалите, взети при простатната биопсия се поставиха в отделни контейнери, консервираха се посредством обработка с разтвор на формалдехид и се изпратиха в хистологичната лаборатория означени в единични контейнери. За всеки материал се документира и посочва локацията в простатната жлеза, от която е взет. В хистологичната лаборатория за всяка проба се отбелязва пропорционалното наличие на ПК. Следва градиране на туморите по Глийсън сбор (Gleason score). Оценката по Глийсън се основава на архитектурата на простатните жлезите и тяхното отношение с фибромускулната строма. Изчисляването на Gleason score се извършва като се отбележи стойността по Gleason на доминантния, най –

често срещан модел в биопсичния материал и се сумира с втория по честота модел. Патологът посочва също така процентното засягане на тъканните цилиндри от карциномна тъкан, както и евентуалното наличие на различни хистологични особености като периневрална инвазия, дуктална-, крибриформена- или муцинозна компонента.

4.2.1.9 Костна сцинтиграфия

Костната сцинтиграфия представлява метод за изобразяване на патологични промени в костната система. Методът се състои в инжектиране на радиофармацевтик и последващото проследяване на натрупването му в костите. Костната сцинтиграфия е от особена важност при ПК, тъй като костите са най – честата локализация за метастазиране на заболяването. В диференциално-диагностичен план при провеждането на изследването специалистът следва да изключа метаболитно активна находка в следствие на възпалителен процес или реактивни промени след костни фрактури.

Съгласно насоките на Европейската асоциация по Урология костна сцинтиграфия беше извършена при всички пациенти със среден или висок риск от настоящето проучване. ЛРП беше приложена като терапия единствено при пациентите с негативен резултат от изследването.

4.2.1.10 Позитрон-емисионна томография

Простат-специфичния мембранен антиген (ПСМА) е трансмембранен протеин, който е високо специфичен маркер за ПК. Понастоящем технологията на 68Ga-PSMA-PET/CT представлява инжектиране на насочени към ПСМА антитела, маркирани с 68Ga и последващо провеждане на ПЕТ/КТ. Методът заема основно място при постоперативното проследяване на пациентите, особено с цел диагностициране на метастази в условието на биохимичен рецидив. Редица автори препоръчват употребата му при високо-рискови пациенти в етапа на стадиране с оглед възможността

за откриване на метастатични лезии, които в противен случай биха били пропуснати с конвенционални образни методи.

4.2.2 Оперативни методи. Хирургична техника.

Пациентът се хоспитализира най-малко един ден преди оперативната интервенция. Провеждат се консултации с интернист и анестезиолог, при необходимост – и с други специалисти. Пациентът задължително се запознава със същината на оперативната интервенция и свързаните с нея рискове, след което подписва информирано съгласие. Пациентът не приема течности и храна минимум съответно 6 и 12 часа преди интервенцията.

Операцията се извършва в условията на обща интубационна анестезия. Интраоперативно се прилага Цефтриаксон 2 гр. интравенозно. Пациентът се позиционира по гръб на оперативната маса в положение на Тренделенбург, ръцете се привеждат до тялото и се фиксират. Извършва се абдукция на долните крайници и флексия в областта на тазобедрените и коленните стави. Следва щателно почистване на оперативното поле със спиртен и йоден разтвор, като се спазват всички правила на антисептика и стерилност. Последва фиксация на 18 Ш Фолиев уретрален катетър и раздуване на балона му с 10 мл. физиологичен разтвор.

Операторът заема позиция отляво на пациента, първият асистент се разполага отдясно. Лапароскопската конзола се позиционира в областта между долните крайници на пациента. Като следваща стъпка се извършва инфраумбиликална инцизия с дължина около 2 см. При настоящата серия от пациенти се използва техниката на Хасон за постигане на екстраперитонеален хирургичен достъп. Подкожната мастна тъкан се дисектира с електронож и по тъп хирургичен начин с ножици, което води до визуализиране на фасцията на m. rectus abdominis, която се инцизира. Поставя се троакар, през който се въвежда балон-дилататор. Следва развитие на Рециевото пространство под оптичен контрол чрез инфлация на

около 300 мл чрез балон-дилататора. Използва се 0 градусова оптика. През вече направената инцизия се поставя и фиксира 12 мм оптичен троакар. Създава се пневмоекстраперитонеум с налягане на газа около 14-15 mmHG. Като първи работен троакар се поставя 5-mm троакар по латералната граница на левия m. rectus abdominis, на около 6-7 см каудално от оптичния троакар. Следващите три троакара са съответно 5 мм троакар разположен на около 3-4 см медио-краниално от spina iliaca anterior superior dextra и 12 мм троакар на огледална позиция вляво. Последен се поставя 5 мм троакар огледално на първия работен троакар, параректално вдясно. Всеки един от описаните троакари се поставя при поддържане на добър визуален контрол.

След въвеждането на троакарите и получаването на адекватно работно поле в малкия таз с преминава към двустранно отпрепариране на еднопелвичната фасция. Повърхността на ендопелвичната фасция се освобождава от мастна тъкан. Извършват се надлъжни инцизии на фасциацията латерално от простатната жлеза, като целта е да се достигне до апекса на простатата. Следващата стъпка от операцията включва лигиране на плексуса на Санторини (Dorsal Vein Complex, DVC). Осъществява се посредством сутура с V-loc barbed конец и ½ атравматична игла, която може да се наложи и многократно, според обема на DVC. Операторът представя иглата с десния си иглодържател, като се използва backhand захват. Асистентът използва аспирацията, за да отвежда простатната жлеза контралатерално, което улеснява идентифицирането на иглата и извеждането и след преминаване през DVC. Осъществяването на този маньовър за сутура на DVC подсигурява липсата на сигнификантно кървене в следващите етапи на операцията. Като следваща стъпка се извършва инцизия и отпрепариране на шийката на пикочния мехур. Границата между пикочния мехур и простатата се демонстрира чрез внимателна тракция на предварително фиксирания Фолиев катетър от асистента или операционната сестра. Извършва се електро-инцизия шийката на пикочния мехур, която най-често следва

формата на обърнато U, с цел линията на инцизия да не навлезе в простатната жлеза. След идентифициране на катетъра, балонът му се отдува, катетърът се затегля дистално, така че да се отстрани от пикочния мехур и се отвежда вентрално от асистента посредством грасперен инструмент. Извършва се дисекция и инцизия на страничните и задната стена на мехурната шийка. От особена важност е линията на инцизия да не преминава в простатната жлеза с оглед онкологичната радикалност на операцията, но също така да не се навлиза в пикочния мехур с оглед съхраняване на тригонума и уретерите. Цели се също така шийката на пикочния мехур да се съхрани с малък диаметър. След освобождаването на простатната жлеза от пикочния мехур се преминава към внимателното отпрепариране на семенните мехурчета и семепроводите двустранно. Вертикалните влакна на предния лист на фасцията на Денонвил, покриващи семенните мехурчета, се инцизират. Ампулите на левия и десния семепровод могат да се визуализират срединно. Ампулата на десния семепровод се коагулира и инцизира. Извършва се коагулация на a. deferentis. Семенното мехурче се дисецира периферно от основата до върха, като се внимава да се контролират съдовете. По този начин десният семепровод и семенното мехурче са напълно мобилизирани. Левият семепровод и семенно мехурче се дисецират по същия начин. Необходимо е да се работи прецизно и с максимално щадене на съдово-нервните снопове двустранно. След двустранното освобождаване на семенните мехурчета и семепроводите те се захващат от асистента и се отвеждат вентрално, което осигурява план на оператора за дисекция на дорзалната повърхност на простатната жлеза. Извършва се дисекция на фасцията на Денонвил в интра-, интер- или екстрафасциален план в зависимост от необходимостта за по-радикален или по-щадящ план. Операторът напредва дистално, към апекса на простатната жлеза, като самата простата остава вентрално, а ректума – доразлно. Използва се студена инцизия с ножица в комбинация с дисекция по тъп

начин. Целта е да се работи във аваскуларен план. Следва отпрепарирането на страничните педикули на простатната жлеза, които могат да се лигират посредством метални или Hem-o-lock клипси и/или биполярна коагулация. Клипсите се поставят максимално проксимално до простатата. След като дисекцията навлезе в равнината между простатната фасция медиално и леваторната фасция латерално, електрокаутеризацията се избягва и предната нервосъхраняваща дисекция продължава с помощта на остра инцизия с ножица и тъпа дисекция (запазване на съдово-нервните снопове). Обичайно асистентът създава поле за работа като внимателно екартира съдово-нервния сноп латерално, използвайки аспирацията. Дисекцията завършва със инцизията на DVC и на уретрата. Равнината между уретрата и дорзалния венозен плексус се отпрепарира внимателно, за да се разкрие предната уретрална стена. Предната стена на уретрата се разрязва с ножицата на няколко милиметра дистално от апекса на простатната жлеза. Задната стена на уретрата и m. rectourethralis се инцизират под директен визуален контрол, с което либерацията на простатната жлеза завършва. Освободеният хистологичен препарат се обследва за адекватност на хирургичните граници и може да се постави в торбичка за извличане (Endobag) сега или в края на операцията.

Преди извършване на везикоуретралната анастомоза може да се наложи реконструкция на шийката на пикочния мехур чрез поставяне на два до четири шева вентрално или дорзално по начин, подобен на тенис ракета. Важно е да се визуализира позицията на уретералните остиуми, преди да започне платиката, за да се избегне неволно преминаване през уретерите. Шийката на пикочния мехур се оформя приблизително до размер като диаметъра на уретрата.

Изграждането на везикоуретралната анастомоза започва със извършването на задна реконструкция на мускуло-фасциалната плоча с V-loc barbed конец

– Rocco stitch. Налагат се последователно 3-4 шева с цел постигане на здравина на задната плоча (posterior plate). Анастомозата продължава с последователното налагане на два V-loc конеца и 5/8 атравматична игла, като се започва от позиция между 5 и 7 часа дорзално. Първоначално шевът се налага отвън-навътре към мехурната шийка и след това отвътре-навън към уретрата. От особена важност при налагане на сутурите е движенията на иглодържателя да следват хода на иглата, за да не се разкъсва уретрата или шийката на пикочния мехур. Последователно със същата техника продължават да се налагат шевове двустранно, като след всеки ход се прилага тракция на конците с цел адаптиране на мехурната шийка към уретрата. Напредва се вентрално до достигане на позиция с двата конеца на 12 часа. Преди завършване на анастомозата позицията на фолиевия катетър се верифицира. Двата конеца се връзват един за друг. През уретралния катетър се извършва лаваж на пикочния мехур с около 200 – 250 мл. физиологичен разтвор – проба за херметичност. При наличие на изтичане на урина се налагат допълнителни сутури. Балонът на уретралният катетър се изпълва с 10-20 мл. физиологичен разтвор и катетърът се оставя на тракция.

При пациенти с висок риск от лимфогенна дисеминация на заболяването се провежда тазова лимфна дисекция – стандартна или разширена. Границите на стандартната лимфна дисекцията са идентични с тези при отворената операция — циркумфлексната илиачна артерия отдолу, вътрешната илиачна артерия отгоре, външната илиачна вена отстрани и обтураторният нерв медиално. За разлика от стандартната дисекция, при която се премахват само обтураторните и хипогастралните възли, разширената дисекция включва също общите и външните илиачни лимфни възли. Дисекцията се извършва внимателно посредством тъпа дисекция с каудо-краниална тракция или електрокоагулация и резекция с цел избягване на постоперативна лимфорея. Може да се използват и Hemo-loc или метални клипси.

Извършва се окончателен оглед и хемостаза. Портът в долен ляв корем квадрант се разширява посредством допълнително инцизия на кожа, подкожие и мускулатура и хистологичният препарат се екстрахира през него. През един от десните троакари се въвежда 8 Ш дрен, който се разполага на декливна позиция перивезикално. Под директен оптичен контрол последователно се отстраняват троакарите, като се следи за наличие на кървене. Следва шев на оперативната рана, като коремната стена трябва да се затвори щателно, за да се избегнат инцизионни хернии. Прави се стерилна превръзка.

Последващите изображения представляват снимков материал от: инструментариум за ЛРП, позициониране на пациента, поставяне и подреждане на троакарите, оперативна техника за ЛРП.







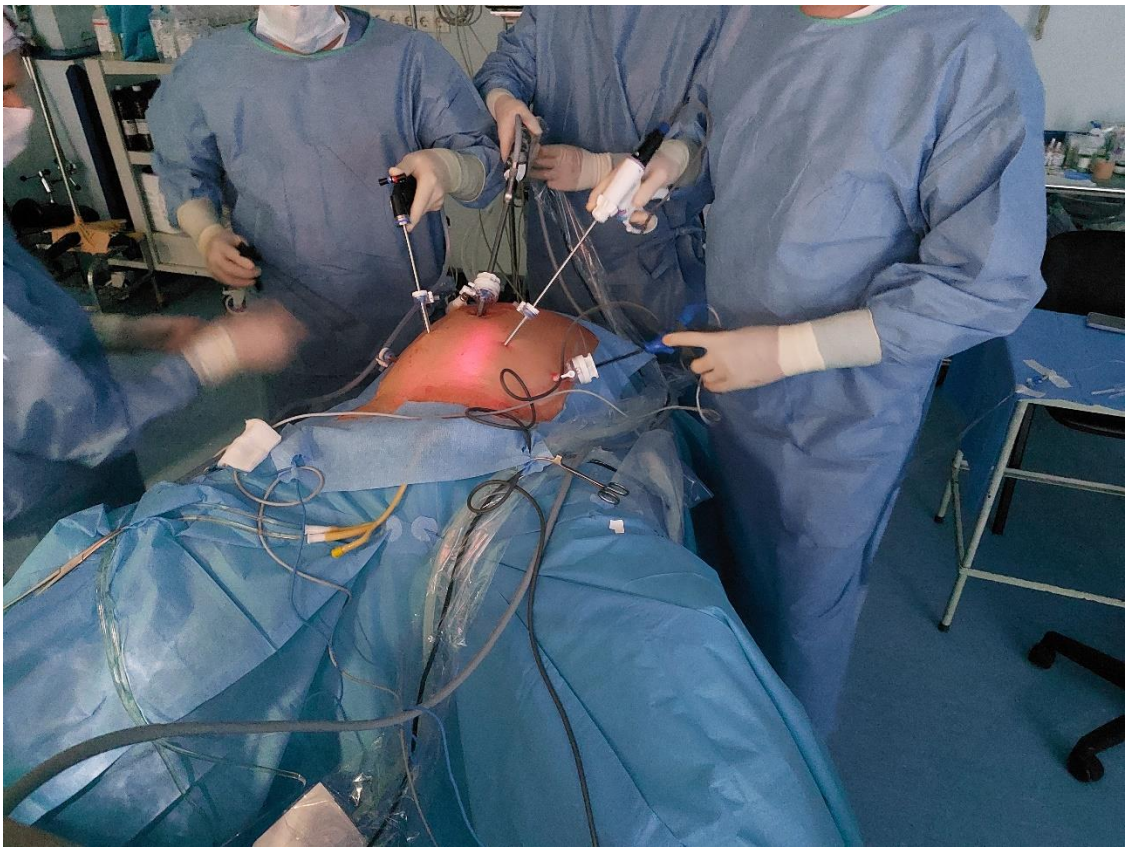


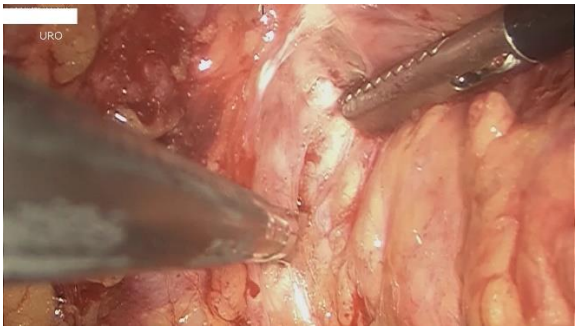


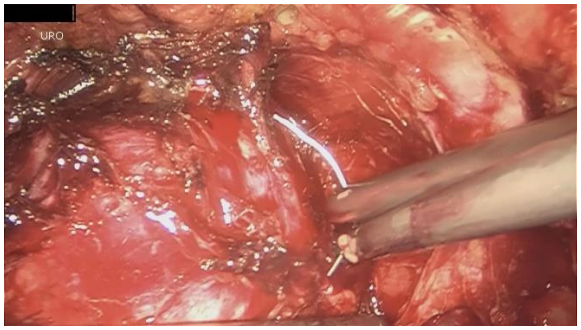


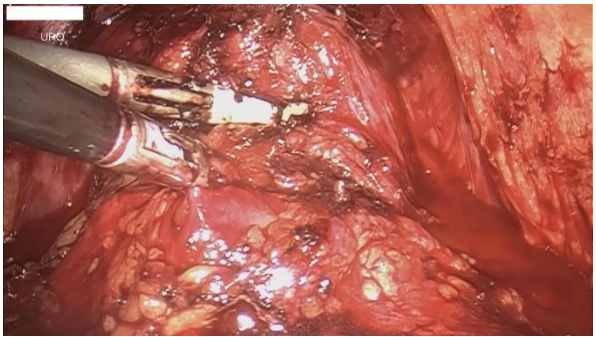


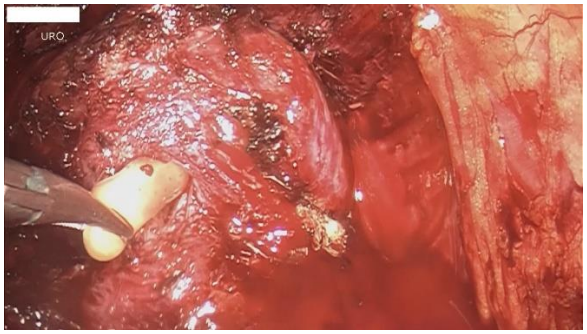


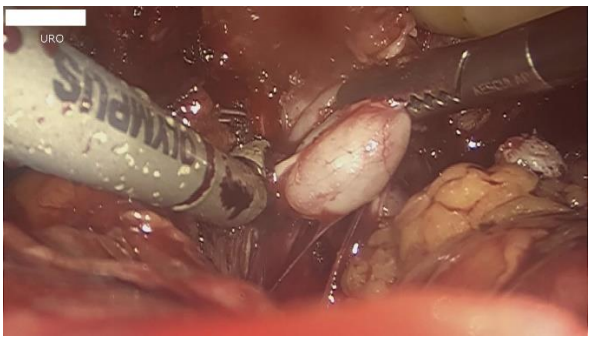


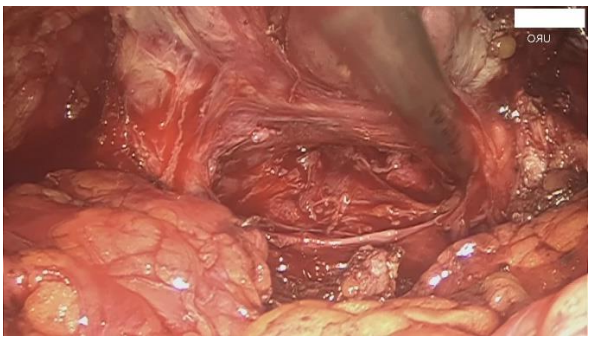

URO

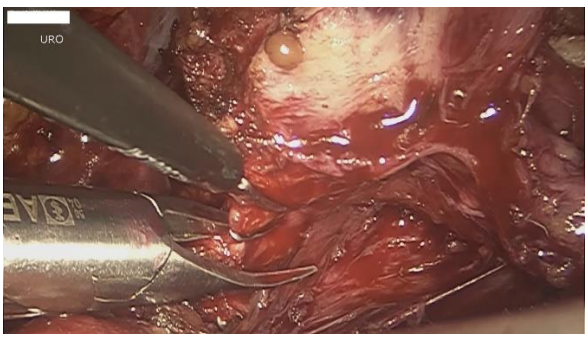

URO

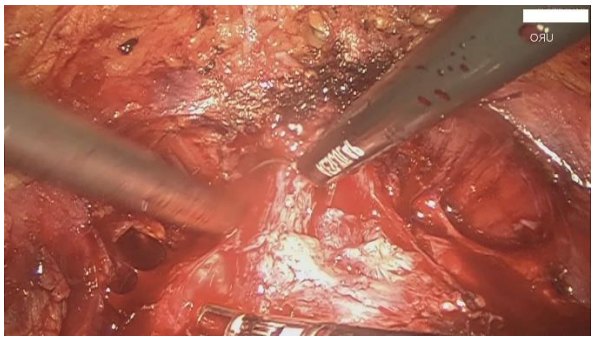

URO

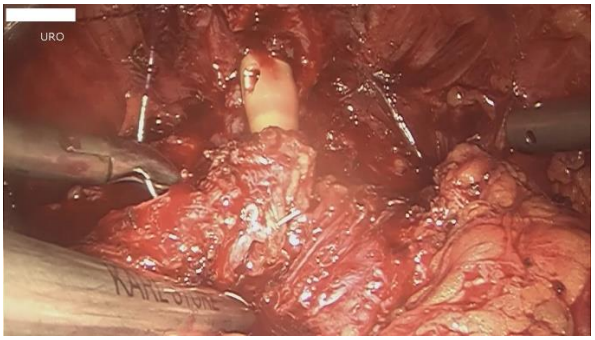

URO

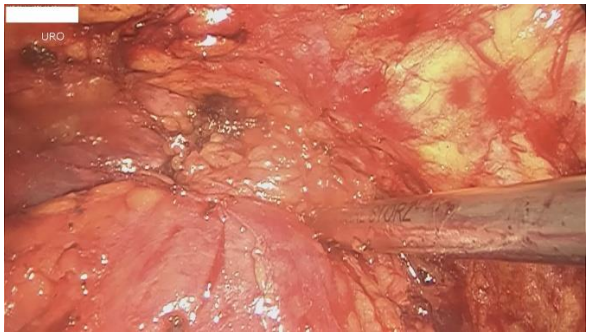

URO


URO


URO


URO


URO


URO

4.2.3 Хистологично изследване на траен хистологичен препарат.

Чрез хистопатологичното изследване материала от радикалната простатектомия се цели да се получи информация относно патологичния стадий, хистологичното градиране и статуса на резекционните линии. Преди да се премине към хистологичната обработка се отбелязват размерите и теглото на материала. За осигури фиксиране на тъканите материалът се потапя разтвор на формалдехид за поне 24 часа. Обработва се целия хистологичен препарат, за да може да се добие достоверна информация относно локализацията, големината и разпространението на онкологичния процес. Патологът след това отбелязва статуса на хирургичните граници по цялата повърхност на простатната жлеза, като хирургичните граници в областта на апекса, базата на простатната жлеза и шийката на пикочния мехур се обследват отделно - особено внимателно и подробно. Спесименът се разрязва напречно на хода на уретрата през 3-4 мм. Така получените материали се оцветяват и се обследват микроскопски.

В патологичния резултат се описват: хистопатологичен тип на тумора (аденокарцином в 95% от случаите); патологично стадиране на тумора по системата TNM; статус на резекционните линии; градирането по Глийсън сбор; екстрапростатно разпространение; инвазия в семенните мехурчета; мултифокалност; наличие на допълнителни хистологични вариации като – периневрална инвазия, лимфоваскуларна инвазия, наличие на дуктална, крибириформена, муцинозна компонента и други.

Карциномът на простатната жлеза се стадира хистологично посредством системата TNM:

T0 – без данни за карцином

T1 – не се прилага при патологичното TNM стадиране (pTNM)

T2 – Карцином ограничен в простатната жлеза

- pT2a – Карцином ангажиращ под 50% от единия лоб на простатата
- pT2b – Карцином ангажиращ над 50% от единия лоб на простатата
- pT2c – Карцином ангажиращ двата дяла на простатата

T3 – Карцином, който се разпространява извън простатната капсула

- pT3a – Едностранно или двустранно екстракапсулно разпространение
- pT3b – Карциномът ангажира семенните мехурчета

T4 – Карциномът ангажира съседни структури със изключение на семенните мехурчета: ректум, външен уретрален сфинктер, m. levator ani, тазова стена.

NX – статусът на регионалните лимфни възли не може да се оцени

N0 – без ангажиране на локални лимфни възли

N1 – метастатично ангажиране на локални лимфни възли

M0 - без далечни метастази

M1 – наличие на далечни метастази

- M1a – не-регионални лимфни възли
- M1b – кости
- M1c – друг локус

Съгласно оригиналната система за хистологично градиране на карцинома на простатата се разграничават 5 степени по Глийсън (Gleason grade 1-5) в зависимост от жлезнатата архитектоника на тъканта. През 2005 г. и последващо през 2014 г. на Международното Дружество по Урологична Патология (ISUP) модифицира сбора по Глийсън така, че Gleason grade 1 и 2 са елиминирани. Глийсън сборът се получава като се сумират първия и втория най-разпространен Gleason grade в простата - ако има два. Ако предоминантно се среща един патологичен Gleason grade, той трябва да се удвои, за да се получи сборът по Глийсн (GS). От 2014-та година ISUP съветва да се прилага и така наречената система за Grade Group, според която туморите се делят на: Grade Group 1 – тумори с GS 6; Grade group 2 – тумори с GS 3+4=7; Grade Group 3 – тумори с GS 4+3=7; Grade group 4 – тумори с GS 4+4=8; Grade group 5 – тумори с GS =/> 9.

4.2.4 Методи за следоперативно проследяване – ранен постоперативен период.

Пациентите се извеждат в реанимация и се поставят под постоянен мониторен контрол в рамките на първите 24 часа постоперативно. Изследват се параклинични показатели непосредствено следоперативно и на 24-ти час: кръвна картина с диференциално броене, коагулационен статус, нива на креатинин, урея, глюкоза, електролити, общ белтък и албумин. Аналгезията се осъществява основно с нестероидни противовъзпалителни средства, като в определени случаи може да се приложат и опиоидни аналгетици. Продължава се интраоперативно приложения антибиотик като следоперативна антибиотична профилактика. При данни за активна инфекция се извършва микробиологичен анализ на урина, а при необходимост и кръв (хемокултура) с цел корекция на антибиотичната терапия. Провежда се профилактика срещу тромбообразуване с нискомелкулярен Heparin (Fraxiparin) в профилактични дози субкутанно. Отбелязва се количеството на диурезата и секрецията от дрена. В зависимост от нуждите на пациента и диурезата се поддържа водно-солеви баланс чрез инфузия на кристалоидни разтвори. Раздвижването на пациента започва на 24-ти постоперативен час. Прием на течности се разрешава при възстановяване на перисталтика, но не по-рано от 24 часа след операцията. Дренът се премахва след като пациентът е раздвижен и секрецията от дрена е под 50 мл за 24 часа. Най-добре е захранването да започне след наличие на дефекация. Извършват се редовни превръзки на оперативната рана. Катетърът премахваме между 10-ти и 14-ти постоперативен ден. Пациентът се дехоспитализира с препоръка за перорален прием на антибиотик за 7 дни.

4.2.4.1 Интраоперативни и ранни постоперативни усложнения

При отбелязването хода на заболяването на пациентите в настоящия труд като интраоперативни и ранни постоперативни усложнения се дефинират

нежелани събития настъпили по време на радикалната простатектомия или в първия месец след интервенцията. Към горепосочените се числят:

- Травмиране/лезия на ректум
- Хеморагия – овладяна консервативно
- Хеморагия с необходимост от ревизия
- Хематурия
- Изтичане (лийкидж) на урина от везикоуретралната анастомоза
- Уроинфекция
- Усложнения на оперативната рана – супорация, дехисценция
- Сърденочно-съдови усложнения – белодробна тромбемболия и др.

4.2.4.2 Късни постоперативни усложнения, онкологични и функционални резултати

При проследяването на пациентите след лапароскопска радикална простатектомия, като късни постоперативни усложнения се дефинираха нежелани събития, настъпили след първия месец от оперативната интервенция:

- Стриктура на уретрата
- Склероза в областта на везикоуретралната анастомоза
- Хронична уроинфекция
- Еректилна дисфункция
- Инконтиненция
- Биохимичен рецидив или прогресия на простатния карцином
- Локален рецидив на заболяването
- Възникване на далечни метастази
- Усложнения свързани с адювантна терапия

4.2.4.2.1 Методи за диагностика на стриктури на уретрата или склероза на везикоуретралната анастомоза

Постоперативна обструкция на долните пикочни пътища е усложнение може да доведе до допълнителни усложнения като настъпване на остра ретенция на урината, хидронефроза, бъбречна недостатчъност, рецидивиращи уроинфекции. Счита се, че основни рискови фактори за настъпването на тези усложнения са: лоша оперативна техника за изграждане на везикоуретралната анастомоза, лийкидж на урина, формиране на хематом, уроинфекция, провеждане на адювантна лъчетерапия.

Диагностиката на обструкция на долните пикочни пътища след ЛРП се базира на:

- Провеждане на трансабдоминална ехография и отчитане на количество остатъчна урина след микция
- Провеждане на урофлоуметрия. Неинвазивен метод за отчитане на уринарен ток. Пациентът следва да е приел адекватно количество течности, така че да може да осъществи микция на около 400 мл. урина. Отчитат се следните показатели: уринен дебит (ml/s), максималния уриниен дебит (Q max), среден уринен дебит, обема на урината, време на уриниране, време за достигане до максимален уринен дебит. За да се докаже обструкция на долните пикочни пътища следва да са понижени средния и максималния уринен дебит, а времето на уриниране да е пролонгирано.
- Антеградна или ретроградна уретроцистография.
- Цистоскопия. При серията от пациенти в настоящото проучване се извърши посредством ригиден цистоскоп 17 Ch и оптика 0 или 12^{o}. При визуализация на структура на уретрата се извършва дилатация на уретрата или уретротомия на 12 часа до постигане на адекватен лумен,

пропускащ цистоскопа или уретротома. При доказване на склероза на везикоуретралната анастомоза се извършва инцизия на 5 и 7 часа посредством моно- или биполярен ток и резектоскоп с малка бримка или елетрод тип копие. От особена важност в хода на оперативната манипулация е, да не се засегне волевия уретрален сфинктер. Катетър се фиксира за 7-14 дни постоперативно, с цел постигане на траен функционален резултат.

4.2.4.2.2 Методи за диагностика на хронично-рецидивиращи уроинфекции

При персистиране на дизурични смущения с болка и дискомфорт при микция следва да се извърши анализ на урина – химичен анализ, седимент, микробиологично изследване. При доказване на уроинфекция се прави антибиограма и се провежда антибиотичен курс според резултата от изследването. Антибиотичният курс е с продължителност 7-10 дни. Извършва се контролен микробиологичен анализ на урина 5-7 дни след приключване на лечението, при което се прави оценка за необходимостта от по-нататъшна терапия.

4.2.4.2.3 Методи за диагностика на инконтиненция

Инконтиненцията на урина е често усложнение след ЛРП, поради факта, че при провеждането на оперативната намеса могат да се увредят някои от основните анатомични структури, отговарящи за задържането на урина при мъжете. Проксималният сфинктер се уврежда с премахването на простатната жлеза, като в следствие на това следоперативната континентност зависи в по-голяма степен от напречнонабраздения волеви сфинктер. Самият напречно-набразден сфинктер, както и съдово-нервните снопове и инервацията на детрузорния мускул също могат да бъдат засегнати в хода на оперативната намеса. Повечето автори делят патоанатомичните причини за инконтиненция на пациентите след ЛРП на уретрални и детрузорни увреди. В първата група се включват уретралната

сфинктерна инсуфициенция, промените в дължината на уретрата и възникването на стриктури на уретрата. От една страна увредата на сфинктера или нарушаването на неговата инервация са основен фактор за възникването на стрес инконтиненция в постоперативния период. Развитието на стриктури и фиброзирането на тъканите в областта везико-уретралната анастомоза също оказва негативно въздействие върху работата на външния сфинктер. От друга страна по дължината на запазената уретра корелира директно със степента на континентност след ЛРП. При настъпването на детрузорната увреда пък най – често се наблюдава спад в детрузорния къмплайънс, което води до редукция на мехурния капацитет. Описаните промени също оказват негативен ефект върху степента на континентност и могат да персистират за дълъг период след ЛРП.

В клиничната практика различните автори и школи използват различни дефиниции и методи за количествено измерване на континентност и инконтиненост. След ЛРП за континентни пациенти считаме мъжете с: пълен съзнателен контрол над уринирането; пациентите, които не използват уринарни подложни; пациентите, които използват до една подложка на денонощие за сигурност (safety pad). С оглед на посоченото в настоящето проучване пациентите бях поделени в следните групи: без инконтиненция (без подложки/една подложка за сигурност); инконтиненция (прокапване) само при физическо усилие; инконтинентни пациенти (неконтролируемо изтичане на урина, повече от една подложка на денонощие, памперс, уретрален катетър).

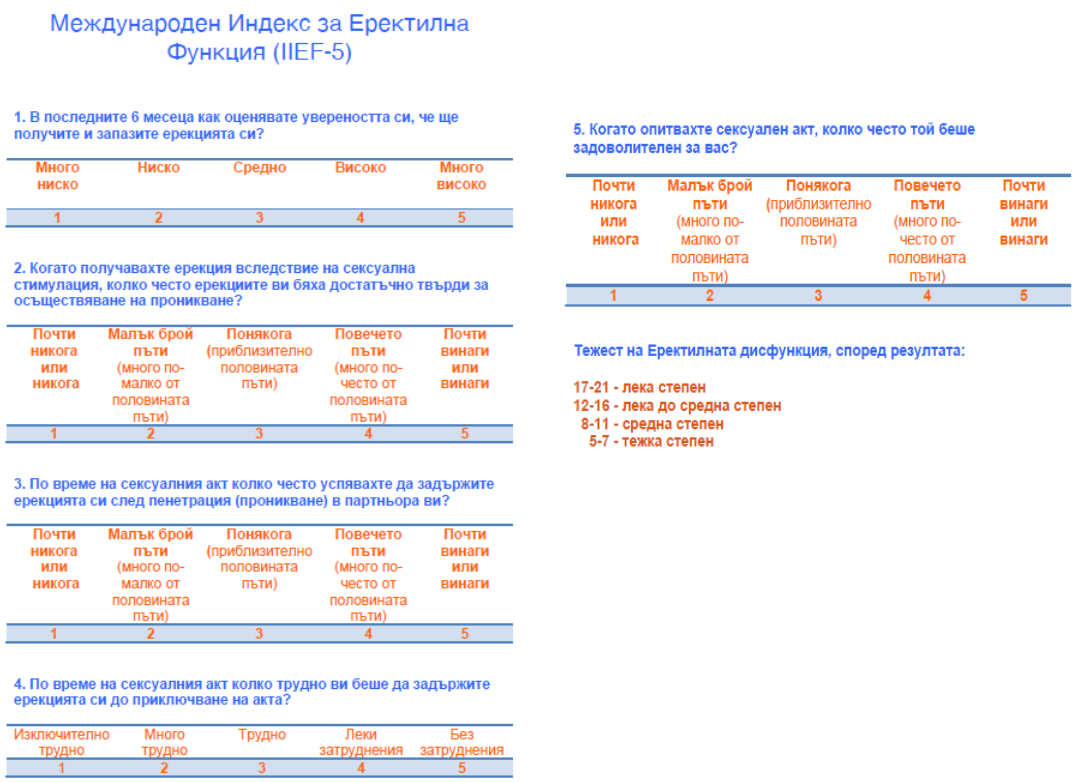
4.2.4.2.4 Методи за диагностика на еректилна дисфункция

В клиничната практика широко разпространеното определение за еректилната дисфункция (ЕД) е неспособността за постигане или поддържане на ерекция, достатъчна за да се извърши полов акт. Състоянието се характеризира с мултиетиологичен произход: съдови,

неврологични, хормонални, анатомични, лекарствено – индуцирани и психологични причини. По различни данни ЕД засяга до 10% от мъжете във световен мащаб, а до 25% имат влошена еректилна функция. ЕД представлява често усложнение на ЛРП поради голямата вероятност за увреждане на нервни структури в малкия таз в хода на операцията – най-вече съдово-нервните снопове. Дори в случаите, при които се провежда запазване на съдово-нервните снопове, еректилната функция постоперативно може да е влошена поради увреди настъпили заради интраоперативна тракция и тъпа хирургична травма, топлинно индуцирана травма, исхемични промени, възпалителни промени.

Във световната литература като основни фактори за възникване на ЕД след ЛРП се посочват: нивото на преоперативна еректилна функция, възрастта на пациента, наличието на придружаващи заболявания (особено захарен диабет и метаболитен синдром, сърдечно-съдова патология), провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове едностранно или двустранно, провеждането на лимфна дисекция, провеждането на адювантна андроген-депривационна или лъчетерапия.

В клиничната практика за придаване на количествено измерение на степента на ЕД се използват най-често различни въпросници. Широко разпространен е Международния индекс за еректилна функция - IIEF(International index of erectile function) и неговия съкратен и опростен вариант (IIEF – 5). IIEF оценява следните показатели – еректилна функция, сексуално желание, удовлетворение от половия акт, общо удовлетворение и способност за достигане до еякулация, които се точкуват от 1 до 5 (фигура 3).



Международен Индекс за Еректилна Функция (IIEF-5)

1. В последните 6 месеца как оценявате увереността си, че ще получите и запазите ерекцията си?

Много ниско	Ниско	Средно	Високо	Много високо
1	2	3	4	5

2. Когато получавахте ерекция вследствие на сексуална стимулация, колко често ерекциите ви бяха достатъчно твърди за осъществяване на проникване?

Почти никога или никога	Малък брой пъти (много по-малко от половината пъти)	Понякога (приблизително половината пъти)	Повечето пъти (много по-често от половината пъти)	Почти винаги или винаги
1	2	3	4	5

3. По време на сексуалния акт колко често успявахте да задържите ерекцията си след пенетрация (проникване) в партньора ви?

Почти никога или никога	Малък брой пъти (много по-малко от половината пъти)	Понякога (приблизително половината пъти)	Повечето пъти (много по-често от половината пъти)	Почти винаги или винаги
1	2	3	4	5

4. По време на сексуалния акт колко трудно ви беше да задържите ерекцията си до приключване на акта?

Изключително трудно	Много трудно	Трудно	Леки затруднения	Без затруднения
1	2	3	4	5

5. Когато опитвахте сексуален акт, колко често той беше задоволителен за вас?

Почти никога или никога	Малък брой пъти (много по-малко от половината пъти)	Понякога (приблизително половината пъти)	Повечето пъти (много по-често от половината пъти)	Почти винаги или винаги
1	2	3	4	5

Тежест на Еректилната дисфункция, според резултата:

17-21 - лека степен
12-16 - лека до средна степен
8-11 - средна степен
5-7 - тежка степен

Фигура 3. Международен индекс за еректилна функция – IIEF 5.

Според постигнатия сбор точки пациентите се делят на: 22 – 25 точки – без еректилна дисфункция; 17 – 21 точки – лека еректилна дисфункция; 12 – 16 точки – лека към умерена еректилна дисфункция; 8 – 11 точки – умерена еректилна дисфункция; 5 – 7 точки тежка еректилна дисфункция.

В настоящото проучване еректилната функция на пациентите е оценена преоперативно, на 6-ти и на 12-ти постоперативен месец.

4.2.4.2.5 Методи за диагностика на биохимична прогресия, локален рецидив или далечни метастази

Основен инструмент за постоперативния онкологичен контрол на пациентите е ПСА. 2 месеца след провеждането на ЛРП се очаква ПСА да достигне стойност от 0.2 нг/мл. ПСА следва да се изследва през интервал от три месеца през първата година, интервал от шест месеца до третата година,

след което – ежегодно. Счита се, че между 27% и 53% от пациентите след радикална простатектомия развиват биохимичен рецидив (BCR).

С настъпването на BCR следва да се установи дали се касае за локален рецидив на заболяването, или възникването на далечни метастази. За целта се прилагат редица допълнителни диагностични методи: костна сцинтиграфия, Choline ПЕТ/КТ; PSMA ПЕТ/КТ; ЯМР. Костната сцинтиграфия се използва основно с цел детекция на далечни костни метастази. При ниски стойности на ПСА (под 7 нг/мл) обаче чувствителността на метода е под 5%. Поради тази причина по-широко в практиката вече се използват Choline ПЕТ/КТ и PSMA ПЕТ/КТ. Двата метода осигуряват детекция както на локален рецидив, така и на далечни метастази. Чувствителността и специфичността при двете изследвания са съответно 89% и 93% за Choline ПЕТ/КТ и 75% и 99% за PSMA – ПЕТ/КТ. Честотата на доказване на рецидив при ПЕТ/КТ се повишава с нарастването на ПСА: при PSMA – ПЕТ/КТ при ПСА 0.2 – 0.49 нг/мл – 45%; при ПСА 0.5 – 0.99 нг/мл – 59%; при ПСА 1 – 1.99 нг/мл – 75%; при ПСА над 2 нг/мл – 95%. ЯМР може да има роля по-скоро при доказването на локален рецидив, но чувствителността на метода, особено при по-ниски стойности на ПСА е противоречива.

С оглед на посочените по-горе данни, в настоящата серия от пациенти като основни методи за онкологичен контрол са използвани ПСА и PSMA – ПЕТ/КТ.

4.2.5.2.6 Методи за диагностика на усложнения свързани с адювантна терапия

Основните нежални реакции свързани с провеждането на адювантна лъчетерапия са: дизурия, ретенция на урината, лъчев цистит, лъчев проктит, диария, ректорагия. Нежеланите реакции от страна на пикочните пътища се

диагностицират посредством анализ на урина, УЗД, провеждането на цистоскопия. Находката при лъчев цистит включва доказването на хематурия и левкоцитурия при липса на бактериален причинител. При провеждането на цистоскопия се установяват телеангиектазии, еритематозно-променена лигавица, петехии и кървящи участъци, едем на мукозата. Диагностиката на лъчев проктит и ректорагия включва пълна кръвна картина, изследване на фецес, колоноскопия, КТ. Находката може да включва анемичен синдром при сериозна ректорагия, установяване на телеангиектазии, петехии, язви и склеротични променени участъци на ректум. При необходимост се провежда биопсия на засегнатите участъци.

Възможни усложнения свързани с провеждането на АДТ са: хепатотоксичност, нефротоксичност, развитие на анемичен синдром, развитие на метаболитен синдром и сърдечно-съдова патология, намаляване на костната плътност, понижено либидо и еректилна функция. С оглед на горепосоченото, при пациентите, при които се провежда АДТ в настоящата извадка поне два пъти в годината се изследват: пълна кръвна картина, панел чернодробни ензими, серумен креатинин и урея, липиден профил, серумни нива на тестостерон, провеждане на DXA скенер за определяне на костна плътност при съмнение за остеопороза.

4.2.5 Методи на постоперативна (адювантна терапия) терапия

По дефиниция адювантната терапия представлява добавянето на лъчетерапия или андрогендепривационна терапия при пациенти с висок риск от рецидив след ЛРП. Основни рискови фактори за рецидив на ПК след ЛРП са: персистиращи стойности на ПСА след операцията, pT3 стадий от хистологичния препарат (особено pT3b), доказването на позитивни хирургични граници, N1 статус. Счита се, че при наличието на горепосочените фактори, рискът от рецидив до петата година е около 50% [202].

4.2.5.1 Андрогендепривационна терапия

Според повечето автори, основна индикация за провеждането на АДТ под формата на адювантна терапия е наличието на pN1 статус, което значително може да повиши раково-специфичната преживяемост на пациентите [203] [204].

Андрогенната депривация се постига или чрез потискане на секрецията на тестостерон, или чрез инхибиция на действието му на ниво рецептори. Двата механизма могат да се комбинират, за да се постигне т.нар. пълна или максимална андрогенна блокада. За постигане на андорегенна депривация се използват: двустранна орхиектомия (пулпектомия), агонисти на гонадолиберина (LHRH, Luteinising-hormone-releasing hormone), антагонисти на гонадолиберина, стероидни и нестероидни антиандрогени (включително Abiraterone, Enzalutamide).

Към момента андрогенна депривация се постига основно с LHRH агонисти (Leuprorelin). Медикаментът се прилага под формата на депо-препарат, най-често на 6-месечен интервал. Приложението на LHRH агонист води до десенситизация на рецепторите за гонадолиберин и последваща супресия в секреция на фоликулостимулиращия хормон (FSH) и лутеинизиращия хормон (LH), от което следва и подтискане на продукцията на тестостерон. Важно е да се има в предвид така наерчения flare-up феномен, който се получава при първото приложението на LHRH агонистите, поради преходно повишаване в нивата на LH в рамките на около 1 седмица. Честотата на този феномен може да се намали чрез приложението на антиандроген през първите 4 седмици от терапията [205].

Антиандрогените се делят основно на стероидни (cyproterone acetate - CPA, megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate), нестероидни (nilutamide, flutamide, bicalutamide) и антиандрогени от нова генерация (Abiraterone acetate, Apalutamide, Darolutamide, Enzalutamide). Те осъществяват ефекта си

като действат като антагонисти на тестостерона на рецепторно ниво. Антиандрогените от ново поколение намират употреба в лечението на местастатичния кастрат-резистентен или хормоно-чувствителен ПК. Enzalutamide може да се прилага и при неметастатичен кастрат-резистентен ПК, оценен с висок риск от метастазиране.

4.2.5.2 Лъчетерапия

Лъчетерапията след ЛРП може да се проведе под формата на незабавна адювантна лъчетерапия и отложена спасителна (salvage) лъчетерапия. Към момента се провеждат редица проучвания, които сравняват ползите и рисковете на двата подхода [206]. Основни индикации за провеждането на адювантна лъчетерапия са ПК в локално авансирал стадий (pT3), наличието на позитивни лимфни възли, позитивни резекционни линии, ГС >7. Спасителна ЛТ се прилага основно при пациенти с биохимичен рецидив и данни за локален рецидив на заболяването.

Традиционната външна лъчетерапия (external beam therapy) обичайно се прилага в доза от 65 – 70 Gy под формата на Intensity modulated external beam radiation therapy (IMRT) за период от 8 седмици. При високо-рискови пациенти (Т-стадий, изходен ПСА) може да се приложи и ескалация на дозата (dose escalation), при което се достига до лъчево натоварване до 80 Gy. В определени случаи може да се прилага и хипофракционирана ЛТ с доза от 2.5–3.4 Gy/fx (умерено фракциониране). Предимството на метода се състои в по-късия курс на терапия, без да се повлиява ефективността от лечението.

В момента текат и редица проучвания за ефективността на Протон-базирана ЛТ (Proton beam therapy), при която терапевтичния ефект се постига чрез лъч протони, а не фотони [207]. Евентуално предимство на протонната терапия

е по-ниския риск от засягане на околни тъкани и съответно – на настъпване на нежелани ефекти от лечението.

4.2.6. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. ***Дескриптивен анализ*** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. ***Вариационен анализ*** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.
3. ***Графичен анализ*** – за визуализация на получените резултати.
4. ***Алтернативен анализ*** – за сравняване на относителни дялове.
5. ***Точен тест на Фишеритест*** $\chi 2$за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. ***Тестове на Perason, Fisher, Spearman, Cramer –*** за проверка на корелация.
7. ***Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк*** - за проверка на разпределенията за нормалност.
8. ***Т-критерий на Стюдънт*** за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

5. Резултати

5.1 Демографски характеристики на пациентите.

В таблица 5 са посочени основните демографски характеристики на пациентите.

Таблица 5 Разпределение на пациентите според демографските им характеристики

Характеристики	N=100
Възраст (Mean ± SD **(Me, IQR)**)[1]	64.700 ± 8.856 **(66.00, 10)**
Ръст – м (Mean ± SD (**Me, IQR**))	174.680 ± 5.230 **(174.68, 6)**
Тегло – кг (Mean ± SD (**Me, IQR**))	86.970 ± 14.435 **(86.97, 17)**
BMI (Mean ± SD (**Me, IQR**))	28.464 ± 4.387 **(28.50, 4.92)**
BMI[2] (брой, %)	
Поднормено тегло (<18.49)	0 (0.0%)
Нормално тегло (18.50 – 24.99)	20 (20.0%)
Предзатлъстяване (25.00 – 29.99)	51 (51.0%)
Затлъстяване I степен (30.00 – 34.99)	22 (22.0%)
Затлъстяване II степен (35.00 – 39.99)	5 (5.0%)
Затлъстяване III степен (≥ 40.0)	2 (2.0%)
Кръвна група (брой,%)	
0	27 (27.0%)
A	41 (41.0%)
B	11 (11.0%)
AB	8 (8.0%)
Липсва информация	13 (13.0%)
Минали заболявания (брой, %)	48 (48.0%)
Придружаващи заболявания (брой, %)	75 (75.0%)
едно	48 (48.0%)
две	24 (24.0%)
три	1 (1.0%)
четири	2 (2.0%)
Фамилна анамнеза за ПК	15%

Установи се **липса на нормалност** на разпределението при променливите: **възраст** (KS=0.098, df=100, Sig.=0.020)[3], **ръст** (KS=0.160, df=100, Sig.=0.000) и **тегло** (KS=0.100, df=100, Sig.=0.015).

Разпределението на пациентите според придружаващите заболявания е представено в таблица 6

[1] Средна аритметична величина ± стандартно отклонение **(Медиана, Интерквартилен размах)**
[2] Използвани са нормите за ИТМ според Световната здравна организация (СЗО)
[3] **Тест за нормалност на разпределението на Колмогоров-Смирнов**; df – степени на свобода; Sig. – ниво на значимост

Таблица 6. Разпределение на пациентите по придружаващи заболявания

Придружаващи заболявания	
Не	**25%**
Артериална хипертония	**62%**
Захарен диабет	**7%**
Исхемична болест на сърцето	**6%**
ХОББ	**4%**
Подагра	**4%**
Тромбофлебит	**2%**
Хроничен гастрит	**2%**
Бронхиална астма	**2%**
Мозъчно-съдова болест	**2%**
Болест на Хашимото	**2%**
Хроничен Хепатит Б	**2%**
Цироза	**1%**
ХАНК	**1%**
Предсърдно мъждене	**1%**
Епилепсия	**1%**

Разпределението на пациентите според вида минала оперативна намеса е представено в таблица 7.

Таблица 7. Разпределение на пациентите по минали заболявания

Минали заболявания	
Херниотомия	**22%**
Апендектомия	**17%**
Операция на крайници	**5%**
Коронарография	**3%**
Нефректомия	**3%**
Полипектомия на колон	**2%**
Клапно протезиране	**2%**
Трансуретрална резекция на пик. мехур	**2%**
Трансуретрална резекция на простата	**2%**

От горепосочените таблици става ясно, че:

- Средната възраст на пациентите, оперирани от ПК е 64.7 години
- Средният индекс на телесна маса на пациентите е 28.46

- Основният процент пациенти (51%) попадат в графата предзатлъстяване по BMI (25.00 – 29.99), следвани от пациенти със затлъстяване I степен (22%)
- Най-честата кръвна група на пациентите е кръвна група A (41%)
- Основният процент пациенти съобщават за едно придружаващо заболяване (48%). При 24% от пациентите се срещат 2 придружаващи заболявания.
- Най-честото придружаващо заболяване при пациентите е артериална хипертония (62%)
- При 48% от пациентите е извършена предходна оперативна намеса
- Най-честата предходна оперативна интервенция е херниотомия (22%) следвана от апендектомия (17% от пациентите).
- При 15% от пациентите се установява фамилна анамнеза за ПК.

5.2 Корелации на предоперативни показатели и прогностични фактори

Таблица 8 Описателна статистика на променливите

Характеристики	N=100
Простатоспецифичен античен (PSA) – ng/ml (Mean ± SD **(Me, IQR)**)	14.813 ± 11.890 **(10.30, 10.59)**
ISUP Grade Group от биопсия (брой, %)	
I	16 (16.0%)
II	33 (33.0%)
III	29 (29.0%)
IV	11 (11.0%)
V	4 (4.0%)
Липсва информация	7 (7.0%)
Обем на простатна жлеза (брой, %)	
Под 49 куб. см.	54 (54%)
50 – 99 куб. см	33 (33%)
Над 100 куб. см	4 (4%)
Липсва информация	9 (95)
ISUP Grade Group от операция (брой, %)	
I	4 (4.0%)
II	31 (31.0%)
III	30 (30.0%)
IV	13 (13.0%)
V	22 (22.0%)
Находка от ЯМР по PIRADS (брой, %)	
I	0 (0.0%)
II	2 (2.0%)
III	10 (10.0%)
IV	39 (39.0%)
V	22 (22.0%)
Липсва информация	27 (27.0%)
TNM (брой, %)	
pT2	51 (51.0%)
pT3	48 (48.0%)
pT4	1 (1.0%)
Наличие на хистологични вариации (Mean ± SD **(Me, IQR)**)	0.98 ± 0.910 **(1.00, 1.00)**
Патологична прогресия (брой, %)	45 (45.0%)
Позитивни хирургични граници (брой, %)	45 (45.0%)

Пенетрация на простатна капсула (брой, %)	26 (26.0%)
Биохимичен рецидив (брой, %)	26 (26.0%)
Клиничен рецидив (брой, %)	5 (5.0%)

Данните от таблица 8 могат да се обобщят като е видно, че:

- Средната стойност на ПСА при пациентите е 14.8 нг/мл
- Основният брой пациенти попадат в графата на ISUP Grade Group 2 (тоест Глийсън сбор 3+4=7) според хистологичния резултат от биопсията на простатна жлеза – 33%. На второ място по честота са пациентите с ISUP Grade Group 3 (ГС 4+3=7) – 29%.
- При 54% от пациентите обемът на простатната жлеза е под 49 кубически сантиметра. При 33% от пациентите обемът на простатната жлеза е между 50 и 99 кубически сантиметра. При 4% от оперираните пациенти обемът на жлезата е над 100 кубически сантиметра.
- По отношение на находката от ЯМР по PIRADS прави впечатление, че при 39% от пациентите е диагностицирана лезия тип 4, а втори по честота са пациентите с лезия тип 5 – 22%. При 27% от пациентите не е проведен преоперативен ЯМР или не е предоставена информация от него.

Извърши се анализ на зависимостите между ПСА и редица други преоперативни и постоперативни показатели. Обобщените данни са представени в таблица 9.

Таблица 9. Корелация на PSA с останалите променливи

Променливи	Point-biserial correlation coefficient	Sig. (2-tailed)	N
Grade Group от биопсия	,160	,126	93
Grade Group от операция	,191	,057	100
Находка от ЯМР	,247*	,035	73

TNM	,266**	,008	100
Хистологична прогресия	,146	,159	95
R-статус (R+)	,145	,151	100
Пенетрация на капсула	,224*	,025	100
Биохимичен рецидив	,247*	,018	91
Клиничен рецидив	,026	,823	76

* Correlation is significant at the 0.05 level

** Correlation is significant at the 0.01 level

PSA и находка от ЯМР

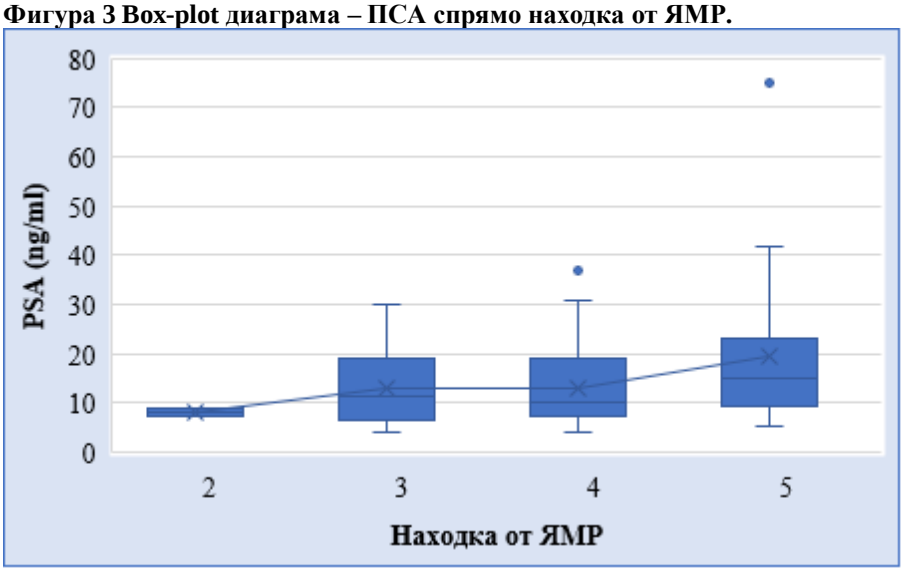
Таблица 10. Разпределение на пациентите според находка от ЯМР и ПСА.

Находка от ЯМР	N	PSA (ng/ml)				
		Mean	SD	Me	Min	Max
2	2	8.05	1.054	8.05	7.30	8.79
3	10	13.11	8.318	11.50	4.18	30.00
4	39	12.854	7.923	10.00	4.00	37.00
5	22	19.591	16.322	15.25	5.37	75.00
Липсва информация	27	14.883	13.329	10.00	4.18	62.50

При детайлен анализ по подгрупи не се установи статистически значимо различие в средните нива на PSA (ng/ml) между четирите групи на ЯМР (H=4.381, df=3, Sig.=0.223)[4].

[4] **Тест на Крускал-Уолис** за установяване на различие в средните стойности при сравняване на повече от 2 групи

Фигура 3 Box-plot диаграма – ПСА спрямо находка от ЯМР.



PSA и TNM

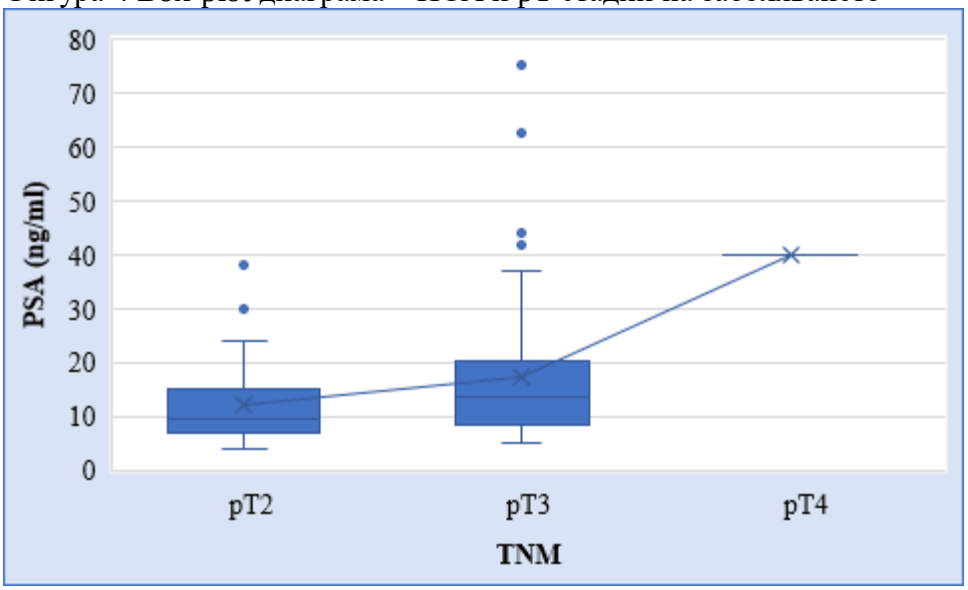
Таблица 11. Честотно разпределение на пациентите спрямо ПСА и pT стадий на ПК.

TNM	N	PSA (ng/ml)				
		Mean	SD	Me	Min	Max
pT2	51	12.106	8.051	9.60	4.00	39.00
pT3	48	17.165	14.203	13.57	5.14	75.00
pT4	1	40.000	-	40.00	40.00	40.00
Липсва информация	27	14.883	13.329	10.00	4.18	62.50

Налице е статистически значимо различие в средните стойности на PSA между трите групи по pT (H=7.786, df=2, Sig.=0.020). След като тестът на Крушкел-Уолис е статистически значим е необходимо да се проведат няколко теста на Ман-Уитни, за да се анализират разликите по двойки за групите. Установи се статистически значимо различие в средните стойности на PSA при pT2 и pT3 (U=894.000, z=-2.311, Sig.=0.021)[5].

[5] **Тест на Манн-Уитни** за установяване на различие в средните стойности при сравняване на 2 групи

Фигура 4 Box-plot диаграма – ПСА и pT стадий на заболяването



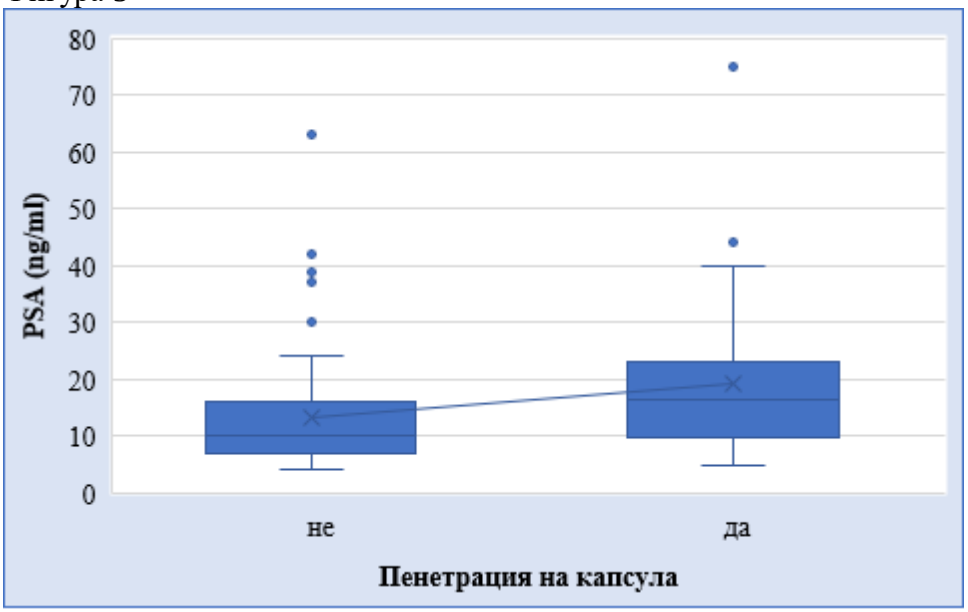
PSA и пенетрация на капсула

Таблица 12 Анализ на пациентите според ПСА и пенетрация на простатната капсула

Пенетрация на капсула	N	PSA (ng/ml)				
		Mean	SD	Me	Min	Max
Да	26	19.275	14.931	16.25	5.37	74.00
Не	74	13.245	10.286	9.75	4.00	62.50
Общо	100	14.813	11.890	10.30	4.00	75.00

Налице е статистически значимо различие в средните стойности на PSA между лицата със и без пенетрация на капсулата (фигура 5) (U=1302.500, N=100, Sig.=0.007).

Фигура 5



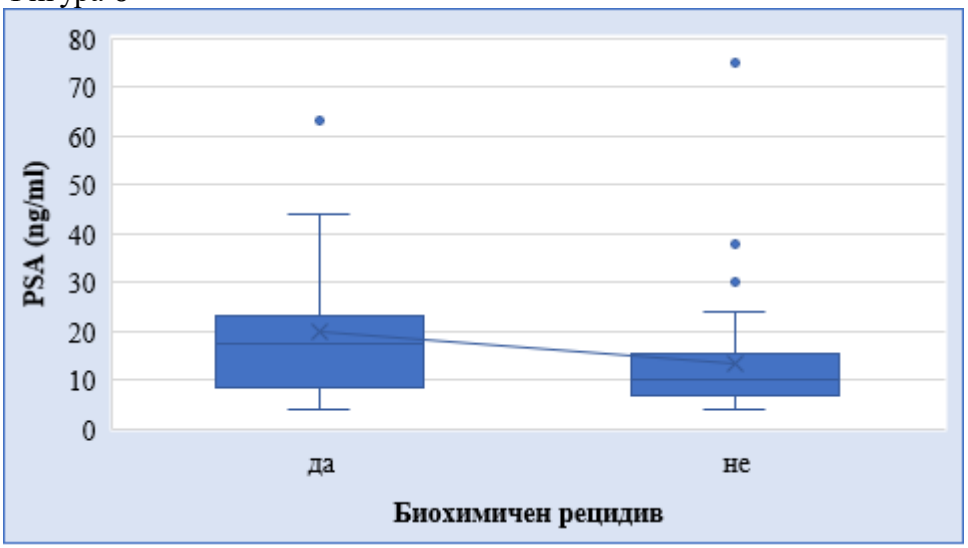
PSA и биохимичен рецидив

Таблица 13. Честотно разпределение на пациентите по ПСА и настъпване на биохимичен рецидив.

Биохимичен рецидив	N	PSA (ng/ml)				
		Mean	SD	Me	Min	Max
Да	26	19.915	4.381	17.50	4.00	62.50
Не	65	13.198	11.013	9.60	4.00	75.00
Общо	91	15.117	12.369	10.00	4.00	75.00

Налице е статистически значимо различие в средните стойности на PSA между лицата със и без биохимичен рецидив (фигура 6) (U=1114.500, N=91, Sig.=0.018).

Фигура 6



Резултатите от горепосочените таблици и графики могат да се обобщят като:

- Установява статистически значима корелация между преоперативната стойност на ПСА и находката от ЯМР по PIRADS (r = 0,247; p = 0,03). При детайлен анализ по подгрупи не се установи статистически значимо различие в средните нива на PSA (ng/ml) между четирите групи на ЯМР (H=4.381, df=3, Sig.=0.223) .
- Доказва се статистически значима връзка между ПСА и pT-стадия на заболяването, като: средната стойност на ПСА при пациентите с pT2 е 12.1 нг/мл, при пациентите с pT3 – 17.1 нг/мл и 40 нг/мл при 1 пациент със pT4 заболяване.
- Средната стойност на ПСА при пациентите с данни за пенетрация на простатната капсула от трайния хистологичен препарат е 19.2 нг/мл срещу 13.2 нг/мл при пациентите с неангажирана простатна капсула
- Установява се значима корелация между преоперативния ПСА на пациентите и риска от настъпване на биохимичен рецидив, като средната стойност на ПСА в кохортата без BCR е 13.1 нг/мл срещу 19.9 нг/мл при пациентите с настъпил BCR.

Последва изследването на връзката между резултата по ISUP Grade group от материала от преоперативната биопсия на простата и редица други показатели. Обобщените данни са представени в таблица 14 и 15.

Таблица 14 Описателна статистика

Характеристики	**N=100**
Наличие на хистологични вариации (Mean ± SD **(Me, IQR)**)	0.98 ± 0.910 **(1.00, 1.00)**
Оперативно време /min/ (Mean ± SD **(Me, IQR)**)	183.25 ± 41.914 **(180.00, 60)**
Кръвозагуба /ml/ (Mean ± SD **(Me, IQR)**)	174.80 ± 94.114 **(150.00, 100)**

Таблица 15 Корелация на ISUP Grade group от биопсия с останалите променливи

Променливи	**Correlation coefficient**	**Statistics**	**Sig. (2-tailed)**	**N**
Находка от ЯМР	Spearman (r_s)	0.262	0.027	73
TNM	Rank Biserial (r_{rb})	0.252	0.015	93
Наличие на хистологични вариации	Biserial (r_b)	0.252	0.015	93
Оперативно време /min/	Biserial (r_b)	0.020	0.852	93
Кръвозагуба /ml/	Biserial (r_b)	0.126	0.228	93
Хистологична прогресия	Rank Biserial (r_{rb})	-0.280	0.007	92
Позитивни хирургични граници	Rank Biserial (r_{rb})	0.089	0.397	93
Пенетрация на капсула	Rank Biserial (r_{rb})	0.387	0.000	93
Биохимичен рецидив	Rank Biserial (r_{rb})	0.173	0.110	93
Локален рецидив/метастази	Rank Biserial (r_{rb})	0.182	0.122	73

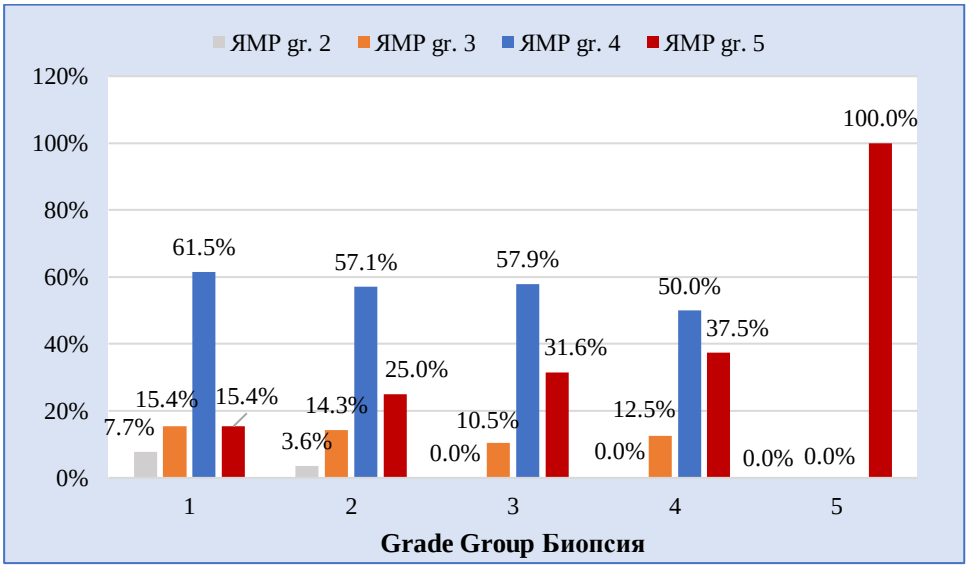
Таблица 15 се интерпретира по следния начин: при наличие на p-стойности (Sig.) под 0.05 се установява статистически достоверна зависимост между двата изследвания показателя; колкото по-висок е коефициентът на корелация (Correlation coefficient), толкова по изразена е степента на корелация. Може да се заключи, следователно, че се доказва статистически значима корелация между хистологичния резултат по ISUP Grade group от предоперативната биопсия и: находката от ЯМР (r = 0,262; p = 0.027); pT стадия на заболяването (r = 0,252; p = 0,015); наличието на хистологични

вариации (r = -0,280; p = 0,007); честотата на пенетрация на простатната капсула (r = 0,387; p = 0,000).

Извърши се анализ на зависимостта между резултата по ISUP Grade group от биопсия на простатна жлеза и находката от мпЯМР по PIRADS. Резултатите са посочени в таблица 16 и фигура 7.

Таблица 16.

ЯМР PIRADS	**ISUP Grade Group биопсия**					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
2	1 (7,7%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
3	2 (15,4%)	4 (14,3%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	9 (12,7%)
4	8 (61,5%)	16 (57,1%)	11 (57,9%)	4 (50,0%)	0 (0,0%)	39 (54,9%)
5	2 (15,4%)	7 (25,0%)	6 (31,6%)	3 (37,5%)	3 (100,0%)	21 (29,6%)
Total	**13 (100,0%)**	**28 (100,0%)**	**19 (100,0%)**	**8 (100,0%)**	**3 (100,0%)**	**71 (100,0%)**



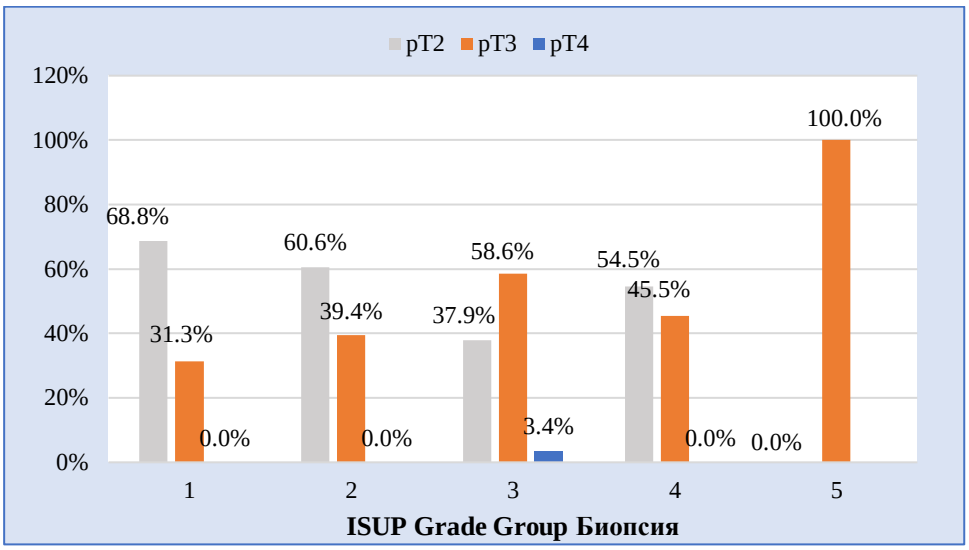
Фигура 7. Разпределение на пациентите според находка от ЯМР и Grade Group от биопсия (стълбовидна диаграма)

При анализ по групи на Grade group спрямо ЯМР не се установи статистически значимо различие в броя на лицата според находката. (χ2=10.732, df=12, Sig.=0.552).

Извърши се анализ на корелацията между резултата по ISUP Grade групи от биопсия на простатна жлеза и TNM стадия на заболяването след провеждането на ЛРП. Резултатите са разгледани в таблица 17 и фигура 8.

Таблица 17. Разпределение на пациентите според ISUP Grade group от биопсия и pT стадий на заболяването.

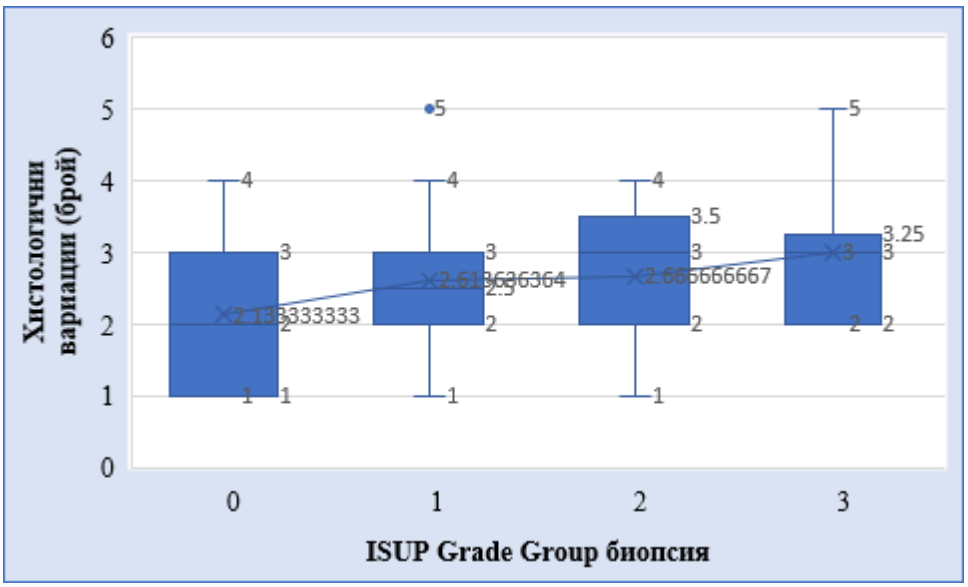
T Стадий	ISUP Grade Group от Биопсия					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
pT2	11	20	11	6	0	**48**
pT3	5	13	17	5	4	**44**
pT4	0	0	1	0	0	**1**
Total	**16**	**33**	**29**	**11**	**4**	**93**



Фигура 8. Разпределение на пациентите според резултат по Grade Group от биопсия и T стадий на заболяването след ЛРП (стълбовидна диаграма)

Не се установи статистически значимо различие в броя на лицата според резултата от ISUP Grade Group от биопсията и T-стадия на заболяването при анализ по групи (χ^2=11.218, df=8, Sig.=0.190).

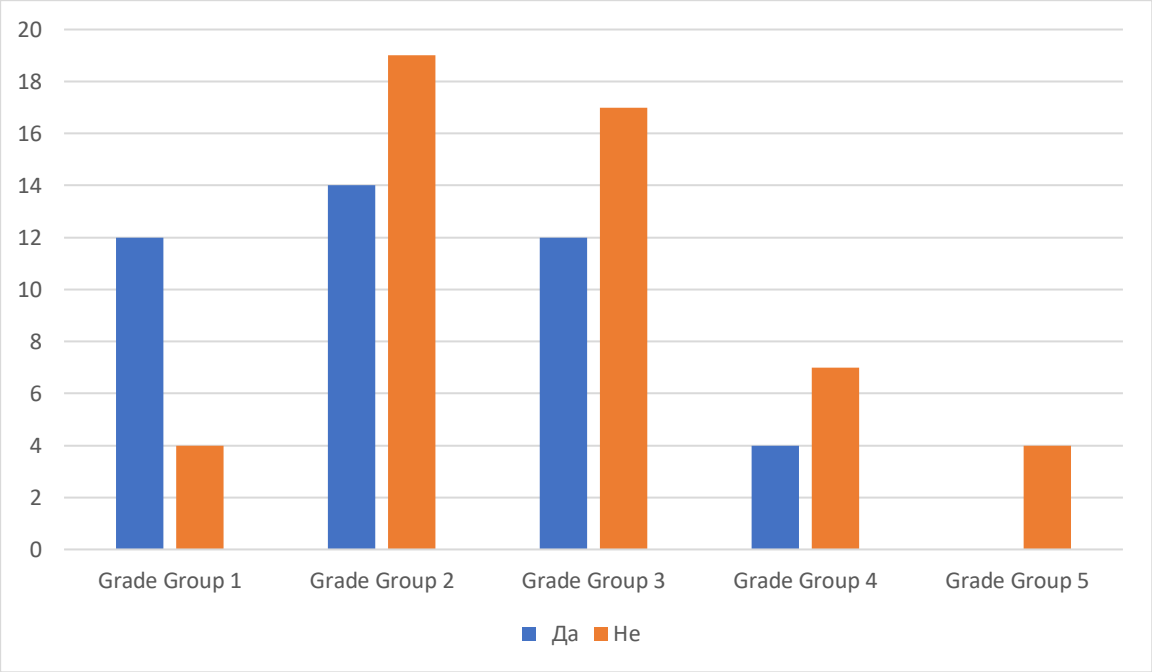
Зависимостта между ISUP Grade group от биопсия и наличие на хистологични вариации е представена на фигура 9.



Фигура 9. Сравнителен анализ на броя хистологични вариации според резултата по ISUP Grade groups от биопсия на простатна жлеза

Установява се нарастване на броя на хистологични вариации с нарастване на GG, без да се достига до статистическа значимост при субанализ по групи (H=7.813, df=4 N=93, Sig.=0.099).

Извърши се сравнителен анализ на данните по ISUP Grade group от биопсичен препарат и хистологична прогресия на заболяването. Резултатите са представени в графика 1 и таблица 18.



Графика 1. Сравнителен анализ между ISUP Grade Group от биопсия и наличие на хистологична прогресия на ПК

Таблица 18. Хистолог. Прогресия * Grade Group Биопсия Crosstabulation

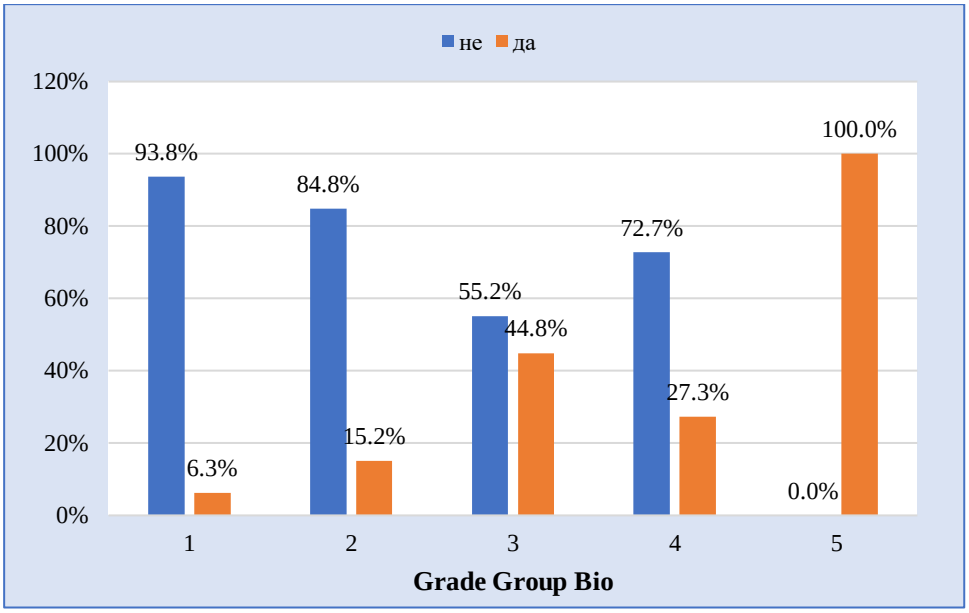
Хистолог. Прогресия	Grade Group Биопсия					Total
	1	2	3	4	5	
не	4 (25,0%)	18 (56,3%)	17 (58,6%)	7 (63,6%)	4 (100,0%)	50 (54,3%)
да	12 (75,0%)	14 (43,8%)	12 (41,4%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)	42 (45,7%)
Total	16 (100,0%)	32 (100,0%)	29 (100,0%)	11 (100,0%)	4 (100,0%)	92 (100,0%)

Установи се статистически значимо различие в разпределението на пациентите по Grade Group от биопсия и установяването на хистологичната прогресия (χ^2=9.557, df=4, Sig.=0.049).

Последва анализ на зависимостта между пенетрация на простатната капсула и резултата по ISUP Grade Group от предоперативната биопсия на простатна жлеза (Таблица 19 и Графика 2).

Таблица 19. ISUP Grade Group биопсия и пенетрация на капсула - Crosstabulation

Grade Group Bio	Пенетрация на капсула		Общо
	не	да	
1	15 (93,8%)	1 (6,3%)	16 (100,0%)
2	28 (84,8%)	5 (15,2%)	33 (100,0%)
3	16 (55,2%)	13 (44,8%)	29 (100,0%)
4	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11 (100,0%)
5	0 (0,0%)	4 (100,0%)	4 (100,0%)
Total	67 (72,0%)	26 (28,0%)	93 (100,0%)



Графика 2. ISUP Grade Group биопсия и пенетрация на капсула

Установи се статистически значимо различие в разпределението на пациентите по ISUP Grade Group - Биопсия според честота на пенетрация на простатната капсула ($\chi 2=20.838$, df=4, Sig.=0.000).

От горепосочените графики може да се заключи, че:

- Доказва статистически значима връзка между находката от ЯМР по PIRADS и резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade групи (r=0.262; p=0.027). При субанализ по групи не се достига до

статистически значима стойност. Прави впечатление обаче, че при 100% от пациентите с резултат от биопсия ISUP Grade Group 5 се изобразява лезия тип 5 по PIRADS v2.

- Установява статистически значима корелация между резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade Group от биопсия и T – стадия на заболяването след ЛРП (r=0.252; p=0.015). При субанализ по групи не се достига до статистически значима стойност.
- Установява се статистически значима корелация между резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade Group от биопсия и броя хистологични вариации в трайния хистологичен препарат (r=0.252; p=0.015). При субанализ по групи не се достига до статистическа значимост.
- Доказва се статистически значима корелация между резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade групи от биопсия и вероятността за настъпване на хистологична прогресия на заболяването (r = -0.280; p = 0.007).
- Установи се статистически значимо различие в разпределението на пациентите по Grade Group - Биопсия според доказана пенетрация на простатната капсула (r=0.387; p=0.000).

Корелационният индекс на резултата от ЯМР по PIRADS спрямо редица други показатели е представен в таблица 19 а-с. Детайлен анализ на зависимостите и интепратация на данните са изложени със останалите интра- и постоперативни данни.

Таблица 19 - a

			ЯМР PIRADS	Grade Group Bio	TNM
Spearman's rho	ЯМР PIRADS	Correlation Coefficient	1,000	,262*	,213
		Sig. (2-tailed)	.	,027	,070
		N	73	71	73

Таблица 19 - b

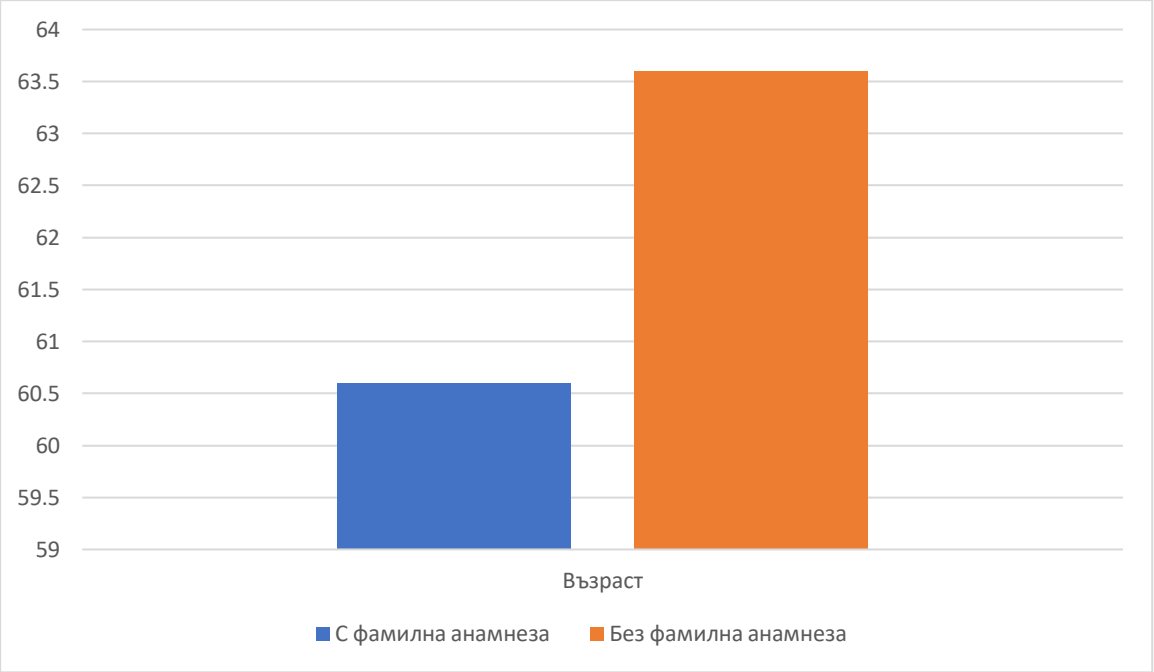
		ЯМР PIRADS	Хистолог. Прогресия	R-статус (R+)	Пенетрация на капсула	Биохим. Рецидив	Клиничен рецидив
ЯМР PIRADS	Biserial	1	-,025	,094	,147	,052	-,029
	Sig. (2-tailed)		,833	,429	,215	,671	,832
	N	73	72	73	73	68	55

Таблица 19 - c

		ЯМР PIRADS	Наличие на хистологични вариации	Оп. време (мин)	Кръвозагуба (ml)
ЯМР PIRADS	Pearson Correlation	1	,020	-,180	,012
	Sig. (2-tailed)		,867	,128	,922
	N	73	73	73	73

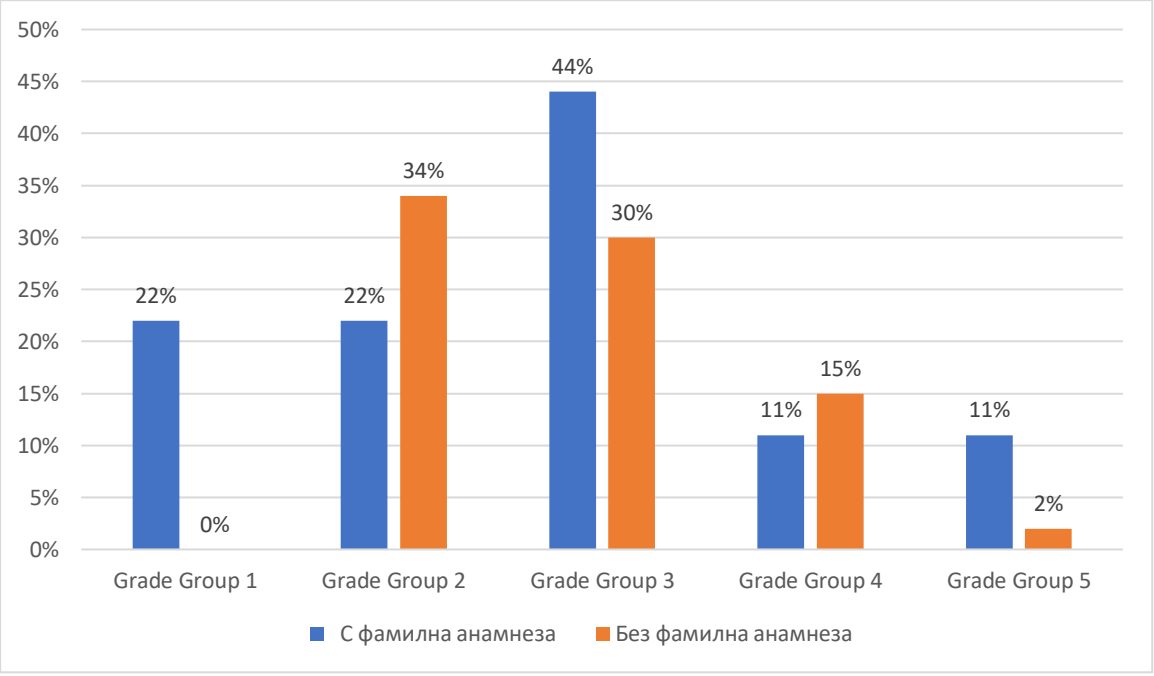
Последва анализ на зависимостите между фамилната анамнеза за ПК и определени показатели.

В графика 3 е представен сравнителен анализ на възрастта на пациентите с или без фамилна анамнеза за ПК.

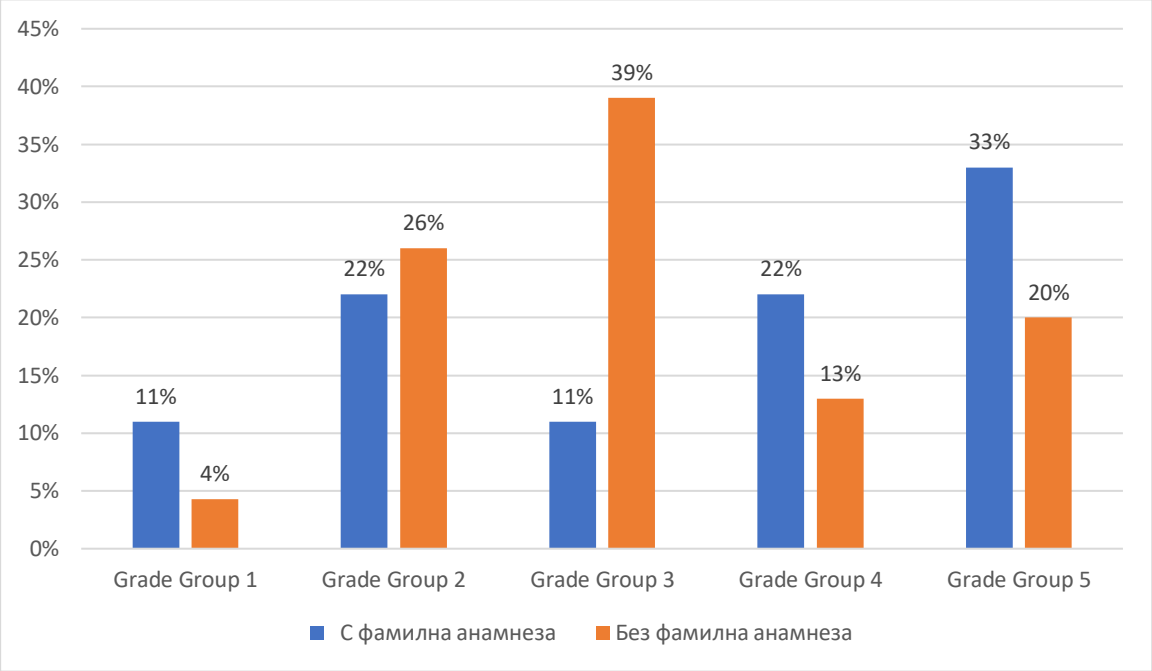


Графика 3. Сравнителен анализ между възраст на пациента с или без фамилна анамнеза за ПК.

В графики 4 и 5 се представя честотно разпределение на пациентите по ISUP Grade групи от материал от биопсия на простатна жлеза и материал от траен хистологичен препарат според наличието или липсата на фамилна анамнеза.

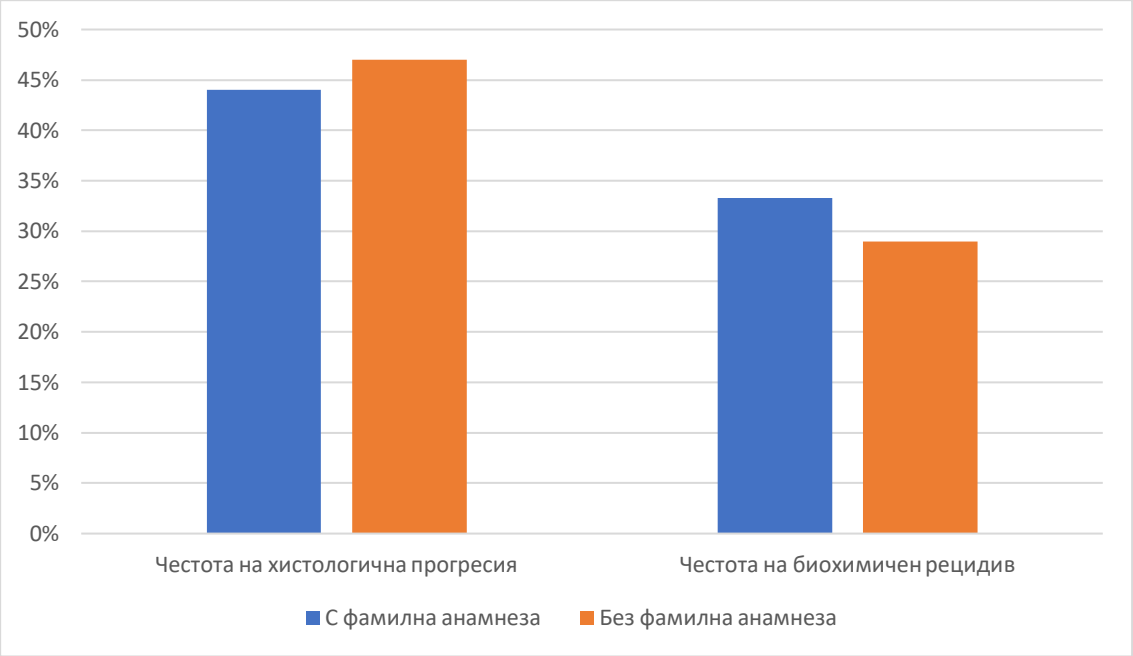


Графика 4. Честотно разпределение на пациентите по ISUP Grade групи от материал от биопсия на простатна жлеза според наличието на фамилна анамнеза.



Графика 5. Честотно разпределение на пациентите по ISUP Grade групи от материал от траен хистологичен препарат на простатна жлеза според наличието на фамилна анамнеза.

Последва сравнителен анализ на честотата на настъпване на хистологична прогресия на заболяването и честотата на настъпване на биохимичен рецидив на пациентите според наличието на фамилна анамнеза за ПК. Резултатите са представени в графика 6.



Графика 6. Сравнителен анализ на пациенти с и без фамилна анамнеза по отношение на настъпване на хистологична прогресия на заболяването и честота на биохимичен рецидив.

От горепосочените графики може да се заключи, че:

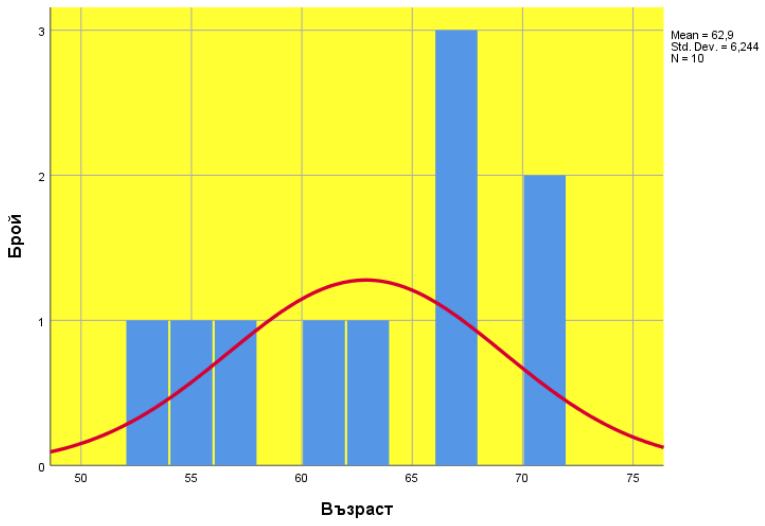
- Средната възраст на диагностициране на ПК е по-ниска при пациентите с фамилна анамнеза за заболяването: 60.6 години срещи 63.6 години
- Не се доказа статистически значима връзка между фамилната анамнеза и резултатите по ISUP Grade групи от биопсия на простатната жлеза и траен хистологичен препарат, но прави впечатление, че: при пациентите с фамилна анамнеза вероятността за Grade group 5 от биопсията е значително по-висока (11% срещу 2%); при пациентите с фамилна анамнеза вероятността за Grade group 4 и 5 от трайния хистологичен препарат е значително по-висока (22% срещу 13%; 33% срещу 20%)
- Доказа се повишена вероятност за настъпване на биохимичен рецидив на заболяването при пациенти с фамилност спрямо пациентите без фамилна анамнеза за ПК: 33% срещу 29% от пациентите

- Не се установи статистически значима корелация между фамилната анамнеза за ПК и вероятността за хистологична прогресия на заболяването.

5.2 Генетични показатели

В рамките на научен проект от конкурс „Млад изследовател -2019 г.“ на МУ-София ДОГОВОР № Д - 141/23.04 2019 г., ПРОЕКТ вх. № 8246/20.11.2018 г. се извърши анализ на корелацията между клинични и хисто-патологични параметри, включително полиморфизми в *AR* (CAG)n и *VDR* (AT)n генетични маркери при 10 пациента от изследваната извадка – поради ограничено финансиране на програмата.

Изследваният клиничен контингент обхваща 10 мъже на средна възраст 62,9±6,24 години в интервала между 53 и 71. Честотното разпределение по възраст има нормален характер (p=0,527) (виж Фиг. 10.).



Фиг. 10. Честотно разпределение на изследвания контингент по възраст

Средната стойност на ПСА при поставяне на диагнозата рак на простата е 20±15,72 ng/ml – в интервала 6 – 62 ng/ml.

Разпределението по Глийсън сбор (GS) е представено в таблица 20 и таблица 21.

Таблица 20. GS от преоперативна трансректална биопсия

Глийсън сбор (GS)	**Брой пациенти**
3+3=6	1 (10%)
3+4=7	1 (10%)
4+3=7	6 (60%)
4+4=8	1 (10%)
Не представя	1 (10%)

Таблица 21. GS от хистологичен препарат след радикална лапароскопска простатектомия

Глийсън сбор (GS)	**Брой пациенти**
3+4=7	2 (20%)
4+3=7	4 (40%)
4+4=8	1 (10%)
4+5=9	2 (20%)
5+4=9	1 (10%)

Подробен анализ на хистологичните характеристики от препаратите след радикална простатектомия показва наличие на капсулна инвазия в 100% от случаите и ангажиране на семенно мехурче в 50% (n=5) от случаите. Допълнителни хистологични белези са докладвани в таблица 20.

Таблица 22. Хистологични особености на препарат от радикална лапароскопска простатектомия

Хистологична особеност	**Брой пациенти**
Периневрална инвазия	8 (80%)
Лимфоваскуларна инвазия	3 (30%)
Ангиоинвазия	3 (30%)
Светлоклетъчна компонента	1 (10%)
Крибриформена компонента	2 (20%)
Дуктална компонента	3 (30%)

5.2.1. Молекулни резултати във извадката от пациенти

Молекулните резултати относно дължината на *AR*(CAG)n повтора са представени чрез доказаните алелни честоти в таблица 10. Подчертава се, че рисков алел от *AR(*CAG)n </= 22 се открива в 3 пациенти (30%) – маркирано в червено.

Таблица 23. Алелни честоти *AR*(CAG)n повтора при изследваните пациенти

AR (CAG)n=22	6/20	0.3 (30%)
AR (CAG)n=26	2/20	0.1 (10%)
AR (CAG)n=25	4/20	0.2 (20%)
AR (CAG)n=27	2/20	0.1 (10%)
AR (CAG)n=23	6/20	0.3 (30%)
Общ сбор на честотите на всички алели на гена:		100%

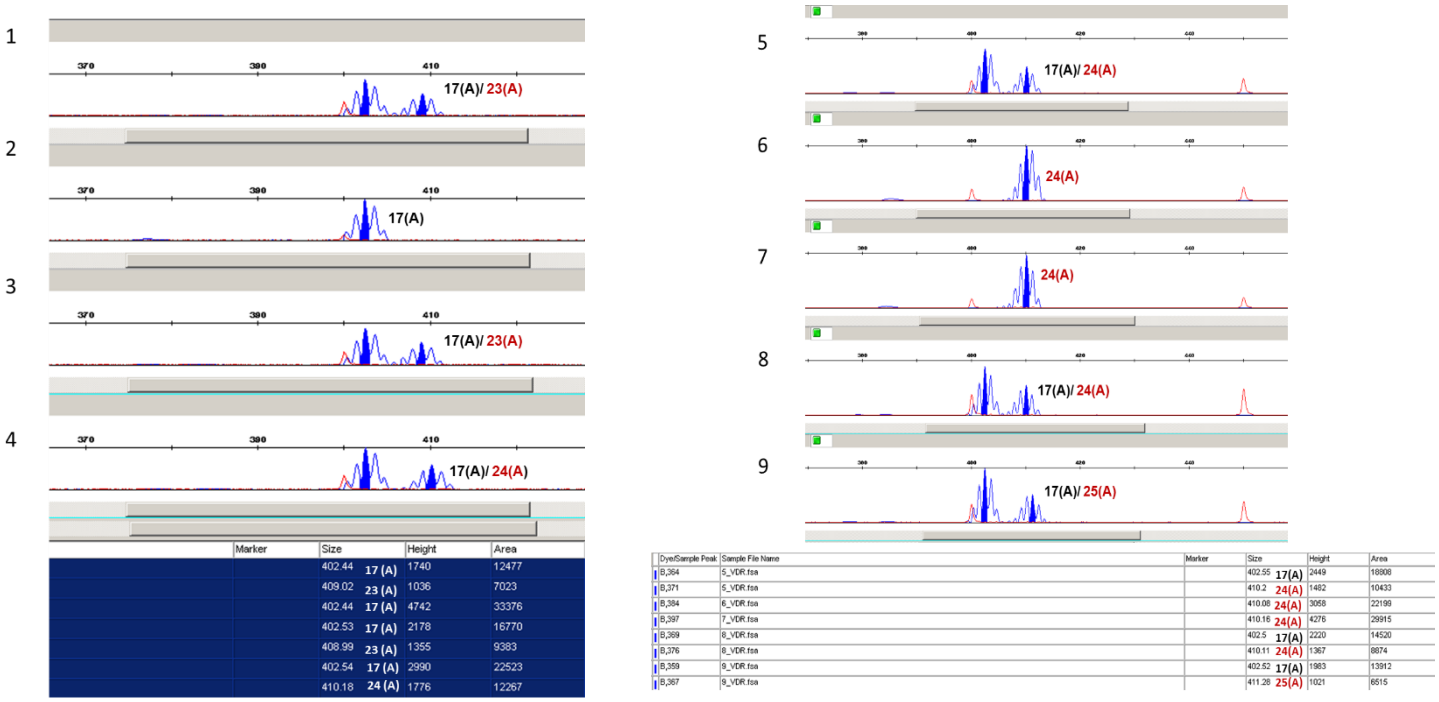
По литературни данни рисковият алел *AR(*CAG)n </= 22 се свързва с ранно възникване и агресивен ход на простатния карцином.

Молекулните резултати относно Poly A 3’ UTR *VDR* микросателитен маркер са представени чрез доказаните алелни честоти в таблица 22 и докладваните алелни комбинации във фигура 11.

Таблица 24. Алелни честоти на „къси алели“ (14-17) и „дълги алели“ (18-24/25 по отношение на Poly A 3’ UTR *VDR*

VDR (AT)n =17	8/20	0,4
VDR (AT)n =23	2/20	0,1
VDR (AT)n =24	9/20	0,45
VDR (AT)n =25	1/20	0,05
Общ сбор на честотите на всички алели на гена:		1

Фигура 11. Алелни комбинации относно Poly A 3’ UTR *VDR* микросателитния **маркер**



Генотипните честоти по отношение на Poly A 3’ UTR VDR микросателитен маркер са представени в таблица 25. Като рискови генотипове се означават SL (60%) и LL (30%) поради наличието на рискови „дълги алели“ на Poly A 3’ UTR VDR в хетеро или хомозиготно състояние.

Таблица 25. Разпределение на „къси“ и „дълги“ алели в хомозиготна и хетерозиготна комбинация в изследваната група пациенти

Генотип	**Брой пациенти**
SS (17/17)	1 (10%)
SL (17/23, 17/24, 17/25)	6 (60%)
LL (23/23, 24/24)	3 (30%)

По литературни данни генотипове SL и LL по *VDR*(AT)n се свързват с ранно възникване и агресивен ход на простатния карцином.

5.2.2 Корелация между дължината на *AR*(CAG)n повтора и определени характеристики на ПК в изследваната извадка пациенти.

На първо място се изследва зависимостта между дължината на *AR*(CAG)n повтора, възрастта и ПСА при поставяне на диагнозата ПК. Резултатите, изложени в таблица 26 показват, че рисковите пациенти (*AR*(CAG)n </=22) имат сходна средна стойност на възрастта и значително по-високи стойности на ПСА спрямо тези с несигнификантни, ниско рискови алели (*AR*(CAG)n >22).

Таблица 26: Сравнителен анализ на пациентите с висок (*AR*(CAG)n </=22) и нисък риск *AR*(CAG)n >22) по възраст и ПСА.

Показатели	***AR*(CAG)n </=22**			***AR*(CAG)n >22**			**P***
	n	$\overline{X}$	**SD**	**n**	$\overline{X}$	**SD**	
Възраст (години)	3	64,33	8,33	7	62,29	5,82	-
ПСА	3	35,00	25,24	7	13,57	6,27	-

* статистическата значимост не може да бъде изчислена поради липса на статистическа представителност на данните /малка извадка поради ограничено финансиране на проекта/

Корелация между дължината на *AR*(CAG)n повтора беше извършени спрямо Глийсън сбора (GS) получен от предоперативната трансректална биопсия на простатата и Глийсън сбора (GS) от хистологичния препарат при проведената радикална лапароскопска простатектомия.

Резултатите са представени в таблица 27. Става ясно, че рисковите пациенти имат по-високи средни стойности на показателите GS – биопсия (7,33) и GS – операция (8) спрямо тези с нисък риск (6,83; 7,57).

Таблица 27: Сравнителен анализ на пациентите с с висок (*AR*(CAG)n </=22) и нисък риск *AR*(CAG)n >22) по показателите GS – биопсия и GS – операция

Показатели	***AR*(CAG)n </=22**			***AR*(CAG)n >22**			**P***
	n	$\overline{X}$	**SD**	**n**	$\overline{X}$	**SD**	
GS – биопсия	3	7,33	0,46	6	6,83	0,91	-

GS – операция	3	8	0,81	7	7,57	0,90	-

* статистическата значимост не може да бъде изчислена поради липса на статистическа представителност на данните (малка извадка поради ограничено финансиране на проекта)

Проведеният корелационен анализ между AR(CAG)n и показателите GS – биопсия и GS – операция (табл. 28) показа наличие на слаба обратнопропорционална корелация между тях, т.е. рисковите пациенти по-често имат по-високи стойности на тези два показателя. Липсата на статистическа достоверност на корелационните коефициенти (p>0,05) най-вероятно се дължи на малкия брой случаи в извадката.

Таблица 28. Корелационен анализ между AR(CAG)n и показателите GS – биопсия и GS – операция

Показатели		**AR(CAG)n**
GS – биопсия	Коеф. на корелация	-0,251
	P	0,514
GS – операция	Коеф. на корелация	-0,276
	P	0,440

Беше анализирана зависимостта между дължината на *AR*(CAG)n повтора и хистологичните характеристики от окончателния постоперативен препарат, определящи агресивен ход на заболяването (периневрална инвазия, лимфоваскуларна инвазия, ангиоинвазия, светлоклетъчна компонента, дуктална компонента, крибриформена компонента). Резултатите са представени в таблица 29.

Таблица 29: Честотно разпределение на пациентите по AR(CAG)n и хистологични особености

Хистологични особености	**Честота**	**AR(CAG)n**	
		***AR*(CAG)n </=22**	***AR*(CAG)n >22**

Периневрална инвазия	Брой	2	6
	%	66,7	85,7
Лимфоваскуларна инвазия	Брой	1	2
	%	33,3	28,6
Ангиоинвазия	Брой	1	2
	%	33,3	28,6
Дуктална компонента	Брой	1	2
	%	33,3	28,6
Крибриформена компонента	Брой	0	2
	%	0	28,6
Светлоклетъчна компонента	Брой	1	0
	%	33,3	0

* Сумата от процентите надхвърля 100, тъй като при някои пациенти се наблюдава повече от една хистологична особеност, показателна за агресивност

От таблица 29 става ясно, че рисковите пациенти (*AR*(CAG)n </=22) надвишават нискорисковите (*AR*(CAG)n >22) по относителните си дялове спрямо хистологични особености с лоша прогноза: Лимфоваскуларна инвазия, Ангиоинвазия, Дуктална компонента и Светлоклетъчна компонента, докато носителите на нискорискови *AR*(CAG)n алели имат по-висок процент при Периневрална инвазия и Крибриформена компонента. За съжаление малкият размер на извадката не дава възможност за преценка дали изводите са статистически достоверни.

Последва корелация между дължината на *AR*(CAG)n повтора и локалния статус на заболяването. Инвазия на тумора в простатната капсула се установява в 100% от пациентите, независимо от риска по този показател. По отношение на ангажиране на семенните мехурчета се установи, че при рисковите пациенти (*AR*(CAG)n </=22) има по-висока честота на ангажиране на семенните мехурчета: 66%, n=2; в сравнение с пациентите с нисък риск (*AR*(CAG)n >22): 42%, n=3. Резултатите са представени в таблица 30.

Таблица 30. Честотно разпределение на пациентите по AR(CAG)n и инвазия в семенни мехурчета (p=1,000)

AR(CAG)n	Честота	Инвазия в семенни мехурчета	
		Не	Да
***AR*(CAG)n </=22**	Брой	1	2
	%	20,0/ 33% от група	40,0/ 66% от група
***AR*(CAG)n >22**	Брой	4	3
	%	80,0/ 58% от група	60,0/ 42% от група

5.2.3 Анализ на връзката между дължината на Poly-A 3‘ UTR *VDR* и определени характеристики на ПК в изследваната извадка.

Пациентите бяха разделени в три рискови групи според техния генотип по отношение на Poly-A 3‘ UTR *VDR:* SS (хомозиготна комбинация от „къси“ алели [17 повтора]) – нисък риск; SL (хетерозиготна комбинация от „къс“ и „дълъг“ алел) – умерен риск; LL (хомозиготна комбинация от „дълги“ алели [18-24 повтора]) – висок риск.

Извърши се корелация между молекулния профил по Poly-A 3‘ UTR *VDR* маркера и възраст, включително ПСА стойност при поставяне на диагнозата. Резултатите са представени в таблица 31.

Таблица 31. Сравнителен анализ на пациентите с нисък (SS), умерен (SL) и висок (LL) риск според Poly-A 3‘ UTR *VDR* генотип по възраст и PSA

Показатели	SS			SL			LL		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
Възраст (години)	1	70,00	0,00	6	61,17	5,38	3	64,00	8,19
ПСА	1	6,00	0,00	6	21,50	20,37	3	21,67	9,50

* статистическата значимост не може да бъде изчислена поради липса на статистическа представителност на данните – /малка извадка поради ограничено финансиране на проекта/.

От таблицата става ясно, че в извадката от пациенти с SS генотип (нисък риск по литературни данни) по Poly-A 3‘ UTR *VDR* се свързва с по-ниска стойност на ПСА при поставяне на диагнозата и по-късна възраст за изява на заболяването в сравнение с другите две рискови групи (SL и LL – умерен и висок риск). Значима разлика по отношение на тези два показателя между групата с умерен и висок риск не се установява.

Последва анализ на зависимостта между генотипа по Poly-A 3‘ UTR *VDR* и Глийсън сбора (GS) получен от предоперативната трансректална биопсия на простатата и Глийсън сбора (GS) от хистологичния препарат при проведената радикална лапароскопска простатектомия. Резултатите са представени в таблица 32.

Таблица 32. Сравнителен анализ на пациентите с нисък (SS), умерен (SL) и висок (LL) риск според Poly-A 3‘ UTR *VDR* по показателите GS – биопсия и GS – операция

Показатели	**Нисък риск (SS)**			**Умерен риск (SL)**			**Висок риск (LL)**		
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD
GS – биопсия	1	7,00	0,00	5	7	0,63	3	7,00	0,00
GS – операция	1	7,00	0,00	6	7,66	0,94	3	8,00	0,81

* статистическата значимост не може да бъде изчислена поради липса на статистическа представителност на данните – /малка извадка поради ограничено финансиране на проекта/.

Въпреки ограничената статистическа достоверност на данните може да се заключи, че не се открива значима разлика в стойността на GS при биопсия между трите групи.

При варианта на корелация с GS от крайния хистологичен препарат след радикална простатектомия се установяват най-ниска стойност при групата с

нисък риск (GS=7), по-висока средна стойност при групата с умерен риск (GS=7, 66); най-висока средна стойност при групата с висок риск (GS=8).

Важно е, да се подчертае, че в групата с висок риск се демонстрира и най-значима зависимост за патологична прогресия на заболяването – нарастване на средните стойности на GS от 7 до 8.

Извърши се анализ на зависимостта между профила на Poly-A 3‘ UTR *VDR* и наличието на хистологични особености от окончателния постоперативен препарат, определящи агресивен ход на заболяването (периневрална инвазия, лимфоваскуларна инвазия, ангиоинвазия, светлоклетъчна компонента, дуктална компонента, крибриформена компонента). Резултатите са представени в таблица 33.

Таблица 33. Честотно разпределение на пациентите по *VDR* (AT)n и хистологични особености

Хистологични особености	**Честота**	**Генотип по *VDR* (AT)n**		
		Нисък риск (SS)	**Умерен риск (SL)**	**Висок риск (LL)**
Периневрална инвазия	Брой	1	5	2
	%	100,0	83,3	66,7
Лимфоваскуларна инвазия	Брой	0	2	1
	%	0	33,3	33,3
Ангиоинвазия	Брой	0	3	0
	%	0	50,0	0
Дуктална компонента	Брой	0	2	1
	%	0	33,3	33,3
Крибриформена компонента	Брой	0	2	0
	%	0	33,3	0
Светлоклетъчна компонента	Брой	0	1	0
	%	0	16,7	0

* Сумата от процентите надхвърля 100, тъй като при някои пациенти се наблюдава повече от една хистологична особеност, показателна за агресивност

Видно е, че най-много хистологични характеристики, асоциирани с агресивен ход на заболяването се наблюдават при пациенти с генотип SL по *VDR* (AT)n в групата с умерен риск. Регистрирахме единичен случай на периневрална инвазия сред пациентите с нисък риск (генотип SS).

За останалите две групи може да се каже, че пациентите в умеренорисковата група (генотип SL по *VDR* (AT)n) надвишават пациентите във високорисковата група (генотип LL по *VDR* (AT)n) по относителните си дялове на неблагоприятни хистологични характеристики: периневрална инвазия, ангиоинвазия, крибриформена компонента и светлоклетъчна компонента. Пациентите във високорисковата група имат еднакъв процент при лимфоваскуларна инвазия и дуктална компонента. За съжаление малката извадка не дава възможност за преценка дали изводите са статистически достоверни.

Извърши се корелация между молекулен профил на Poly-A 3‘ UTR *VDR* и локалния статус на заболяването. Инвазия на тумора в простатната капсула се установява в 100% от пациентите, независимо от риска по този показател. Резултатите по отношение на ангажиране на семенните мехурчета са представени в таблица 34.

Таблица 34. Честотно разпределение на пациентите по *VDR* (AT)n и инвазия в семенни мехурчета

Генотип по *VDR* (AT)n	**Честота**	**Инвазия в семенни мехурчета**	
		Не	**Да**
Нисък риск (SS)	Брой	0	1
	%	0,0/ 0%	20,0/ 100% от подгрупа
Умерен риск (SL)	Брой	4	2

	%	80,0/ 66%	40,0/ 33% от подгрупа
Висок риск (LL)	Брой	1	2
	%	20,0/ 33%	40,0/ 66% от подгрупа

От таблицата става ясно, че пациентите, попадащи в ниско- и високорисковата група имат по-големи относителни дялове на инвазия в семенни мехурчета – съответно 100% и 66,6%. При по-висок процент пациенти от умерено рисковата група беше установена липса на инвазия в семенни мехурчета – 66,6% от пациентите в тази група.

5.2.4. Обобщение на резултатите от генетичното проучване.

Горепосочените данни могат да се обобщят със заключението, че наличие на молекулен профил *AR*(CAG)n (</=22) и алелни комбинации по *VDR*(AT)n (SL; LL) представляват рискови генетични фактори за предиспозиция към агресивен ход на заболяването рак на простатната жлеза, тъй като:

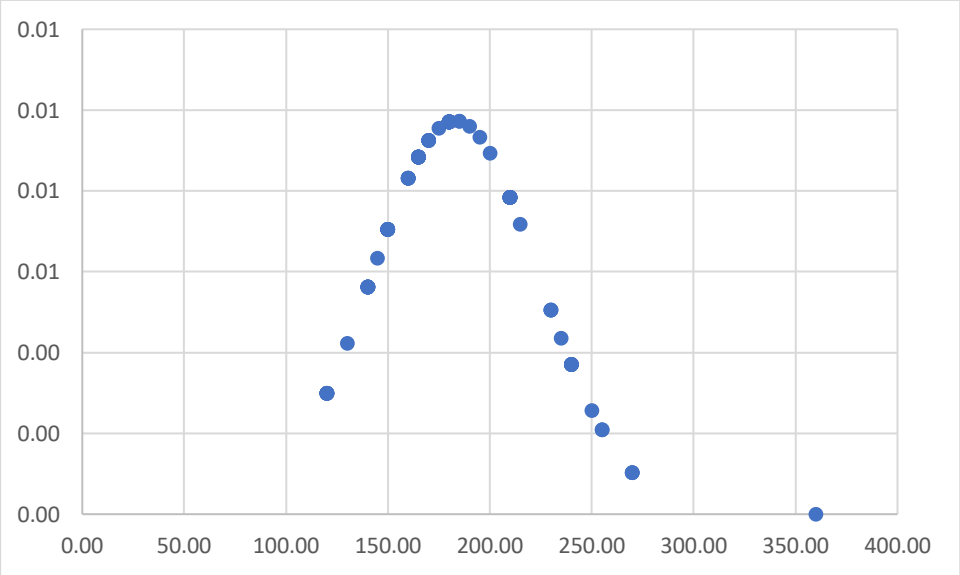
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установяват по-високи стойности на ПСА при поставяне на диагнозата.
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установяват по-високи стойности на Глийсън сбор (GS) от биопсия на простатната жлеза и Глийсън сбор (GS) от препарата след радикална простатектомия.
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установява по-висока честота на хистологични характеристики в препарата от радикална простатектомия, определящи лоша прогноза на заболяването.
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установява повишен риск от инвазия в семенните мехурчета.
- При пациенти с SL и LL алелни комбинации по *VDR*(AT)n се установява по-висока стойност на ПСА при диагноза на заболяването за разлика от алелна комбинация SS.
- Глийсън сборът (GS) от трансректалната биопсия на простатната жлеза и Глийсън сборът от хистологичния препарат след радикална

простатектомия се повишават при пациенти с *VDR*(AT)n профил във високо-рисковата група. Алелна комбинация LL по *VDR*(AT)n се свързва със значим риск за патологична прогресия на заболяването.

- Рисковите генотипни комбинации SL и LL по *VDR*(AT)n се характеризират с по-висока честота на хистологични характеристики в препарата от радикална простатектомия, които се свързват с лоша прогноза на заболяването.
- При пациенти с генотип LL по *VDR*(AT)n се установява повишен риск от инвазия на заболяването в семенните мехурчета спрямо пациенти с SL генотип по *VDR*(AT)n.

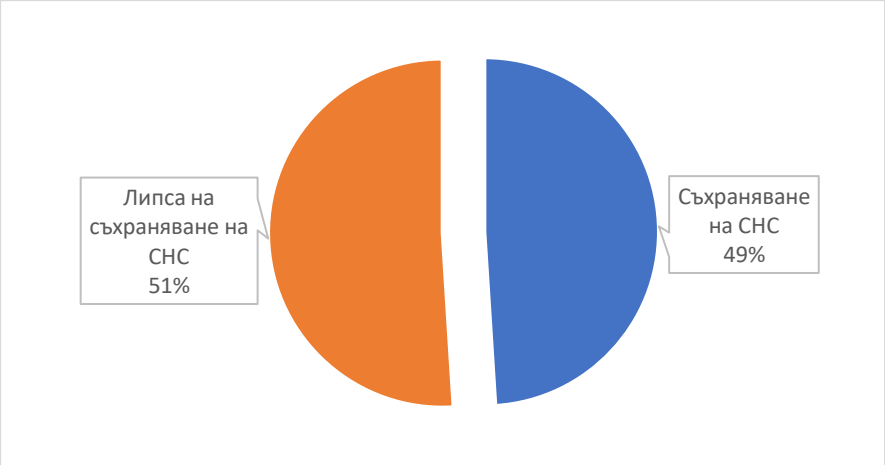
5.3 Интраоперативни показатели

Средното оперативно време при пациентите беше 183.2 ± 41 минути (Фигура 12)



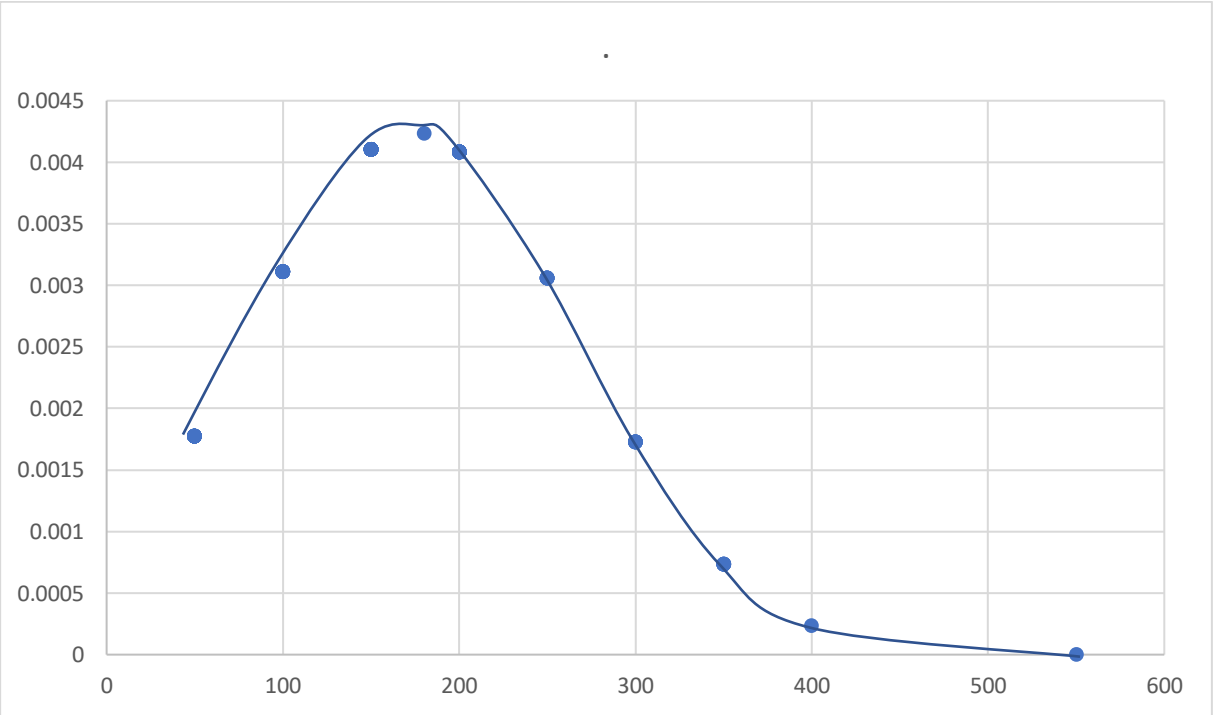
Фигура 12. Оперативно време

Извършването на съхраняване на съдово-нервните снопове е представено във фигура 13.



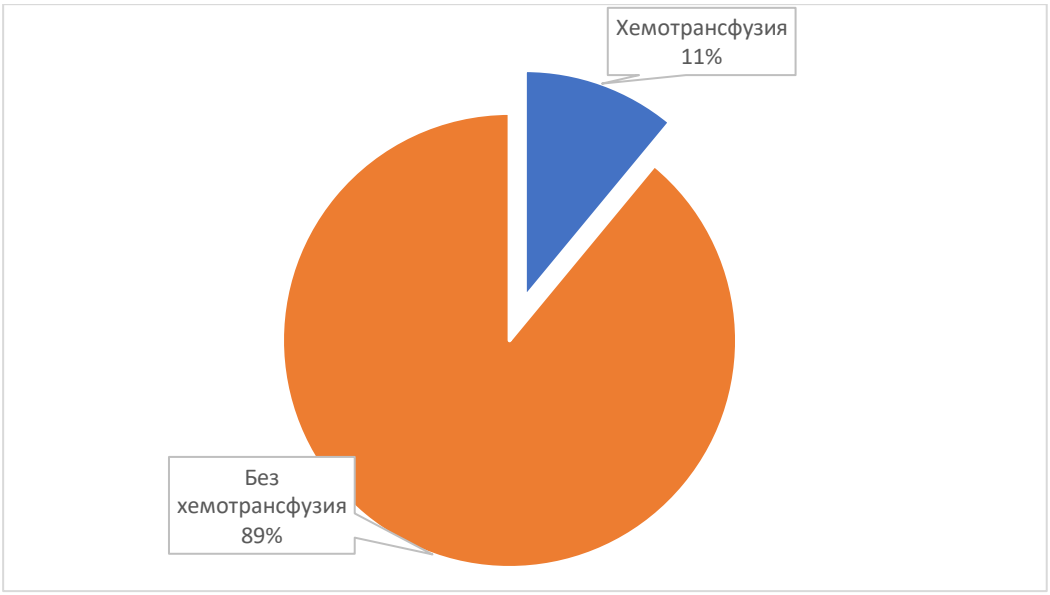
Фигура 13. Съхраняване на съдово-нервния сноп при ЛРП

Средната кръвозагуба при извършването на ЛРП беше 174 мл (50 – 550 мл). Кръвозагубата е изразена графично във фигура 14.



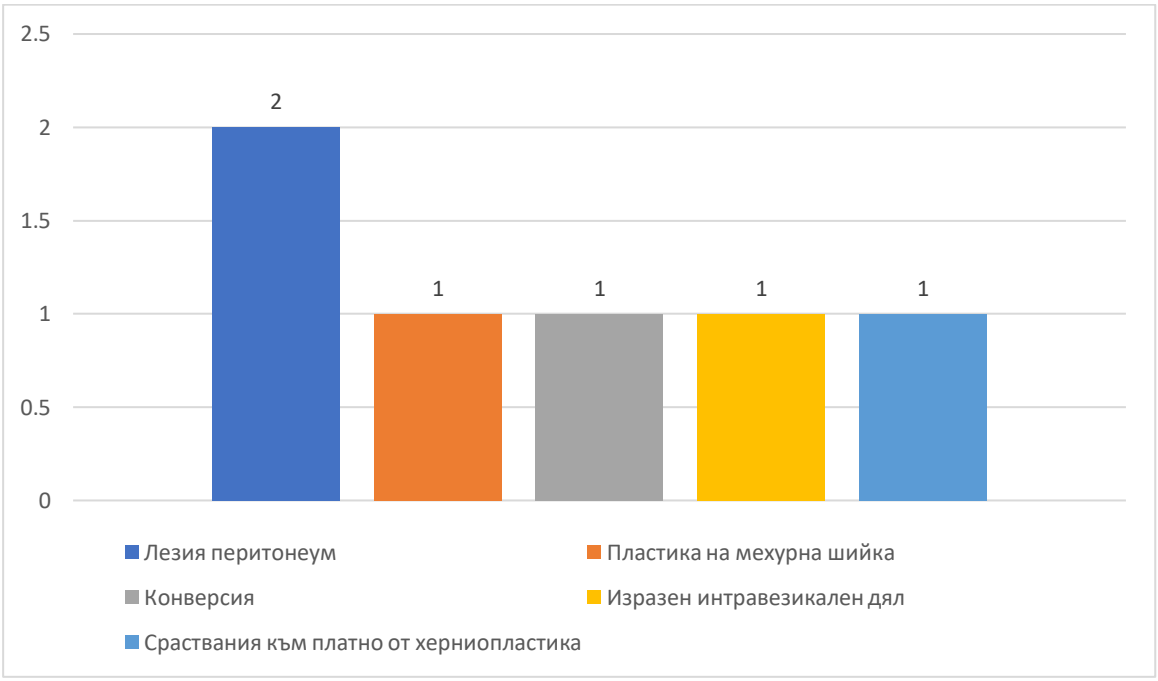
Фигура 14. Кръвозагуба при извършването на ЛРП.

Интраоперативна хемотрансфузия на 1 сак Ер-маса е извършена при 11% от пациентите (Фигура15.). При останалите 89% от пациентите не е извършена хемотрансфузия.



Фигура 15. Необходимост от интраоперативна хемотрансфузия.

Интраоперативни усложнения са отчетени при 6% от пациентите. Видът и честното им разпределение са посочени в графика 7.



Графика 7. Вид и честотно разпределение на интраоперативните усложнения при ЛРП.

Извърши се анализ на зависимостта на интраоперативната кръвозагуба с редица други показатели. Обобщените данни са посочени в таблица 35. След таблицата се представя детайлен анализ и интерпретация на данните.

Таблица 35. Корелационна зависимост на интраоперативна кръвозагуба.

Количествени променливи		Кръвозагуба (ml)	Възраст	Придружаващи заболявания	Индекс на телесна маса	Простатоспецифичен антиген (PSA) ng/ml
Кръвозагуба (ml)	Pearson Correlation	1	-,102	-,113	-,087	-,060
	Sig. (2-tailed)		,313	,261	,389	,552
	N	100	100	100	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

В таблица 36 е извършен сравнителен анализ на интраоперативната кръвозагуба на пациентите според техния индекс на телесна маса. Резултатите сочат, че не се установява статистическа корелация между BMI и кръвозагубата при ЛРП. Може да се отбележи, че най-голяма средна кръвозагуба е отчетена при пациентите със Затлъстяване II степен – 186,000 ± 54,589 мл.

Таблица 36.

Характеристики	**n**	**Кръвозагуба**	
		Mean ± SD	**Me (Min, Max)**
Индекс на телесна маса	**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
Нормално тегло	20	182,500 ± 87,772	150 (50, 400)
Предзатлъстяване	51	171,569 ± 99,627	150 (50, 550)
Затлъстяване I степен	22	177,273 ± 98,473	150 (50, 350)
Затлъстяване II степен	5	186,000 ± 54,589	150 (100, 250)
Затлъстяване III степен	2	125,000 ± 106,066	125 (50, 200)



Фигура 15. Разпределение на пациентите според интраоперативна кръвозагуба и BMI.

В таблица 37 е представен сравнителен анализ на интраоперативната кръвозагуба според наличието или липсата на поне едно придружаващо заболяване при пациентите. Данните от анализа не доказват наличието на статистически значима връзка между наличието на придружаващи заболявания и по-голяма кръвозагуба при ЛРП.

Таблица 37

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
Придружаващи заболявания	**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
да	75	168,667 ± 96,132	150 (50, 550)
не	25	193,200 ± 87,021	200 (50, 400)

В таблица 38 е представен сравнителен анализ на интраоперативната кръвозагуба според наличието или липсата на поне едно минало оперативно заболяване при пациентите. Данните от анализа доказват наличието на

връзка между наличието на минали заболявания и по-голяма кръвозагуба при ЛРП: средна кръвозагуба 184,375 ± 99,01 срещу 165,965 ± 89,40 мл.

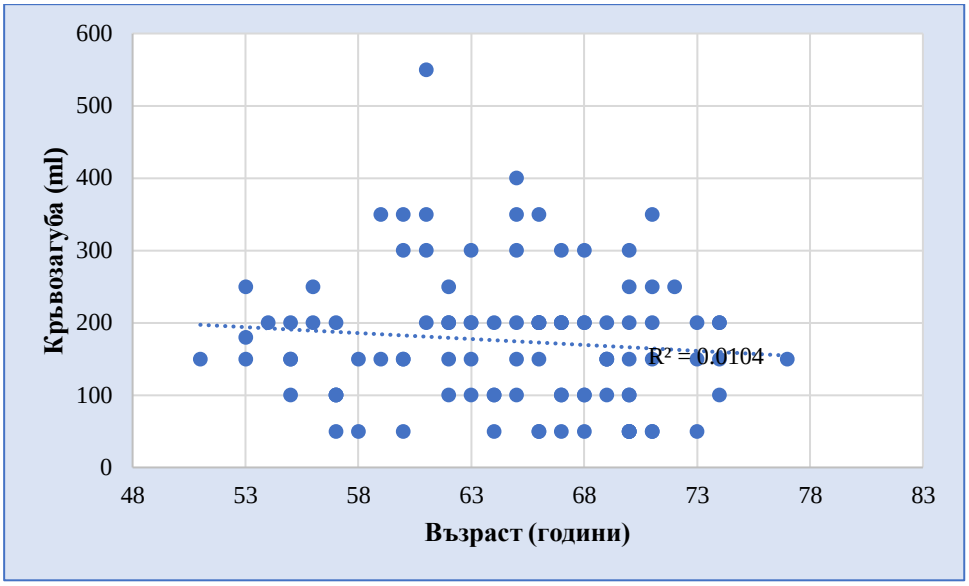
Таблица 38.

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
Минали заболявания	**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
да	48	184,375 ± 99,01	150 (50, 550)
не	52	165,965 ± 89,40	150 (50, 400)

Последва анализ на отношението между интраоперативната кръвозагуба и възрастовото разпределение на пациентите (таблица 39). Най-голяма кръвозагуба се отчита при пациентите на възраст между 60 и 70 години - 179,167 ± 101,802 мл. Според данните от анализ нарастването на възрастта не корелира с увеличаване на кръвозагубата при ЛРП.

Таблица 39

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
Възрастови групи	**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
от 50 до 60 г.	25	169,200 ± 82,710	150 (50, 350)
от 60 до 70 г.	60	179,167 ± 101,802	200 (50, 550)
от 70 до 80 г.	15	166,667 ± 83,808	150 (50, 350)

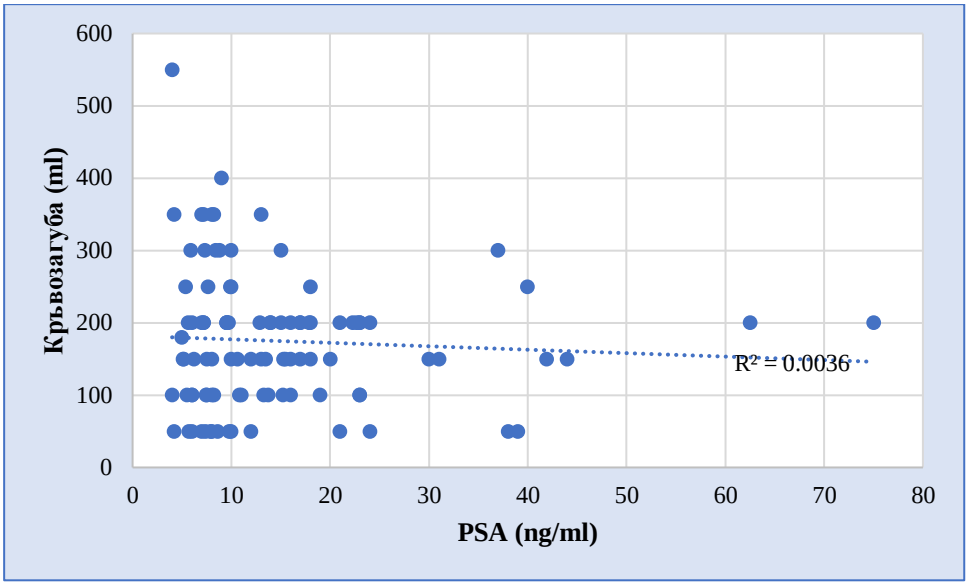


Фигура 16. Разпределение на пациентите според интраоперативна кръвозагуба и възраст.

Извърши се сравнителен анализ на кръвозагубата на пациентите според стойността на преодоперативния ПСА (под и над 10 нг/мл) – таблица 40. Резултатите сочат по-високи стойности на кръвозагуба при пациентите с ПСА под 10 нг/мл – 187,6 мл срещу 162 мл.

Таблица 40

Характеристики	**n**	**Кръвозагуба**	
		Mean ± SD	**Me (Min, Max)**
PSA групи	**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
< 10 ng/ml	50	187,600 ± 114,972	190 (50, 550)
> 10 ng/ml	50	162,000 ± 65,900	150 (50, 350)



Фигура 17. Разпределение на пациентите според интраоперативна кръвозагуба и предоперативна стойност на ПСА.

Последва изследване на корелацията между интраоперативната кръвозагуба и находкара от ЯМР, както и хистологични показатели (таблица 41).

Таблица 41.

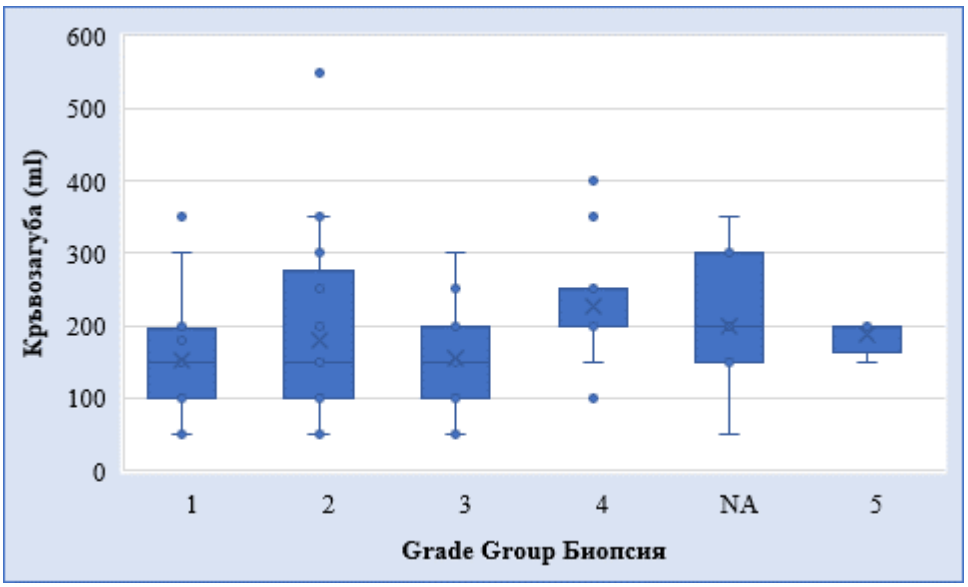
Качествени променливи		Кръвозагуба (ml)	Grade Group Биопсия	Grade Group Операция	TNM	ЯМР PIRADS	Nerve sparing
Кръвозагуба (ml)	Pearson	1	,126	,015	,228*	,012	,039
	Sig. (2-tailed)		,228	,879	,022	,922	,697
	N	100	93	100	100	73	100

Установи се статистически значима корелационна връзка между кръвозагубата (ml) и TNM (r=0.228, N=100, p=0.017). Резултатите от анализа показват, че се наблюдава висока кръвозагуба при повишени стойности на Grade Group - биопсия, Grade Group - операция, TNM, ЯМР и Nerve sparing. Следва подробно разглеждане на данните и зависимостите.

При сравнителен анализ на данните от интраоперативна кръвозагуба и предоперативния хистологичен резултат на пациентите по ISUP Grade групи (таблица 42, фигура 18), се установява, че най-голяма кръвозагуба има при пациентите с Grade group 4 - 227,273 ± 84,746 мл. На второ място, при пациентите с Grade group 5 е документирана кръвозагуба от 187,500 ± 25,000 мл.

Таблица 42

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
ISUP Grade Group - биопсия	**93**	**172,903 ± 93,954**	**150 (50, 550)**
1	16	151,875 ± 84,001	150 (50, 350)
2	33	180,303 ± 116,552	150 (50, 550)
3	29	153,448 ± 71,877	150 (50, 300)
4	11	227,273 ± 84,746	200 (100, 400)
5	4	187,500 ± 25,000	200 (150, 200)



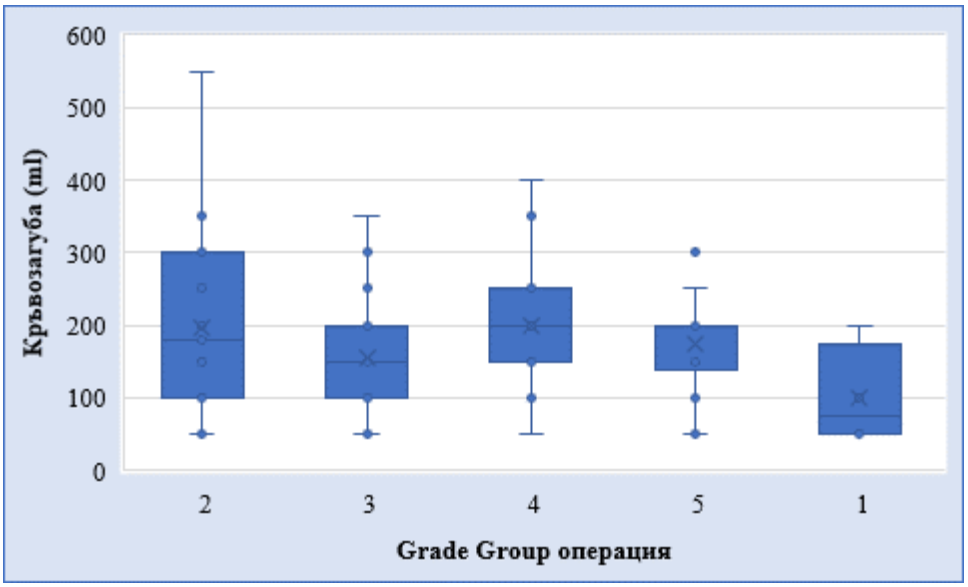
Фигура 18

При сравнителен анализ на интраоперативната кръвозагуба на пациентите и според резултата от трайния хистологичен препарат по ISUP Grade групи

(таблица 43, фигура 19.). най-голяма кръвозагуба се отчита при пациентите с Grade group 4 - 200,000 ± 95,743 мл. Пациентите с Grade Group 2 от трайния хистологичен препарат са имали втора по размер средна кръвозагуба – 196,129 ± 124,490 мл. Данните не позволяват да се докаже статистически значима корелация между резултата по ISUP Grade Group от трайния хистологичен препарат и интраоперативната кръвозагуба при ЛРП.

Таблица 43

Характеристики	**n**	**Кръвозагуба**	
		Mean ± SD	**Me (Min, Max)**
ISUP Grade Group - операция	**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
1	4	100,000 ± 70,711	75 (50, 200)
2	31	196,129 ± 124,490	180 (50, 550)
3	30	153,333 ± 71,840	150 (50, 350)
4	13	200,000 ± 95,743	200 (50, 400)
5	22	172,727 ± 61,193	200 (50, 300)



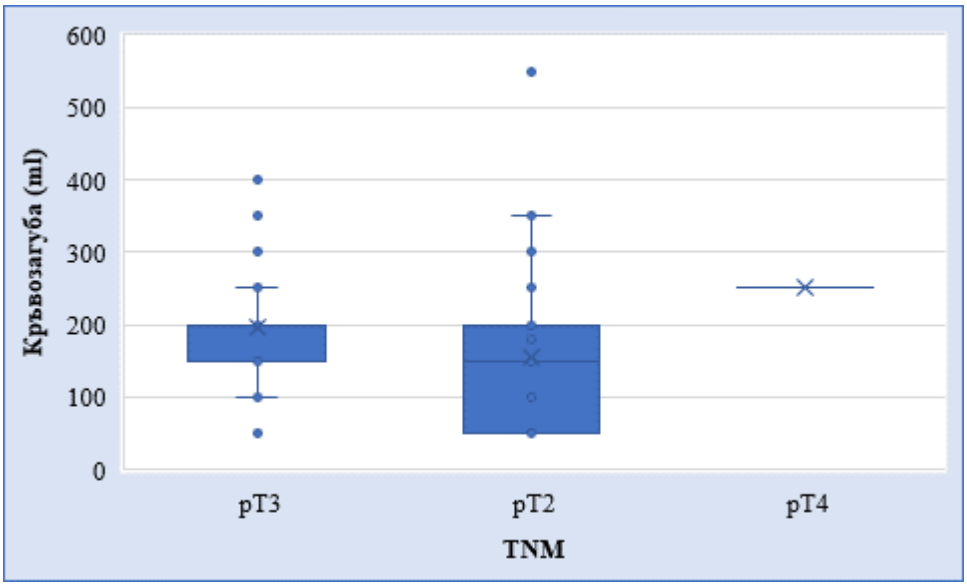
Фигура 19.

В таблица 44 и фигура 20 е извършен сравнителен анализ на кръвозагубата при пациентите след ЛРП според pT стадия на заболяването от трайния хистологичен препарат. Доказва се статистически значима корелация между

нарастването на Т-стадия и увеличаването на интраоперативното кървене: Средна кръвозагуба pT2 срещу pT3 срещу pT4 - 154,510 ± 108,154 срещу 194,792 ± 72,376 срещу 250,000 мл.

Таблица 44

Характеристики		n	Кръвозагуба	
			Mean ± SD	Me (Min, Max)
TNM		**100**	**174,800 ± 94,114**	**150 (50, 550)**
	pT2	51	154,510 ± 108,154	150 (50, 550)
	pT3	48	194,792 ± 72,376	200 (50, 400)
	pT4	1	250,000 ± NA	250 (250, 250)



Фигура 20.

Сравнителен анализ на данните по отношение на кръвозагуба и предоперативната находка от ЯМР по PIRADS е представен в таблица 45. Най-голяма кръвозагуба е отчетена в групата PIRADS 2 – 300 мл – при единствен пациент в групата. На второ място по големина на интраоперативната кръвозагуба са пациентите с PIRADS 4 - 180,769 ± 103,629. Не се установява статистически значима корелация между

находката от ЯМР по PIRADS и размера на интраоперативна кръвозагуба при ЛРП.

Таблица 45

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
ЯМР PIRADS	**73**	**170,274 ± 93,422**	**150 (50, 550)**
2	2	300,000 ± NA	300 (300, 300)
3	10	108,000 ± 58,462	100 (50, 200)
4	39	180,769 ± 103,629	150 (50, 550)
5	22	168,182 ± 73,266	200 (50, 300)

В таблица 46 се изобразява анализ на зависимостта на между обема на простатната жлеза и средната интраоперативна кръвозагуба. Най-висока средна кръвозагуба е отчетена при пациентите с простатна жлеза под 49 кубически сантиметра - 182,286 ± 97,626 милилитра. При пациентите с простатна жлеза с обем между 50 и 99 кубически сантиметра средната кръвозагуба е 177,272 ± 94,448 милилитра, а при пациентите с обем на простатната жлеза над 100 кубически сантиметра средната кръвозагуба е 137,500 ± 47,871. Резултатите сочат, че няма статистически значима зависимост между по-големия обем на простатната жлеза и интраоперативното кървене в настоящата серия пациенти.

Таблица 46.

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
Обем на простатна жлеза	**91**	**170,274 ± 93,422**	**150 (50, 550)**

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
Под 49 куб. см.	54	182,286 ± 97,626	200 (50, 550)
50 – 99 куб. см.	33	177,272 ± 94,448	180 (50, 350)
Над 100 куб. см.	4	137,500 ± 47,871	125 (100, 200)

В таблица 47 е представен сравнителен анализ на пациентите според провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и тяхната интраоперативна кръвозагуба. Установява се по-голяма средна кръвозагуба при пациентите, при които е проведено съхраняване на съдово-нервния сноп - 178,571 ± 110,867 мл. срещу 171,176 ± 75,568 мл – без да се достига статистическа значимост.

Таблица 47.

Характеристики	n	Кръвозагуба	
		Mean ± SD	Me (Min, Max)
Nerve sparing	**100**	**170,274 ± 93,422**	**150 (50, 550)**
да	49	178,571 ± 110,867	150 (50, 550)
не	51	171,176 ± 75,568	180 (50, 400)

Данните от горепосочените таблици и графики могат да се обобщят като:

- Средното оперативно време при пациентите е 183.2 ± 41 минути (в интервала 120 – 360 минути).
- Съхраняване на съдово-нервните снопове е извършено при 49% от пациентите
- Средната кръвозагуба при извършването на ЛРП е 174 ± 93,422 мл (интервал 50 – 550 мл).

- Интраоперативна трансфузия е извършена при 11% от пациентите.
- Итнраоперативни усложнения са отчетени при 14% от пациентите. Конверсия към отворена операция е била необходима при 1 пациент (1%).
- Не се доказва статистически значима корелация между нарастването BMI и интраоперативната кръвозагуба
- Не се доказва статистически значима корелация между наличието на придружаващи заболявания и интраоперативна кръвозагуба.
- Доказва се статистически значима връзка между наличието на минали оперативни намеси и по-голяма кръвозагуба: 184,375 ± 99,01 срещу 165,965 ± 89,40 мл.
- Най-голяма кръвозагуба се отчита при пациентите на възраст между 60 и 70 години - 179,167 ± 101,802 мл.
- Не се отчита статистически значима връзка между нарастването на преоперативната стойност на ПСА и интраоперативната кръвозагуба
- Стойности 4 и 5 по ISUP Grade Group от преоперативната биопсия корелират с по-голяма кръвозагуба: 227,273 ± 84,746 мл и 187,500 ± 25,000 мл.
- Не се доказва статистичеки значима корелация между резултата по ISUP Grade Group от трайния хистологичен препарат и интраоперативната кръвозагуба при ЛРП.
- Доказва се статистически значима корелация между нарастването на Т-стадия и увеличаването на интраоперативното кървене: Средна кръвозагуба pT2 срещу pT3 срещу pT4 - 154,510 ± 108,154 срещу 194,792 ± 72,376 срещу 250,000 мл.
- Няма статистически значима зависимост между по-големия обем на простатната жлеза и интраоперативното кървене в настоящата серия пациенти.

- Не се установява статистически значима корелация между находката от ЯМР по PIRADS и размера на интраоперативна кръвозагуба при ЛРП.
- Установява се по-голяма средна кръвозагуба при пациентите, при които е проведено съхраняване на съдово-нервния сноп - 178,571 ± 110,867 мл. срещу 171,176 ± 75,568 мл – без да се достига статистическа значимост.

Таблица 48 представя статистическата зависимост между необходимостта от провеждане на интраоперативна хемотрансфузия и редица показатели. След таблица е извършен подробен анализ и интерпретация на данните.

Таблица 48

		Интраоперативна трансфузия	Индекс на телесна маса	Придружаващи заболявания (брой)	Възраст	Простатоспецифичен антиген (PSA) ng/ml
Интраоперативна трансфузия	Point-biserial	1	-,104	,123	,067	-,146
	Sig. (2-tailed)		,302	,223	,505	,147
	N	100	100	100	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

В таблица 49 са представени данните по отношение на необходимостта от провеждането на интраоперативна хемотрансфузия и корелацията им с индекса на телесна маса на пациентите. Прави впечатление, че основния процент пациенти (45.5%), при които е извършена хемотрансфузия са били с предзатлъстяване. С най-висок относителен процент в подгрупа по BMI и провеждане на хемотрансфузия са пациентите с нормално тегло – трансфузия при 15% от пациентите в групата.

Таблица 49. (брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
Индекс на телесна маса	**11 (100,0%) / (процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
Нормално тегло	3 (27,3%); (15%)	17 (19,1%)	20 (20,0%)
Предзатлъстяване	5 (45,5%); (9,8%)	46 (51,7%)	51 (51,0%)
Затлъстяване I степен	3 (27,3%); (13,6%)	19 (21,3%)	22 (22,0%)
Затлъстяване II степен	0 (0,0%); (0%)	5 (5,6%)	5 (5,0%)
Затлъстяване III степен	0 (0,0%); (0%)	2 (2,2%)	2 (2,0%)

В таблица 50 са представени данните по отношение на необходимостта от провеждането на интраоперативна хемотрансфузия и корелацията им с наличието или липсата на придружаващи заболявания при пациента. Установява връзка между наличието на придружаващи заболявания и небоходимостта от кръвопреливане, като 81,8% от пациентите, при които е проведена хемотрансфузия по време на ЛРП са имали поне едно придружаващо заболяване, като обаче не се достига статистическа значимост. Установява се, честотата на трансфузия е 12% при пациентите с придружаващи заболявания, срещу 8% при пациентите без такива.

Таблица 50

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
Придружаващи заболявания	**11 (100,0%)/(процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	9 (81,8%); (12%)	66 (74,2%)	75 (75,0%)

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
не	2 (18,2%); (8%)	23 (25,8%)	25 (25,0%)

В таблица 51 са представени данните по отношение на необходимостта от провеждането на интраоперативна хемотрансфузия и корелацията им с наличието или липсата на минали оперативно-лекувани заболявания при пациента. Доказва се статистически значима връзка между наличието на минали заболявания и небоходимостта от кръвопреливане, като 63,6% от пациентите, при които е проведена хемотрансфузия по време на ЛРП са имали поне едно минало оперативно лекувано заболяване. Установява се, честотата на трансфузия е 14,5% при пациентите с минали хирургични заболявания, срещу 9,62% при пациентите без такива.

Таблица 51. (брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
Минали заболявания	**11 (100,0%)/(процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	7 (63,6%); (14,5%)	41 (40,4%)	48 (48,0%)
не	5 (36,3%); (9,62%)	47 (46,7%)	52 (52,0%)

В таблица 52 е извършен сравнителен анализ на данните от пациентите според необходимостта от интраоперативна трансфузия и тяхното разпределение по възрастови групи. Най-висока честота на интраоперативна

трансфузия се достига при пациентите над 70 год. възраст – 26,6%; на второ място са пациентите на възраст между 50 и 60 години – 12%.

Таблица 52

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	**не**	**Total**
Възрастови групи	**11 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
от 50 до 60 г.	3 (27,3%); (12%)	22 (24,7%)	25 (25,0%)
от 60 до 70 г.	4 (36,4%); (6,67%)	56 (62,9%)	60 (60,0%)
от 70 до 80 г.	4 (36,4%); (26,6%)	11 (12,4%)	15 (15,0%)

Таблица 53 отразява статистическата корелация между необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия и находката от ЯМР, както и редица хистологични показатели. Следва детайлно честотно разпределение по определените показатели и подробен анализ и интерпретация на данните.

Таблица 53.

		Интраоперативна трансфузия	Grade Group Биопсия	Grade Group операция	TNM	ЯМР PIRADS
Интраоперативна трансфузия	Rank-biserial	1	-,019	-,106	-,092	,182
	Sig. (2-tailed)		,856	,295	,361	,124
	N	100	93	100	100	73

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

В таблица таблица 54 е представено честотното разпределение на пациентите по ПСА и ISUP Grade групи от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат след ЛРП според необходимостта от провеждането на интраоперативна хемотрансфузия. В 63.6% от случаите с кръвопреливане ПСА е бил под 10 нг/мл. Основният процент пациенти с проведено кръвопреливане попадат в групата на ISUP Grade group 2 от преоперативната биопсия – 55,6%, последвани от пациентите с ISUP Grade group 3 – 22,2%. Сходно е разпределението и по ISUP Grade групи от трайния хистологичен препарат, като 45,5% от пациентите с нужда от интраоперативна хемотрансфузия са в група ISUP Grade group 2 , а на второ място са пациентите с ISUP Grade group 3 и 5 – 18,2% респективно за всяка група. Данните не позволяват да се докаже статистически значима корелация между необходимостта от хемотрансфузия и нарастването на ПСА или ISUP Grade групата от преоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат.

Таблица 54

(брой, %)

Характеристики	**Интраоперативна трансфузия**		
	да	**не**	**Total**
PSA групи	**11 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
< 10 ng/ml	7 (63,6%); (14%)	43 (48,3%)	50 (50,0%)
> 10 ng/ml	4 (36,4%); (8%)	46 (51,7%)	50 (50,0%)
ISUP Grade Group биопсия	**9 (100,0%)**	**84 (100,0%)**	**93 (100,0%)**
1	1 (11,1%); (6,2%)	15 (17,9%)	16 (17,2%)
2	5 (55,6%); (15,5%)	28 (33,3%)	33 (35,5%)
3	2 (22,2%); (6,9%)	27 (32,1%)	29 (31,2%)

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
4	0 (0,0%) (0%)	11 (13,1%)	11 (11,8%)
5	1 (11,1%) (25%)	3 (3,6%)	4 (4,3%)
ISUP Grade Group операция	**11 (100,0%)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
1	1 (9,1%); (25%)	3 (3,4%)	4 (4,0%)
2	5 (45,5%); (16,1%)	26 (29,2%)	31 (31,0%)
3	2 (18,2%); (6,67%)	28 (31,5%)	30 (30,0%)
4	1 (9,1%); (7,69%)	12 (13,5%)	13 (13,0%)
5	2 (18,2%); (9,09%)	20 (22,5%)	22 (22,0%)

В таблица 55 е извършен сравнителен анализ на данните от пациентите според провеждането на интраоперативно кръвопреливане и pT стадия на заболяването от трайния хистологичен препарат. 63,6% от пациените, които са кръвопреляти с диагностицирани с pT2 заболяване, а 36,4% от пациентите – с pT3. Процентът на интраоперативна трансфузия при pT2 е 13,7% срещу 8,3% при pT3 срещу 0% при pT4. Резултатите не позволяват да се докаже корелация между необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия и нарастване на pT стадия на заболяването от постоперативната хистология.

Таблица 55

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
TNM	**11 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
pT2	7 (63,6%); (13,7%)	44 (49,4%)	51 (51,0%)
pT3	4 (36,4%); (8,3%)	44 (49,4%)	48 (48,0%)

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
pT4	0 (0,0%); (0%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)

В таблица 56 е отразено честотното разпределение на пациентите според необходимостта от интраоперативно кръвопреливане и типа на лезия от ЯМР по PIRADS. Установява се, че с нарастването на типа лезия нараства и честотата на хемотрансфузия, като 40% от кръвопрелятите по време на ЛРП пациенти попадат в PIRADS 4 групата, а останалите 60% от трансфузираните – в PIRADS 5 групата. Интраоперативна хемотрансфузия е била необходима при 5,1% от пациентите с PIRADS 4 и 13,6% от пациентите с PIRADS 5. Корелацията не достига статистическа значимост.

Таблица 56

(брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
ЯМР PIRADS	**5 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**68 (100,0%)**	**73 (100,0%)**
2	0 (0,0%); (0%)	2 (2,9%)	2 (2,7%)
3	0 (0,0%); (0%)	10 (14,7%)	10 (13,7%)
4	2 (40,0%); (5,1%)	37 (54,4%)	39 (53,4%)
5	3 (60,0%); (13,6%)	19 (27,9%)	22 (30,1%)

Извърши се сравнителен и корелационен анализ на пациентите по същия показател и провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове –

таблица 57 a-c. Доказва се, че при 72,7% от пациентите, които са хемотрансфузирани е извършен nerve sparing. Честотата на интраоперативна хемотрансфузия е 16,3% при пациентите с Nerve sparing срещи 5,8% от пациентите без съхраняване на СНС. Зависимостта обаче не достига статистическа значимост.

Таблица 57 - a

(брой, %)

Характеристики	**Интраоперативна трансфузия**		
	да	**не**	**Total**
Nerve sparing	**11 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**89 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	8 (72,7%); (16,3%)	41 (46,1%)	49 (49,0%)
не	3 (27,3%); (5,8%)	48 (53,9%)	51 (51,0%)

Таблица 57 - b Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,784[a]	1	,095	,118	,088	
Continuity Correction[b]	1,820	1	,177			
Likelihood Ratio	2,869	1	,090	,118	,088	
Fisher's Exact Test				,118	,088	
Linear-by-Linear Association	2,757[c]	1	,097	,118	,088	,066
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,39.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,660.

Таблица 57 - c Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	,167			,095	.[c]
	Cramer's V	,167			,095	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	,167	,093	1,675	,097[d]	,118
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,167	,093	1,675	,097[d]	,118
N of Valid Cases		100				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

В таблица 58 е представен сравнителен анализ на пациентите според обема на простатната жлеза и необходимостта от провеждане на интраоперативна трансфузия. Прави впечатление, че при 55,5% от пациентите, които са трансфузирани обемът на простатната жлеза е бил между 50 и 99 куб. сантиметра. При останалите 45,5% от пациентите с необходимост от интраоперативна хемотрансфузия обемът на простатата е бил под 49 куб. см. Не е било необходима хемотрансфузия при пациентите с простатна жлеза над 100 куб. см в настоящата серия.

Таблица 58. (брой, %)

Характеристики	**Интраоперативна трансфузия**		
	да	**не**	**Total**
Обем на простатна жлеза	**11 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**80 (100,0%)**	**91 (100,0%)**
Под 49 куб. см	5 (45,5%); (9.2%)	49 (61,3%)	54 (59,3%)

Таблица 58. (брой, %)

Характеристики	Интраоперативна трансфузия		
	да	не	Total
50 – 99 куб. см	6 (55,5%); (18,1%)	27 (33,7%)	33 (36,2%)
Над 100 куб. см	0 (0,0%); (0%)	4 (5%)	4 (4,4%)

Данните от горепосочените таблици и зависимости се обобщават като:

- Не се доказва статистически значима връзка между нарастването на индекса на телесна маса и необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия.
- Доказва връзка между наличието на придружаващи заболявания и необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия – при 81,8% от кръвопрелятите пациенти има поне 1 придружаващо заболяване. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при пациентите с придружаващи заболявания е 12% срещу 8% при пациентите без такива.
- Доказва статистически значима връзка между наличието на минали хирургични намеси и необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия – при 63,6% от кръвопрелятите пациенти има поне 1 минало хирургично лекувано заболяване. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при пациентите с минали хирургични заболявания е 14,5% срещу 9,62% при пациентите без такива.
- Не се доказва статистически значима корелация между нарастването на възрастта и нуждата от кръвопреливане. Въпреки това, се установява, че при пациентите над 70 год. възраст, честотата на интраоперативна хемотрансфузия е 26,6%.

- Не се доказва статистически значима връзка между нарастване на ПСА или ISUP Grade групата от преоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат и необходимостта от хемотрансфузия.
- Не се доказва значима корелация между между необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия и нарастване на pT стадия на заболяването от постоперативната хистология. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при pT2 – 13,7% срещу 8,3% при pT3 срещу 0% при pT4.
- Доказва се връзка между нарастването на типа лезия от ЯМР по PIRADS и честотата на хемотрансфузия, без да се достига статистическа значимост.
- Доказва се връзка между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и необходимостта от интраоперативно кръвопреливане, без да се достига статистическа значимост. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при пациентите с nerve sparing е 16,3% срещу 5,8% при пациентите без съхраняване на СНС.
- При 55,5% от пациентите, които са трансфузирани обемът на простатната жлеза е между 50 и 99 куб. сантиметра. При 45,5% от пациентите с необходимост от интраоперативна хемотрансфузия обемът на простатата е под 49 куб. см.
- Не е било необходима хемотрансфузия при пациентите с простатна жлеза над 100 куб. см в настоящата серия.

Таблица 59 и таблица 60 отразяват корелацията между честотата на интраоперативни усложнения и редица други показатели. Честотното разпределение и интерпретация на данните е представено в последващите таблици и текст.

Таблица 59

		Усложнения - интраоперативни	Индекс на телесна маса	ASA	Придружаващи заболявания (брой)	Възраст	Простатоспецифичен антиген (PSA) ng/ml
Усложнения - интраоперативни	Point-biserial	1	-,079	,182	-,102	-,034	,009
	Sig. (2-tailed)		,432	,090	,311	,740	,928
	N	100	100	88	100	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Таблица 60

		Усложнения - интраоперативни	Grade Group Биопсия	Grade Group Операция	TNM	ЯМР PIRADS
Усложнения - интраоперативни	Rank-biserial	1	-,146	,011	-,055	-,115
	Sig. (2-tailed)		,162	,910	,584	,331
	N	100	93	100	100	73

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

В таблица 61 е представено честотното разпределение на пациентите по честота на интраоперативни усложнения и анастезиологичния им риск. По отношение на ASA – 66,6% от пациентите с отчетено интраоперативно усложнение попадат в категория ASA 3. 33,3% от пациентите с интраоперативно усложнение са оценени с риск ASA 2. Данните не позволяват да се докаже статистически значима корелация между анестезиологични риск и честотата на настъпване на интраоперативни усложнения (p=0,90).

Таблица 61

(брой, %)

Характеристики	Усложнения - интраоперативни		
	не	да	Total
ASA	**94 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**6 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
2	32 (42,7%); (94,1%)	2 (33,3%)	34 (38,6%)
3	39 (52,0%); (90%)	4 (66,6%)	43 (55,7%)
4	5 (5,3%); (100%)	0 (0%)	5 (5,7%)

В таблица 62 е извършен сравнителен анализ на данните на пациентите наличието или липсата на придружаващи и минали заболявания и настъпването на интраоперативни усложнения. Данните сочат, че 100% от пациентите с настъпило интраоперативно усложнение има анамнеза за поне едно придружаващо заболяване. Честотата на интраоперативни усложнения е 8% при пациентите с ПЗ срещу 0% при пациентите без такива. Не се доказва статистически значима корелация между предходни оперативни интервенции и настъпването на интраоперативни усложнения в настоящата извадка от пациенти (p=0,311). Честотата на интраоперативни усложнения е 6,2 % при пациентите с минали хирургични заболявания срещу 5,7% при пациентите без такива.

Таблица 62. (брой, %)

Характеристики	Усложнения - интраоперативни		
	не	**да**	**Total**
Придружаващи заболявания	**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**100 (100,0%)**
да	69 (73,4%)	6 (100%); (8%)	75 (75,0%)
не	25 (26,6%)	0 (0%); (0%)	25 (25,0%)
Минали заболявания	**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	45 (47,8%)	3 (50%); (6.2%)	48 (48,0%)
не	49 (52,2%)	3 (50%); (5,7%)	52 (52,0%)

От анализа на данните по отношение на възрастовото разпределение на пациентите и честотата на интраоперативни усложнения (таблица 63) се установява, че 83,4% от пациентите, при които е настъпило усложнение са на възраст между 60 и 70 години. Не се доказва статистически значима връзка между двата показателя. Най-висок е процентът на интраоперативни усложнения при пациентите на възраст между 60 и 70 год. – 8,3%.

Таблица 63. (брой, %)

Характеристики	Усложнения - интраоперативни		
	не	**да**	**Total**
Възрастови групи	**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**100 (100,0%)**
от 50 до 60 г.	24 (25,5%)	1 (16,6%) / (4%)	25 (25,0%)
от 60 до 70 г.	55 (58,5%)	5 (83,4%) / (8,3%)	60 (60,0%)
от 70 до 80 г.	15 (16%)	0 (0%) / (0%)	15 (15,0%)

В таблица 64 е извършен сравнителен анализ на данните според настъпването на интраоперативно усложнение и предоперативната стойност на ПСА, както и находката от ЯМР по PIRADS. Установява се, че при 66,7% от пациентите с интраоперативно усложнение предоперативната стойност на ПСА е била над 10 нг/мл. Интраоепративно усложнение е настъпило при 4% от пациентите с ПСА под 10 нг/мл и при 8% от пациентите с ПСА над 10 нг/мл. По отношение на ЯМР се доказва, че 66,7% от пациентите с усложнение в хода на ЛРП са били с лезия тип 4, а останалите 33,3% са били с лезия тип 5 по PIRADS, което подсказва за статистическа зависимост между двата показателя, без такава да се доказва недвусмислено.

Таблица 64. (брой, %)

Характеристики	**Усложнения - интраоперативни**		
	не	**Да**	**Total**
PSA групи	**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**100 (100,0%)**
< 10 ng/ml	48 (51%)	2 (33,3%) / (4%)	50 (50,0%)
> 10 ng/ml	46 (49%)	4 (66,7%) / (8%)	50 (50,0%)
ЯМР PIRADS	**67 (100,0%)**	**6 (100,0%)**	**73 (100,0%)**
2	2 (2,9%)	0 (0,0%) / (0%)	2 (2,7%)
3	10 (14,9%)	0 (0%) / (0%)	10 (13,7%)
4	35 (52,2%)	4 (66,7%) / (10,2%)	39 (53,4%)
5	21 (31,3%)	2 (33,3%) / (9%)	22 (30,1%)

Анализ на данните според хистологичния резултат от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат по ISUP Grade групи и честотата

на интраоперативни усложнения е представена в таблица 65. Данните не позволяват да се докаже статистическа зависимост между посочените показатели.

Таблица 65. (брой, %)

Характеристики	Усложнения - интраоперативни		
	не	да	Total
ISUP Grade Group биопсия	**87 (100,0%)**	**6 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**93 (100,0%)**
1	14 (16%)	2 (33,3%) / (12,5%)	16 (17,2%)
2	31 (35,6%)	2 (33,3%) (6%)	33 (35,5%)
3	28 (32,1%)	1 (16,6%) / (3,45%)	29 (31,2%)
4	10 (11,4%)	1 (16,6%) / (9%)	11 (11,8%)
5	4 (4,6%)	0 (0,0%) / (0%)	4 (4,3%)
ISUP Grade Group операция	**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
1	4 (4,2%)	0 (0%) / (0%)	4 (4,0%)
2	30 (31,9%)	1 (16,6%) / (3,23%)	31 (31,0%)
3	26 (27,6%)	4(66,67%)/ (13,3%)	30 (30,0%)
4	12 (12,7%)	1 (16,6%) / (7,6%)	13 (13,0%)
5	22 (23,4%)	0 (0%) / (0%)	22 (22,0%)

Таблица 66 отразява честотното разпределение на пациентите според честотата на настъпване на интраоперативно усложнение и pT стадия на заболяването от трайния хистологичен препарат. Установява се, че 66,67% от пациентите с настъпило усложнение в хода на ЛРП са с pT3 стадий на заболяването срещу 33,3% от останалите пациенти със усложнение, при които е доказано pT2 заболяване. Интраоперативно усложнение не е настъпило при единствения пациенти със заболяване в стадий pT4. Интраоперативно усложнение е настъпило при 3,9% от пациентите с pT2

срещу 8,3% от пациентите с pT3. Данните позволяват да се предположи статистически значима връзка между pT стадия на ПК и вероятността за настъпване на интраоперативни усложнения, без такава да се доказва недвусмислено.

Таблица 66. (брой, %)

Характеристики		Усложнения - интраоперативни		
		не	Да/ (процент от подгрупата)	Total
TNM		**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
	pT2	49 (52,13%)	2 (33,33%) / (3,9%)	51 (51,0%)
	pT3	44 (46,8%)	4 (66,67%) / (8,3%)	48 (48,0%)
	pT4	1 (1,2%)	0 (0,0%) / (0%)	1 (1,0%)

Таблица 67 а-с изобразява честотното разпределение на пациентите според настъпването на интраоперативно усложнение и извършването на съхраняване на съдово-нервните снопове. Анализът на данните сочи, че няма статистически значима връзка между двата показателя (Pearson Chi-Square = 1.150; p=0,390) – честотата на усложнения при Nerve sparing – 6,1% срещу 5,8% от пациентите без съхраняване на СНС.

Таблица 67 - а. (брой, %)

Характеристики		Усложнения - интраоперативни		
		не	Да/ (процент от подгрупата)	Total
Nerve sparing		**94 (100,0%)**	**6 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
	да	46 (49%)	3 (50%) / (6,1%)	49 (49,0%)
	не	48 (51%)	3 (50%) / (5,8%)	51 (51,0%)

Таблица 67 – b. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,150[a]	1	,284	,390	,217	
Continuity Correction[b]	,615	1	,433			
Likelihood Ratio	1,165	1	,280	,390	,217	
Fisher's Exact Test				,390	,217	
Linear-by-Linear Association	1,138[c]	1	,286	,390	,217	,131
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,86.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,067.

Таблица 67- c. Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	-,107			,284	.[c]
	Cramer's V	,107			,284	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	-,107	,097	-1,068	,288[d]	,390
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,107	,097	-1,068	,288[d]	,390
N of Valid Cases		100				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

Данните от горепосочените таблици и зависимости по отношение на настъпилите интраоперативни усложнения при ЛРП позволяват да се направят следните обобщения:

- Не се установява статистически значима връзка между анестезиологичния риск и настъпването на интраоперативни усложнения
- 100% от пациентите с настъпило интраоперативно усложнение имат поне 1 придружаващо заболяване. Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 8% при пациентите с придружаващи заболявания срещу 0% при пациентите без такива.
- Не се доказва статистически значима корелация между предходни оперативни интервенции и настъпването на интраоперативни усложнения в настоящата извадка от пациенти. Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 6,2% при пациентите с минали хирургични заболявания срещу 5,7% при пациентите без такива.
- Не се доказва статистически значима връзка между възрастта на пациентите и настъпването на интраоперативни усложнения. Най-висок е процентът на интраоперативни усложнения при пациентите на възраст между 60 и 70 години – 8,3%.
- Доказва се връзка между стойности на ПСА над 10 нг/мл спрямо стойности под 10 нг/мл и честотата на настъпване на интраоперативни усложнения – 66,7% срещу 33,3% от настъпилите случаи. Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 4% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 8% при пациентите с предоперативен ПСА над 10 нг/мл.
- 66,7% от пациентите с усложнение в хода на ЛРП са били с лезия тип 4 по PIRADS, а останалите 33,3% са били с лезия тип 5 по PIRADS; относителни честоти съответно – 10,2% и 9% в подгрупите.
- Не се доказва статистически значима между честотата на интраоперативни усложнения и резултата по ISUP Grade групи от биопсията на простатната и трайния хистологичен препарат.

- Установява се, че 66,67% от пациентите с настъпило усложнение в хода на ЛРП са с pT3 стадий на заболяването срещу 33,3% от останалите пациенти със усложнение, при които е доказано pT2 заболяване; относителни честоти на усложнения съответно за pT2 и pT3 – 3,9% и 8,3% в подгрупите.
- Интраоперативно усложнение не е настъпило при единствения пациенти със заболяване в стадий pT4
- Не се доказва статистическа значима връзка между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и настъпването на интраоперативни усложнения. Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 6,1% при пациентите с nerve sparing срещу 5,8% при пациентите без съхраняване на СНС.

В таблица 67 е представен сравнителен анализ на пациентите според анамнезата за предходни оперативни интервенции и тяхната възраст спрямо средното оперативно време. Данните от таблицата сочат, че няма статистически значима връзка между посочените показатели.

Таблица 67.

Характеристики	Оперативно време (мин.)		
	n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Минали заболявания	**100**	**183,250 ± 41,914**	**180 (120, 360)**
да	48	183,125 ± 41,458	180 (120, 270)
не	52	183,365 ± 42,734	180 (120, 360)
Възрастови групи	**100**	**183,250 ± 41,914**	**180 (120, 360)**
от 50 до 60 г.	25	178,200 ± 35,175	180 (120, 270)
от 60 до 70 г.	60	186,750 ± 44,805	180 (120, 360)
от 70 до 80 г.	15	177,667 ± 41,355	180 (120, 270)

Таблица 68 представя анализ на зависимостта между индекса на телесна маса на пациентите и оперативното време. Най-дълго средно оперативно време се отича при пациентите със затлъстяване трета степен - 230,000 ± 56,569, докато най-кратко е оперативното време при пациентите с нормално тегло - 176,25 ± 27,042. Данните от таблицата доказват статистическата зависимост между нарастването на BMI и средното оперативно време при ЛРП.

Таблица 68.

Характеристики	**Оперативно време (мин.)**		
	n	**Mean ± SD**	**Me (Min, Max)**
Индекс на телесна маса	**100**	**183,25 ± 41,914**	**180 (120, 360)**
Нормално тегло	20	176,25 ± 27,042	173 (140, 240)
Предзатлъстяване	51	180,78 ± 42,289	170 (120, 270)
Затлъстяване I степен	22	187,955 ± 52,160	180 (120, 360)
Затлъстяване II степен	5	197,000 ± 28,196	210 (165, 230)
Затлъстяване III степен	2	230,000 ± 56,569	230 (190, 270)

В таблица 69 е изобразен сравнителен анализ на групите пациенти със предоперативна стойност на ПСА под или над 10 нг/мл спрямо средното оперативно време. Установява се, че при пациентите със стойност на ПСА над 10 нг/мл ЛРП траен средно с 5 минути повече: 185,900 ± 43,162 срещу 180,600 ± 40,891 минути.

Таблица 69.

Характеристики	Оперативно време (мин.)		
	n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
PSA групи	**100**	**183,250 ± 41,914**	**180 (120, 360)**
< 10 ng/ml	50	180,600 ± 40,891	170 (120, 270)
> 10 ng/ml	50	185,900 ± 43,162	180 (120, 360)

Таблица 70 отразява честотното разпределение на пациентите според техния хистологичен резултат по ISUP Grade групи от предоперативната биопсия и трайния хистологичен пациент спрямо средното оперативно време. Най-дълго оперативно време е отчетено при пациентите с ISUP Grade group 4 от предоперативната биопсия - 204,091 ± 65,796 мин и при пациентите с ISUP Grade group 1 от трайния хистологичен препарат - 200,00 ± 54,773. Може да се заключи, че няма статистическа зависимост между по-висок Grade group и по-дълго време за извършване на ЛРП в настоящата серия от пациенти.

Таблица 70.

Характеристики	Оперативно време (мин.)		
	n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
ISUP Grade Group биопсия	**93**	**182,957 ± 42,741**	**180 (120, 360)**
1	16	191,563 ± 43,921	178 (140, 270)
2	33	175,455 ± 36,622	180 (120, 270)
3	29	180,862 ± 39,485	170 (120, 240)
4	11	204,091 ± 65,796	190 (120, 360)
5	4	167,500 ± 8,660	165 (160, 180)
ISUP Grade Group операция	**100**	**183,250 ± 41,914**	**180 (120, 360)**
1	4	200,00 ± 54,773	195 (140, 270)
2	31	177,419 ± 30,683	180 (120, 240)
3	30	188,000 ± 43,184	180 (120, 270)

Характеристики	Оперативно време (мин.)		
	n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
4	13	188,462 ± 67,342	180 (120, 360)
5	22	178,864 ± 34,189	168 (130, 255)

Анализ на отношението между pT-стадия на ПК и оперативното време и представен в таблица 71. Вижда се, че при пациенти с pT2 заболяване средното оперативно време е с около 10 минути по-дълго в сравнение с пациентите, при които се доказва pT3 заболяване - 188,235 ± 46,774 минути срещу 178,646 ± 36,066 минути. При единствения пациент с ПК в стадий pT4 оперативното време е било 150 минути. Може да се заключи, че няма корелация между по-висок pT стадий и увеличаване на оперативното време в настоящата извадка от пациенти.

Таблица 71.

Характеристики		Оперативно време (мин.)		
		n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
TNM		**100**	**183,250 ± 41,914**	**180 (120, 360)**
	pT2	51	188,235 ± 46,774	180 (120, 360)
	pT3	48	178,646 ± 36,066	180 (120, 270)
	pT4	1	150 ± NA	150 (150, 150)

Таблица 72 представя честотното разпределение на пациентите съгласно находката от предоперативния мпЯМР по PIRADS и средното оперативно време. Данните сочат, че най-голямо средно оперативно време са имали пациентите с лезии тип PIRADS 3 - 193,500 ± 34,964 минути, а най-кратко – пациентите с лезия тип PIRADS 5 - 170,455± 29,192 минути. Следователно

не се доказва зависимост между по-висок резултат по PIRADS и по-дълго време за извършване на ЛРП.

Таблица 72.

Характеристики	Оперативно време (мин.)		
	n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
ЯМР PIRADS	**73**	**184,315 ± 42,909**	**180 (120, 360)**
2	2	187,500 ± 31,820	188 (165, 210)
3	10	193,500 ± 34,964	180 (150, 255)
4	39	189,615 ± 50,385	180 (120, 360)
5	22	170,455± 29,192	168 (120, 240)

Корелацията между обема на простатната жлеза и средното оперативно време е представена в таблица 73. Отчита се статистически значима зависимост между нарастващия обем на жлезата и по-дългото оперативно време, като при жлези под 49 кубически сантиметра средното оперативно време е 173,97 ± 45,21 минути, докато при извършването на ЛРП на простатните жлези с обем над 100 кубически сантиметра средното оперативно време е било 197,14 ± 34,53.

Таблица 73.

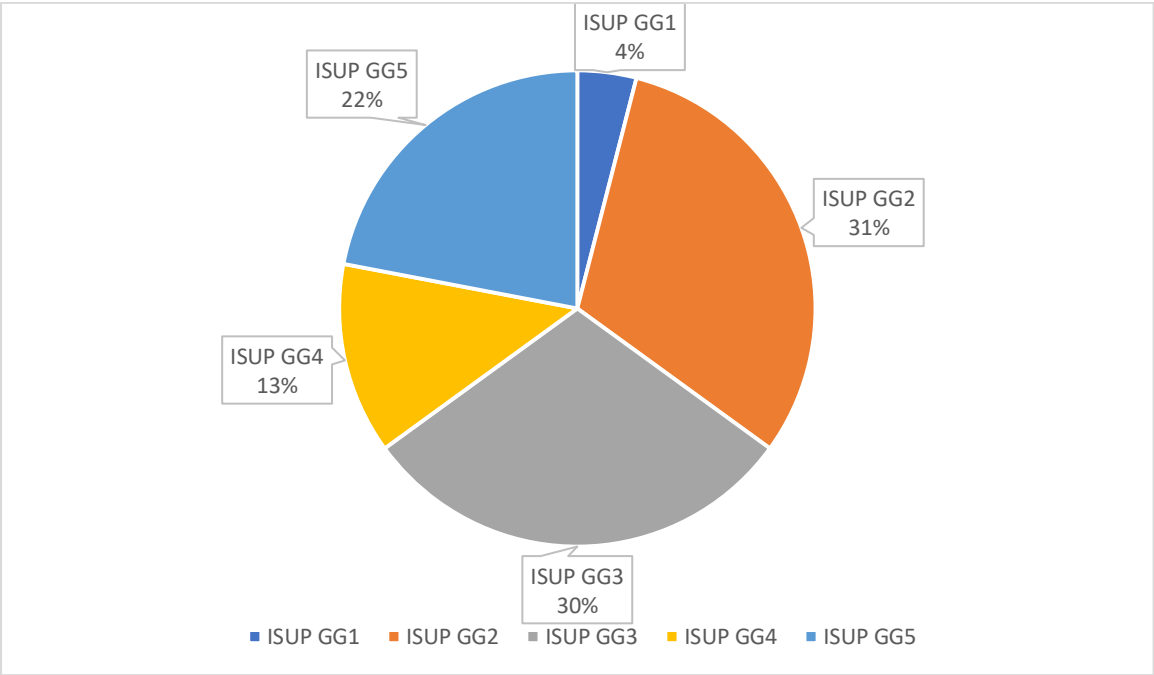
Характеристики	Оперативно време (мин.)		
	n	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Обем простатна жлеза	**91**	**184,315 ± 42,909**	**180 (120, 360)**
Под 49 куб. см.	54	173,97 ± 45,21	180 (120, 250)
50-99 куб. см.	33	192,58 ± 50,20	180 (150, 360)
Над 100 куб. см.	4	197,14 ± 34,53	195 (175, 250)

Данните от горепосочените таблици и зависимости по отношение на средното оперативно време могат да се обобщят като:

- Няма значима връзка между възрастта на пациентите и средното оперативно време
- Доказва се значима връзка между индекса на телесна маса на пациентите и средното оперативно време
- Установява се по-дълго средно оперативно време при пациентите с ПСА над 10 нг/мл.
- Не се доказва значима корелация между хистологичните резултати на пациентите от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат по ISUP Grade групи и средното оперативно време
- Няма корелация между по-висок pT стадий и увеличаване на оперативното време в настоящата извадка от пациенти.
- Не се доказва зависимост между по-висок резултат по PIRADS и по-дълго време за извършване на ЛРП.
- Отчита се значима зависимост между нарастващия обем на жлезата и по-дългото оперативно време

5.4 Постоперативни показатели

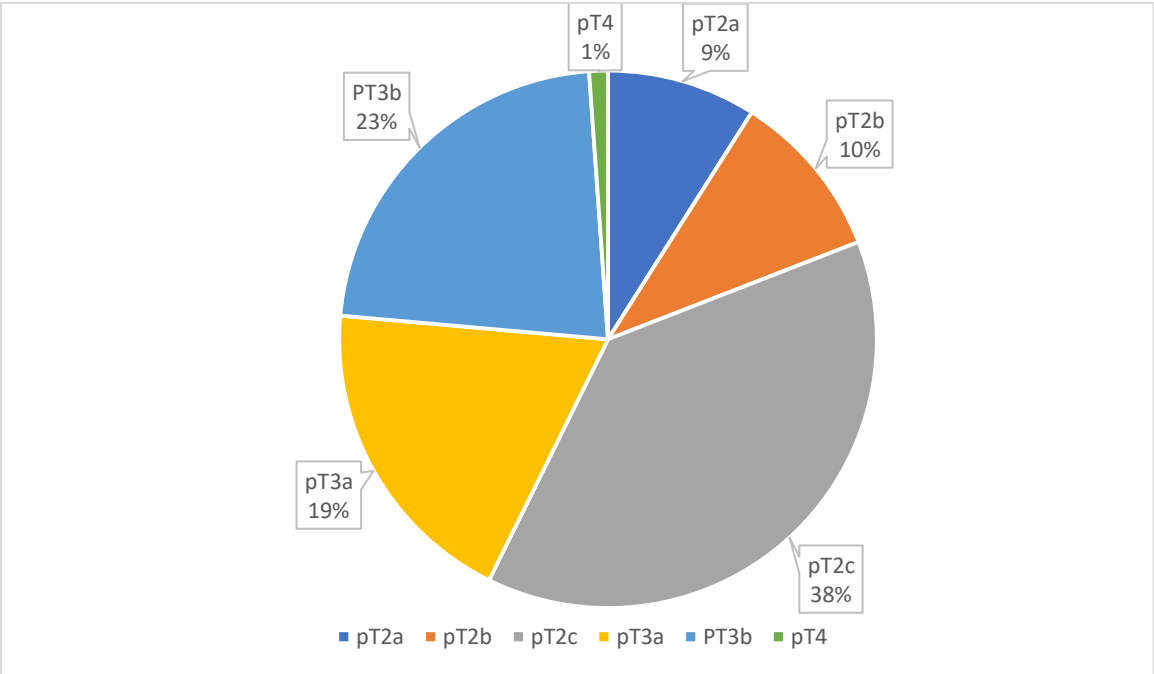
Разпределението на пациентите според хистологичния резултат по ISUP Grade групи е представен във фигура 21. Прави впечатление, че 31% от пациентите попадат в Grade group 2 (ГС 3+4=7 от трайния хистологичен препарат) – 31%, а втори по-честота са пациентите, които попадат в Grade group 3 (ГС 4+3=7) – 30%.



Фигура 21.

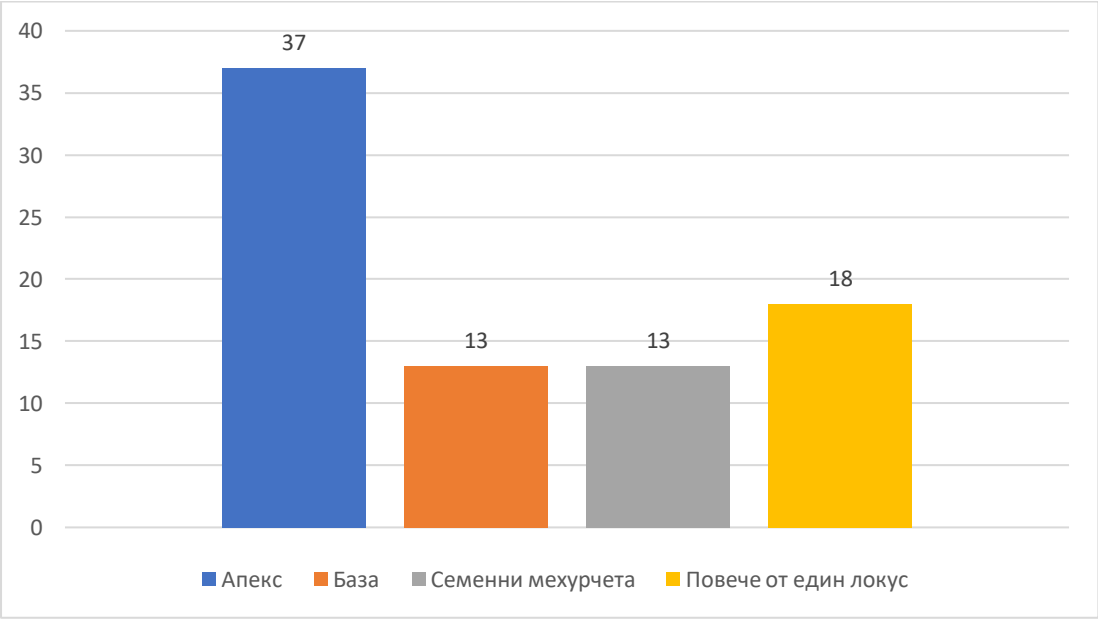
Хистологична прогресия на заболяването – нарастване на хистологичния стадий по ISUP Grade група от трайния хистологичен препарат спрямо изходната стойност от предоперативната биопсия е отчетена при 47% от пациентите.

Разпределението на пациентите според pT стадия на заболяването е представен във фигура 22. При 38% от пациентите се доказва заболяване в pT2c стадий от трайния хистологичен препарат. На второ и трето място по честота са пациентите със стадий на заболяването съответно pT3b и pT3a – 23% и 19%.



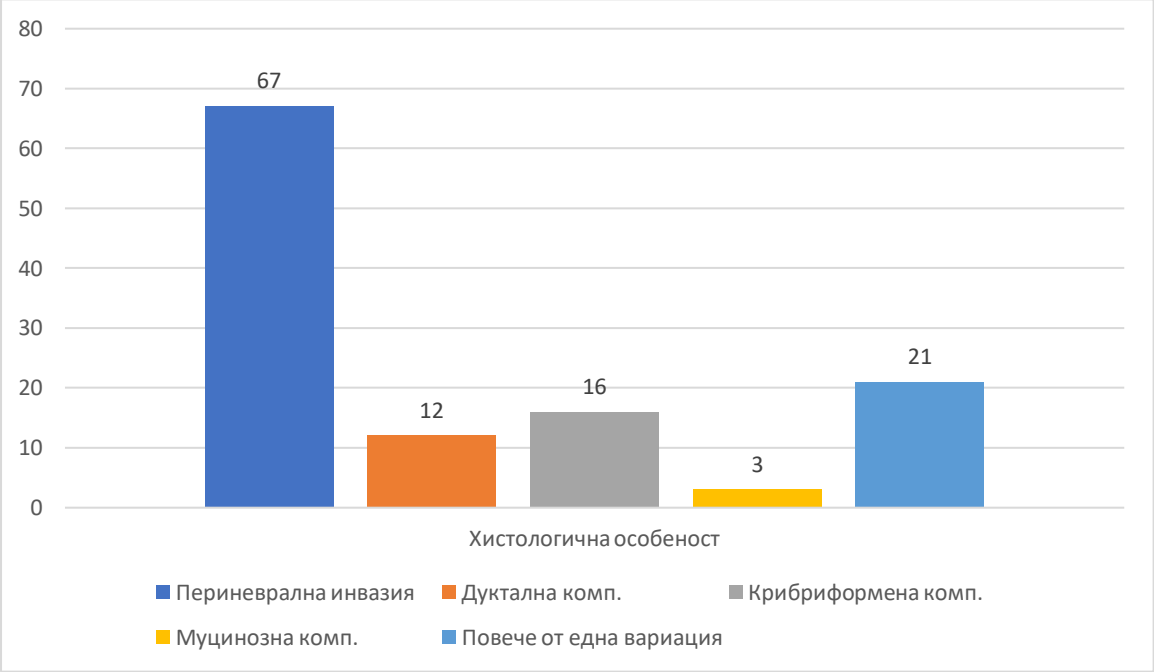
Фигура 22.

Позитивни хирургични граници са доказани при 45% от пациентите. Разпределението им по локус е представено в графика 8. Данните сочат, че при 37 пациента се доказва позитивна резекционна линия в областта на апекса на жлезата, а при 18 пациента позитивните резекционни линии са в повече от една област на простатата. Пенетрация на простатната капсула е докладвана при 26% от пациентите.



Графика 8.

Хистологични особености като крибриформена компонента, дуктална компонента, муцинозна компонента, светлоклетъчна компонента и периневрална инвазия са докладвани при 68 от пациентите. Разпределението е представено в графика 9.



Графика 9.

Таблица 74 представя корелацията между хистологичния резултат по Grade Group от трайния хистологичен препарат и редица други показатели. Честотното разпределение на данните и интерпретация са представени в последващите таблици и текст.

Таблица 74

		Усложнения - постоперативни	Grade Group Биопсия	Grade Group Операция	TNM	ЯМР PIRADS
Grade Group Операция	Rank-biserial	,021	,530**	1	,368**	,204
	Sig. (2-tailed)	,832	,000		,000	,084
	N	100	93	100	100	73

N	73	71	73	73	73

В таблица 75 са анализирани данните според находката от трайния хистологичен препарат по ISUP Grade групи и pT стадия на заболяването. При разглеждане на данните прави впечатление, че с нарастване на резултата по ISUP Grade групи, честотата на pT3 стадий на заболяването расте: 0% от случаите с GG1, 32,3% от случаите с GG2, 46,7% от случаите с GG3, 61,5% от случаите с GG4 и 72,7% процента от случаите с GG5. Единственият пациент с pT4 стадий попада в GG4 по ISUP. Доказва се статистически значима връзка между нарастване на GG от траен препарат и pT стадия на заболяването (r = 0,368; p = 0,000).

Таблица 75.

	ISUP Grade Group операция					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
TNM	**4 (100,0%)**	**31 (100,0%)**	**30 (100,0%)**	**13 (100,0%)**	**22 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
pT2	4 (100,0%)	21 (67,7%)	16 (53,3%)	4 (30,8%)	6 (27,3%)	51 (51,0%)
pT3	0 (0,0%)	10 (32,3%)	14 (46,7%)	8 (61,5%)	16 (72,7%)	48 (48,0%)
pT4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)

Честотното разпределение на пациентите по ISUP Grade групи от трайния хистологичен препарат според настъпването на хистологична прогресия на заболяването е демонстрирано в таблица 76. Данните сочат, че нарастване ISUP Grade групата е имало при 48,1% от пациентите с GG3, 53,8% от пациентите с GG4 и 81% от пациентите с GG5.

Таблица 76.

	ISUP Grade Group операция					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Патологична Прогресия	**4 (100,0%)**	**30 (100,0%)**	**27 (100,0%)**	**13 (100,0%)**	**21 (100,0%)**	**95 (100,0%)**
да	0 (0,0%)	8 (26,7%)	13 (48,1%)	7 (53,8%)	17 (81,0%)	45 (47,4%)
не	4 (100,0%)	22 (73,3%)	14 (51,9%)	6 (46,2%)	4 (19,0%)	50 (52,6%)

В таблица 77 е отразено честотното разпределение на пациентите по ISUP Grade групи от траен хистологичен препарат спрямо наличието на позитивни хирургични граници, както и пенетрация на капсулата на простатната жлеза. Данните сочат, че най-висок е процентът на позитивни хирургични граници при пациентите с Grade Group 5 – 59,1% от пациентите в групата. Втори по честота на R+ статус на заболяването са пациентите с Grade група 3 – 53,3%. Позитивни хирургични граници не са документирани при нито един пациент с Grade група 1. Отчита се повишаваща се вероятност за наличие на пенетрация на простатната капсула с нарастване на ISUP Grade group.

Таблица 77.

	ISUP Grade Group операция					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Поз. хир. граници (R+)	**4 (100,0%)**	**31 (100,0%)**	**30 (100,0%)**	**13 (100,0%)**	**22 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	0 (0,0%)	11 (35,5%)	16 (53,3%)	5 (38,5%)	13 (59,1%)	45 (45,0%)
не	4 (100,0%)	20 (64,5%)	14 (46,7%)	8 (61,5%)	9 (40,9%)	55 (55,0%)
Пенетрация на капсула	**4 (100,0%)**	**31 (100,0%)**	**30 (100,0%)**	**13 (100,0%)**	**22 (100,0%)**	**100 (100,0%)**

да	0 (0,0%)	3 (9,7%)	8 (26,7%)	6 (46,2%)	9 (40,9%)	26 (26,0%)
не	4 (100,0%)	28 (90,3%)	22 (73,3%)	7 (53,8%)	13 (59,1%)	74 (74,0%)

Таблица 78 отразява корелацията между хистологичния резултат по ISUP Grade групи от трайния препарат и вероятността за настъпване на биохимичен и клиничен рецидив на ПК. Отчита се изразена тенденция за нарастване на честотата на биохимичен рецидив с нарастване на ISUP Grade Group – 15,4% от пациентите с GG2, 27,6% от пациентите с GG3, 33,3% от пациентите с GG4 и 42,9% от пациентите с GG5. Установява се, че основният брой пациенти с клиничен рецидив на ПК (3 от 5-те случая) са пациенти с GG5 (18,8% от пациентите в групата по ISUP.

Таблица 78.

	ISUP Grade Group операция					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Биохим. Рецидив	**3 (100,0%)**	**26 (100,0%)**	**29 (100,0%)**	**12 (100,0%)**	**21 (100,0%)**	**91 (100,0%)**
да	1 (33,3%)	4 (15,4%)	8 (27,6%)	4 (33,3%)	9 (42,9%)	26 (28,6%)
не	2 (66,7%)	22 (84,6%)	21 (72,4%)	8 (66,7%)	12 (57,1%)	65 (71,4%)
Лок. рецидив/ метастази	**2 (100,0%)**	**22 (100,0%)**	**24 (100,0%)**	**12 (100,0%)**	**16 (100,0%)**	**76 (100,0%)**
да	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)	3 (18,8%)	5 (6,6%)
не	2 (100,0%)	22 (100,0%)	22 (91,7%)	12 (100,0%)	13 (81,3%)	71 (93,4%)

Изброените по-горе данни може да обобщим като:

- Позитивни хирургични граници са доказани при 45% от пациентите.
- Основния локус на позитивни хирургични граници е апекса – 37 случая

- Хистологични вариации на ПК се срещат при 68% от пациентите.
- При разглеждане на данните прави впечатление, че с нарастване на резултата по ISUP Grade групи, честотата на pT3 стадий на заболяването расте: 0% от случаите с GG1, 32,3% от случаите с GG2, 46,7% от случаите с GG3, 61,5% от случаите с GG4 и 72,7% процента от случаите с GG5.
- Единственият пациент с pT4 стадий попада в GG4 по ISUP.
- Хистологична прогресия има при 48,1% от пациентите с ISUP GG 3 от трайния препарат, 53,8% от пациентите с GG4 и 81% от пациентите с GG5.
- Най-висок процент на позитивни хирургични граници се доказва при пациентите с ISUP Grade група 5 от трайния хистологичен препарат – 59,1% от случаите в групата.
- Отчита се повишаваща се вероятност за наличие на пенетрация на простатната капсула с нарастване на ISUP Grade group от трайния хистологичен препарат.
- Отчита се изразена тенденция за нарастване на честотата на биохимичен рецидив с нарастване на ISUP Grade Group от трайния хистологичен препарат.
- 60% от пациентите с локален рецидив/метастази са пациенти с ISUP GG5 от трайния хистологичен препарат (18,8% от пациентите в групата по ISUP).

В таблица 79 е отразено разпределението на пациентите според хистологичния pT стадий на заболяването и честотата на патологична прогресия, както и честотата на позитивни хирургични граници и пенетрация на простатната капсула.

Таблица 79.

Характеристики		TNM			
		pT2	pT3	pT4	Total
Патологична Прогресия		**48 (100,0%)**	**46 (100,0%)**	**1 (100,0%)**	**95 (100,0%)**
	не	27 (56,3%)	23 (50,0%)	0 (0,0%)	50 (52,6%)
	да	21 (43,8%)	23 (50,0%)	1 (100,0%)	45 (47,4%)
Позитивни хир. граници (R+)		**51 (100,0%)**	**48 (100,0%)**	**1 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
	не	38 (74,5%)	16 (33,3%)	1 (100,0%)	55 (55,0%)
	да	13 (25,5%)	31 (66,7%)	1 (100%)	45 (45,0%)
Пенетрация на капсула		**51 (100,0%)**	**48 (100,0%)**	**1 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
	не	48 (94,1%)	26 (54,2%)	0 (0,0%)	74 (74,0%)
	да	3 (5,9%)	22 (45,8%)	1 (100,0%)	26 (26,0%)

Таблица 80 отразява зависимостта между честотата на биохимичен рецидив, както и честотата на локален рецидив/далечни метастазия и pT стадия от трайния хистологичен препарат.

Таблица 80.

Характеристики		TNM			
		pT2	pT3	pT4	Total
Биохим. Рецидив		**45 (100,0%)**	**45 (100,0%)**	**1 (100,0%)**	**91 (100,0%)**
	не	32 (71,1%)	33 (73,3%)	0 (0,0%)	65 (71,4%)
	да	13 (28,9%)	12 (26,7%)	1 (100,0%)	26 (28,6%)
Локален рецидив/ далечни метастази		**37 (100,0%)**	**38 (100,0%)**	**1 (100,0%)**	**76 (100,0%)**
	не	35 (94,6%)	35 (92,1%)	1 (100,0%)	71 (93,4%)

	да	2 (5,4%)	3 (7,9%)	0 (0,0%)	5 (6,6%)

В таблица 81 е представено честотното разпределение на пациентите по среден брой хистологични вариации и pT стадий на заболяването.

Таблица 81.

		TNM			
		pT2	**pT3**	**pT4**	**Total**
Наличие на хистологични вариации	N	51	48	1	100
	Mean	,706	1,292	,000	,980
	Standard Deviation	,782	,944	NA	,910
	Median	1	1	0	1
	Maximum	3	3	0	3
	Minimum	0	0	0	0

Данните от траблици 79, 80 и 81 могат да се обобщят като:

- Установява се нарастване на честотата на патологична прогресия на заболяването с нарастване на pT стадия (43,8% при pT2 срещу 50% при pT3 срещу 100% при pT4).
- Установява се нарастване на честотата на позитивни хирургични граници с нарастване на pT стадия (25,5% при pT2 срещу 66,7% при pT3 срещу 100% (n=1) с pT4).
- Установява се позитивна корелация между нарастването на pT стадия на заболяването и честотата на пенетрация на простатната капсула: 5,9 при pT2 срещу 45,8% при pT3 срещу 100% (n=1) при pT4).
- Установява се нарастване на средния брой хистологични вариации на пациентите с pT3 спрямо pT2 (1,29 срещу 0,7). При единствения

пациент със заболяване в стадий pT4 не се установяват хистологични особености на заболяването.

В таблица 82 е отразена зависимостта между болничния престой и индекса на телесна маса на пациентите. Не се отчита статистическа зависимост между двата показателя.

Таблица 82.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Индекс на телесна маса	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
Нормално тегло	20	8,750 ± 1,943	8,5 (6, 12)
Предзатлъстяване	51	9,196 ± 2,383	9 (6, 18)
Затлъстяване I степен	22	9,000 ± 2,247	9 (5, 13)
Затлъстяване II степен	5	9,600 ± 2,074	10 (7, 12)
Затлъстяване III степен	2	9,500 ± 2,121	9,5 (8, 11)

В таблица 83 е отразена зависимостта между болничния престой и наличието на придружаващи и минали хирургични заболявания при пациентите. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 83

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Придружаващи заболявания	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
да	75	9,067 ± 1,927	9 (5, 13)
не	25	9,160 ± 2,982	9 (6, 18)
Минали заболявания	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
да	48	9,083 ± 1,933	9 (5, 13)
не	52	9,096 ± 2,475	9 (5, 18)

В таблица 84 е отразена зависимостта между болничния престой и възрастта пациентите и ПСА. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 84.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Възрастови групи	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
от 50 до 60 г.	25	9,360 ± 1,868	10 (5, 12)
от 60 до 70 г.	60	8,900 ± 2,356	8 (6, 18)
от 70 до 80 г.	15	9,400 ± 2,262	9 (5, 13)
Характеристики	**Болничен престой (в дни)**		
	Count	**Mean ± SD**	**Me (Min, Max)**
PSA групи	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
< 10 ng/ml	50	9,000 ± 2,241	9 (5, 18)
> 10 ng/ml	50	9,180 ± 2,220	9 (5, 16)

В таблица 85 е отразена зависимостта между болничния престой и хистологичния резултат на пациентите от предоперативната биопсия и

трайния хистологичен препарат по ISUP Grade group. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 85.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
ISUP Grade Group биопсия	**93**	**9,129 ± 2,261**	**9 (5, 18)**
1	16	8,938 ± 1,948	8,5 (7, 12)
2	33	9,364 ± 2,104	9 (6, 16)
3	29	9,414 ± 2,758	9 (5, 18)
4	11	8,364± 1,804	8 (7, 12)
5	4	8,000 ± 1,826	8 (6, 10)
ISUP Grade Group операция	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
1	4	9,750 ± 2,217	10 (7, 12)
2	31	8,903 ± 1,720	9 (6, 13)
3	30	9,533 ± 2,825	9,5 (5, 18)
4	13	9,077 ± 2,216	9 (6, 13)
5	22	8,636± 1,965	8 (6, 13)

В таблица 86 е отразена зависимостта между болничния престой и pT стадия на ПК от трайния хистологичен препарат. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 86.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
TNM	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
pT2	51	9,059± 2,092	9 (5, 16)
pT3	48	9,104 ± 2,390	9 (5, 18)
pT4	1	10 ± NA	10 (10, 10)

В таблица 87 е отразена зависимостта между болничния престой и преоперативнта находка от мпЯМР по PIRADS. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 87.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
ЯМР PIRADS	**73**	**9,178 ± 2,371**	**9 (5, 18)**
2	2	9,000 ± 1,414	9 (8, 10)
3	10	8,700 ± 2,627	7,5 (5, 13)
4	39	9,231 ± 1,966	9 (6, 13)
5	22	9,318 ± 3,014	9 (6, 18)

В таблица 88 е отразена зависимостта между болничния престой и кръвозагубата при ЛРП, както и необходимостта от провеждане на интраоперативна хемотрансфузия. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 88.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Кръвозагуба	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
от 50 до 150 ml	52	9,019 ± 2,397	9 (5, 16)
от 150 до 250 ml	33	9,333 ± 2,300	9 (6, 18)
от 250 до 350 ml	13	8,846 ± 1,214	9 (7, 12)
от 350 до 450 ml	1	7 ± NA	7 (7, 7)
от 450 до 550 ml	1	10 ± NA	10 (10, 10)
Интраоперативна трансфузия	**100**	**9,090 ± 2,221**	**9 (5, 18)**
да	11	9,1828 ± 1,251	9 (7, 12)
не	89	9,079 ± 2,317	9 (5, 18)

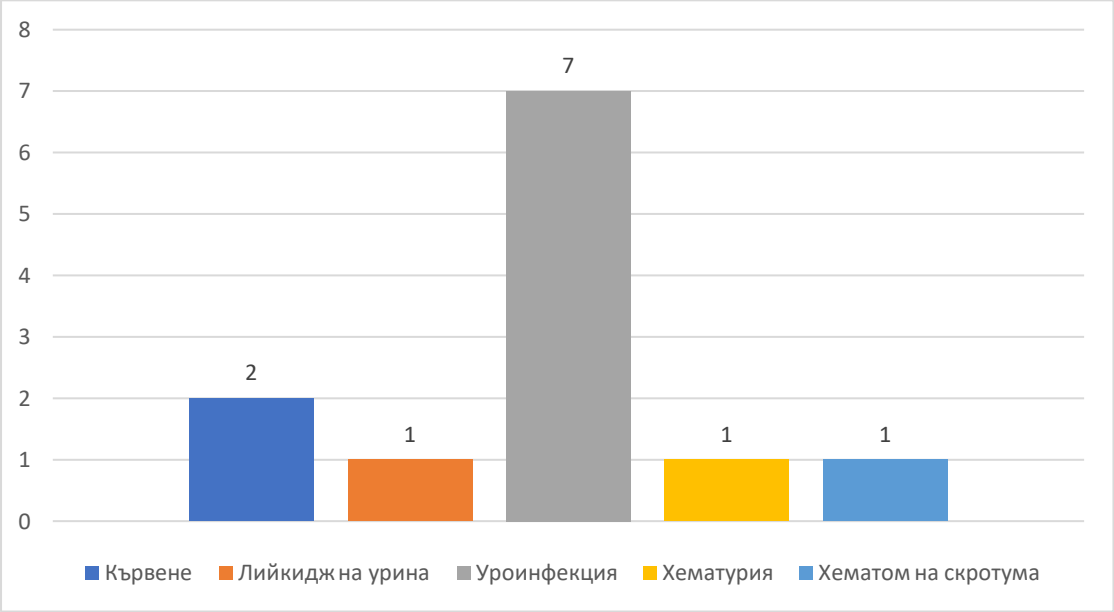
В таблица 89 е отразена зависимостта между болничния престой и честотата на интраоперативни или ранни постоперативни усложнения. Не се доказва статистическа зависимост между показателите.

Таблица 89.

Характеристики	Болничен престой (в дни)		
	Count	Mean ± SD	Me (Min, Max)
Усложнения - интраоперативни	100	9,090 ± 2,221	9 (5, 18)
да	6	8,857 ± 2,033	8,5 (6, 12)
не	94	9,128 ± 2,259	9 (5, 18)
Усложнения – ранни постоперативни	100	9,090 ± 2,221	9 (5, 18)
да	12	9,333 ± 2,535	9,5 (6, 12)
не	88	9,057 ± 2,189	9 (5, 18)

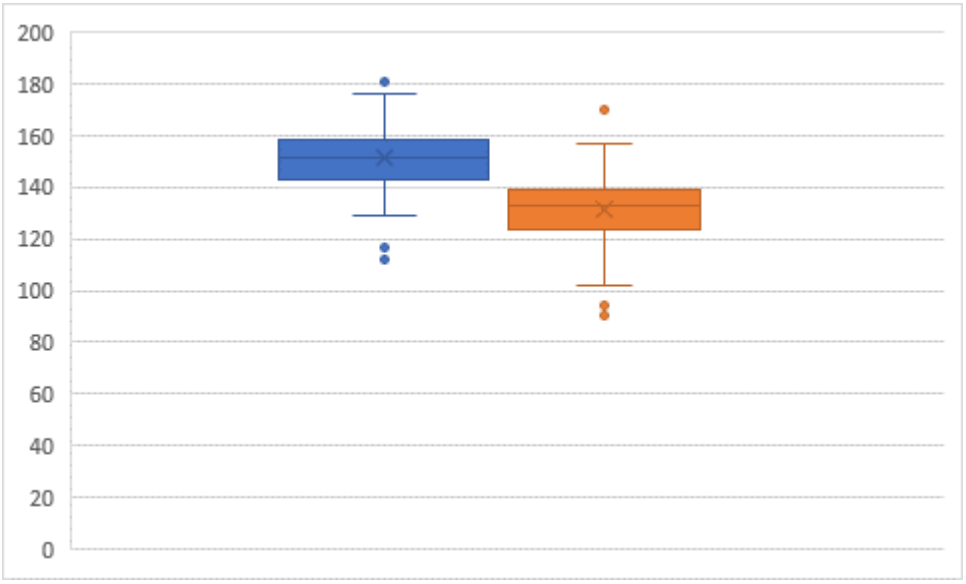
5.5 Ранни постоперативни усложнения

Ранни постоперативни усложнения са отчетени при 12% от пациентите. Разпределението им е посочено в графика 10. Видно е, че най-честото ранно постоперативно усложнение е доказването на уроинфекция – при 7 от пациентите. Второ по честота е кървене с необходимост от трансфузия (2 случая), последвани от останалите усложнения възникнали при един пациент всяко.



Графика 10.

Хемотрансфузия е извършена при двама пациенти (2%) в обем – 2 сака еритроцитна маса и съответно 1 сак еритроцитна маса. Средната стойност на предоперативния хемоглобин е 151 ± 12.9 г/л, а средната стойност на постоперативния хемоглобин е 131,2 ± 12,74 г/л (фигура 23). Отчетен е среден спад на хемоглобина от 19.8 ± 9,71 г/л при пациентите след ЛРП.



Фигура 23.

В таблица 90 е представено честотното разпределение на пациентите според техния индекс на телесна маса и анестезиологичен риск спрямо наличието или липсата на ранни постоперативни усложнения. Данните сочат, че 75% от случаите с ранни постоперативни усложнения са настъпили при пациенти с предзатлъстяване. По относителен риск в група на първо място са пациентите със затлъстяване II степен, където вероятността за ранно усложнение е 20%. По отношение на анестезиологичния риск, 60% от случаите с ранно усложнение са били при пациенти с ASA клас 2, а останалите 40% - при пациенти с ASA клас 3.

Таблица 90.

Характеристики	Усложнения – ранни постоперативни		
	да	не	Total
Индекс на телесна маса	**12 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
Нормално тегло	1 (8,3%) / (5%)	19 (21,6%)	20 (20,0%)
Предзатлъстяване	9 (75,0%) / (17%)	42 (47,7%)	51 (51,0%)
Затлъстяване I степен	1 (8,3%)/ (4,5%)	21 (23,9%)	22 (22,0%)

Характеристики		Усложнения – ранни постоперативни		
		да	не	Total
	Затлъстяване II степен	1 (8,3%)/ (20%)	4 (4,5%)	5 (5,0%)
	Затлъстяване III степен	0 (0,0%)/ (0%)	2 (2,3%)	2 (2,0%)
ASA		**10 (100,0%)**	**78 (100,0%)**	**88 (100,0%)**
	2	6 (60,0%)/ (17%)	28 (35,9%)	34 (38,6%)
	3	4 (40,0%)/ (8,1%)	45 (57,7%)	49 (55,7%)
	4	0 (0,0%)/ (0%)	5 (6,4%)	5 (5,7%)

В таблица 91 е отразено честотното разпределение на пациентите по показателя ранни постоперативни усложнения и зависимостта му от наличието или липсата на придружаващи и минали хирургични заболявания, и както и от възрастовата група на пациентите. Данните сочат, че 66,7% от ранните постоперативни усложнения са настъпили при пациенти с наличието на поне едно придружаващо заболяване. Въпреки това, честотата на установяване на ранно постоперативно усложнение е 10% при пациентите с ПЗ срещу 16% при пациентите без такива. По отношение на наличието или липсата на минали хирургични интервенции, пациентите са поделени по равно относно риска от настъпване на ранно постоперативно усложнение (12,5% срещу 11,5% риск). 50% от пациентите, при които е настъпило ранно постоперативно усложнение са били на възраст между 60 и 70 години, а останалите случаи са поделени поравно в другите две категории. Въпреки това, относителния риск за настъпване на ранно усложнение е най-висок при пациентите на възраст над 70 год – 20%. Данните не позволяват да се изкаже статистическа зависимост между настъпването на ранни постоперативни усложнения и показателите придружаващи заболявания, минали заболявания и възраст на пациента.

Таблица 91.

Характеристики	Усложнения – ранни постоперативни		
	да	не	Total
Придружаващи заболявания	**12 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	8 (66,7%)/ (10%)	67 (76,1%)	75 (75,0%)
не	4 (33,3%)/ (16%)	21 (23,9%)	25 (25,0%)
Минали заболявания	12 (100%)	88 (100%)	100 (100%)
да	6 (50%)/ (12,5%)	42 (47,7%)	48 (48%)
не	6 (50%)/ (11,5%)	46 (52,3%)	52 (52%)
Възрастови групи	**12 (100,0%)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
от 50 до 60 г.	3 (25,0%)/ (12%)	22 (25,0%)	25 (25,0%)
от 60 до 70 г.	6 (50,0%)/ (10%)	54 (61,4%)	60 (60,0%)
от 70 до 80 г.	3 (25,0%)/ (20%)	12 (13,6%)	15 (15,0%)

Таблица 92 представя честотното разпределение на пациентите според предоперативната стойност на ПСА и настъпването на ранни постоперативни усложнения. Данните сочат, че 66,7% от случаите на ранно усложнение са настъпили при пациенти с предоперативна стойност на ПСА под 10 нг/мл. Честотата на установяване на ранно постоперативно усложнение е 16% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 8% при пациентите с предоперативен ПСА над 10 нг/мл.

Таблица 92.

Характеристики	Усложнения – ранни постоперативни		
	да	не	Total
PSA групи	**12 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
< 10 ng/ml	8 (66,7%)/ (16%)	42 (47,7%)	50 (50,0%)
> 10 ng/ml	4 (33,3%)/ (8%)	46 (52,3%)	50 (50,0%)

Анализ на данните спрямо хистологичния резултат по ISUP Grade group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат и честотата на ранни постоперативни усложнения е показан в таблица 93. Данните сочат, че 54,5% (n = 6) от случаите на ранно усложнение са настъпили при пациенти с предоперативен ISUP Grade group 2, последвани от 18,2% (n = 2) от случаите при пациенти с Grade group 1. Най-висока честота по групи се установя при пациентите с GG5 от предоперативната биопсия – 25% от пациентите. Разпределението по втория показател показва, че 50% (n = 6) от случаите на ранно усложнение са настъпили при пациенти с Grade group 2 от трайния хистологичен препарат, а останалите случаи са поделени при пациентите с GG4 и GG5 от трайния препарат – по 25% (n = 3) съответно. Най-висока е честотата на ранни усложнения при пациентите с GG4 от трайния препарат – 23%. Данните не позволяват да се отбележи статистическа корелация между показателите.

Таблица 93.

Характеристики	Усложнения - ранни постоперативни		
	да	не	Total
ISUP Grade Group биопсия	**11 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**82 (100,0%)**	**93 (100,0%)**
1	2 (18,2%)/ (12%)	14 (17,1%)	16 (17,2%)
2	6 (54,5%)/ (18%)	27 (32,9%)	33 (35,5%)
3	1 (9,1%)/ (3,4%)	28 (34,1%)	29 (31,2%)
4	1 (9,1%)/ (9%)	10 (12,2%)	11 (11,8%)
5	1 (9,1%)/ (25%)	3 (3,7%)	4 (4,3%)
ISUP Grade Group операция	**12 (100,0%)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
1	0 (0,0%)/ (0%)	4 (4,5%)	4 (4,0%)
2	6 (50,0%)/ (19%)	25 (28,4%)	31 (31,0%)
3	0 (0,0%)/ (0%)	30 (34,1%)	30 (30,0%)

Характеристики	Усложнения - ранни постоперативни		
	да	не	Total
4	3 (25,0%)/ (23%)	10 (11,4%)	13 (13,0%)
5	3 (25,0%)/ (13%)	19 (21,6%)	22 (22,0%)

Таблица 94 отразява зависимостта между pT стадия от трайния хистологичен препарат и честотата на ранни постоперативни усложнения във извадката. 66,7% (n=8) от усложненията са настъпили при пациенти с pT2 заболяване, а останлите 33,3% (n=4) – при пациенти с pT3 заболяване. Честотата на ранни усложнения е 15% при пациентите с pT2 срещу 8,3% при пациентите с pT3. При единствения пациент с pT4 не е настъпило ранно усложнение. Данните сочат, че нарастването на pT стадия в настоящата серия не може да се свърже с по-висока честота на ранните постоперативните усложнения.

Таблица 94.

Характеристики		Усложнения - ранни постоперативни		
		да	не	Total
TNM		**12 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
	pT2	8 (66,7%)/ (15%)	43 (48,9%)	51 (51,0%)
	pT3	4 (33,3%)/ (8,3%)	44 (50,0%)	48 (48,0%)
	pT4	0 (0,0%)/ (0%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)

Анализ на честотното разпределение на пациентите според предоперативната находка от мпЯМР по PIRADS и честотата на ранни посоперативни усложнения е изразен в таблица 95. Данните сочат, че общо 80% от настъпилите ранни усложнения (n = 8) са регистрирани при пациенти с находка PIRADS 4 (5 случая със усложнение) и находка PIRADS 5 (3 случая със усложнение). Честотата на ранни усложнения е 10% при

пациентите с PIRADS 3 срещу 12% при пациентите с PIRADS 4 срещу 13% при пациентите с PIRADS 5 от ЯМР.

Таблица 95.

Характеристики	Усложнения - ранни постоперативни		
	да	не	Total
ЯМР PIRADS	**10 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**63 (100,0%)**	**73 (100,0%)**
2	1 (10,0%)/ (50%)	1 (1,6%)	2 (2,7%)
3	1 (10,0%)/ (10%)	9 (14,3%)	10 (13,7%)
4	5 (50,0%)/ (12%)	34 (54,0%)	39 (53,4%)
5	3 (30,0%)/ (13%)	19 (30,2%)	22 (30,1%)

Таблица 96 представя зависимостта между обема на простатната жлеза и честотата на ранни постоперативни усложнения. Данните сочат, че 50% от случаите на постоперативно усложнения са настъпили при пациенти с обем на простатната жлеза под 49 кубически сантиметра, а останалите 50% - при простатни жлези с обем между 50 и 99 кубически сантиметра. При четиримата пациенти с обем на простатната жлеза над 100 кубически сантиметра не са регистрирани ранни постоперативни усложнения. Честотата на ранни усложнения е 10% при пациентите с простатен обем под 49 кубически сантиметра срещу 15% при пациентите с простатен обем между 50 и 99 кубически сантиметра срещу 0% при пациентите с простатна жлеза над 100 кубически сантиметра.

Таблица 96

Характеристики	Усложнения - ранни постоперативни		
	да	не	Total
Обем на простатна жлеза	**10 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**82 (100,0%)**	**92 (100,0%)**

Характеристики	Усложнения - ранни постоперативни		
	да	не	Total
Под 49 куб. см	5 (50,0%)/ (10%)	41 (50%)	46 (50%)
50 – 99 куб. см	5 (50,0%)/ (15%)	28 (34,5%)	33 (35,9%)
Над 100 куб. см	0 (0%)/ (0%)	4 (4,8%)	4 (4,3%)

Таблица 97 (a-c) представя честотното разпределение на пациентите според провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и настъпването на ранни постоперативни усложнения. Данните сочат, че 66,7% (n = 8) от ранните постоперативни усложнения са настъпили при пациенти, при които е извършен nerve sparing. Честотата на ранни усложнения е 16% в групата с Nerve sparing срещу 7,8% при пациентите без съхраняване на СНС. Отчита се слаба връзка между провеждането на съхраняване на съдово-нервния сноп и по-висок риск от ранни усложнения в настоящата извадка от пациенти, без да се достига до статистическа значимост.

Таблица 97-a

Характеристики	Усложнения – ранни постоперативни		
	да	не	Total
Nerve sparing	**12 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
да	8 (66,7%)/ (16%)	41 (46,6%)	49 (49,0%)
не	4 (33,3%)/ (7,8%)	47 (53,4%)	51 (51,0%)

Таблица 97-b Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,703[a]	1	,192	,230	,159	

Continuity Correction[b]	,994	1	,319			
Likelihood Ratio	1,729	1	,189	,230	,159	
Fisher's Exact Test				,230	,159	
Linear-by-Linear Association	1,686[c]	1	,194	,230	,159	,107
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,88.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,298.

Таблица 97-с.

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	,131			,192	.[c]
	Cramer's V	,131			,192	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	,131	,096	1,303	,196[d]	,230
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,131	,096	1,303	,196[d]	,230
N of Valid Cases		100				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

Честотното разпределение на пациентите според интраоперативната кръвозагуба и честотата на ранни постоперативни усложнения е изобразено в таблица 98. Не се отчита статистическа зависимост между показателите, като 58,3% (n = 7) от случаите на ранно постоперативно усложнение са настъпили при пациентите с най-ниска кръвозагуба – 50 до 150 милилитра. Най-висока относителна честота в подгрупа се установява при пациентите с интраоперативна кръвозагуба между 250 и 350 мл – 15%.

Таблица 98.

Характеристики	Усложнения – ранни постоперативни		
	да	не	Total
Кръвозагуба групи	**12 (100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88 (100,0%)**	**100 (100,0%)**
от 50 до 150 ml	7 (58,3%)/ 13%	45 (51,1%)	52 (52,0%)
от 150 до 250 ml	3 (25,0%)/ 9%	30 (34,1%)	33 (33,0%)
от 250 до 350 ml	2 (16,7%)/ 15%	11 (12,5%)	13 (13,0%)
от 350 до 450 ml	0 (0,0%/ 0%	1 (1,1%)	1 (1,0%)
от 450 до 550 ml	0 (0,0%)/ 0%	1 (1,1%)	1 (1,0%)

Индексът на корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и изброените по-горе показатели е представен в таблици 99 и 100.

Таблица 99.

		Усложнения - постоперативни	ASA	Grade Group Биопсия	Grade Group Операция	TNM	ЯМР PIRADS
Усложнения – ранни постоперативни	Rank-biserial	1	-,167	-,050	,021	-,118	-,060
	Sig. (2-tailed)		,119	,636	,832	,241	,616
	N	100	88	93	100	100	73

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Таблица 100.

		Усложнения - постоперативни	Индекс на телесна маса	Придружаващи заболявания (брой)	Възраст	Простатоспецифичен антиген (PSA) ng/ml	Кръвозагуба (ml)
Усложнения – ранни постоперативни	Point-biserial	1	-,035	-,031	-,007	-,157	-,032
	Sig. (2-tailed)		,728	,761	,942	,119	,751
	N	100	100	100	100	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Изброените по-горе данни може да обобщим като:

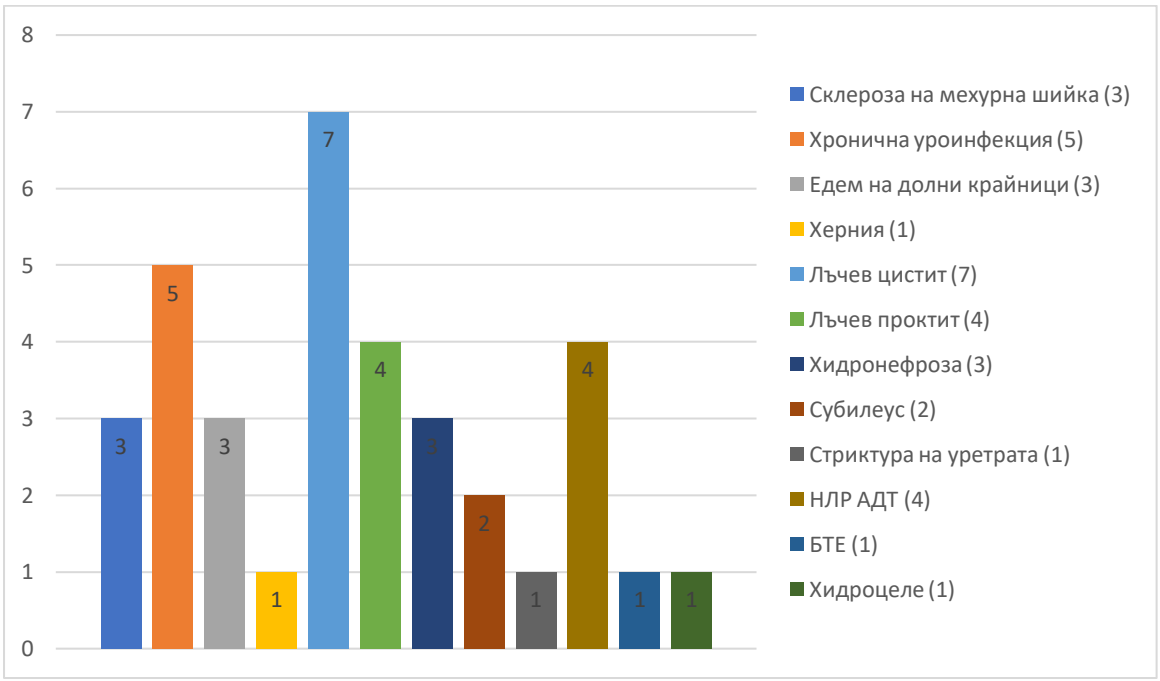
- Честотата на ранни постоперативни усложнения е 12%.
- Най-честото ранно постоперативно усложнение е доказването на уроинфекция (n = 7).
- Постоперативна трансфузия е била необходима при двама пациенти (2%).
- Средният спад на хемоглобина при пациентите след ЛРП е 19.8 ± 9,71 г/л
- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и индекса на телесна маса, както и анестезиологичния риск. Най-висок е процентът на ранни усложнения при пациентите със затлъстяване II степен – 20%.
- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и наличието на придружаващи и минали заболявания
- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и възрастта на пациентите. Значително по-висока все пак е честота на усложнения при пациентите над 70 години – 20%.
- 66,7% от случаите на ранно усложнение са настъпили при пациенти с предоперативна стойност на ПСА под 10 нг/мл. Честотата на ранни постоперативни усложнения е 16% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 8% при пациентите с ПСА над 10 нг/мл предоперативно.
- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и нарастване на хистологичния резултат от преоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат по ISUP Grade group.

- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и нарастването на pT стадия на заболяването. Честотата на ранни постоперативни усложнения е 15% при пациентите с pT2 срещу 8,3% при пациентите с pT3 срещу 0% при pT4.
- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и обема на простатната жлеза. Най-висока е честота на ранни усложнения при обем на простатната жлеза 50-99 куб. сантиметра – 15%.
- Не се доказва статистически значима корелация между честотата на ранни постоперативни усложнения и нарастването на интраоперативната кръвозагуба. Най-висока е честотата на ранни усложнения при пациентите с кръвозагуба между 250 и 350 мл.
- Находка тип PIRADS 4 и 5 от ЯМР може да се свърже с повишен риск от настъпване на ранно постоперативно усложнение – не се достига до статистически значима корелация. Честота на ранни усложнения при PIRADS 3 – 10%; при PIRADS 4 – 12%; при PIRADS 5 – 13%.
- Извършването на съхраняване на съдово-нервните снопове може да се свърже с повишен риск от настъпване на ранно постоперативно усложнение – не се достига до статистически значима корелация. Честотата на ранни постоперативни усложнения е 16% при пациентите с Nerve sparing срещу 7,8% при пациентите с без съхраняване на СНС пир ЛРП.

5.6 Късни постоперативни усложнения

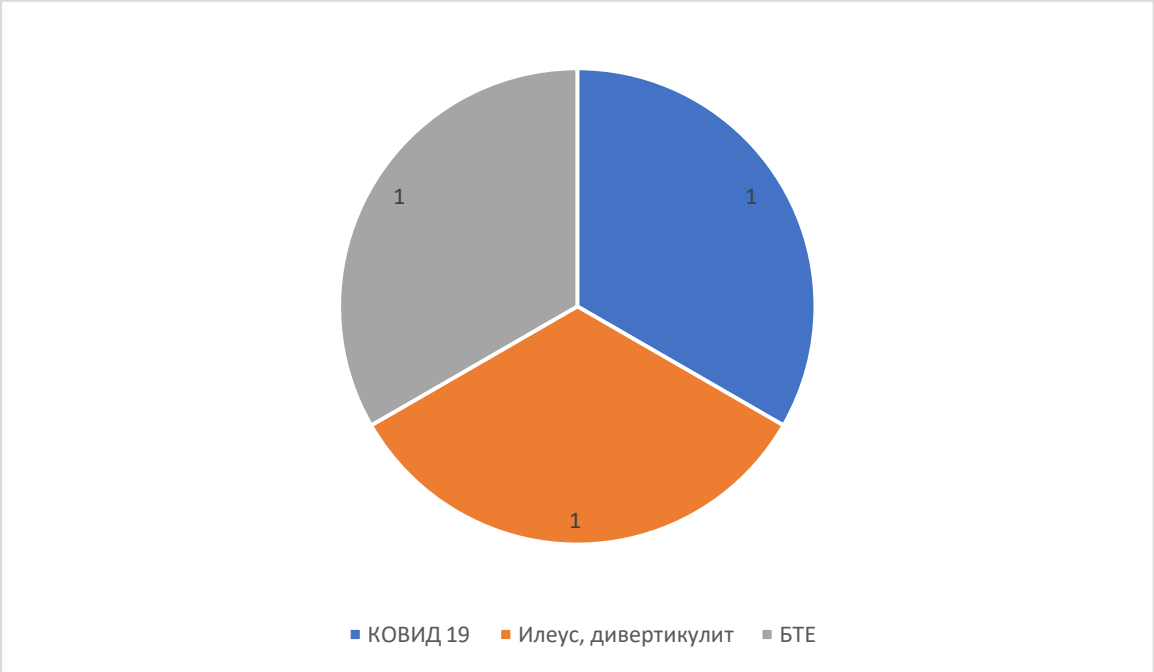
Като късни постоперативни усложнения бяха дефинирани събитията настъпили след първия постоперативен месец. Честотата на късни

постоперативни усложнения е 39% в настоящата извадка. Разпределението на усложнения по вид е представено в графика 11. Лъчев цистит или проктит със изразена клинична изява е докладван при общо 10% от пациентите. Склероза на мехурната шийка е установена при 3% (n = 3) от пациентите, а стриктура на уретрата – при 1 % (n = 1). Хронична уроинфекция се доказва при 5% от пациентите (n = 5). Хидронефроза едностранно или двустранно е установена при 3% от пациентите (n = 3), като в два от трите случая състоянието се развива след приложение на лъчетерапия. 4% от пациентите са съобщили за нежелани реакции към приложена антиандрогенна терапия – депресивна симптоматика, горещи вълни, непоносимост към прилагания LHRH-агонист.



Графика 11.

Екзитус леталис е регистриран при трима пациенти (3%), настъпил съответно на 7-ми, 14-ти и 17-ти постоперативен месец. Причините за настъпването на екзитус леталис са посочени във фигура 24.



Фигура 24.

Таблица 101 отразява честотното разпределение на пациените по редица хистологични показатели спрямо настъпването или не на късни постоперативни усложнения.

Таблица 101.

		Късни усложнения				
		не		да		Total
Grade Group биопсия		**54**	**(100,0%)**	**34**	**(100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**88(100,0%)**
	1	10	(18,5%)	6	(17,6%)/ 37%	16(18,2%)
	2	21	(38,9%)	9	(26,5%)/ 30%	30(34,1%)
	3	13	(24,1%)	14	(41,2%)/ 51%	27(30,7%)
	4	8	(14,8%)	3	(8,8%)/ 27%	11(12,5%)
	5	2	(3,7%)	2	(5,9%)/ 50%	4 (4,5%)

		Късни усложнения					
		не		да		Total	
Grade Group операция		**58**	**(100,0%)**	**37**	**(100,0%)**	**95**	**(100,0%)**
	1	1	(1,7%)	3	(8,1%)/75%	4	(4,2%)
	2	17	(29,3%)	11	(29,7%)/ 39%	28	(29,5%)
	3	20	(34,5%)	10	(27,0%)/ 33%	30	(31,6%)
	4	8	(13,8%)	4	(10,8%)/ 33%	12	(12,6%)
	5	12	(20,7%)	9	(24,3%)/ 42%	21	(22,1%)
TNM		**58**	**(100,0%)**	**37**	**(100,0%)**	**95**	**(100,0%)**
	pT2	31	(53,4%)	16	(43,2%)/ 34%	47	(49,5%)
	pT3	27	(46,6%)	20	(54,1%)/ 42%	47	(49,5%)
	pT4	0	(0,0%)	1	(2,7%)/ 100%	1	(1,1%)
Позитивни хир. граници (R+)		**58**	**(100,0%)**	**37**	**(100,0%)**	**95**	**(100,0%)**
	да	26	(44,8%)	18	(48,6%)/ 40%	44	(46,3%)
	не	32	(55,2%)	19	(51,4%)/ 37%	51	(53,7%)
Пенетрация на капсула		**58**	**(100,0%)**	**37**	**(100,0%)**	**95**	**(100,0%)**
	да	14	(24,1%)	12	(32,4%)/ 46%	26	(27,4%)
	не	44	(75,9%)	25	(67,6%)/ 36%	69	(72,6%)

Таблица 102 представя анализ на данните от предоперативния ПСА и находка от ЯМР спрямо детекцията на късни постоперативни усложнения.

Таблица 102.

		Късни усложнения					
		не		Да/		Total	
PSA групи		**58**	**(100,0%)**	**37**	**(100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**95**	**(100,0%)**
	< 10 ng/	31	(53,4%)	16	(43,2%)/ 34%	47	(49,5%)
	> 10 ng/	27	(46,6%)	21	(56,8%)/ 43%	48	(50,5%)

		Късни усложнения					
		не		Да/		Total	
ЯМР PIRADS		**48**	**(100,0%)**	**22**	**(100,0%)**	**70**	**(100,0%)**
	2	1	(2,1%)	1	(4,5%)/ 50%	2	(2,9%)
	3	8	(16,7%)	0	(0,0%)/ 0%	8	(11,4%)
	4	24	(50,0%)	14	(63,6%)/ 36%	38	(54,3%)
	5	15	(31,3%)	7	(31,8%)/ 31%	22	(31,4%)

В таблица 103 е отразено честотното разпределение на късните оперативни усложнения спрямо провеждането на съхраняване съдово-нервните снопове при пациентите.

Таблица 103.

		Късни усложнения				
		не		да		Total
Nerve sparing		**58**	**(100,0%)**	**37**	**(100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**95(100,0%)**
	да	30	(51,7%)	16	(43,2%)/ 34%	46(48,4%)
	не	28	(48,3%)	21	(56,8%)/ 42%	49(51,6%)

Таблица 104 представя връзката между провеждане на адювантна терапия и настъпването на късни постоперативни усложнения.

Таблица 104.

		Късни усложнения					
		не		да		Total	
Адювантна терапия		**56**	**(100,0%)**	**33**	**(100,0%)/ (процент от подгрупата)**	**89**	**(100,0%)**
	да	38	(67,9%)	29	(87,9%)/ 43%	67	(75,3%)
	не	18	(32,1%)	4	(12,1%)/ 18%	22	(24,7%)

В таблица 105 е представено честотното разпределение на пациентите по интраоперативна кръвозагуба, възраст и индекс на телесна маса спрямо настъпването на късни постоперативни усложнения.

Таблица 105.

		Късни усложнения		
		Не	**Да**	**Total**
Кръвозагуба (ml)	Count	58	37	95
	Mean	182,414	177,027	180,316
	Standard Deviation	104,501	73,214	93,176
	Median	165	200	180
	Minimum	50	50	50
	Maximum	550	300	550
Индекс на телесна маса	Count	58	37	95
	Mean	28,677	28,271	28,519
	Standard Deviation	4,238	4,874	4,476
	Median	28,50	28,50	28,50
	Minimum	21,11	19,59	19,59
	Maximum	42,45	40,35	42,45
Възраст	Count	58	37	95

		Късни усложнения		
		Не	Да	Total
	Mean	64,948	64,054	64,600
	Standard Deviation	5,874	5,850	5,850
	Median	66	65	66
	Minimum	51	53	51
	Maximum	77	74	77

Резултатите от таблици 101 – 105 могат да се обобщят като:

- Не се установява статистически значима връзка между настъпването на късни постоперативни усложнения и хистологичния резултат по ISUP Grade Group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат. Най-висок процент на късни усложнения се среща при пациентите с GG3 от предоперативната биопсия – 51% и GG1 от трайния препарат.
- Процентът на късни постоперативни усложнения нараства с увеличаване на pT стадия на заболяването – 100% при pT4 срещу 42% при pT3 срещу 34% при pT2.
- Процентът на късни постоперативни усложнения е по-висок при пациентите с предоперативен ПСА над 10 нг/мл - 43% срещу 34% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл.
- Общо 95,5% от случаите с постоперативни усложнения са настъпили при пациенти с находка PIRADS 4 и 5 от предоперативния ЯМР. Честотата на късни усложнения е 36% при пациентите с PIRADS 4 и 31% при пациентите с PIRADS 5.
- Установява се слаба зависимост между наличието на позитивни хирургични граници (40% при R+ срещу 37% при липса на позитивни граници) или пенетрация на простатната капсула (46% при

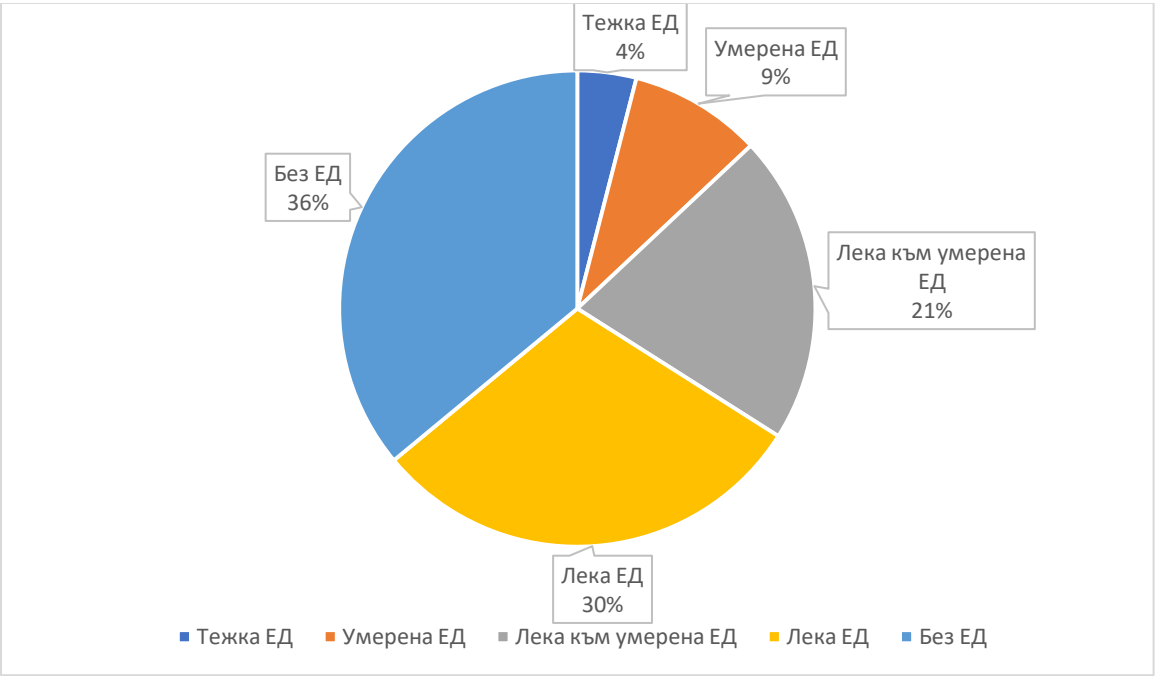
пенетрация на капсултата срещу 36% при липса на пенетрация) и повишена честота на късните постоперативни усложнения.

- Не се установява статистическа зависимост между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и повишена честота на късните постоперативни усложнения. Честота на късни усложнения при пациенти с nerve sparing – 34% срещу 42% при пациенти без съхраняване на СНС.
- Не се установява корелация между интраоперативната кръвозагуба, средния индекс на телесна маса и средната възраст на пациентите и честотата на късни постоперативни усложнения.
- Установява се изразена корелация между провеждането на адювантна следоперативна терапия и настъпването на късни усложнения (87,9% от случаите се наблюдават при пациенти с адювантна терапия). Честота на късни усложнения при пациенти с адювантна терапия – 43% срещу 18% при пациенти без такава.

5.7 Функционални резултати

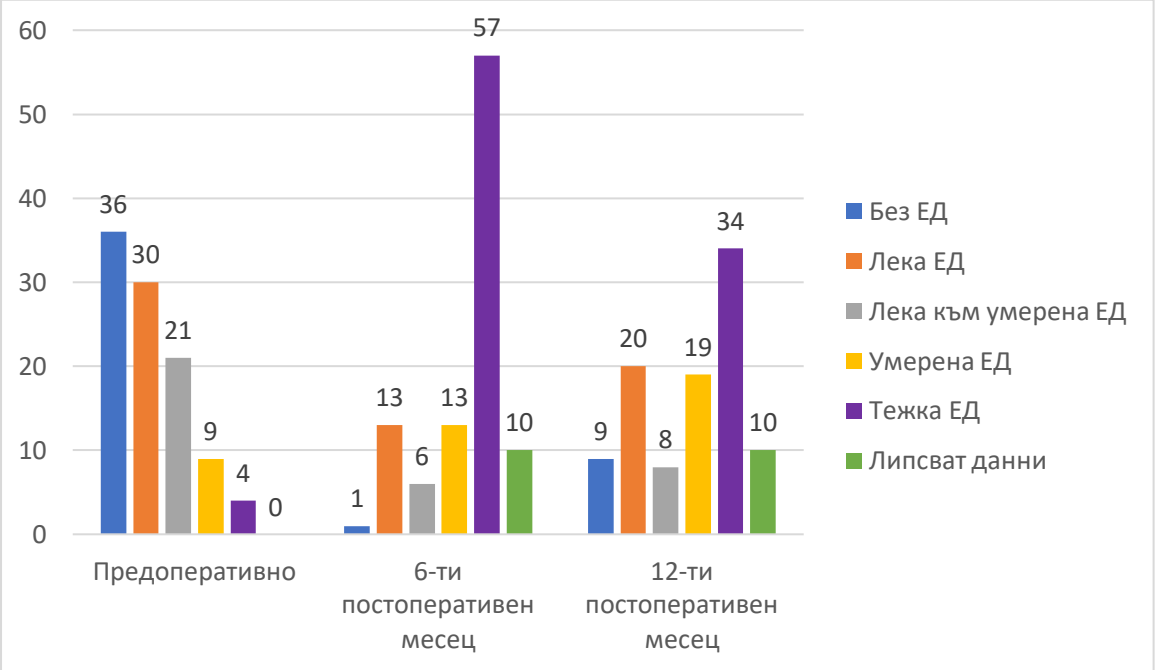
За оценка на еректилната функция на пациентите беше използван валидиран въпросник – IIEF (International index of erectile function) и в частност - неговия съкратен и опростен вариант (IIEF – 5). Според постигнатия сбор точки пациентите бяха поделени в 5 групи: 22 – 25 точки – без еректилна дисфункция – група 5; 17 – 21 точки – лека еректилна дисфункция – група 4; 12 – 16 точки – лека към умерена еректилна дисфункция – група 3; 8 – 11 точки – умерена еректилна дисфункция – група 2; 5 – 7 точки тежка еректилна дисфункция – група 1. Дефинирахме като запазена еректилна функция групи 4 и 5. Пациентите бяха оценени предоперативно, на 6-ти и на 12-ти постоперативен месец.

Преоперативното разпределение на пациентите по IIEF 5 е представено във фигура 25.



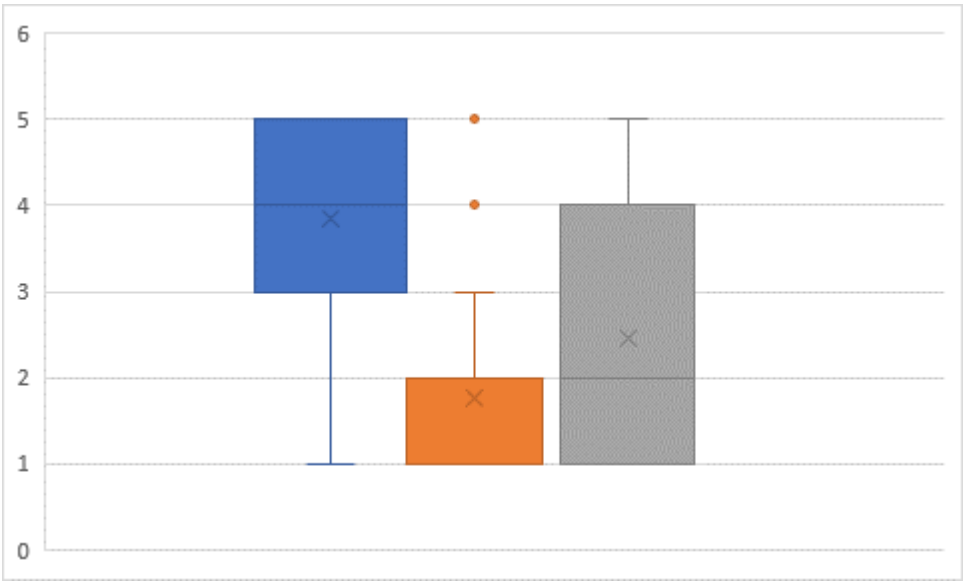
Фигура 25.

Разпределението на пациентите според IIEF предоперативно, на 6-ти и на 12-ти постоперативен месец е показано на графика 12.



Графика 12.

Установява се среден спад на пациентите по групи на еректилна функция предоперативно на 6-ти постоперативен месец с 2,18 бала. Средният спад на пациентите по групи на еректилна функция предоперативно на 12-ти постоепративен месец е 1,48 бала. Данните демонстрират значително подобрение на еректилната функция на 12-ти постоперативен месец спрямо 6-ти постоперативен месец. Резултатите се представени във фигура 26.



Фигура 26. Среден бал по IIEF групи: предоперативно (синьо), на 6-ти постоперативен месец (оранжево), на 12-ти постоперативен месец (сиво).

Корелацията между редица хистологични показатели и еректилната функция на пациентите е изразена в таблица 106.

Таблица 106.

		IIEF 6 м					
		1	2	3	4	5	Total
Grade Group Биопсия		**54(100,0%)**	**12(100,0%)**	**6(100,0%)**	**12(100,0%)**	**1(100,0%)**	**85(100,0%)**
	1	6 (11,1%)	2 (16,7%)	1(16,7%)	6 (50,0%)	1(100,0%)	16(18,8%)

		IIEF 6 м					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
	2	14(25,9%)	4 (33,3%)	5(83,3%)	4 (33,3%)	0(0,0%)	27(31,8%)
	3	23(42,6%)	4 (33,3%)	0(0,0%)	1 (8,3%)	0(0,0%)	28(32,9%)
	4	7 (13,0%)	2 (16,7%)	0(0,0%)	1 (8,3%)	0(0,0%)	10(11,8%)
	5	4 (7,4%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	4 (4,7%)
Grade Group		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
Операция	1	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	2 (15,4%)	0(0,0%)	3 (3,3%)
	2	9 (15,8%)	6 (46,2%)	5(83,3%)	5 (38,5%)	0(0,0%)	25(27,8%)
	3	20(35,1%)	4 (30,8%)	0(0,0%)	4 (30,8%)	1(100,0%)	29(32,2%)
	4	9 (15,8%)	1 (7,7%)	0(0,0%)	2 (15,4%)	0(0,0%)	12(13,3%)
	5	18(31,6%)	2 (15,4%)	1(16,7%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	21(23,3%)
TNM		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
	pT2	22(38,6%)	6 (46,2%)	3(50,0%)	12(92,3%)	1(100,0%)	44(48,9%)
	pT3	34(59,6%)	7 (53,8%)	3(50,0%)	1 (7,7%)	0(0,0%)	45(50,0%)
	pT4	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	1 (1,1%)
R-статус (R+)		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	32(56,1%)	6 (46,2%)	2(33,3%)	0 (0,0%)	1(100,0%)	41(45,6%)
	не	25(43,9%)	7 (53,8%)	4(66,7%)	13(100,0%)	0(0,0%)	49(54,4%)
Пенетрация на капсула		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	20(35,1%)	4 (30,8%)	2(33,3%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	26(28,9%)
	не	37(64,9%)	9 (69,2%)	4(66,7%)	13(100,0%)	1(100,0%)	64(71,1%)

Таблица 107 a-b Отразява зависимостта между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и еректилната функция на 6-ти постоперативен месец.

Таблица 107 -a

		IIEF 6 м					
		1	2	3	4	5	Total
Nerve sparing		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	15(26,3%)	9 (69,2%)	6(100,0%)	13(100,0%)	1(100,0%)	44(48,9%)
	не	42(73,7%)	4 (30,8%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	46(51,1%)

Таблица 107 – b.

		IIEF 6 м					
		1	2	3	4	5	Total
Nerve sparing		**57**	**13**	**6**	**13**	**1**	**90**
	да	15(34%)	9 (21%)	6(14%)	13(29%)	1(2%)	44(100%)
	не	42(91%)	4 (9%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	46(100%)

Зависимостта от между предопеативната еректилна функция на пациентите и еректилната функция на 6-ти постоперативен месец е изобразена в таблица 108.

Таблица 108.

		IIEF 6 м					
		1	2	3	4	5	Total
IIEF преоперативно		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
	1	3 (5,3%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	3 (3,3%)
	2	6 (10,5%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	6 (6,7%)
	3	17(29,8%)	1 (7,7%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	18(20,0%)
	4	16(28,1%)	4 (30,8%)	5(83,3%)	4 (30,8%)	0(0,0%)	29(32,2%)
	5	15(26,3%)	8 (61,5%)	1(16,7%)	9 (69,2%)	1(100,0%)	34(37,8%)

Отношението на провеждането на адювантна терапия към еректилната функция на пациентите на 6-тия постоперативен месец се представя в таблица 109 a-b.

Таблица 109-a.

		IIEF 6 м					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Адювантна терапия		**57(100,0%)**	**13(100,0%)**	**6(100,0%)**	**13(100,0%)**	**1(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	53(93,0%)	12(92,3%)	3(50,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	68(75,6%)
	не	4 (7,0%)	1 (7,7%)	3(50,0%)	13(100,0%)	1(100,0%)	22(24,4%)

Таблица 109-b

		IIEF 6 м					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Адювантна терапия		**57**	**13**	**6**	**13**	**1**	**90**
	да	53(77,0%)	12(17,6%)	3(4,4%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	68(100%)
	не	4 (18,3%)	1 (4,5%)	3(13,7%)	13(59,0%)	1(4,5%)	22(100%)

Корелацията на редица други показатели с еректилната функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец се представя в таблица 110.

Таблица 110.

		IIEF 6 м					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Кръвозагуба (ml)	Count	57	13	6	13	1	90
	Mean	176,842	165,385	208,333	173,077	100,000	175,889
	Standard Deviation	92,566	89,872	115,830	103,311	.	93,951
	Median	200	150	225	150	100	150
	Minimum	50	50	50	50	100	50
	Maximum	550	350	350	350	100	550
Индекс на телесна маса	Count	57	13	6	13	1	90
	Mean	28,641	29,449	29,578	27,111	28,501	28,598
	Standard Deviation	5,013	3,663	3,256	3,331	.	4,495
	Median	28,50	28,50	29,57	26,47	28,50	28,50
	Minimum	19,59	22,86	25,39	21,11	28,50	19,59
	Maximum	42,45	36,33	34,72	33,21	28,50	42,45
Възраст	Count	57	13	6	13	1	90
	Mean	64,509	61,385	65,167	66,385	57,000	64,289
	Standard Deviation	6,339	4,992	4,916	3,618	.	5,858
	Median	66	62	65	66	57	65
	Minimum	51	53	59	58	57	51
	Maximum	77	68	71	71	57	77
Придружаващи заболявания	Count	57	13	6	13	1	90
	Mean	0,982	1,154	1,000	1,077	0,000	1,011
	Standard Deviation	,744	,689	,632	1,115	NA	0,786
	Median	1	1	1	1	0	1

	IIEF 6 м					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	2	2	2	4	0	4

Данните от таблици 106 – 110 могат да се обобщят, като се направят следните заключения:

- Не се установява сигнификантна зависимост между ISUP Grade group на пациентите предоперативно и от трайния хистологичен препарат от еректилната функция на 6-ти постоперативен месец. 100% от пациентите с IIEF група 5 и 50% от пациентите с IIEF група 4 са с GG1 от предоперативната биопсия, което предполага връзка между ранното възстановяване на ЕФ и предоперативния ГС.
- Установява се зависимост между по-ниските стойности на pT стадия на заболяването и по-добра еректилна функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец: pT2 заболяване се установява при 100% от пациентите с IIEF група 5 и 92,3% от пациентите с IIEF група 4. pT3 се установява при 50% от пациентите с IIEF група 3, 53,8% от пациентите с IIEF група 2 и 59,6% от пациентите с IIEF група 1. Единствения пациент с pT4 попада в група IIEF 1 – тоест тежка еректилна дисфункция.
- Установява се изразена корелация между стойности на ПСА под 10 нг/мл предоперативно и възстановяването на еректилната функция на 6-ти постоперативен месец (с ПСА под 10 нг/мл са 100% от пациентите с IIEF група 5, 61,5% от пациентите с IIEF група 4 и 100% от пациентите с IIEF група 3; с ПСА над 10 нг/мл са 61,4% от

пациентите с IIEF група 1 – тоест тежка еректилна дисфункция на 6-ти постоперативен месец).

- Не се установява значима корелация между предоперативния резултат от ЯМР по PIRADS и еректилната функция на 6-ти постоперативен месец.
- Не се установява значима корелация между честотата на позитивни хирургични граници и еректилната функция на 6-ти постоперативен месец.
- 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 – тоест запазена еректилна функция на 6-ти постоперативен месец са без данни за пенетрация на простатната капсула.
- Доказва се изразена връзка между провеждането на съхраняване съдово-нервните снопове и възстановяване на еректилната функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец, като при 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 (тоест запазена еректилна функция) е проведен nerve sparing. В група IIEF 1 попадат 91% от пациентите без nerve sparing срещу 34% от пациентите с проведен такъв. В група IIEF 4 – 0% срещу 29%; IIEF 5 – 0% срещу 2%. Вероятността за попадане на пациент в група IIEF 4 или 5 на 6-ти месец след провеждане на Nerve sparing е 31% срещу 0% при пациентите без съхраняване на СНС.
- Не се установява значима връзка между еректилната функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец: интраоперативната кръвозагуба, индекса на телесна маса, средната възраст на пациентите, броя придружаващи заболявания.
- Доказва се значима връзка между предоперативната стойност на IIEF по групи и стойността на 6-ти постоперативен месец.
- Доказва се изразена обратно-пропорционална връзка между провеждането на адювантна терапия и еректилната функция на

пациентите на 6-ти постоперативен месец. При 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 (запазена ЕФ) не е провеждана адювантна терапия. 93% от пациентите с IIEF група 1 (тежка еректилна дисфункция) са провели адювантна терапия. В група IIEF 1 попадат 77% от пациентите с адювантна терапия срещу 18,3% от пациентите, при които не е провеждана такава. В група IIEF 4 – 0% срещу 59%; IIEF 5 – 0% срещу 4,5%.

Честотното разпределение на пациентите по важни хистологични белези и еректилната функция на 12-ти постоперативен месец и изложено в таблица 111.

Таблица 111.

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Grade Group биопсия		**31(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**18(100,0%)**	**9(100,0%)**	**85(100,0%)**
	1	4 (12,9%)	2 (10,5%)	2(25,0%)	3 (16,7%)	5(55,6%)	16(18,8%)
	2	8 (25,8%)	4 (21,1%)	2(25,0%)	11(61,1%)	2(22,2%)	27(31,8%)
	3	12(38,7%)	9 (47,4%)	3(37,5%)	3 (16,7%)	1(11,1%)	28(32,9%)
	4	3 (9,7%)	4 (21,1%)	1(12,5%)	1 (5,6%)	1(11,1%)	10(11,8%)
	5	4 (12,9%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	4 (4,7%)
Grade Group операция		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**
	1	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	2(22,2%)	3 (3,3%)
	2	6 (17,6%)	1 (5,3%)	3(37,5%)	13(65,0%)	2(22,2%)	25(27,8%)
	3	12(35,3%)	7 (36,8%)	2(25,0%)	4 (20,0%)	4(44,4%)	29(32,2%)
	4	3 (8,8%)	6 (31,6%)	0(0,0%)	2 (10,0%)	1(11,1%)	12(13,3%)
	5	12(35,3%)	5 (26,3%)	3(37,5%)	1 (5,0%)	0(0,0%)	21(23,3%)
PSA групи		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
	< 10 ng/	14(41,2%)	6 (31,6%)	5(62,5%)	15(75,0%)	6(66,7%)	46(51,1%)
	> 10 ng/	20(58,8%)	13(68,4%)	3(37,5%)	5 (25,0%)	3(33,3%)	44(48,9%)
TNM		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**
	pT2	12(35,3%)	7 (36,8%)	6(75,0%)	11(55,0%)	8(88,9%)	44(48,9%)
	pT3	22(64,7%)	11(57,9%)	2(25,0%)	9 (45,0%)	1(11,1%)	45(50,0%)
	pT4	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	1 (1,1%)
R-статус (R+)		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	20(58,8%)	11(57,9%)	4(50,0%)	5 (25,0%)	1(11,1%)	41(45,6%)
	не	14(41,2%)	8 (42,1%)	4(50,0%)	15(75,0%)	8(88,9%)	49(54,4%)
Пенетрация на капсула		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	14(41,2%)	6 (31,6%)	2(25,0%)	4 (20,0%)	0(0,0%)	26(28,9%)
	не	20(58,8%)	13(68,4%)	6(75,0%)	16(80,0%)	9(100,0%)	64(71,1%)
	3	9 (26,5%)	8 (42,1%)	1(12,5%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	18(20,0%)
	4	10(29,4%)	5 (26,3%)	2(25,0%)	12(60,0%)	0(0,0%)	29(32,2%)
	5	8 (23,5%)	4 (21,1%)	5(62,5%)	8 (40,0%)	9(100,0%)	34(37,8%)

Зависимостта между еректилната функция на 12-ти постоперативен месец и провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове е представено в таблица 112 a-b.

Таблица 112 -a.

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Nerve sparing		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	7 (20,6%)	4 (21,1%)	4(50,0%)	20(100,0%)	9(100,0%)	44(48,9%)
	не	27(79,4%)	15(78,9%)	4(50,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	46(51,1%)

Таблица 112-b

		IIEF 12M					
		1	2	3	4	5	Total
Nerve sparing		34	19	8	20	9	90
	да	7 (15%)	4 (9,5%)	4(9,5%)	20(45%)	9(20%)	44(100%)
	не	27(58%)	15(33%)	4(9%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	46(100%)

Отношението на предоперативната еректилна функция към еректилната функция на 12-ти постоперативен месец е представено в таблица 113.

Таблица 113.

		IIEF 12M					
		1	2	3	4	5	Total
IIEF преоперативно		34(100,0%)	19(100,0%)	8(100,0%)	20(100,0%)	9(100,0%)	90(100,0%)
	1	2 (5,9%)	1 (5,3%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	3 (3,3%)
	2	5 (14,7%)	1 (5,3%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	6 (6,7%)
	3	9 (26,5%)	8 (42,1%)	1(12,5%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	18(20,0%)
	4	10(29,4%)	5 (26,3%)	2(25,0%)	12(60,0%)	0(0,0%)	29(32,2%)
	5	8 (23,5%)	4 (21,1%)	5(62,5%)	8 (40,0%)	9(100,0%)	34(37,8%)

Зависимостта между прилагането на адювантна терапия и еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец се изобразява в таблица 114 a-b.

Таблица 114-a.

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Адювантна терапия		**34(100,0%)**	**19(100,0%)**	**8(100,0%)**	**20(100,0%)**	**9(100,0%)**	**90(100,0%)**
	да	32(94,1%)	16(84,2%)	8(100,0%)	12(60,0%)	0(0,0%)	68(75,6%)
	не	2 (5,9%)	3 (15,8%)	0(0,0%)	8 (40,0%)	9(100,0%)	22(24,4%)

Таблица 114 – b.

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Адювантна терапия		**34**	**19**	**8**	**20**	**9**	**90**
	да	32(46%)	16(24%)	8(12%)	12(18%)	0(0,0%)	68(100%)
	не	2 (9%)	3 (14%)	0(0,0%)	8 (36%)	9(41%)	22(100%)

Таблица 115 изразява отношението на редица други пред- и интраоперативни показатели и еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец.

Таблица 115.

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Кръвозагуба (ml)	Count	34	19	8	20	9	90
	Mean	168,529	173,684	137,500	210,000	166,667	175,889
	Standard Deviation	68,363	88,770	91,613	127,321	103,078	93,951
	Median	190	150	125	175	100	150
	Minimum	50	50	50	50	50	50
	Maximum	350	400	300	550	350	550

		IIEF 12M					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**Total**
Индекс на телесна маса	Count	34	19	8	20	9	90
	Mean	29,656	27,694	27,203	28,398	28,191	28,598
	Standard Deviation	5,639	3,404	3,552	4,069	2,877	4,495
	Median	28,50	28,01	28,12	27,77	28,50	28,50
	Minimum	19,59	21,31	20,76	21,11	24,07	19,59
	Maximum	42,45	34,72	31,02	36,33	33,21	42,45
Възраст	Count	34	19	8	20	9	90
	Mean	63,853	66,421	62,500	63,400	65,000	64,289
	Standard Deviation	6,981	4,868	5,806	5,315	3,674	5,858
	Median	66	67	65	63	65	65
	Minimum	51	56	53	55	57	51
	Maximum	77	74	70	71	70	77
Придружаващи заболявания	Count	34	19	8	20	9	90
	Mean	1,000	1,000	1,250	1,000	,889	1,011
	Standard Deviation	,778	,667	,886	,973	,601	,786
	Median	1	1	2	1	1	1
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	2	2	4	2	4

Данните от таблици 111 – 115 могат да се обобщят, като се направят следните заключения:

- Установява зависимост между ISUP Grade group на пациентите предоперативно и еректилната функция на 12-ти постоперативен

месец – 77% от пациентите с IIEF 5 и 78% от пациентите с IIEF 4 имат съответно ISUP GG 1 или GG2 от преоперативната биопсия. Същата зависимост се установява в по-слаба степен по отношение на ISUP Grade group от трайния препарат – 44,4% от пациентите с IIEF 5 и 65% от пациентите с IIEF 4 имат съответно ISUP GG 1 или GG2 от трайния хистологичен препарат.

- Установява се зависимост между по-ниските стойности на pT стадия на заболяването и по-добра еректилна функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец: pT2 заболяване се установява при 88,9% от пациентите с IIEF група 5 и 55% от пациентите с IIEF група 4. pT3 се установява при 57,9% от пациентите с IIEF група 2 и 64,7% от пациентите с IIEF група 1. Единствения пациент с pT4 попада в група IIEF 2 – тоест умерена към тежка еректилна дисфункция.
- Установява се корелация между стойности на ПСА под 10 нг/мл предоперативно и възстановяването на еректилната функция на 12-ти постоперативен месец (с ПСА под 10 нг/мл са 66,7% от пациентите с IIEF група 5, 75% от пациентите с IIEF група 4 и 62,5% от пациентите с IIEF група 3; с ПСА над 10 нг/мл са 58,8% от пациентите с IIEF група 1 – тоест тежка еректилна дисфункция на 12-ти постоперативен месец).
- Не се установява значима корелация между предоперативния резултат от ЯМР по PIRADS и еректилната функция на 12-ти постоперативен месец.
- Установява се значима обратно-пропорционална корелация между честотата на позитивни хирургични граници и еректилната функция на 12-ти постоперативен месец. Без данни за позитивни хирургични граници са 88.9% от пациентите с IIEF група 5, 75% от пациентите с IIEF група 4. 58,8% от пациентите с тежка еректилна дисфункция (IIEF група 1) са с данни за позитивни хирургични граници.

- 100% от пациентите с IIEF група 5 и 80% от пациентите с група 4 по IIEF – тоест запазена еректилна функция - на 12-ти постоперативен месец са без данни за пенетрация на простатната капсула.
- Доказва се изразена връзка между провеждането на съхраняване съдово-нервните снопове и възстановяване на еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец, като при 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 (тоест запазена еректилна функция) е проведен nerve sparing. В група IIEF 1 попадат 58% от пациентите без nerve sparing срещу 15% от пациентите с проведен такъв. В група IIEF 4 – 0% срещу 45%; IIEF 5 – 0% срещу 20%.
- Не се установява значима връзка между еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец: интраоперативната кръвозагуба, индекса на телесна маса, средната възраст на пациентите, броя придружаващи заболявания.
- Доказва се значима връзка между предоперативната стойност на IIEF по групи и стойността на 12-ти постоперативен месец.
- Доказва се изразена обратно-пропорционална връзка между провеждането на адювантна терапия и еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец. При 100% от пациентите с IIEF група 5 (запазена ЕФ) не е провеждана адювантна терапия. 94,1% от пациентите с IIEF група 1 (тежка еректилна дисфункция) са провели адювантна терапия. В група IIEF 1 попадат 46 % от пациентите с адювантна терапия срещу 9% от пациентите, при които не е провеждана такава. В група IIEF 4 – 18% срещу 36%; IIEF 5 – 0% срещу 41%.

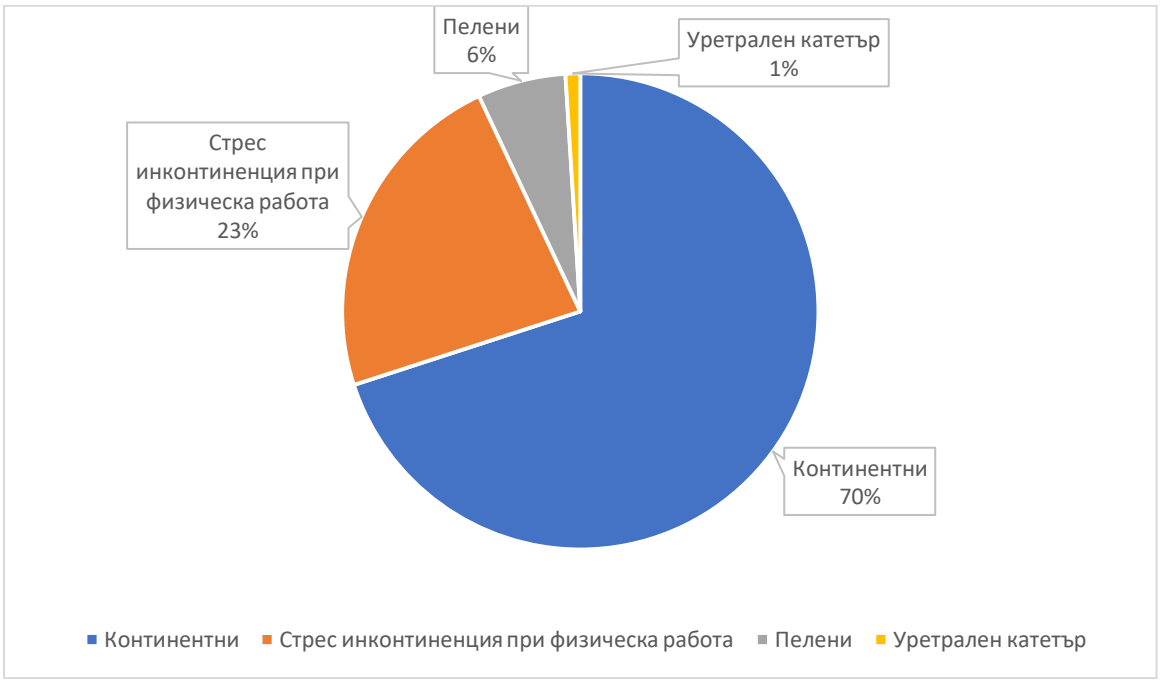
Като континентни пациенти след ЛРП дефинирахме пациентите, които носят максимум една пелена/подложка за сигурност за 24 часа. Пациентите

бяха проследени на първи, трети, шести и дванадесети постоперативен месец. Резултатите са докладвани в таблица 116.

Таблица 116.

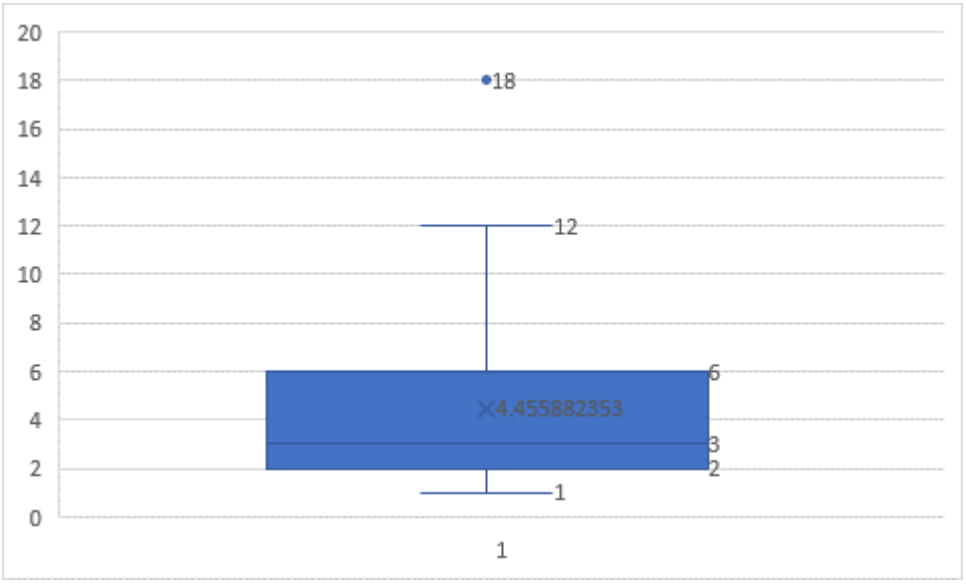
Инконтиненция	Период			
	1-ви месец	3-ти месец	6-ти месец	12-ти месец
Без подложка/ една подложка за сигурност	12 (12%)	50 (50%)	60 (60%)	70 (70%)
Инконтиненция	88 (88%)	50 (50%)	40 (40%)	30 (30%)

Във фигура 27са представени подробните резултатите по отношение на континентността на пациентите на 12-ти постоперативен месец:



Фигура 27. Разпределение на пациентите по отношение на континентност на 12-ти постоперативен месец.

Средното време до достигане на континентност на пациентите е 4,45 ± 3,67 месеца (в интервала 1 – 18 месеца). Данните са представени във фигура 28.



Фигура 28. Средно време до достигане на континентност (в месеци) на пациентите след ЛРП.

В таблица 117 е представено честотното разпределение на пациентите по отношение на тяхната континентност на 1-ви и 12-ти постоперативен месец спрямо редица хистологични показатели.

Таблица 117.

		Континентност 1м				Континентност 12м			
		да		не		да		не	
Grade Group Биопсия		**11**	**(100,0%) / % от подгрупа**	**71**	**(100,0%)**	**59**	**(100,0%)/ % от подгрупа**	**23**	**(100,0%)**
	1	1	(9,1%)/6,6%	14	(19,7%)	14	(23,7%)/93%	1	(4,3%)
	2	3	(27,3%)/11%	24	(33,8%)	18	(30,5%)/67%	9	(39,1%)
	3	4	(36,4%)/15%	22	(31,0%)	18	(30,5%)/69%	8	(34,8%)
	4	3	(27,3%)/30%	7	(9,9%)	7	(11,9%)/70%	3	(13,0%)
	5	0	(0,0%)/0%	4	(5,6%)	2	(3,4%)/50%	2	(8,7%)
Grade Group Операция		**11**	**(100,0%)**	**75**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)**	**25**	**(100,0%)**
	1	1	(9,1%)/33%	2	(2,7%)	3	(4,9%)/100%	0	(0,0%)
	2	3	(27,3%)/12%	22	(29,3%)	16	(26,2%)/64%	9	(36,0%)
	3	4	(36,4%)/14%	24	(32,0%)	23	(37,7%)/82%	5	(20,0%)

		Континентност 1м				Континентност 12м			
		да		не		да		не	
	4	1	(9,1%)/9%	10	(13,3%)	8	(13,1%)/73%	3	(12,0%)
	5	2	(18,2%)/11%	17	(22,7%)	11	(18,0%)/58%	8	(32,0%)
TNM	**Total**	**11**	**(100,0%)**	**75**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)**	**25**	**(100,0%)**
	pT2	5	(45,5%)/12%	37	(49,3%)	30	(49,2%)/71%	12	(48,0%)
	pT3	6	(54,5%)/14%	37	(49,3%)	30	(49,2%)/70%	13	(52,0%)
	pT4	0	(0,0%)/0%	1	(1,3%)	1	(1,6%)/100%	0	(0,0%)

В таблица 118 е представен анализ на връзката между континентност на 1-ви и 12-ти постоперативни месеци и предоперативната стойност на ПСА, както и предоперативната находка от ЯМР по PIRADS.

Таблица 118.

		Континентност 1м				Континентност 12м			
		да		не		да		не	
PSA групи	**Total**	**11**	**(100,0%)**	**75**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)**	**25**	**(100,0%)**
	< 10 ng/	6	(54,5%)	38	(50,7%)	29	(47,5%)	15	(60,0%)
	> 10 ng/	5	(45,5%)	37	(49,3%)	32	(52,5%)	10	(40,0%)
ЯМР PIRADS	**Total**	**9**	**(100,0%)/ % от подгрупа**	**56**	**(100,0%)**	**47**	**(100,0%)/ % от подгрупа**	**18**	**(100,0%)**
	2	0	(0,0%)/0%	2	(3,6%)	0	(0,0%)/0%	2	(11,1%)
	3	1	(11,1%)/13%	7	(12,5%)	7	(14,9%)/88%	1	(5,6%)
	4	6	(66,7%)/18%	28	(50,0%)	27	(57,4%)/80%	7	(38,9%)
	5	2	(22,2%)/9,5%	19	(33,9%)	13	(27,7%)/62%	8	(44,4%)

Таблица 119 изобразява отношението на честотата на позитивни хирургични граници и пенетрация на простатната капсула към континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативни месеци.

Таблица 119.

		Континентност 1м				Континентност 12м			
		да		не		да		не	
R-статус (R+)	**Total**	**11**	**(100,0%)/ % от подгрупа**	**75**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)/ % от подгрупа**	**25**	**(100,0%)**
	да	1	(9,1%)/2,5%	39	(52,0%)	25	(41,0%)/63%	15	(60,0%)
	не	10	(90,9%)/22%	36	(48,0%)	36	(59,0%)/78%	10	(40,0%)
Пенетрация на капсула	**Total**	**11**	**(100,0%)**	**75**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)**	**25**	**(100,0%)**
	да	2	(18,2%)/8%	23	(30,7%)	18	(29,5%)/72%	7	(28,0%)
	не	9	(81,8%)/15%	52	(69,3%)	43	(70,5%)/70%	18	(72,0%)

Корелацията между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и континентността на пациентите след ЛРП се изобразява в таблица 120.

Таблица 120.

		Континентност 1м				Континентност 12м			
		да		не		да		не	
Nerve sparing	**Total**	**11**	**(100,0%)/ % от подгрупа**	**75**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)/% от подгрупа**	**25**	**(100,0%)**
	да	8	(72,7%)/19%	34	(45,3%)	32	(53%)/76%	10	(40,0%)
	не	3	(27,3%)/7%	41	(54,7%)	29	(47%)/65%	15	(60,0%)

В таблица 121 се представя разпределението на пациентите по провеждане на антиадювантна терапия и отношението на показателя към постоперативната континентност на 1-ви и 12-ти месец.

Таблица 121.

		Континентност 1м			Континентност 12м		
		да		не	да		не
Адювантна терапия	**Total**	**11**	**(100,0%)/% от подгрупа**	**75 (100,0%)**	**61**	**(100,0%)/% от подгрупа**	**25 (100,0%)**
	да	8	(72,7%)/12%	57 (76,0%)	43	(71%)/66%	22 (88,0%)
	не	3	(27,3%)/14%	18 (24,0%)	18	(29%)/85%	3 (12,0%)

Разпределението на пациентите по кръвозагуба, индекс на телесна маса и възраст по отношение на континентността следоперативно се представя в таблица 122.

Таблица 122.

		Континентност 1м		Континентност 12м	
		да	не	да	не
Кръвозагуба (ml)	Count	11	75	61	25
	Mean	218,182	172,400	170,164	198,000
	Standard Deviation	132,802	87,439	97,562	85,975
	Median	200	150	150	200
	Minimum	100	50	50	50
	Maximum	550	400	550	350
Индекс на телесна маса	Count	11	75	61	25
	Mean	29,531	28,618	28,351	29,673
	Standard Deviation	4,240	4,592	4,784	3,786
	Median	29,36	28,50	28,50	28,50
	Minimum	20,76	19,59	19,59	24,91

		Континентност 1м		Континентност 12м	
		да	не	да	не
	Maximum	36,33	42,45	42,45	39,79
Възраст	Count	11	75	61	25
	Mean	60,636	64,893	63,475	66,480
	Standard Deviation	5,697	5,661	5,932	4,993
	Median	61	66	65	67
	Minimum	53	51	51	57
	Maximum	67	77	74	77

Резултатите от таблици 117 – 122 по отношение на постоперативната континентност на пациентите могат да се обобщят като:

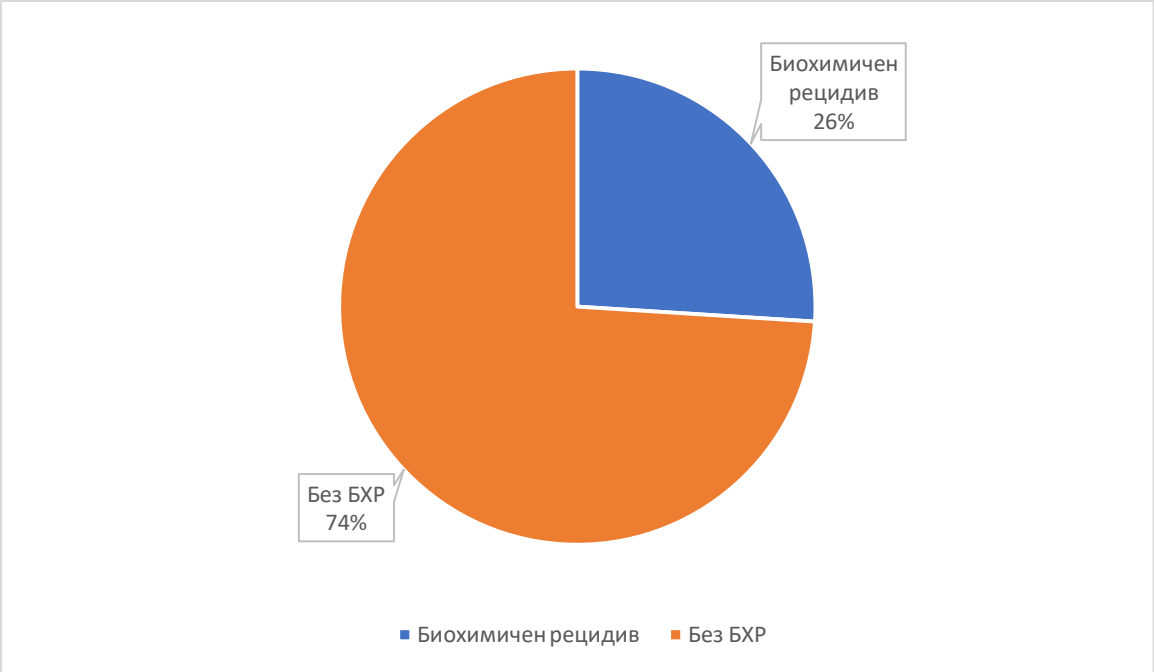
- Не се установява значима връзка между хистологичния резултат по ISUP Grade group от предоперативната биопсия на простатата и континентността на пациентите на 1-ви месец. На 12-ти постоперативен месец се установява най-висок процент на континентност при пациентите с GG1 – 93%, а най-нисък – при пациентите с GG5 – 50%, което предполага корелация между двата показателя.
- На 1-ви постоперативен месец се установява най-висок процент на континентност при пациентите с GG1 от трайния хистологичен препарат – 33%, а най-нисък – при пациентите с GG4 – 9%. На 12-ти месец същото отношение се запазва, като континентни са 100% от пациентите с GG1 срещу 58% от пациентите с GG5.
- Не се установява значима връзка между pT стадия на заболяването и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативен месец.

- Установява се значима обратно-пропорционална връзка между честотата на позитивни хирургични граници и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативен месец като: 90,9% от континентните пациенти на 1-ви постоперативен месец и 59% от континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец са без данни за позитивни граници. При подробно разглеждане на подгрупи се установява, че континентни на 1-ви постоперативен месец са 2,5% от пациентите с позитивни хирургични граници срещу 22% от пациентите без R+ статус. На 12-ти постоперативен месец корелацията е по-слаба, като континентни са 63% от пациентите с позитивни хирургични граници срещу 78% от пациентите без R+ статус.
- Установява се значима обратно-пропорционална връзка между честотата на пенетрация на простатната капсула и континентността на пациентите на 1-ви месец като: 81,8% от континентните пациенти на 1-ви постоперативен месец и 70,5% от континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец са без данни за пенетрация на простатната капсула. При подробно разглеждане на подгрупи се установява, че континентни на 1-ви постоперативен месец са 8% от пациентите с пенетрация на простатната капсула срещу 15% от пациентите без пенетрация. На 12-ти потоперативен месец корелацията не се доказва, като континентни са 72% от пациентите с пенетрация на капсулата срещу 70% от пациентите без пенетрация.
- Не се установява значима връзка между предоперативната находка от ЯМР и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативни месеци.
- Не се установява значима връзка между предоперативната стойност на ПСА и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативни месеци.

- Установява се значима връзка между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и възстановяването на континеност при пациентите, като при 72,7% от континентните пациенти на 1-ви постоперативен месец и 52,5% от континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец е проведен nerve sparing. При подробно разглеждане на подгрупи се установява, че континентни на 1-ви постоперативен месец са 19% от пациентите проведен nerve sparing срещу 7% от пациентите без съхраняване на нервните снопове. На 12-ти постоперативен месец континентни са 76% от пациентите с nerve sparing граници срещу 65% от пациентите без проведено съхраняване на СНС.
- Не се установява значима зависимост между провеждането на адювантна терапия и континентността на пациентите на 1-ви постоперативен месец. На 12-ти постоперативен месец континентни са 66% от пациентите с адювантна терапия срещу 85% от пациентите без проведено допълнително лечение, което предполага корелация между двата показателя.
- Установява се по-голяма средна кръвозагуба (198 срещу 170 мл), по-висок индекс на телесна маса (29,67 срещу 28,35) и по-висока средна възраст (66,4 срещу 63,4) при инконтинентните спрямо континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец. Същите зависимости не се доказват на 1-ви постоперативен месец.

5.8 Онкологични резултати

Биохимичен рецидив в хода на проследяване на пациентите е отчетен в 26% от случаите (фигура 28). Локален рецидив е установен при 1 пациент. Трима пациенти са развили костни метастази.



Фигура 28. Честота на биохимичен рецидив при пациентите след ЛРП.

Таблица 123 отразява честотното разпределение на пациентите според хистологичния резултат по ISUP Grade group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат, както pT стадия на заболяването спрямо наличието на биохимичен рецидив на ПК.

Таблица 123.

		Биохим. Рецидив					
		да		не		Total	
		Count	Column N %/ % от подгрупа	Count	Column N %	Count	Column N %
Grade Group Биопсия		**25**	**(100,0%)**	**61**	**(100,0%)**	**86**	**(100,0%)**
	1	3	(12,0%)/ 18%	13	(21,3%)	16	(18,6%)
	2	9	(36,0%)/ 32%	19	(31,1%)	28	(32,6%)
	3	6	(24,0%)/ 21.4%	22	(36,1%)	28	(32,6%)
	4	4	(16,0%)/ 40%	6	(9,8%)	10	(11,6%)
	5	3	(12,0%)/ 75%	1	(1,6%)	4	(4,7%)

Grade Group операция		**26**	**(100,0%)**	**65**	**(100,0%)**	**91**	**(100,0%)**
	1	1	(3,8%)/ 33,3%	2	(3,1%)	3	(3,3%)
	2	4	(15,4%)/ 15,3%	22	(33,8%)	26	(28,6%)
	3	8	(30,8%)/ 27,6%	21	(32,3%)	29	(31,9%)
	4	4	(15,4%)/ 33,3%	8	(12,3%)	12	(13,2%)
	5	9	(34,6%)/ 42,8%	12	(18,5%)	21	(23,1%)
TNM		**26**	**(100,0%)**	**65**	**(100,0%)**	**91**	**(100,0%)**
	pT2	13	(50,0%)/ 28,8%	32	(49,2%)	45	(49,5%)
	pT3	12	(46,2%)/ 26,6%	33	(50,8%)	45	(49,5%)
	pT4	1	(3,8%)/ 100%	0	(0,0%)	1	(1,1%)

Разпределението на пациентите според предоперативния ПСА и предоперативната находка от ЯМР и честотата на настъпване на биохимичен рецидив е представено в таблица 124.

Таблица 124.

		Биохим. Рецидив					
		да		**не**		**Total**	
		Count	**Column N %/ % от подгрупа**	**Count**	**Column N %**	**Count**	**Column N %**
PSA групи		**26**	**(100,0%)**	**65**	**(100,0%)**	**91**	**(100,0%)**
	< 10 ng/	9	(34,6%)/ 19,1%	38	(58,5%)	47	(51,6%)
	> 10 ng/	17	(65,4%)/ 38,6%	27	(41,5%)	44	(48,4%)
ЯМР PIRADS		**16**	**(100,0%)**	**52**	**(100,0%)**	**68**	**(100,0%)**
	2	0	(0,0%)/ 0%	2	(3,8%)	2	(2,9%)
	3	2	(12,5%)/ 22,2%	7	(13,5%)	9	(13,2%)
	4	9	(56,3%)/ 25%	27	(51,9%)	36	(52,9%)
	5	5	(31,3%)/ 23,8%	16	(30,8%)	21	(30,9%)

Корелационен индекс на посочените по-горе зависимости е представен в таблица 125.

Таблица 125

		Биохим. Рецидив	Grade Group Биопсия	Grade Group операция	ЯМР PIRADS	TNM
Биохим. Рецидив	Rank-biserial	1	,173	,199	,052	,027
	Sig. (2-tailed)		,110	,059	,671	,802
	N	91	86	91	68	91

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

		Биохим. Рецидив	Простатоспецифичен антиген (PSA) ng/ml	Наличие на хистологични вариации
Биохим. Рецидив	Point-biserial	1	,247*	,178
	Sig. (2-tailed)		,018	,092
	N	91	91	91
	N	91	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Таблица 126 а-е представя зависимостта между честотата на биохимичен рецидив и установени позитивни хирургични граници (R+), както и пенетрация на простатната капсула от ПК.

Таблица 126-а.

		Биохим. Рецидив					
		да		**не**		**Total**	
		Count	**Column N %/ % от подгрупа**	**Count**	**Column N %**	**Count**	**Column N %**
Позитивни хир. граници (R+)		**26**	**(100,0%)**	**65**	**(100,0%)**	**91**	**(100,0%)**
	да	10	(38,5%)/ 24,3%	31	(47,7%)	41	(45,1%)
	не	16	(61,5%)/ 32%	34	(52,3%)	50	(54,9%)

Пенетрация на капсула		**26**	**(100,0%)**	**65**	**(100,0%)**	**91**	**(100,0%)**
	да	10	(38,5%)/ 38,4%	16	(24,6%)	26	(28,6%)
	не	16	(61,5%)/ 24,6%	49	(75,4%)	65	(71,4%)

Таблица 126-b. Chi-Square Tests. Биохимичен рецидив спрямо позитивни хирургични граници

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,639[a]	1	,424	,489	,287	
Continuity Correction[b]	,321	1	,571			
Likelihood Ratio	,644	1	,422	,489	,287	
Fisher's Exact Test				,489	,287	
Linear-by-Linear Association	,632[c]	1	,427	,489	,287	,136
N of Valid Cases	91					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -,795.

Таблица 126-c. Symmetric Measures. Биохимичен рецидив спрямо позитивни хирургични граници

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	-,084			,424	.[c]
	Cramer's V	,084			,424	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	-,084	,103	-,793	,430[d]	,489
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,084	,103	-,793	,430[d]	,489
N of Valid Cases		91				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

Таблица 126 – d . Chi-Square Tests. Биохимичен рецидив спрямо пенетрация на простатна капсула

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,745[a]	1	,187	,207	,144	
Continuity Correction[b]	1,132	1	,287			
Likelihood Ratio	1,689	1	,194	,207	,144	
Fisher's Exact Test				,207	,144	
Linear-by-Linear Association	1,725[c]	1	,189	,207	,144	,085
N of Valid Cases	91					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,43.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,314.

Таблица 126 – e. Symmetric Measures. Биохимичен рецидив спрямо пенетрация на простатна капсула

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	,138			,187	.[c]
	Cramer's V	,138			,187	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	,138	,109	1,319	,191[d]	,207
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,138	,109	1,319	,191[d]	,207
N of Valid Cases		91				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

Зависимостта между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и честотата на биохимичен рецидив е представена в таблица 127 a-b.

Таблица 127 - a.

		Биохим. Рецидив					
		да		не		Total	
		Count	Column N %/ % от подгрупа	Count	Column N %	Count	Column N %
Nerve sparing		**26**	**(100,0%)**	**65**	**(100,0%)**	**91**	**(100,0%)**
	да	10	(38,5%)/ 22,2%	35	(53,8%)	45	(49,5%)
	не	16	(61,5%)/ 34,7%	30	(46,2%)	46	(50,5%)

Таблица 127 - b. Chi-Square Tests за честота на биохимичен рецидив и провеждане на nerve sparing.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,758[a]	1	,185	,247	,137	
Continuity Correction[b]	1,197	1	,274			
Likelihood Ratio	1,771	1	,183	,247	,137	
Fisher's Exact Test				,247	,137	
Linear-by-Linear Association	1,739[c]	1	,187	,247	,137	,078
N of Valid Cases	91					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,86.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,319.

Резултатите от таблици 123 – 127 подлежат на обобщение като:

- Не се установява статистически значима корелация между честотата на биохимичен рецидив и хистологичния резултат от ISUP Grade group от предоперативната биопсия (r = 0,173; p = 0,110) и трайния хистологичен препарат (r = 0,199; p = 0,59). Въпреки това от пациентите с BCR най-висок е дяла на с ISUP Grade Group 5 от трайния хистологичен препарат – 34,6%. Освен това най-висок е процентът на пациентите с BCR в групите GG5 от предоперативна хистология – 75% и от траен хистологичен препарат – 42,8%.
- Не се установя статистически значима разлика между честотата на настъпване на биохимичен рецидив между пациентите с pT2 и pT3 – r = 0,27; p = 0,802. Честотата на BCR при пациентите с pT2 е 28,8% срещу 26,6% при pT3. Единственият пациент с доказан pT4 има BCR (100%).
- Не се установява статистически значима корелация между честотата на настъпване на биохимичен рецидив при пациентите и честотата на позитивни хирургични граници (32% BCR при негативни хирургични граници срещу 24,3% при позитивни хиругични граници; Pearson Chi-Square = 0,639; p = 0,489) и честотата на пенетрация на простатната капсула (38,4% BCR при пенетрация на капсулата срещу 24,6% при липса на пенетрация; Pearson Chi-Square 1,745; p=0,187) в настоящата извадка.
- Установява се статистически значима корелация (r = 0,247; p = 0,018) между предоперативната стойност на ПСА и честотата на биохимичен рецидив, като при 65,4% от пациентите с биохимичен рецидив ПСА е бил над 10 нг/мл. BCR се установява при 19,1% от пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 38,6% от пациентите с ПСА над 10 нг/мл.

- Провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове не корелира с повишена честота на биохимичен рецидив (38% BCR при проведен nerve sparing срещу 34% BCR при пациентите без nerve sparing - Pearson Chi-Square - 1,758; p=0,247).

Таблица 128 отразява разпределението на пациентите според хистологичния резултат по ISUP grade group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат, както и pT стадия на ПК спрямо честотата на доказване на локален рецидив или далечни (костни) метастази при пациентите.

Таблица 128.

		Лок. Рецидив/мета					
		не		да		Total	
		Count	%	Count	%/ % от подгрупа	Count	%
Grade Group биопсия		**69**	**(100,0%)**	**4**	**(100,0%)**	**73**	**(100,0%)**
	1	14	(20,3%)	1	(25,0%)/ 6,6%	15	(20,5%)
	2	22	(31,9%)	0	(0,0%)/ 0%	22	(30,1%)
	3	24	(34,8%)	1	(25,0%)/ 4%	25	(34,2%)
	4	8	(11,6%)	1	(25,0%)/ 11,1%	9	(12,3%)
	5	1	(1,4%)	1	(25,0%)/ 50%	2	(2,7%)
Grade Group операция		**71**	**(100,0%)**	**5**	**(100,0%)**	**76**	**(100,0%)**
	1	2	(2,8%)	0	(0,0%)/ 0%	2	(2,6%)
	2	22	(31,0%)	0	(0,0%)/ 0%	22	(28,9%)
	3	22	(31,0%)	2	(40,0%)/ 8,3%	24	(31,6%)
	4	12	(16,9%)	0	(0,0%)/ 0%	12	(15,8%)

		Лок. Рецидив/мета					
		не		да		Total	
		Count	%	Count	%/ % от подгрупа	Count	%
	5	13	(18,3%)	3	(60,0%)/ 18,7%	16	(21,1%)
TNM		**71**	**(100,0%)**	**5**	**(100,0%)**	**76**	**(100,0%)**
	pT2	35	(49,3%)	2	(40,0%)/ 4,2%	37	(48,7%)
	pT3	35	(49,3%)	3	(60,0%)/ 7,8%	38	(50,0%)
	pT4	1	(1,4%)	0	(0,0%)/ 0%	1	(1,3%)

В таблица 129 е представено честотното разпределение на пациентите съгласно предоперативните стойности на ПСА и находка от ЯМР и честотата на настъпване на локален рецидив или далечни метастази.

Таблица 129.

		Лок. Рецидив/мета					
		не		да		Total	
		Count	%	Count	%/ % от подгрупа	Count	%
PSA групи		**71**	**(100,0%)**	**5**	**(100,0%)**	**76**	**(100,0%)**
	< 10 ng/	40	(56,3%)	1	(20,0%)/ 2,4%	41	(53,9%)
	> 10 ng/	31	(43,7%)	4	(80,0%)/ 11,4%	35	(46,1%)
ЯМР PIRADS		**52**	**(100,0%)**	**3**	**(100,0%)**	**55**	**(100,0%)**
	2	2	(3,8%)	0	(0,0%)/ 0%	2	(3,6%)
	3	6	(11,5%)	1	(33,3%)/ 14,2%	7	(12,7%)
	4	29	(55,8%)	1	(33,3%)/ 3,3%	30	(54,5%)

		Лок. Рецидив/мета					
		не		да		Total	
		Count	%	Count	%/ % от подгрупа	Count	%
5		15	(28,8%)	1	(33,3%)/ 6,2%	16	(29,1%)
не		55	(77,5%)	4	(80,0%)/ 6,7%	59	(77,6%)

Корелационен индекс за горните показатели е представен в таблица 130 и 131.

Таблица 130.

		Лок. Рецидив/мета	Grade Group Bio	Grade Group op	ЯМР PIRADS	TNM
Лок. Рецидив/мета	Rank-biserial	1	,182	,221	-,029	,037
	Sig. (2-tailed)		,122	,055	,832	,749
	N	76	73	76	55	76

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Таблица 131.

		Лок. Рецидив/мета	Простатоспецифичен антиген (PSA) ng/ml	Наличие на хистологични вариации
Лок. Рецидив/мета	Point-biserial	1	,026	,171
	Sig. (2-tailed)		,823	,140

Таблица 132 а-с отразява зависимостта между доказването на локален рецидив или далечни метастази на заболяването и честотата на позитивни хирургични граници или пенетрация на простатната капсула.

Таблица 132 - а.

		Лок. Рецидив/метастази					
		не		да		Total	
		Count	%	Count	%/ % от подгрупа	Count	%
R-статус (R+)		**71**	**(100,0%)**	**5**	**(100,0%)**	**76**	**(100,0%)**
	да	34	(47,9%)	2	(40,0%)/ 5,5%	36	(47,4%)
	не	37	(52,1%)	3	(60,0%)/ 7,5%	40	(52,6%)
Пенетрация на капсула		**71**	**(100,0%)**	**5**	**(100,0%)**	**76**	**(100,0%)**
	да	19	(26,8%)	3	(60,0%)/ 13,6%	22	(28,9%)
	не	52	(73,2%)	2	(40,0%)/ 3,7%	54	(71,1%)

Таблица 132 – b. Chi-Square Tests – Пенетрация на простатна капсула и локален рецидив/ далечни метастазия

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,509[a]	1	,113	,142	,142	
Continuity Correction[b]	1,153	1	,283			
Likelihood Ratio	2,243	1	,134	,313	,142	
Fisher's Exact Test				,142	,142	
Linear-by-Linear Association	2,476[c]	1	,116	,142	,142	,119
N of Valid Cases	76					

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,45.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,574.

Таблица 132 – c. Symmetric Measures – Пенетрация на простатна капсула и локален рецидив/ далечни метастазия

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	,182			,113	.[c]
	Cramer's V	,182			,113	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	,182	,128	1,590	,116[d]	,142
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,182	,128	1,590	,116[d]	,142
N of Valid Cases		76				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

Зависимостта между провеждането на съхраняване съдово-нервните снопове и настъпване на локален рецидив или далечни метастази е представена в таблица 133 а-с.

Таблица 133 - a.

		Лок. Рецидив/мета					
		не		да		Total	
		Count	%	Count	%/ % от подгрупа	Count	%
Nerve sparing		**71**	**(100,0%)**	**5**	**(100,0%)**	**76**	**(100,0%)**
	да	37	(52,1%)	1	(20,0%)/ 2,6%	38	(50,0%)
	не	34	(47,9%)	4	(80,0%)/ 10,5%	38	(50,0%)

Таблица 133 – b. Chi-Square Tests. – Nerve sparing и честота на локален рецидив/далчени метастази.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,927[a]	1	,165	,358	,179	

Continuity Correction[b]	,856	1	,355			
Likelihood Ratio	2,054	1	,152	,358	,179	
Fisher's Exact Test				,358	,179	
Linear-by-Linear Association	1,901[c]	1	,168	,358	,179	,152
N of Valid Cases	76					

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,379.

Таблица 133 – c. Symmetric Measures. – Nerve sparing и честота на локален рецидив/далчени метастази.

		Value	Asymptotic Standard Error[a]	Approximate T[b]	Approximate Significance	Exact Significance
Nominal by Nominal	Phi	-,159			,165	.[c]
	Cramer's V	,159			,165	.[c]
Interval by Interval	Pearson's R	-,159	,099	-1,387	,169[d]	,358
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,159	,099	-1,387	,169[d]	,358
N of Valid Cases		76				

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Cannot be computed because unable to open temporary file.

d. Based on normal approximation.

Таблица 134 отразява зависимостта между средния брой хистологични вариации при пациентите и честотата на настъпване на локален рецидив или далечни метастази на ПК.

Таблица 134.

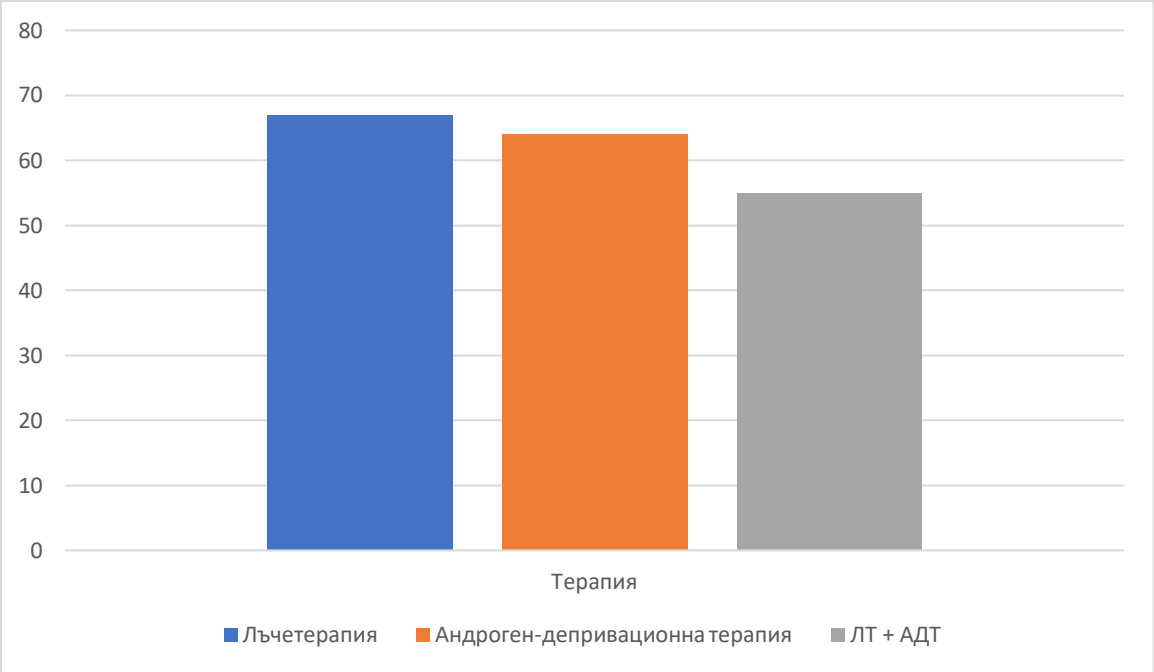
		Лок. Рецидив/мета		
		Не	**Да**	**Total**
Наличие на хистологични вариации	Count	71	5	76
	Mean	,944	1,600	,987
	Standard Deviation	,924	1,342	,959
	Median	1	1	1
	Minimum	0	0	0
	Maximum	3	3	3

Таблици 128 – 134 могат да се интерпретират като:

- Не се установява статистическа значимост между Grade group от предоперативната биопсия (r = 0,182; p = 0,122) и трайния хистологичен препарат (r = 0,221; p = 0,55) и честотата на локален рецидив или далечни метастази. Въпреки това прави впечатление, че честотата на локален рецидив или далечни метастази е най-висока при пациентите с GG5 от предоперативната биопсия (50%) и при пациентите с GG5 от трайния хистологичен препарат (18,7%).
- Установява се зависимост между нарастване на pT стадия настъпването на локален рецидив или далечни метастази, като 60% от случаите са при пациенти с pT3 заболяване. Честотата на доказване на локален рецидив или далечни метастази при пациентите с pT3 заболяване е 7,8% срещу 4,2% при pT2 (r = 0,37; p = 0,749).
- Не се установява статистически изразена зависимост между честотата на позитивни хирургични граници и настъпването на локален рецидив или далечни метастази (7,5% при пациентите с R+ заболяване срещу 5,5% от пациентите без данни за позитивни хирургични граници).

- Локален рецидив или далечни метастази се доказват при 13,6% от пациентите с пенетрация на простатната капсула срещу 3,7% от пациентите без такава находка ((Pearson Chi-Square = 2,509; p = 0,142).
- При 80% от пациентите с локален рецидив или далечни метастази се установява предоперативна стойност на ПСА над 10 нг/мл (r = 0,26; p = 0,823). Честотата на доказване на локален рецидив или далечни метастази е 2,4% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 11,4% при пациентите с ПСА над 10 нг/мл.
- Не се установява корелация между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и настъпването на локален рецидив или далечни метастази (Pearson Chi-Square = 1,927; p = 0,358). Локален рецидив или далечни метастази са доказани при 2,6% от пациентите с проведен Nerve sparing срещу 10,5% при пациентите без съхраняване на СНС.
- Установява се корелация между средния брой хистологични вариации и честотата на настъпване на локален рецидив или далечни метастази, като в случаите на рецидив/метастази средният брой вариации е 1,6 срещу 0,94 при болните без находка.

По отношение на следоперативната терапия са отчетени следните резултати (графика 13). ЛТ е приложена при 67% от пациентите; андрогендепривационна терапия е приложена при 64% от пациентите; комбинирана адюватна терапия е приложена при 55% от пациентите.



Графика 13. Следоперативна терапия при пациентите след ЛРП.

Таблица 135 отразява честотното разпределение на пациентите според приложението на адювантна терапия и хистологичния резултат по ISUP Grade group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат.

Таблица 135.

		Адювантна терапия	
		не	**да**
Grade Group биопсия		**21 (100,0%)**	**64 (100,0%)/ % от подгрупа**
	1	8 (38,1%)	8 (12,5%)/ 50%
	2	8 (38,1%)	19 (29,7%)/ 70%
	3	3 (14,3%)	25 (39,1%)/ 89%
	4	2 (9,5%)	8 (12,5%)/ 80%
	5	0 (0,0%)	4 (6,3%)/ 100%
Grade Group операция		**22 (100,0%)**	**68 (100,0%)**
	1	2 (9,1%)	1 (1,5%)/ 33%

2	9 (40,9%)	16 (23,5%)/ 64%
3	7 (31,8%)	22 (32,4%)/ 24,1%
4	3 (13,6%)	9 (13,2%)/ 75%
5	1 (4,5%)	20 (29,4%)/ 95%

В таблица 136 е представено разпределението на пациентите съгласно приложената адювантна терапия и предоперативния ПСА, както и находката от ЯМР по PIRADS.

Таблица 136.

		Адювантна терапия	
		не	**Да**
PSA групи		**22 (100,0%)**	**68 (100,0%)/ % от подгрупа**
	< 10 ng/	15 (68,2%)	31 (45,6%)/ 67,4%
	> 10 ng/	7 (31,8%)	37 (54,4%)/ 84%
ЯМР PIRADS		**17 (100,0%)**	**50 (100,0%)**
	2	0 (0,0%)	2 (4,0%)/ 100%
	3	4 (23,5%)	4 (8,0%)/ 50%
	4	11 (64,7%)	25 (50,0%)/ 69,4%
	5	2 (11,8%)	19 (38,0%)/ 90%

Таблица 137 представя зависимостта между pT стадия на заболяването от трайния хистологичен препарат и необходимостта от следоперативна терапия.

Таблица 137.

	Адювантна терапия	
	не	**да**

TNM		**22 (100,0%)**	**68 (100,0%)/% от подгрупа**
	pT2	20 (90,9%)	24 (35,3%)/ 54,5%
	pT3	2 (9,1%)	43 (63,2%)/ 95%
	pT4	0 (0,0%)	1 (1,5%)/ 100%

Честотното разпределение на пациентите по брой хистологични вариации спрямо необходимостта от адювантна терапия е изобразено в таблица 138

Таблица 138.

		Адювантна терапия		
		да	**не**	**Total**
Наличие на хистологични вариации	Count	68	22	90
	Mean	1,088	,773	1,011
	Standard Deviation	,958	,813	,930
	Median	1	1	1
	Minimum	0	0	0
	Maximum	3	3	3

Данните от таблици 135 – 138 подлежат на обобщение като:

- Провеждането на адювантна терапия корелира с нарастването на резултата от ISUP Grade group от предоперативна биопсия и траен хистологичен препарат. Адювантна терапия е приложена при 100% от пациентите с GG5 и 80% от пациентите с GG4 от предоперативната биопсия, както и при 95,2% от пациентите с GG5 и при 75% от пациентите с GG4 от трайния хистологичен препарат.
- Провеждането на адювантна терапия корелира с нарастване на pT стадия на заболяването като следоперативна терапия е проведена при

100% от пациентите с pT4, 95,5% от пациентите с pT3 и 54,5% от пациентите с pT2 заболяване.

- 54,4% от пациентите, при които е проведена адювантна терапия са с предоперативна стойност на ПСА над 10 нг/мл. При пациентите с ПСА под 10 нг/мл адювантна терапия е приложена при 67,4%. При пациентите с ПСА над 10 нг/мл предоперативно, адювантна терапия е приложена в 84% от случаите.
- Пациентите, при които е проведена адювантна терапия демонстрират по-висок среден брой на хистологични вариации на заболването: 1,08 срещу 0,77 хистолигчни особености.

6. Обсъждане

ПК е заболяване с подчертана социална значимост. Броят на новодиагностицирани случаи расте ежегодно, като през 2018-та година в световен мащаб са диагностицирани 1 276 106 нови случаи на заболяването в световен мащаб, което представлява 7.1% от всички случаи на ракови заболявания при мъжете [2]. В България през 2013-та година честотата на ПК се изчислява на 79,9/100 000 мъже. Горепосочените факти аргументират необходимостта от непрекъснатото провеждане на научни проучвания, изследователска и практическа дейност свързана с диагностиката и терапията на заболяването.

По отношение на прогностичните фактори за възникване и прогресия на ПК във световната литература се отбелязват някои зависимости, които до голяма степен се потвърждават в настоящия труд:

Установено е, че честотата на ПК нараства след 50 годишна възраст, като във Европа средната възраст, на която се поставя диагнозата е 66 години [32]. Според различни научни данни рискът от възникването на клинично

изявен ПК в рамките на целия живот на мъжа е 9.5%, а рискът от смърт поради ПК е 2.9% [35].

Средната възраст на пациентите в настоящата извадка е 64.7 години (SD – 5.85), което потвърждава горепосочените зависимости.

Според световните данни, фамилна анамнеза се установява при около 20% от пациентите с ПК [39]. Широко изследвана и доказана е връзката на мутации в *HPC1, HPC2/ELAC2 BRCA1, BRCA2 и редица други гени с повишена предиспозиция към ПК* [40] [41] [42]. *Редица проучвания също така изследват връзката на броя CAG повтори в областта на екзон 1 на гена за андрогенния рецептор (AR) и ПК* [44]. Мета-анализ на Qingchuan Zhang и сътрудници пък доказва връзката на полиморфизми в гена за рецептора на витамин Д (*VDR* - 3 'UTR *VDR* (FokI, BsmI, ApaI и TaqI) и риска от възникване на ПК.

В настоящото проучване *фамилност се установи при 15% от пациентите. Установи се, че средната възраст при поставяне на диагнозата е по-ниска при пациентите с фамилна анамнеза (60.6 години срещу 63.6 години). При допълнителен анализ се доказаха по високи стойности на Глийсън сбор от трайния хистологичен препарат при пациентите с данни за фамилна анамнеза за ПК (*вероятността за Grade group 4 и 5 от трайния хистологичен препарат е 22% срещу 13%; 33% срещу 20% - спрямо пациенти без фамилност*), както и по-високо среден брой на хистологични особености свързани с лоша прогноза на заболяването (0.91 срещу 1.22). При пациентите с фамилна анамнеза се доказа по-висок риск от настъпване на биохимичен рецидив на заболяването в сравнение с пациентите без генетична предиспозиция: 33% срещу 29%.*

Допълнителни генетични изследвания се извършиха в рамките на научен проект Д - 141/23.04 2019 (главен изследовател: Д-р Г. Иванов) на тема:

„*Проследяване на клинични и хисто-патологични параметри, включително AR (CAG)n и VDR (AT)n генетични маркери във връзка с повишена предизпозиция и агресивен клиничен ход на заболяването простатен карцином след радикална лапароскопска простатектомия при български пациенти.“* като се доказа, че наличие на молекулен профил с къс брой повтори на *AR*(CAG)n (</=22) и алелни комбинации по *VDR*(AT)n (SL; LL) представляват рискови генетични фактори за предиспозиция към агресивен ход на заболяването рак на простатната жлеза, тъй като:

- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установяват по-високи стойности на ПСА при поставяне на диагнозата (35 нг/мл срещу 13,5 нг/мл при пациентите с нисък генетичен риск).
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установяват по-високи стойности на Глийсън сбор (GS) от биопсия на простатната жлеза и Глийсън сбор (GS) от препарата след радикална простатектомия (среден ГС от биопсия 7,33 срещу 6,63; среден ГС от траен препарат 8 срещу 7,57 при пациентите с нисък генетичен риск).
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установява по-висока честота на хистологични характеристики в препарата от радикална простатектомия, определящи лоша прогноза на заболяването - Лимфоваскуларна инвазия, Ангиоинвазия, Дуктална компонента и Светлоклетъчна компонента.
- При пациенти с *AR*(CAG)n </= 22 се установява повишен риск от инвазия в семенните мехурчета (66% срещу 42% при пациентите с нисък генетичен риск).
- При пациенти с SL и LL алелни комбинации по *VDR*(AT)n се установява по-висока стойност на ПСА при диагноза на заболяването за разлика от алелна комбинация SS (6 нг/мл (SS) срещу 21,5 нг/мл (SL) срещу 21,67 нг/мл (LL)).

- Глийсън сборът (GS) от хистологичния препарат след радикална простатектомия се повишава при пациенти с *VDR*(AT)n профил във високо-рисковата група (среден ГС при SS – 7 срещу 7,66 при SL срещу 8 при LL генотип). Алелна комбинация LL по *VDR*(AT)n се свързва със значим риск за патологична прогресия на заболяването – среден ГС от преоперативна биопсия – 7,00; среден ГС от траен препарат- 8,00.
- Рисковите генотипни комбинации SL и LL по *VDR*(AT)n се характеризират с по-висока честота на хистологични характеристики в препарата от радикална простатектомия, които се свързват с лоша прогноза на заболяването - периневрална инвазия, ангиоинвазия, крибриформена компонента и светлоклетъчна компонента.
- При пациенти с генотип LL по *VDR*(AT)n се установява повишен риск от инвазия на заболяването в семенните мехурчета спрямо пациенти с SL генотип по *VDR*(AT)n – 66,6% срещу 33,3%.

Мета-анализ от 2013-та година доказва връзката на повишения индекс на телесна маса (BMI) и риска от развитие на ПК, агресивен ход на заболяването, биохимичен рецидив и влошени функционални резултати след хирургични лечение [59].

В настоящата серия от пациенти средният BMI е 28.464 ± 4.387. 51% от пациентите са с предзатлъстяване (BMI между 25.00 – 29.99), следвани от пациентите със затлъстяване I степен (22%). Анализ на данните от настоящия труд не установи наличие на корелация между BMI и интраоперативната кръвозагуба или необходимостта от хемотрансфузия. Доказа се изразена статистически зависимост между средното оперативно време и нарастването на BMI: най-дълго средно оперативно време се отича при пациентите със затлъстяване трета степен - 230,000 ± 56,569, докато

най-кратко е оперативното време при пациентите с нормално тегло - 176,25 ± 27,042. При пациентите в настоящата извадка нарастването на BMI не оказва ефект върху честотата на ранни и късни постоперативни усложнения. Също така не установихме значима връзка между нарастването на BMI и еректилната функция на пациентите на 6-ти и 12-ти месец постоперативно. В настоящото проучване се доказа като рисков фактор за инконтинентност на 12-ти постоперативен месец: BMI 29,67 срещу 28,35 при инконтинентни спрямо континентни пациенти.

По отношение на основните диагностични методи при ПК в световната литература и настоящия труд се доказват следните зависимости:

ПСА представлява гликопротеин, който се произвежда и отделя в серума както и нормалната простатна тъкан, така и при ПК. След откриването му през 1979 год. Wang и сътрудници този маркер се превръща в крайъгълен камък на скрининга срещу ПК. Според анализ на American Cancer Society при използване на горна граница от 4 ng/ml чувствителността на показателя при диагностициране на всеки ПК е 21% и значително по-висока за ПК с висок грединг (ГС над 8) – 51%; средна позитивна прогностична стойност – 30% [73]

В настоящата извадка пациенти средната стойност на ПСА при поставяне на диагнозата е 14.81 нг/мл ± 11.89. Установихме статистически значимо различие в средните стойности на PSA между трите групи по pT (H=7.786, df=2, Sig.=0.020) – 9.6 нг/мл при T2 срещу 13.57 нг/мл при T3 срещу 40 нг/мл при T4. Доказа се статистически значимо различие в средните стойности на PSA между лицата със и без пенетрация на капсулата (16.2 нг/мл срещу 9.75 нг/мл; Sig.=0.007), както и при лицата със или без биохимичен рецидив (17.5 нг/мл срещу 9.60 нг/мл; Sig.=0.018). Получените данни утвърждават безспорната роля на ПСА като основен прогностичен маркер за хода на простатния карцином.

По отношение на образната диагностика, първа стъпка диагнозата на ПК е ултразвуковото изследване. В около 60% от случаите ПК може да се установи като хипоехогенна лезия в паренхима на простатната жлеза [84]. Ролята на TRUS все пак е ограничена поради вариабилността УЗД картина на ПК, слабата специфичност на сонографските аномалии, факта, че туморите често са мултифокални, както и наличието на значителен дял на изоехогенни ракови заболявания, които не могат да бъдат разграничени от доброкачествените промени в тъканите [86]. Компютърната томография намира по-ограничено приложение в диагностиката на ПК. Мета анализ на Hövels и сътрудници от 2008 година докладва чувствителност на КТ за доказване лимфаденомегалия при ПК от 42%; специфичност – 82% [93]. От въвеждането си през 1982 год. Ядрено-магнитен резонанс предлага все по-надеждна визуализация на потенциално значими ракови лезии на простатата. Важността на ЯМР като диагностичен метод при ПК значително се увеличава след въвеждането на мпЯМР, при което по различни данни се постигат до 88% специфичност и 74% чувствителност при визуализирането на ПК [89].

Резултатите от настоящия труд показват, че се установява статистически значима корелация между находката от ЯМР и Grade Group от предоперативната биопсия (R=0.262; Sig.=0.027). При субанализ по групи не се установи статистически значимо различие в броя на лицата ($\chi 2$=10.732, df=12, Sig.=0.552). Прави впечатление, че при 100% от пациентите с резултат от биопсия ISUP Grade Group 5 се изобразява лезия тип 5 по PIRADS v2. Не установихме корелация между находката по ЯМР и интраоперативната кръвозагуба (R=0.12; p=0.922). По отношение на необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия се доказва, че с нарастването на типа лезия нараства и честотата на хемотрансфузия, като 40% от трансфузираните по време на ЛРП пациенти попадат в PIRADS 4

групата, а останалите 60% от трансфузираните – в PIRADS 5 групата. Корелацията не достига статистическа значимост (p=0,124). В настоящата извадка се установи също, че 66,7% от пациентите с настъпило интраоперативно усложнение в хода на ЛРП са били с лезия тип 4, а останалите 33,3% са били с лезия тип 5 по PIRADS (p=0,331). Установихме обратнопропорционална връзка между находката по PIRADS и оперативното време: PIRADS 3 - 193,500 ± 34,964 минути, а най-кратко – пациентите с лезия тип PIRADS 5 - 170,455± 29,192 минути (p=0.128). По отношение на pT стадия на заболяването се установи, че при PIRADS 3 70% от пациентите са с pT2, при PIRADS 4 56,4% от пациентите са с pT2 и 43,6% са с pT3, а при PIRADS 5 36,4% са с pT2 срещу 63,6% с pT3 (p=0,070). Доказахме нарастване на честотата на позивитни хирургични граници с нарастване на находката по PIRADS: 20% при PIRADS 3 срещу 41% при PIRADS 4 срещу 54,5% при PIRADS 5 (p=0,429). Не се установи значима корелация между нарастването на находката по PIRADS и честотата на биохимичен, локален рецидив и далечни метастази на заболяването (p=0,671; p=0,832). Посочените резултати потвърждават нарастващата роля на ЯМР в диагностиката и стратификацията на риска при ПК.

Основен метод за доказването на костни метастази е костната сцинтиграфия. В мета анализ на 23 проучвания, публикуван от Abuzallouf и сътрудници, костната сцинтиграфия идентифицира метастази при 2,3%, 5,3% и 16,4% от мъжете с нива на PSA съответно: <10 ng / ml, 10,1 до 19,9 ng / ml и 20,0 до 49,9 ng / ml, съответно [98]. По-модерната методика - позитрон емисионната томография, особено под формата на ^{68}Ga-PSMA-PET/CT се утвърждава все повече като отличен метод за диагностиката, стадирането и рестадирането на ПК, като редица проучвания съобщават чувствителност от порядъка на 76%, специфичност – 100%; позитивна прогностична стойност – 100% [95].

По отношение на хистологичните показатели при ПК във световната литература и съответно в настоящия труд се демонстрират следните зависимости:

Анализи при големи серии от ЛРП на J. Rassweiler , M. Schulze , D. Teber , O. Seemann, T. Frede, B. Guillonneau и P. Bove по отношение на pTNM в световната литература оценява вероятността за положителни резекционни линии на средно 4% при стадий pT1 – pT2a/b; 18% при стадий pT2c; 33-39% при pT3a; до 81% при pT3b-c. Честотата на настъпване на биохимичен рецидив е съответно 8,6% (4 до 15,3%) за pT2 и 17,5% (15 до 20,6%) за pT3 при проследяване до петата година. Степента на преживяемост без заболяване достига 92% за pT2a / bN0; 88% за pT2cN0; 77% за pT3aN0; 44% за pT3bN0 и 50% за pT1-3N1 [112] [113] [114].

В свой анализ от 2012-та година Busch и сътрудници доказват корелация на патологичния туморен стадий, следоперативния Глийсън сбор и статуса на хирургичните граници като сигнификантни предиктори за възникване на биохимичен рецидив на заболяването (P <0,001) [115]. В серията пациенти в даденото проучване преживяемостта без биохимичен рецидив на 5-тата, 8-мата и 10-тата година е съответно 83.9%, 78.6% 75.6%.

През 2020-та година Георгиева Р, Славов Ч и сътрудници публикуват анализ на базата на 121 радикални простатектомии върху корелацията между предоперативния ГС и резултата от трайния хистологичен препарат [208]. Авторите установяват съответствие между хистологичните резултати при 59,2%; при 30,1% се доказва патологична прогресия на заболяването (ъпгрейдинг), а при 10,7% - даунгрейдинг.

В настоящия труд се доказаха следните зависимости по отношение на TNM стадия на заболяването и Глийсън сбора от простатната биопсия и трайния хистологичен препарат:

В настоящата серия от пациенти разпределението на пациентите по ISUP Grade group от биопсията беше: GG 1 – 16%; GG2 – 33%; GG 3 – 29%; GG4 – 11%; GG5 – 4%. Доказа се статистически значима връзка между находката от ЯМР по PIRADS и резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade групи (r=0.262; p=0.027). При субанализ по групи не се достига до статистически значима стойност. Установи се статистически значима корелация между резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade Group от биопсия и Т – стадия на заболяването след ЛРП (r=0.252; p=0.015). Доказахме статистически значима корелация между резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade Group от биопсия и броя хистологични вариации в трайния хистологичен препарат (r=0.252; p=0.015). Доказа се статистически значима корелация между резултата от биопсията на простатна жлеза по ISUP Grade групи от биопсия и вероятността за настъпване на хистологична прогресия на заболяването (r = -0.280; p = 0.007), както и за установяване на пенетрация на простатната капсула от ПК (r=0.387; p=0.000).

При пациентите от настоящата извадка се установи следното разпределение на пациентите по ISUP Grade group от трайния хистологичен препарат: GG 1 – 4%; GG2 – 31%; GG3 – 30%; GG4 = 13%; GG5 – 22%. Хистологична (патологична) прогресия на ПК е доказана при 47% от пациентите.

Разпределението на пациентите по pT стадий в настоящото проучване е както следва: pT2a – 9%; pT2b – 10%; pT2c – 38%; pT3a – 19%; pT3b – 23%; pT4 – 1%.

При 68% от пациентите са установени хистологични особености като крибриформена компонента (n=16), дуктална компонента (n=12), муцинозна компонента (n=3) и периневрална инвазия (n=67).

При разглеждане на данните се установи, че с нарастване на резултата по ISUP Grade групи, честотата на pT3 стадий на заболяването расте: 0% от

случаите с GG1, 32,3% от случаите с GG2, 46,7% от случаите с GG3, 61,5% от случаите с GG4 и 72,7% процента от случаите с GG5. Единственият пациент с pT4 стадий попада в GG4 по ISUP. Доказва се статистически значима връзка между нарастване на GG от траен препарат и pT стадия на заболяването (r=0,368; Sig = 0,00). В настоящото проучване се доказва, че с нарастване на ISUP Grade Group от трайния препарат хистологична прогресия има при 48,1% от пациентите с GG3, 53,8% от пациентите с GG4 и 81% от пациентите с GG5. Отчита се повишаваща се вероятност за наличие на пенетрация на простатната капсула с нарастване на ISUP Grade group. Данните сочат, че най-висок е процентът на позитивни хирургични граници при пациентите с Grade Group 5 – 59,1% от пациентите в групата. Втори по честота на R+ статус на заболяването са пациентите с Grade група 3 – 53,3%. Позитивни хирургични граници не са документирани при нито един пациент с Grade група 1. Отчита се изразена тенденция за нарастване на честотата на биохимичен рецидив с нарастване на ISUP Grade Group – 15,4% от пациентите с GG2, 27,6% от пациентите с GG3, 33,3% от пациентите с GG4 и 42,9% от пациентите с GG5. Установява се, че основният брой пациенти с клиничен рецидив на ПК (3 от 5-те случая) са пациенти с GG5 (18,8% от пациентите в групата по ISUP.

В настоящото проучване се установиха следните корелации по отношение на pT стадия на заболяването: нарастване на честотата на патологична прогресия на заболяването с нарастване на pT стадия (43,8% при pT2 срещу 50% при pT3 срещу 100% при pT4); нарастване на честотата на позитивни хирургични граници с нарастване на pT стадия (25,5% при pT2 срещу 66,7% при pT3 срещу 100% (n=1) с pT4); нарастването на pT стадия на заболяването и честотата на пенетрация на простатната капсула: 5,9% при pT2 срещу 45,8% при pT3 срещу 100% (n=1) при pT4); нарастване на средния

брой хистологични вариации на пациентите с pT3 спрямо pT2 (1,29 срещу 0,7).

Извърши се анализ на данните от световната литература и получените от нас резултати по отношение на различните аспекти на хирургичната техника и различните интраоперативни показатели.

В множество проучвания се сравняват оперативните, онкологичните и функционалните резултати при провеждане на отворена, лапароскопска и робот-асистирана радикална простатектомия. В Мета-анализ на Ficcara и сътрудници се представят резултатите от 37 сравнителни проучвания [117]. При обобщаване на данните се доказва предимство на ЛРП и РАЛП пред отворената техника по отношение на кръвозагуба, необходимост от хемотрансфузия, време до декатетеризация и болничен престой. Авторите не доказват статистически значима разлика по отношение на настъпилите усложнения и процента на положителни хирургични граници.

В мета-анализ на 19 проучвания, публикуван от Parsons и сътрудници се отчита по-малка кръвозагуба и 77% по-ниска честота на хемотрансфузии за ЛРП и РАЛП (SMD -1.74, 95% confidence interval [CI] -1.74 to -1.49, P <0.001); (RR 0.23, 95% CI 0.11 to 0.49, P <0.001) [119]. Процентът на позитивни хирургични граници е сравним за трите групи. (RR 0.88, 95% CI 0.74 to 1.06, P = 0.17).

Сравнителен анализ на Frota и сътрудници демонстрира предимството на РАЛП по отношение на постоперативната континентност (при 0-1 подложка на ден): между 90% до 92% след отворена простатектомия, 82% до 96% след ЛРП и 95% до 96% след РАЛП [120]. При сходни онкологичните резултати се демонстрира предимоство на ЛРП и РАЛП по отношение на кръвозагуба, честота на хемотрансфузия, болничен престой.

Coelho и сътрудници обобщават данните от общо 58 проучвания и докладват следните резултати при сравнение на отворената техника срещу ЛРП срещу РАЛП: честота на хемотрансфузия: 20.1% срещу 3.5% срещу 1.4%; честота на постоперативни усложнения: 10.3% срещу 10.9% срещу 10.3%; позитивни хирургични граници: 24% срещу 21.3% срещу 13.6%; континентност на 12-ти месец: 79% срешу 84.8% срещу 92%; потентност на 12-ти месец (при проведено съхраняване на съдово-нервния сноп): 43-60% срещу 31-54% срещу 59-93% [121].

В проучване на на Amornratananont и сътрудници от 2020-та година се сравняват ЛРП и РАЛП. Отчетени са следните резултати: предимство на РАЛП по отношение на положителните граници при пациентите с висок риск (OR 0,46, 95% доверителен интервал 0,26-0,84). При пациентите с нисък и среден риск не се отчитат разлики по горния показатели. РАЛП демонстрира предимство по отношение на оперативното време, оценка на загубата на кръв и нуждата от кръвопреливане. Не е отчетена статистически значима разлика в процента усложнения и дължината на болничния престой [122]. През 2019-та година Wang и сътрудници публикуват мета-анализ по темата, при което се доказва липса на сигнификантна разлика между ЛРП и РАЛП по отношение на кръвозагуба; липса на сигнификантна разлика по отношение на честотата на позитивни хирургични граници; предимство на РАЛП по отношение на честотата на постоперативни усложнения (Odds ratio 0.61; P < 0.00001) и континентността на 1-ва година (Odds ratio 2.09; P < 0.00001) [123].

В проучване на Георгиев, М и колектив от Катедрата по Урология към МУ-София също са съпоставени ефективността и безопасността на ЛРП и РАЛП [124]. Сравнителният анализ демонстрира предимство по отношение на възстановяването на контрола на микцията в ранния период (до трети постоперативен месец) при РАЛП. При провеждането на роботизирана

простатектомия се доказва също така по-малка честота на позитивни хирургични граници и по-малка кръвозагуба. Не е доказана значима разлика по отношение на оперативно време, време до декатетеризация, болничен престой, честота на усложненията.

Редица проучвания са публикувани в световната литература, при които се сравнява екстраперитонеалния и трансперитонеалния подход за ЛРП. През 2018-та година Wang и сътрудници публикуват мета-анализ с 1674 пациента, поделени в две групи според достъпа за ЛРП [125]. При извършването на анализът на данните не се установява сигнификантна разлика по отношение на оперативно време (weighted mean difference [WMD]=21.21,95%CI=–1.16–43.57, P=.06); кръвозагуба (WMD=−6.04, 95%CI=−43.38–31.29, P=.75), честота на трансфузия (odds ratio [OR]=1.03, 95%CI=0.55–1.96, P=.92), честота на интраоперативни усложнения (OR=1.25, 95%CI=0.57–2.21, P=.75), както и честота на конверсия към отворена операция (OR=1.12, 95%CI=0.32–4.97, P=.75). Резултатите доказват завишена честота със статистическа значимост на постоперативните усложнения (лийкидж на урина, склероза на мехурна шийка, стеноза на уретер, инконтинетност) при пациентите с трансперитонеалната ЛРП (OR=1.69, 95%CI: 1.23–2.32, P=.001).

Значението на съхраняването на съдово-нервния сноп при простатектомия е подложено на множество проучвания още от края на 80-те години на миналия век. През 2009-та година Stolzenburg и сътрудници публикува резултати от 2400 последователни ЛРП. В серията съхраняване на съдово-нервния сноп е извършено при 956 пациента (при 672 двустранно; при 284 едностранно) [128]. Резултатите сочат, че извършването на съхраняване на съдово-нервния двустранно сноп (особено при пациенти на възраст под 55 години) води до степен на потентност от 32,4%, 75,3% и 84,9% на 3, 6 и 12 месеца след операцията. В мета-анализ на Reeves и сътрудници от 2015-та

година се разглежда ролята на съхраняването на съдово-нервните снопове върху постоперативната континентност след ЛРП [129]. В проучването са включени общо 13 749 пациента. Резултатите сочат, че запазването на съдово-нервните снопове (особено при двустранно запазване) води до сигнификантно повишване нивата на уринарна континентност в периода до 6 месеца следоперативно. В период след 6 месеца нивата на континентност е изравняват за двете групи.

Редица автори сравняват и интрафасциалната техника за съхраняване на съдово-нервните снопове с интерфасциалния подход [130]. Мета-анализът на Weng и сътрудници от 2017-та година обхваща 6 студии и общо 1663 пациента. Резултатите сочат, че интрафасциалната техника демонстрира значително по-добри резултати по отношение на континентността, докладвани на 6 месеца (RR = 1,18, 95% CI 1,08-1,30, p = 0,0002) и 36 месеца (RR = 1,13, 95% CI 1,02-1,25, p = 0,02). По отношение на еректилната функция пациентите в групата на интрафасциалната техника се отчитат сигнификантно по-добри резултати докладвани на 6-ти постоперативен месец (RR = 1,49, 95% CI 1,01–2,18, p = 0,04) и 12-ти постоперативен месец (RR = 1,40, 95% CI 1,24–1,57, p <0,00001). Не е доказана значима разлика по отношение на позитивни хирургични граници между двете групи (RR 0.87 (0.54–1.40, p = 0.56)). Авторите не установяват и сигнификантна разлика между двете групи по отношение на честотата на биохимичен рецидив(6 месеца: RR = 0,98, 95% CI 0,94–1,02, p = 0,31; 12 месеца: RR = 0,99, 95% CI 0,95–1,03, p = 0,53).

Така наречената задна реконструкция (или Rocco stitch) намира широко приложение при ЛРП с цел постигане на по-добра и по-ранна постоперативна континентност. Мета-анализ от 2012-та година обобщава резултатите от 11 проучвания по темата [134].. Данните сочат, че извършването на задна реконструкция значително подобрява ранната

континентност в периода до 90 дни след сваляне на катетъра(p = 0,004), докато континентността след 90-тия ден не се повлиява значимо. Не се отчита статистически значим ефект по отношение на положителни хирургични граници или честота на усложнения като остра ретенция на урината или склероза на мехурната шийка. През 2016-та година Grasso, A. и сътрудници публикуват мета-анализ на 21 проучвания свързани със задната реконструкция при радикална простатектомия [209]. Анализът на данните дава сходни резултати, като авторите отчитат, че техниката повишава процентът на континентност на 7-ми, 30-ти и 90-ти постоперативен ден, но не и на 180-ти постоперативен ден. Извършването на задна реконструкция също така сигнификантно понижава риска от лийкидж на урина от анастомозата, без да се повишава честотата на позитивни хирургични граници, ретенция на урината и склероза на мехурната шийка.

Различните автори описват различни методики за изграждане на везико-уретралната анастомозата (ВУА) според подхода, типа шевен материал и хирургичната техника. Kowalewski и сътрудници публикуват през 2018-та година мета-анализ, в който се сравнява техниката на прекъснат срещу продължителен шев при изграждане на ВУА при 1475 пациента [135]. Данните сочат, че при извършването на продължителен шев се отчита: по-кратко време на катетеризация (2,06 d; 95% доверителен интервал [CI]: 0,56-3,57; p = 0,007), по кратко време за изграждане на ВУА (6,39 минути; 95% CI: 3,68-9,10; p <0,001) и по-ниска степен на екстравазация (OR 2,36; 95% CI: 1,26-4,43; p <0,007). Мета-анализ на от 2015-та година разглежда ефективността при използването на т.нар barbed конци (например V-loc) в сравнение с конвенционалния шевен материал [136]. Резултатите сочат, че в първата група се доказва по-кратко оперативно време(средна разлика [MD], 10,54; 95% доверителен интервал [CI], -14,38 до -6,69; P <.01), по-кратко време за изграждане на ВУА (MD, -5,35; 95% CI , -7,44 до -3,25; P

<.01) и по-кратко време за извършване задна реконструкция (MD, -0.56; 95% CI, -1.10 до -0.02; P = .04) Друга използвана широко в практиката техника при ЛРП и РАЛП е шевът по Van Velthoven, който включва използването на два конеца 3/0 Monocryl, чиито дистални краища се завързват екстракорпорално [137].

През 2017-та година Mungovan и сътрудници публикуват мета-анализ, в който се доказва, че всеки допълнителен милиметър дължина на мембранозната уретра се свързва с по-бързо връщане към континентност (Hazard ratio: 1,05; 95% доверителен интервал [CI]: 1,02-1,08, p <0,001), както и значителен положителен ефект върху възстановяването на континентност на 3-ти постоперативен месец (OR: 1,08, 95% CI: 1,03-1,14, p = 0,004), 6-ти месец (OR: 1,12, 95% CI: 1,09-1,15, p <0,0001). и 12-ти месец (OR: 1,12, 95% CI: 1,03-1,22, p = 0,006) [138].

Ролята на ЛРП при локално-авансирал ПК се проучва от редица автори. Gözen и сътрудници публикуват проучване на 2375 пациента след ЛРП, при което пациентите се поделят в три групи: група 1 – ПК в стадий cT1 (417 пациента); група 2 – ПК в стадий cT2 (1842 пациента); група 3 – ПК в стадий cT3 (492 пациента) [149]. При пациентите в група 3 се демонстира най-висока честота на екстракапсуларна инвазия, инвазия на семенните везикули, положителни хирургични граници и прилагане на адювантна терапия. Резултатите в трите групи по отношение на уринарната континентност са сходни в трите групи. Най-ниска степен на еректилна дисфункция се доказва при пациентите в група 1. Специфичната за рак преживяемост (CSS) е най-висока в група 1, докато общата преживяемост (OS) и честотата на усложнения са без статистически значима разлика за трите групи.

Резултатите от серия с 40 пациента след ЛРП публикуват Читалов Ж. и сътрудници през 2019-та година [210]. Авторите докладват средно

оперативно време от 190 минути, позитивни хирургични граници при 13% от пациените, постоперативна хемотрансфузия при 17% от пациентите. Травма на ректума е доказана при трима пациенти, като при един е било необходимо извършване на колостома. Докладва се 52,5% континентност на пациентите на втори постоперативен месец.

Средното оперативно време при пациентите в настоящата серия 183.2 ± 41 минути. Средната кръвозагуба е 174 мл (50 – 550 мл). Интраоперативна хемотрансфузия на 1 сак Ер-маса е извършена при 11% от пациентите.

Най-дълго средно оперативно време отчетохме при пациентите със затлъстяване трета степен - 230,000 ± 56,569, докато най-кратко е оперативното време при пациентите с нормално тегло - 176,25 ± 27,042. Установихме, че при пациентите със стойност на ПСА над 10 нг/мл ЛРП траен средно с 5 минути повече: 185,900 ± 43,162 срещу 180,600 ± 40,891 минути. Не се установи корелация между хистологичните резултати по ISUP Grade групи pT стадия на заболяването и оперативното време. Отчетохме значима зависимост между нарастващия обем на жлезата и по-дългото оперативно време, като при жлези под 49 кубически сантиметра средното оперативно време е 173,97 ± 45,21 минути, докато при извършването на ЛРП на простатните жлези с обем над 100 кубически сантиметра средното оперативно време е 197,14 ± 34,53.

Не се установява връзка между интраоперативната кръвозагуба и BMI (r=0,87; Sig = 0,389) и наличието на придружаващи заболявания при пациентите (r=0,113; Sig = 0,261). Данните от анализа доказват наличието на статистически значима връзка между наличието на минали заболявания и по-голяма кръвозагуба при ЛРП: средна кръвозагуба 184,375 ± 99,01 срещу 165,965 ± 89,40 мл. Резултатите сочат по-високи стойности на кръвозагуба при пациентите с ПСА под 10 нг/мл – 187,6 мл срещу 162 мл при предоперативен ПСА над 10 нг/мл. Установи се статистически значима

корелационна връзка между кръвозагубата (ml) и pT стадия (r=0.228, N=100, p=0.017). Средна кръвозагуба pT2 срещу pT3 срещу pT4 - 154,510 ± 108,154 срещу 194,792 ± 72,376 срещу 250,000 мл. При сравнителен анализ на данните от интраоперативна кръвозагуба и предоперативния хистологичен резултат на пациентите по ISUP Grade групи се установява, че най-голяма кръвозагуба има при пациентите с Grade group 4 - 227,273 ± 84,746 мл. На второ място, при пациентите с Grade group 5 е документирана кръвозагуба от 187,500 ± 25,000 мл. По отношение на GG от трайния хистологичен препарат се установи, че най-голяма кръвозагуба се отчита при пациентите с Grade group 4 - 200,000 ± 95,743 мл. Установихме обратно пропорционална зависимост между обема на простатната жлеза и интраоперативната кръвозагуба: най-висока средна кръвозагуба е отчетена при пациентите с простатна жлеза под 49 кубически сантиметра - 182,286 ± 97,626 милилитра; при пациентите с простатна жлеза с обем между 50 и 99 кубически сантиметра средната кръвозагуба е 177,272 ± 94,448 милилитра, а при пациентите с обем на простатната жлеза над 100 кубически сантиметра средната кръвозагуба е 137,500 ± 47,871. По-голяма средна кръвозагуба се доказа при пациентите, при които е проведено съхраняване на съдово-нервния сноп - 178,571 ± 110,867 мл. срещу 171,176 ± 75,568 мл – без да се достига статистическа значимост.

Установява връзка между наличието на придружаващи заболявания и необходимостта от кръвопреливане, като 81,8% от пациентите, при които е проведена хемотрансфузия по време на ЛРП са имали поне едно придружаващо заболяване, като обаче не се достига статистическа значимост (Sig=0,22). Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при пациентите с придружаващи заболявания е 12% срещу 8% при пациентите без такива. Доказа се значима връзка между наличието на минали заболявания и необходимостта от кръвопреливане, като 63,6% от

пациентите, при които е проведена хемотрансфузия по време на ЛРП са имали поне едно минало оперативно лекувано заболяване. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при пациентите с минали хирургични заболявания е 14,5% срещу 9,62% при пациентите без такива. Корелация между честотата на интраоперативна хемотрансфузия и ISUP Grade group от биопсия и траен хистологичен препарат не се установи (r= -0,19; p = 0,856 и съответно r= -0,106; p=0,295). Основният процент пациенти с проведено кръвопреливане попадат в групата на ISUP Grade group 2 от преоперативната биопсия – 55,6%, последвани от пациентите с ISUP Grade group 3 – 22,2%. Сходно е разпределението и по ISUP Grade групи от трайния хистологичен препарат, като 45,5% от пациентите с нужда от интраоперативна хемотрансфузия са в група ISUP Grade group 2 , а на второ място са пациентите с ISUP Grade group 3 и 5 – 18,2% респективно за всяка група. Не се установи статистически значима връзка и между pT стадия на заболяването и провеждането на интраоперативна трансфузия (r=- 0,92; p =0,361). 63,6% от пациените, които са кръвопреляти с диагностицирани с pT2 заболяване, а 36,4% от пациентите – с pT3. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при pT2 – 13,7% срещу 8,3% при pT3 срещу 0% при pT4. В 63.6% от случаите с кръвопреливане ПСА е бил под 10 нг/мл, като не се достигна до статистически значима корелация (r= -0,146; p = 0,147). Доказа се, че при 72,7% от пациентите, които са хемотрансфузирани е извършен nerve sparing. Относителната честота на интраоперативна хемотрансфузия при пациентите с nerve sparing е 16,3% срещу 5,8% при пациентите без съхраняване на СНС. Зависимостта обаче не достига статистическа значимост (p=0,118).

Позитивни хирургични граници в настоящата извадка се установиха при 45% (n=45) от пациентите. Основният локус е апекса на простата (n=37),

следван от база жлезата (n=13). Пенетрация на простатната капсула е установена при 26% от пациентите.

Честотата различните интра- и постоперативни усложнения при ЛРП се разглеждат в множество проучвания във световната литература.

Според резултатите от различни студии при пациенти след отворена, ЛРП или РАЛП честотата на възникване на склероза на мехурната шийка варира между 0.2% и 4.5% (средно около 2%) [163] [164] [165].

В проучвания на Naselli et al, Liss et al, Briganti et al, Yuh et al и др. при провеждане на ЛРП и РАЛП с лимфна дисекция докладват честота на възникване на лимфоцеле около 5% (2.2% - 12.6%) [170] [171] [172] [173]. При проспективно рандомизирано проучване на Grande и сътрудници не се установява статистически значима разлика при сравнение на хирургичните техники на клипсиране срещу биполярното коагулиране на лимфни съдове върху честотата на образуване на лимфоцеле [176]. Stolzenburg и сътрудници доказват, че фенестрирането на перитонеума при провеждане на екстраперитонеална ЛРП сигнификантно намалява честотата на постоперативно лимфоцеле от 32% до 6% [177]. През 2011-та година Waldert и сътрудници =доказват, че прилагането на хемостатични агенти (Floseal) в областта на проведената лимфина дисекция при ЛРП или РАЛП редуцира честотата на формиране на лимфоцеле от 14.5% до 3.1% [178].

В мултиинституционално проучване Secin и сътрудници изследват честотата на ДВТ и БТЕ при пациенти с рак на простатата, подложени на ЛРП [180]. При 31 (0.5%) от 5951 пациенти се развива симптоматична тромбемболия (95% доверителен интервал [CI], 0,4%, 0,7%). При 22 (71%) от горепосочените пациенти се доказва само ДВТ, при 4 се установява БТЕ без ДВТ, а при 5 се установяват ДВТ и БТЕ. В следствие на БТЕ при двама от пациентите настъпва екзитус леталис. Анализът сочи, че основни рискови фактори за възникването на посочените усложнения са: анамнеза за

предходна тромбемболия (OR = 13,5; 95% CI, 1,4, 61,3), тютюнопушене (OR = 2,8; 95% CI, 1,0, 7,3), по-голям обем на простатата (OR = 1,18; 95% CI, 1,09 , 1.28), необходимост от ревизия на пациента (OR = 20.6; 95% CI, 6.6, 54.0), по-дълго оперативно време (OR = 1.05; 95% CI, 1.02, 1.09). От друга страна неадювантната терапия, индексът на телесна маса, хирургичният подход, патологичният стадий, периоперативната трансфузия и приложението на хепарин нямат сигнификантна корелация с възникването на тромбемболия. В други серии от пациенти след ЛРП се установява сходна честота на тромбемболия: Stolzenburg et al – 0.6%; Lein et al. – 0.8% [181] [182].

В редица проучвания се разглежда честотата на хеморагични усложнения след ЛРП. В свои серии от пациенти Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek отчитат увреждане на епигастралните съдове в 0.27% и увреждана на външните илиачни съдове в 0-0.8% от случаите [109]. В 2.8% от случаите се доказват хеморагични усложнения в ранния постоперативен период . Хемотрансфузия е извършена при 1.6 – 4.1% от пациентите.

Увреждане на уретерите при ЛРП Türk, Guillonneau, Hoznek отчитат в 0.36% (0 – 0.7%) от случаите в свои големи извадки от пациенти [109]. Teber, Rassweiler и сътрудници публикуват опита на центъра Heilbronn с уретерните лезии при ЛРП [184]. Честотата на уретерна лезия е 0.13% при проведени 2164 ЛРП. Авторите докладват за два случая с пълна транссекция на уретера.

В големи серии от ЛРП на Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита неврологично увреждане в под 1% от случаите [109]. Lein и сътрудници публикуват резултати при над 1000 проведени ЛРП, като неврологична лезия е установена при 1.8% от случаите [171].

В големи серии от ЛРП на Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek се отчита чревно увреждане в 1% от случаите (0.8-1.9%) [109]. В друга голяма серия от пациенти с ПК, при които е проведена ЛРП, публикувана Lein и

сътрудници, се установява сходна честота на описаното усложнение – 0.9% от случаите, постоперативен илеус/субилеус в 2.5% от случаите [171].

По отношение на лезии на ректум Rassweiler, Türk, Guillonneau, Hoznek докладват чревно увреждане в 1.5% от случаите (1-2.4%) [109]. Lein и сътрудници се установяват сходна честота на описаното усложнение – 3.3% от случаите в тяхна серия от пациенти след ЛРП [171]. През 2017-та година В серия Димитров Пл. и колектив на Катедрата по Урология към МУ-София докладват честота на увреждане на ректум от 1.6% при 118 случая на ЛРП [186].

Интраоперативни усложнения в настоящата серия пациенти са отчетени при 6% от пациентите – съответно: лезия на перитонеум (n=2); необходимост от разширена пластика на мехурна шийка (n=1); конверсия поради непреодолими сраствания (n=1); кървене и затруднен ход на операцията поради изразен интравезикален дял (n=1); изразени сраствания към платно от ингвинална херниопластика (n=1). Не установихме статистически значима корелация между настъпването на интраоперативни усложнения и анестезиологичния риск (p=0,90); наличието на придружаващи заболявания (p=0,311); възрастта на пациентите (p=0,740). Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 8% при пациентите с придружаващи заболявания срещу 0% при пациентите без такива. Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 6,2% при пациентите с минали хирургични заболявания срещу 5,7% при пациентите без такива. Най-висок е процентът на интраоперативни усложнения при пациентите на възраст между 60 и 70 години – 8,3%.Установява се, че при 66,7% от пациентите с интраоперативно усложнение предоперативната стойност на ПСА е била над 10 нг/мл (p=0,928). Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 4% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 8% при пациентите с предоперативен ПСА над 10 нг/мл. По отношение на ЯМР се

доказва, че 66,7% от пациентите с усложнение в хода на ЛРП са били с лезия тип 4, а останалите 33,3% са били с лезия тип 5 по PIRADS, което подсказва за статистическа зависимост между двата показателя, без такава да се доказва недвусмислено (p=0,331). Не се установи корелация между хистологичния резултат по ISUP Grade Group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат и показателия интраопеативни усложнения (p= 0,162; p=0,910). Установихме, че 66,67% от пациентите с настъпило усложнение в хода на ЛРП са с pT3 стадий на заболяването срещу 33,3% от останалите пациенти със усложнение, при които е доказано pT2 заболяване (p=0,584); относителни честоти на усложнения съответно за pT2 и pT3 – 3,9% и 8,3% в подгрупите. Интраоперативно усложнение не е документирано при единствения пациенти със заболяване в стадий pT4 Анализът на данните ни посочи, че няма статистически значима връзка между провеждането на Nerve sparing и настъпването на интраоперативни усложнения (Pearson Chi-Square = 1.150; p=0,390). Честотата на настъпване на интраоперативни усложнения е 6,1% при пациентите с nerve sparing срещу 5,8% при пациентите без съхраняване на СНС.

Ранни постоперативни усложнения са установени при 12% от пациентите в настоящата извадка. Най-честото ранно постоперативно усложнение в нашата извадка е доказването на уроинфекция – при 7 от пациентите. Второ по честота е кървене с необходимост от трансфузия (2 случая), последвани от останалите усложнения възникнали при един пациент всяко – лийкидж на урина от анастомозата, хематурия, хематом на скротома. Хемотрансфузия е извършена при двама пациенти (2%) в обем – 2 сака еритроцитна маса и съответно 1 сак еритроцитна маса. Средната стойност на предоперативния хемоглобин е 151 ± 12.9 г/л, а средната стойност на постоперативния хемоглобин е 131,2 ± 12,74 г/л. Отчетен е среден спад на хемоглобина от 19.8 ± 9,71 г/л при пациентите след ЛРП. Данните от анализа

не позволиха да докажем корелация между настъпването на ранни постоперативни усложнения и анестезиологичния риск, възрастта на пациента (p=0,119) наличието на придружаващи заболявания (p=0,761). 66,7% от случаите на ранно усложнение са настъпили при пациенти с предоперативна стойност на ПСА под 10 нг/мл (p=0,119). Въпреки това се установи следната зависимост: значително по-висока все пак е честота на усложнения при пациентите над 70 години – 20%. Не установихме корелация между нарастване на Grade group от предоперативната или трайната хистология и настъпването на ранни усложнения (p=0,636; p=0,832). Въпреки това се установи, че най-висок е рискът за ранни усложнения при пациенти с GG5 от предоперативната биопсия – 25% и GG4 от трайния препарат – 23%. Същото важи и за pT стадия на заболяването (p=0,241). Честотата на ранни усложнения е 15% при pT2 срещу 8,3% при pT3 срещу 0% при pT4 (N=1). Въпреки, че 66,7% (n = 8) от ранните постоперативни усложнения са настъпили при пациенти, при които е извършен nerve sparing, статистически значима връзка между двата показателия не се доказа (Pearson Chi-Square - 1,703; p = 0,230). Честотата на ранни постоперативни усложнения е 16% при пациентите с Nerve sparing срещу 7,8% при пациентите с без съхраняване на СНС пир ЛРП.

В свое проучване свързано с късните усложнения след простатектомия от 2018-та година Сиромахов Ж, Нейков Кр. и сътрудници установяват, че средното време до поява на хематурия поради лъчев цистит е 1,3 години след ЛТ по повод простатен карцином [211]. В серията от пациенти от 2015-2018-та година (44 пациента) при 18 пациенти е извършената електрокоагулация на пикочен мехур, при 7 пациента е извършена интравезикална терапия с разтвор на хиалуронова кисленина, при 1 пациент е извършено лигиране на а. илиака интерна.

Честотата на късни постоперативни усложнения е 39% в настоящата извадка. Лъчев цистит или проктит със изразена клинична изява е докладван при общо 10% от пациентите. Склероза на мехурната шийка е установена при 3% (n = 3) от пациентите, а стриктура на уретрата – при 1 % (n = 1). Хронична уроинфекция се доказва при 5% от пациентите (n = 5). Хидронефроза едностранно или двустранно е установена при 3% от пациентите (n = 3), като в два от трите случая състоянието се развива след приложение на лъчетерапия. 4% от пациентите са съобщили за нежелани реакции към приложена антиандрогенна терапия – депресивна симптоматика, горещи вълни, непоносимост към прилагания LHRH-агонист. Екзитус леталис е регистриран при трима пациенти (3%), настъпил съответно на 7-ми, 14-ти и 17-ти постоперативен месец. Не доказахме статистически значима връзка между настъпването на късни постоперативни усложнения и хистологичния резултат по ISUP Grade Group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат. Най-висок процент на късни усложнения се среща при пациентите с GG3 от предоперативната биопсия – 51% и GG1 от трайния препарат. Доказа се, че процентът на късни постоперативни усложнения нараства с увеличаване на pT стадия на заболяването (34,04% при pT2, 42,5% при pT3; 100% при pT4). Доказа се, че 56% от пациентите с късно усложнение са имали предоперативен ПСА над 10 нг/мл; честота на късни усложнения при предоперативен ПСА над 10 нг/мл - 43% срещу 34% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл. Общо 95,5% от случаите с постоперативни усложнения са настъпили при пациенти с находка PIRADS 4 и 5 от предоперативния ЯМР. Честотата на късни усложнения е 36% при пациентите с PIRADS 4 и 31% при пациентите с PIRADS 5. Не се установи корелация между настъпването на късни постоперативни усложнения и провеждането на nerve sparing - честота на късни усложнения при пациенти с nerve sparing – 34% срещу 42% при пациенти без съхраняване на СНС. Установихме слаба зависимост

между наличието на позитивни хирургични граници (40% при R+ срещу 37% при липса на позитивни граници) или пенетрация на простатната капсула (46% при пенетрация на капсултата срещу 36% при липса на пенетрация) и повишена честота на късните постоперативни усложнения. Установи се изразена корелация между провеждането на адювантна следоперативна терапия и настъпването на късни усложнения (87,9% от случаите се наблюдават при пациенти с адювантна терапия). Доказахме честота на късни усложнения при пациенти с адювантна терапия – 43% срещу 18% при пациенти без такава.

Функционалните резултати след ЛРП включват основно оценка на континентността и еректилната функция на пациентите. В ранни серии от пациенти след ЛРП се установяват следните резултати по отношението на континентността [109]: Групата на Montsouris съобщава за поредица от 255 пациенти с 12-месечно проследяване след ЛРП, че 209 пациенти (82,3%) са без подложка, 31 (12%) се нуждаят от една подложка на ден и 15 пациенти (5,9%) имат урина инконтиненция, изискваща повече от две подложки на ден; Stolzenburg et al. докладват, че сред 500 пациенти, които са имали 6-месечно проследяване, 419 пациенти (83,8%) са били без подложки, 52 (10,4%) са се нуждаели от една до две подложки на ден, а 29 пациенти (5,8%) са имали уринарна инконтиненция, изискваща повече от две подложки на ден ден. Rassweiler et al. докладват, че при 12-месечно проследяване процентът на континентност е 91%. Galli et al. също установяват, че честотата на дългосрочната континентност след ЛРП е 91,7% на 12-ти постоперативен месец. В проучване на Георгиев М, Янев К , Иванов Г и колектив на Катедрата по Урология към МУ-София е съпоставена континентността при 558 пациента след ЛРП и РАЛП [193]. Отчита се следното ниво на континентност в групата на РАЛП спрямо ЛРП: на 24-тия

час – 35 срещу 22%; на 1-ви месец – 57 срещу 34%; на трети месец – 77 срещу 59%.

В проучване на Asimakopoulos A. и сътрудници се сравнява на ефекта на РАЛП и ЛРП върху еректилната функция на пациетна [212]. Оценката на способността за полов акт на 12-ти постоперативен месец (със или без инхибитори на фосфодиестераза тип 5) показва ясно и значително предимство на РАЛП спрямо ЛРП (77% срещу 32%, P < 0,0001). Времето до способност за полов акт също е статистически значимо по-кратко при РАЛП. Степента на връщане към изходното ниво Международен индекс на еректилната функция (IIEF-6) EF домейн въпросници за оценка (въпроси 1–5 и 15) (58% срещу 25%) и към IIEF-6 > 17 (63% срещу 38%) също се докладват с предимство за РАЛП спрямо ЛРП (съответно P = 0,0002 и P = 0,008). Еректилната функция на първи, трети, шести и дванадесети месец след РАЛП и ЛРП сравняват и Porpiglia и сътрудници [213]. На дванадесети постоперативен месец авторите отчитат 80% възстановена еректилна функция при РАЛП срещу 54.2% при ЛРП.

В настоящото проучване се отчетоха следните функционални резултати: По отношение на еректилната функция на 6-ти постоперативен месец се отчете следното разпределение на пациентите: Без ЕД – 1%; лека ЕД – 13%; Лека към умерена ЕД – 6%; Умерена ЕД – 13%; Тежка ЕД – 57%; N/A – 10%. Установихме среден спад на пациентите по групи на еректилна функция предоперативно на 6-ти постоперативен месец с 2,18 бала. Не се установи корелация на ЕФ на 6-ти месец постоперативно с ISUP Grade group от трайния хистологичен препарат. 100% от пациентите с IIEF група 5 и 50% от пациентите с IIEF група 4 на 6-ти месец бяха с GG 1 от предоперативната биопсия, което предполага връзка между ранното възстановяване на ЕФ и предоперативния ГС. Доказа се зависимост между по-ниските стойности на pT стадия на заболяването и по-добра еректилна функция на пациентите на

6-ти постоперативен месец: pT2 заболяване се установява при 100% от пациентите с IIEF група 5 и 92,3% от пациентите с IIEF група 4. pT3 се установява при 50% от пациентите с IIEF група 3, 53,8% от пациентите с IIEF група 2 и 59,6% от пациентите с IIEF група 1. Единствения пациент с pT4 попада в група IIEF 1 – тоест тежка еректилна дисфункция. Установи се изразена корелация между стойности на ПСА под 10 нг/мл предоперативно и възстановяването на еректилната функция на 6-ти постоперативен месец (с ПСА под 10 нг/мл са 100% от пациентите с IIEF група 5, 61,5% от пациентите с IIEF група 4 и 100% от пациентите с IIEF група 3; с ПСА над 10 нг/мл са 61,4% от пациентите с IIEF група 1 – тоест тежка еректилна дисфункция на 6-ти постоперативен месец). Не доказахме значима връзка между еректилната функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец и: ЯМР-ПИРАДС, интраоперативната кръвозагуба, индекса на телесна маса, средната възраст на пациентите, броя придружаващи заболявания, позитивни хирургични граници. Установи се значима връзка между предоперативната стойност на IIEF по групи и стойността на 6-ти постоперативен месец. Доказа се изразена връзка между провеждането на съхраняване съдово-нервните снопове и възстановяване на еректилната функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец, като при 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 (тоест запазена еректилна функция) е проведен nerve sparing. В група IIEF 1 попадат 91% от пациентите без nerve sparing срещу 34% от пациентите с проведен такъв. В група IIEF 4 – 0% срещу 29%; IIEF 5 – 0% срещу 2%. Вероятността за попадане на пациент в група IIEF 4 или 5 на 6-ти месец след провеждане на Nerve sparing е 31% срещу 0% при пациентите без съхраняване на СНС. Съществува изразена обратно-пропорционална връзка между провеждането на адювантна терапия и еректилната функция на пациентите на 6-ти постоперативен месец. При 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 (запазена ЕФ) не е провеждана адювантна терапия. 93% от пациентите с IIEF група 1 (тежка еректилна

дисфункция) са провели адювантна терапия. В група IIEF 1 на 6-ти месец попадат 77% от пациентите с адювантна терапия срещу 18,3% от пациентите, при които не е провеждана такава. В група IIEF 4 – 0% срещу 59%; IIEF 5 – 0% срещу 4,5%.

На 12-ти постоперативен месец се отчете: Без ЕД – 9%; лека ЕД – 20%; Лека към умерена ЕД – 8%; Умерена ЕД – 19%; Тежка ЕД – 34%; N/A – 10%. Средният спад на пациентите по групи на еректилна функция предоперативно на 12-ти постоепративен месец е 1,48 бала. Корелациите, които се установяват по отношение на ЕФ на 12-ти месец са подобни както при 6-ти постоперативен месец. Установява зависимост между ISUP Grade group на пациентите предоперативно и еректилната функция на 12-ти постоперативен месец – 77% от пациентите с IIEF 5 и 78% от пациентите с IIEF 4 имат съответно ISUP GG 1 или GG2 от преоперативната биопсия. Същата зависимост се установява в по-слаба степен по отношение на ISUP Grade group от трайния препарат – 44,4% от пациентите с IIEF 5 и 65% от пациентите с IIEF 4 имат съответно ISUP GG 1 или GG2 от трайния хистологичен препарат. Установява се зависимост между по-ниските стойности на pT стадия на заболяването и по-добра еректилна функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец: pT2 заболяване се установява при 88,9% от пациентите с IIEF група 5 и 55% от пациентите с IIEF група 4. pT3 се установява при 57,9% от пациентите с IIEF група 2 и 64,7% от пациентите с IIEF група 1. Единствения пациент с pT4 попада в група IIEF 2 – тоест умерена към тежка еректилна дисфункция. Доказа се зависимост между стойности на ПСА под 10 нг/мл предоперативно и възстановяването на еректилната функция на 12-ти постоперативен месец (с ПСА под 10 нг/мл са 66,7% от пациентите с IIEF група 5, 75% от пациентите с IIEF група 4 и 62,5% от пациентите с IIEF група 3; с ПСА над 10 нг/мл са 58,8% от пациентите с IIEF група 1 – тоест тежка еректилна дисфункция на 12-ти

постоперативен месец). Установи се значима обратно-пропорционална корелация между честотата на позитивни хирургични граници и еректилната функция на 12-ти постоперативен месец. Без данни за позитивни хирургични граници са 88.9% от пациентите с IIEF група 5, 75% от пациентите с IIEF група 4. 58,8% от пациентите с тежка еректилна дисфункция (IIEF група 1) са с данни за позитивни хирургични граници. Доказа се изразена връзка между провеждането на съхраняване съдово-нервните снопове и възстановяване на еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец, като при 100% от пациентите с IIEF група 4 и 5 (тоест запазена еректилна функция) е проведен nerve sparing. В група IIEF 1 попадат 58% от пациентите без nerve sparing срещу 15% от пациентите с проведен такъв. В група IIEF 4 – 0% срещу 45%; IIEF 5 – 0% срещу 20%. Потвърди се значима връзка между предоперативната стойност на IIEF по групи и стойността на 12-ти постоперативен месец. Установи се изразена обратно-пропорционална връзка между провеждането на адювантна терапия и еректилната функция на пациентите на 12-ти постоперативен месец. При 100% от пациентите с IIEF група 5 (запазена ЕФ) не е провеждана адювантна терапия. 94,1% от пациентите с IIEF група 1 (тежка еректилна дисфункция) са провели адювантна терапия. В група IIEF 1 попадат 46 % от пациентите с адювантна терапия срещу 9% от пациентите, при които не е провеждана такава. В група IIEF 4 – 18% срещу 36%; IIEF 5 – 0% срещу 41%.

Резултатите по отношение на континентността на пациентите в настоящата серия от пациенти бяха следните: инконтиненция на 1-ви месец – 88%; на трети месец – 50%; на 6-то месец – 40%; на 12-ти постоперативен месец – 30%. Средното време до постигане на континентност при пациентите е е 4,45 ± 3,67 месеца (в интервала 1 – 18 месеца). Не се доказа значима връзка между хистологичния резултат по ISUP Grade group от предоперативната

биопсия на простатата и трайния хистологичен препарат, както и pT стадия и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативен месец. Въпреки това на 12-ти постоперативен месец се установява най-висок процент на континентност при пациентите с GG1 – 93%, а най-нисък – при пациентите с GG5 – 50%. На 1-ви постоперативен месец се установява най-висок процент на континентност при пациентите с GG1 от трайния хистологичен препарат – 33%, а най-нисък – при пациентите с GG4 – 9%. На 12-ти месец същото отношение се запазва, като континентни са 100% от пациентите с GG1 срещу 58% от пациентите с GG5. Установи се значима обратно-пропорционална връзка между честотата на позитивни хирургични граници и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативен месец като: 90,9% от континентните пациенти на 1-ви постоперативен месец и 59% от континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец са без данни за позитивни граници. При подробно разглеждане на подгрупи се установява, че континентни на 1-ви постоперативен месец са 2,5% от пациентите с позитивни хирургични граници срещу 22% от пациентите без R+ статус. На 12-ти постоперативен месец корелацията е по-слаба, като континентни са 63% от пациентите с позитивни хирургични граници срещу 78% от пациентите без R+ статус. Също така се установи значима обратно-пропорционална връзка между честотата на пенетрация на простатната капсула и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативен месец като: 81,8% от континентните пациенти на 1-ви постоперативен месец и 70,5% от континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец са без данни за пенетрация на простатната капсула. При подробно разглеждане на подгрупи се установява, че континентни на 1-ви постоперативен месец са 8% от пациентите с пенетрация на простатната капсула срещу 15% от пациентите без пенетрация. На 12-ти потоперативен месец корелацията не се доказва, като континентни са 72% от пациентите с пенетрация на капсулата срещу 70% от пациентите без пенетрация. Не се доказа

статистически значима връзка между предоперативните стойности на ПСА и находката от ЯМР и континентността на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативни месеци. Доказахме значима връзка между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и възстановяването на континеност при пациентите, като при 72,7% от континентните пациенти на 1-ви постоперативен месец и 52,5% от континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец е проведен nerve sparing. При подробно разглеждане на подгрупи се установява, че континентни на 1-ви постоперативен месец са 19% от пациентите проведен nerve sparing срещу 7% от пациентите без съхраняване на нервните снопове. На 12-ти постоперативен месец континентни са 76% от пациентите с nerve sparing граници срещу 65% от пациентите без проведено съхраняване на СНС. 88% от инконтинентните пациенти на 12-ти постоперативен месец е приложена следоперативна терапия. На 12-ти постоперативен месец континентни са 66% от пациентите с адювантна терапия срещу 85% от пациентите без проведено допълнително лечение, което предполага корелация между двата показателя. Доказа се по-голяма средна кръвозагуба (198 срещу 170 мл), по- висок индекс на телесна маса (29,67 срещу 28,35) и по-висока средна възраст (66,4 срещу 63,4) при инконтинентните спрямо континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец.

Hruza и сътрудници публикуват през 2013-та година онкологичните си резултати след ЛРП [214]. Изчислените нива на преживяемост без биохимични рецидиви (BCRFS) 10 години след ЛРП са 80,2% при пациенти в стадий pT2, 47,4% при тези в стадий pT3a и 49,8% при тези в стадий pT3b/4, което потвърждава по-добра прогноза при пациенти с органно ограничено заболяване (P <0,001). В многовариантния регресионен анализ на Cox само резултатът по Глийсън и T стадият на заболяването значително повлияват BCRFS. 10-годишната преживяемост без клинична прогресия е

97,2% (pT2), 84,4% (pT3a) и 78,1% (pT3b/4), а оценките за специфична преживяемост при рак на простатата са 100% (pT2), 97,3% (pT3a) и 90.6% (pT3b/4). В мета-анализ на Cao L и сътрудници се сравняват онкологичните и функционалните резултати при отворена радикална простатектомия, ЛРП и РАЛП. Анализът включва общо 11 прочувания. Според резултатите общата честота на позитивни хирургични граници при РАЛП и ЛРП е 22,3% в сравнение с 28.6% при отворената операция. Когато честотата на позитивни хирургични граници е анализиран по подгрупи спрямо Т-стадия, резултатите са следните за ЛРП/РАЛП срещу отворена простатектомия: 14,7% срещу 18,8% при ≤pT2 тумори 41,4% срещу 50,1% при ≥pT3 тумори. Степента на биохимичен рецидив е 3,1% (57 от 1853 случая), 7,4% (204 от 2766 случая) и 11,3% (320 от 2835 случая) съответно на 3, 12 и 24 месеца след РАЛП/ЛРП. Аналогично честотата на биохимичен рецидив са 5,3% (44 от 830 случая), 12,2% (239 от 1955 случая) и 16,2% (327 от 2020 случая) съответно на 3, 12 и 24 месеца след отворена радикална простатектомия.

При настоящата извадка от пациенти биохимичен рецидив се установи при 26% от пациентите. Локален рецидив на ПК е доказан при 1 пациент. Костни метастази се развиват при трима пациенти.

В настоящото проучване не установихме корелация между честотата на BCR и ISUP Grade group от предоперативната биопсия и трайния хистологичен препарат (съответно: r=0,173; p=0,110 и r=0,199; p=0,59). Въпреки това от пациентите с BCR най-висок е дяла на с ISUP Grade Group 5 от трайния хистологичен препарат – 34,6%. Освен това най-висок е процентът на пациентите с BCR в групите GG5 от предоперативна хистология – 75% и от траен хистологичен препарат – 42,8%. Не се доказа и значима корелация между pT стадия и честотата на BCR - (50% срещу 46,2% от случаите съответно за pT2 и pT3) (r=0,27; p=0,802). Не се установи статистически значима корелация между честотата на настъпване на

биохимичен рецидив при пациентите и честотата на позитивни хирургични граници (32% BCR при негативни хирургични граници срещу 24% при позитивни хиругични граници; Pearson Chi-Square 0,639; p=0,489 и честотата на пенетрация на простатната капсула в настоящата извадка (38% BCR при пенетрация на капсулата срещу 24,6% при липса на пенетрация; (Pearson Chi-Square 1,745; p=0,187). Предоперативен ПСА над 10 нг/мл се доказа като независим предиктор за честота на BCR (r=0,247; p=0,018). Провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове не корелира с повишена честота на биохимичен рецидив (38% BCR при проведен nerve sparing срещу 34% BCR при пациентите без nerve sparing - Pearson Chi-Square - 1,758; p=0,247).

При анализ на данните спрямо доказване на локален рецидив или далечни метастази се установиха следните зависимости: не се установява статистическа значимост между Grade group от предоперативната биопсия (r = 0,182; p = 0,122) и трайния хистологичен препарат (r = 0,221; p = 0,55) и честотата на локален рецидив или далечни метастази в настоящата извадка. Въпреки това прави впечатление, че честотата на локален рецидив или далечни метастази е най-висока при пациентите с GG5 от предоперативната биопсия (50%) и при пациентите с GG5 от трайния хистологичен препарат (18,7%). Установява се зависимост между нарастване на pT стадия настъпването на локален рецидив или далечни метастази, като 60% от случаите са при пациенти с pT3 заболяване. Честотата на доказване на локален рецидив или далечни метастази при пациентите с pT3 заболяване е 7,8% срещу 4,2% при pT2 (r = 0,37; p = 0,749). Не се установи статистически изразена зависимост между честотата на позитивни хирургични граници и настъпването на локален рецидив или далечни метастази (7,5% при пациентите с R+ заболяване срещу 5,5% от пациентите без данни за позитивни хирургични граници). Локален рецидив или далечни метастази

се доказаха при 13,6% от пациентите с пенетрация на простатната капсула срещу 3,7% от пациентите без такава находка ((Pearson Chi-Square = 2,509; p = 0,142). Доказа се, че предоперативната стойност на ПСА е независим предиктор за настъпване на локален рецидив на заболяването или метастазия (r = 0,26; p = 0,823). Честотата на доказване на локален рецидив или далечни метастази е 2,4% при пациентите с ПСА под 10 нг/мл срещу 11,4% при пациентите с ПСА над 10 нг/мл. Не се доказа корелация между провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове и настъпването на локален рецидив или далечни метастази (Pearson Chi-Square = 1,927; p = 0,358). Локален рецидив или далечни метастази са доказани при 2,6% от пациентите с проведен Nerve sparing срещу 10,5% при пациентите без съхраняване на СНС. Установи се корелация между средния брой хистологични вариации и честотата на настъпване на локален рецидив или далечни метастази, като в случаите на рецидив/метастази средният брой вариации е 1,6 срещу 0,94 при болните без находка.

По отношение на следоперативната терапия в настоящата извадка се отчетоха следните резултати: ЛТ е приложена при 67% от пациентите; андрогендепривационна терапия е приложена при 64% от пациентите; комбинирана адюватна терапия е приложена при 55% от пациентите. Провеждането на адювантна терапия корелира с нарастването на резултата от ISUP Grade group от предоперативна биопсия и траен хистологичен препарат. Адювантна терапия е приложена при 100% от пациентите с GG5 и 80% от пациентите с GG4 от предоперативната биопсия, както и при 95,2% от пациентите с GG5 и при 75% от пациентите с GG4 от трайния хистологичен препарат. 54,4% от пациентите, при които е проведена адювантна терапия са с предоперативна стойност на ПСА над 10 нг/мл. При пациентите с ПСА под 10 нг/мл адювантна терапия е приложена при 67,4%. При пациентите с ПСА над 10 нг/мл предоперативно, адювантна терапия е

приложена в 84% от случаите. Освен това се доказа, че пациентите, при които е проведена адювантна терапия демонстрират по-висок среден брой на хистологични вариации на заболването: 1,08 срещу 0,77 хистолигчни особености.

Съгласно представените данни от настоящото проучване и след провеждане на сравнение с резултатите от проучвания от световната литература може да се заключи, че ЛРП представлява онкологично ефикасно лечение на ПК. Процентът на интраоперативни, ранни и късни усложнения, онкологичните и функционални резултати постигнати при серията от докладвани пациенти са съизмерими с докладваните от водещи международни и български автори в областта.

7. Изводи

1. По-високите предоперативни стойности на ПСА корелират с: по-висок pT стадий на заболяването от трайния хистологичен препарат, повишен риск от пенетрация на простатната капсула от неопластичния процес, повишен риск от настъпване на биохимичен рецидив.
2. Фамилна анамнеза за ПК корелира с по-ниска средна възраст при диагностициране на ПК, както и с по-висок риск от настъпване на биохимичен рецидив. Вероятността за доказване на ISUP GG5 заболяване от преоперативната биопсия, както и вероятността за доказване на ISUP GG4 и GG5 заболяване от трайната хистология е значително по-висока при пациентите с фамилна анамнеза за ПК.
3. Доказа се корелация между хистологичния резултат по ISUP Grade group от преоперативната биопсия и: находката от ЯМР по PIRADS; pT стадия на ПК; доказването на хистологични особености в трайния

постоперативен препарат; по-висок процент на пенетрация на простатната капсула в трайния хистологичен препарат.

4. Наличието на генетични аберации в гените за андрогенния рецептор и рецептора за витамин Д - молекулен профил *AR*(CAG)n (</=22) и алелни комбинации по *VDR*(AT)n (SL; LL) - представляват рискови фактори за агресивен ход на ПК – повишен Gleason score от биопсия и траен препарат, по-високи преоперативни стойности на ПСА, повишена честота на патологична прогресия на ПК, повишена честота на хистологични особености и вариации на ПК, повишена честота на ангажиране на семенните мехурчета от ПК.
5. Като независими рискови фактори за повишена интраоперативна кръвозагуба се доказаха: наличието на предходни оперативни интервенции, хистологичен резултат ISUP Grade group 4 и 5 от предоперативната биопсия, нарастване на pT стадия от трайния хистологичен препарат, провеждане на съхраняване на съдово-нервните снопове.
6. Независими рискови фактори за необходимост от провеждане на интраоперативна хемотрансфузия са: анамнеза за предходни оперативни интервенции, стойности 4 и 5 по PIRADS от ЯМР, провеждане на съхраняване на съдово-нервните снопове.
7. Установи се връзка между честотата на настъпване на интраоперативни усложнения и: наличието на придружаващи заболявания при пациентите, предоперативни стойности на ПСА над 10 нг/мл; стойности 4 и 5 по PIRADS от предоперативния ЯМР, нарастване на pT стадия на ПК.
8. Доказа се значима зависимост между по-голямо оперативно време и: индекса на телесна маса на пациентите, предоперативна стойност на ПСА над 10 нг/мл, нарастващ обем на простатната жлеза.

9. По-високите стойности по ISUP Grade group от трайния хистологичен препарат корелират с: нарастване на pT стадия на заболяването, повишен риск от патологична прогресия на заболяването, повишен риск от пенетрация на простатната капсула, повишен риск от биохимичен рецидив, повишен риск от локален рецидив или метастази, повишен риск от позитивни хирургични граници.
10. Като възможни предиктори за настъпване на ранни постоперативни усложнения се доказаха: възраст на пациентите над 70 години, находка тип PIRADS 4 и 5 от ЯМР, извършването на съхраняване на съдово-нервните снопове.
11. Нарастване на pT стадия корелира с: нарастване на честотата на патологична прогресия на заболяването, нарастване честотата на позитивни хирургични граници и пенетрация на простатната капсула.
12. Честотата на късните постоперативни усложнения нараства с: нарастване на pT стадия на заболяването, стойността на ПСА, находката от ЯМР по PIRADS, наличието на позитивни хирургични граници и пенетрация на простатната капсула, честотата на провеждане на адювантна терапия.
13. Възстановяване на еректилната функция на пациентите на 6-ти и 12-ти постоперативен месец корелира с: GG1 и GG2 от предоперативната биопсия, по-високи стойности на предоперативния IIEF, по-ниски стойности на pT стадия на заболяването, предоперативни стойности на ПСА под 10 нг/мл, провеждане на съхраняване на съдово-нервните снопове. Провеждането на адювантна терапия демонстрира изразена зависимост с влошена еректилна функция на 6-ти и 12-ти постоперативен месец.
14. По-висок процент на континентност на пациентите на 1-ви и 12-ти постоперативен месец корелира с провеждането на съхраняване на съдово-нервните снопове. Установява се по-голяма средна

кръвозагуба, по висок индекс на телесна маса, и по-висока средна възраст при инконтинентните спрямо континентните пациенти на 12-ти постоперативен месец.

8. Приноси

1. Извършен е обстоен обзор на наличната световна литература по отношение на заболяването простатен карцином, неговото диагностициране и терапия.
2. Представено е описание на методиката за провеждане на лапароскопска радикална простатектомия с конкретни стъпки и детайли. Включен е подробен снимков материал.
3. Представени са резултати от иновативно пилотно генетично проучване, които доказват връзката между полиморфизми на гените за андрогенния рецептор и рецептора на витамин Д и хода на ПК. В бъдеще, данните могат да се прилагат в урологична практика с цел прецизиране прогнозата на заболяването и вземане на оптимални терапевтични решения за пациентите.
4. Извършено е анализ на данните от хода на заболяването на сто пациента, които са проследени минимум 24 месеца. Представени са зависимости между различни предоперативни, интраоперативни, постоперативни, функционални и онкологични резултати. Изложените данни могат да са от полза на практикуващия уролог в лечебно-диагностичния план на пациентите с карцином на простатната жлеза.
5. Резултатите от настоящия труд са съпоставени с данните от статии и проучвания с голяма кохорта от пациенти, публикувани в световно-известния издания. Сравнението доказва приложимостта,

ефективността и безопасността на лапароскопската радикална простатектомия в България.

9. Библиография:

[1] P. Rawla, "Epidemiology of Prostate Cancer," *World J Oncol.* , pp. 63-89, 2019.

[2] B. F, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.," *CA Cancer J Clin,* pp. 394-424, 2018.

[3] D. Ilic, "Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis," *BMJ,* 2018.

[4] S. Benafif, "A Review of Prostate Cancer Genome Wide Association Studies (GWAS)," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* , pp. 845-857, 2018.

[5] M. d. Rooij, "Accuracy of Multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis," *American Journal of Roentgenology,* pp. 343-351, 2014.

[6] S. Satapathy, "Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for Initial Detection in Patients With Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis," *American Journal of Roentgenology,* pp. 599-607, 2021.

[7] N. Mottet, EAU Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2021.

[8] L. Cao, "Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis," *Medicine (Baltimore),* 2019.

[9] E. Huri, "Novel anatomical identification of nerve-sparing radical prostatectomy: fascial-sparing radical prostatectomy," *Prostate International,* 2014.

[10] H. Weng, "Intrafascial versus interfascial nerve sparing in radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis," *Scientific Reports,* 2017.

[11] J.-U. Stolzenburg, "Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients," *Asian Journal of Andrology,* pp. 806-811, 2011.

[12] В. Йотовски, "РАННИ И КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД ОТВОРЕНА РАДИКАЛНА ПРОСТАТВЕЗИКУЛЕКТОМИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА," in *ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД*, София, 2016.

[13] M. LJT, The history of urology, Springfield: Thomas CC, 1972.

[14] S. R. Denmeade, "A history of prostate cancer treatment," *Nat Rev Cancer.,* no. 2, pp. 389-396, 2014.

[15] Demarquay, "De l`ablation partielle ou totale de l`intestine rectum avec ablation partielle ou totatle de la prostate," *Gaz Med Paris,* 1873.

[16] Goodfellow, "Median perineal prostatectomy," *JAMA,* 1904.

[17] Freyer, "clinical lecture on total extirpation ot the prostate for radical cure of enlargement of that organ: Four successful cases," *BMJ.,* 1901.

[18] H. Young, "Four cases of radical prostatectomy," *Johns Hopkins Bull.,* 1905.

[19] T. Millin, "Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases.," *Lancet ,* 1945.

[20] P. Walsh and W. G. Reiner, "An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini`s plexus during radical retopubic surgery," *J Urol,* 1979.

[21] P. Walsh, "Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations.," *Prostatae,* pp. 473-485, 1983.

[22] M. C. Wang, L. A. Valenzuela and G. P. Murphy , "Purification of a human prostate specific antigen.," *Invest Urol.,* vol. 2, pp. 159-163, 1979.

[23] M. Kuriyama, M. C. Wang, C. Lee and L. Papsidero, "Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer.," *Cancer Res.,* no. 10, pp. 3874-6, 1981.

[24] H. Radge, H. Adlape and C. M. Bagley, "Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration," *Urology,* no. 6, pp. 503-506, 1988.

[25] R. T. Greenlee, M. B. Hill-Harmon and T. Murray, "Cancer statistics," *CA Cancer J Clin,* no. 1, pp. 15-36, 2001.

[26] W. W. Schuessler , L. R. Kavoussi , R. V. Clayman and T. Vancaille, " Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report," *J Urol.,* 1992.

[27] B. Guillonneau , X. Cathelineau , E. Barret , F. Rozet and G. Vallancien , "Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations.," *European Urol.,* vol. 36, pp. 14-20, 1999.

[28] G. Pasticier, B. Rietbergen and B. Guillonneau, "Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men," *Eur. Urol.,* vol. 40, no. 1, pp. 70-4, 2001.

[29] C. C. Abbou, A. Hoznek , L. Salomon , L. E. Olsson , A. Lobontiu and F. Saint , "Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot," *J. Urol,* 2001.

[30] CROCCETI, "Epidemiology of prostate cancer in Europe," *Centre for Parliementary Studies,* 2018.

[31] J. Ferlay , F. Lam, M. Colombet , L. Mery , M. Pineros, A. Znaor and I. Soerjomataram , "Global cancer observatory: cancer today," *International Agency for Research on Cancer.*, 2019.

[32] CancerStatFacts, "Prostate Cancer," *SEER*, 2018.

[33] G. P. Haas and W. A. Sakr, "Epidemiology of prostate cancer," *CA cancer J Clin.*, 1997.

[34] P. Scardino, "Early detection of prostate cancer," *Urol Clin North Am*, vol. 16, no. 4, pp. 635-655, 1989.

[35] H. I. Scher, J. T. Isaacs and M. J. Zelefsky, "Prostate Cancer," in *Clinical Oncology 2nd Edition*, New York, Churchill Livingstone, 2000, p. 1823 – 1884.

[36] "National Cancer Institue," *SEER Cancer Statistics Review,* 1975-2015.

[37] I. Wu and C. S. Modlin, "Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do.," *Cleve Clin J Med*, vol. 79, no. 5, pp. 313-320, 2012.

[38] M. Okobia, J. Zmuda , R. Ferrell , A. Patrick and C. Bunker , "Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry.," *Prostate*, vol. 71, no. 10, p. 1054–1063, 2011.

[39] P. Rawla, "Epidemiology of Prostate Cancer," *World J. Oncol.*, vol. 10, no. 2, pp. 63-89, 2019.

[40] X. Chen , A. Griffin and Y. Wu , "RNASEL mutations in hereditary prostate cancer.," *J Med Genet.*, vol. 40, no. 3, 2003.

[41] Д. Noda , S. Itoh , Y. Watanabe , M. Inamitsu and S. Dennler, "ELAC2, a putative prostate cancer susceptibility gene product, potentiates TGF-beta/Smad-induced growth arrest of prostate cells.," *Oncogene*, p. 5591–5600, 2006.

[42] D. Gallagher , M. Gaudet , P. Pal , T. Kirchhoff , L. Balistreri and K. Vora , "Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer," *Clin Cancer Res*, vol. 16, no. 7, p. 2115–2121, 2010.

[43] J. Xu, D. Meyers , D. Freije , S. Isaacs , K. Wiley , D. Nusskern and C. Ewing , "Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome.," *Nat. Genet.*, vol. 20, no. 2, pp. 175-179, 1998.

[44] Q. Zhiqiang, L. Xiao, H. Peng, Z. Yuxiao and L. Hanyu, "Association between polymorphic CAG repeat lengths in the androgen receptor gene and susceptibility to prostate cancer," *Medicine Baltimore*, vol. 96, no. 25, 2017.

[45] G. Ivanov, M. Georgiev, K. Yanev, A. Todorova and A. Kavrakova, "Correlation of clinical and histopatological parameters, including AR(CAG)n and VDR (AT)n genetic markers in correlation with increased predisposition and aggresive clinical

course of Prostate cancer in Bulgarian patients undergoing LRP.," *Uronet,* no. 2, pp. 17-18, 2020.

[46] W. Aronson , R. Barnard , F. Freedland , S. Henning , D. Elashoff , P. Jardack and P. Cohen , "Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer," *J Urol,* vol. 183, no. 1, pp. 345-350, 2010.

[47] C. Rohrmann, E. Platz , C. Kavanaugh , L. Thuita , S. Hoffman and K. Helzlsouer , "Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study," *Cancer Causes Control.,* vol. 18, no. 1, pp. 41-50, 2007.

[48] G. Xiang, M. LaValley and K. Tucker, "Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis," *J Natl Cancer Inst,* vol. 97, no. 7, pp. 1768-1777, 2005.

[49] M. Joseph , K. Moysich , Й. Freudenheim , P. Shields , E. Bowman , Y. Zhang and J. Marshall , "Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk," *Nutr. Cancer,* vol. 50, no. 2, p. 206–213, 2004.

[50] R. Handayani , L. Rice , Y. Cui , T. Medrano and V. Samedi , "oy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells," *J. Nutr.,* vol. 136, no. 1, pp. 75-82, 2006.

[51] K. Nakachi , K. Suemasu , K. Suga , T. Takeo , K. Imai and Y. Higashi , "Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients.," *Jpn J Cancer Res,* vol. 89, no. 3, pp. 254-261, 1998.

[52] E. Guns and S. Cowell , "Drug Insight: lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer.," *Nat Clin Pract Urol.,* vol. 2, no. 1, p. 38–43, 2005.

[53] T. Chen and M. Holick , "Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment.," *Trends Endocrinol Metab. ,* vol. 14, no. 9, p. 423–430, 2003.

[54] S. Lippman , E. Klein , P. Goodman , M. Lucia , I. Thompson , L. Ford and G. Parnes , "Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)," *JAMA,* vol. 301, no. 1, pp. 39-51, 2009.

[55] C. Rizos , M. Papassava , C. Golias and K. Charalabopoulos , "Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review," *Exp Oncol,* vol. 32, no. 2, pp. 66-70, 2010.

[56] M. Rota , L. Scotti , F. Turati, I. Tramacere , F. Islami , R. Bellocco and E. Negri , "Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation.," *Eur. J. Cancer,* vol. 21, no. 4, pp. 350-359, 2012.

[57] A. Hsing , J. McLaughlin , L. Schuman , E. Bjelke , G. Gridley , S. Wacholder and H. Chien , "Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study," *Cacer Res.*, vol. 21, p. 6836–6840, 1990.

[58] E. Platz and E. Giovannucci , "Cancer epidemiology and prevention," in *Prostate cancer*, Oxford, Oxford University Press, 2006, pp. 1128-1150.

[59] E. Allot, E. Masko and S. Freedland, "Obesity and prostate cancer: weighing the evidence," *Eur. Urol.*, vol. 63, no. 5, pp. 800-809, 2013.

[60] M. Galdiero , E. Bonavita , I. Barajon , C. Garlanda , A. Mantovani and S. Jaillon , "Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer.," *Immunobiology*, vol. 218, no. 11, pp. 1402-1410, 2013.

[61] A. DeMarzo, E. Platz , S. Sutcliffe , J. Xu , H. Gronberg , G. Drake and Y. Nakai , " Inflammation in prostate carcinogenesis," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 7, no. 4, pp. 256-269, 2007.

[62] L. Dennis, C. Lynch and J. Torner, "Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer," *Urology*, vol. 60, no. 1, pp. 78-83, 2002.

[63] J. Jiang, J. Li, Z. Yunxia, H. Zhu, J. Liu and C. Pumill, "The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis," *PLoS One*, 2013.

[64] П. Найденова, К. Нейков, С. Събчева and Б. Тодорова, "Специфика на уропатогените при пациенти с простатен карцином," *Уронет,* no. 2, p. 18, 2018.

[65] J. Dillner, P. Knekt, J. Boman, M. Lehtinen, A. Geijersstam and M. Sapp, "Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer," *Int. J. Cancer*, vol. 75, no. 4, pp. 564-567, 1998.

[66] A. Kavrakova, B. Georgieva, K. Anachkov, K. Yanev, G. Ivanov, V. Mitev and A. Todorova, "Investigation of Noninvasive Urine Specimens with Molecular Fluctuations for a Presence of High-Risk Human Papilloma Viruses as an Inflammatory Cofactor in the Prostate Cancer," *Biology and Medicine*, 2018.

[67] S. Shah and M. Terris , "Editorial comment on: Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer.," *Cancer*, vol. 113, no. 9, p. 2382–2384, 2008.

[68] M. Alavanja , C. Samanic , M. Dosemeci , J. Lubin , R. Tarone and C. Lynch , "Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort," *Am. J. Epidemiology*, vol. 157, no. 9, pp. 800-814, 2003.

[69] S. Ho , R. Rao , S. To , E. Schoch and P. Tarapore , "Bisphenol A and its analogues disrupt centrosome cycle and microtubule dynamics in prostate cancer.," *Endocr Relat Cancer.*, vol. 24, no. 2, pp. 83-96, 2017.

[70] C. Mettlin, F. Lee, J. Draep and G. Murphy, "The American Cancer Society National Prostate Cancer Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men," *Cancer,* p. 2949 – 2958.

[71] K. Mistry and G. Cable, "Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma," *The Journal of the American Board of Family Practice,* vol. 16, no. 2, pp. 95-101, 2003.

[72] A. Walsh, S. Considine, A. Thomas, T. Lynch and R. Manecksha, "Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study," *British Journal of General Practice,* no. 64, 2014.

[73] A. Wolf , R. Wender and R. Etzioni , "American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010," *CA Cancer J Clin,* 2010.

[74] W. Catalona , J. Richie and J. deKernion , "omparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves," *J. Urol.,* 1994.

[75] H. Carter , L. Ferrucci and A. Kettermann , " Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability," *J Natl Canc Inst,* 2006.

[76] R. Lee , A. Localio and K. Armstrong , "A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test," *Urology,* 2006.

[77] C. Stephan, S. Vincendeau , A. Houlgatte , H. Cammann , K. Jung and A. Semjonow , "Multicenter evaluation of [-2]proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer.," *Clin. Chem.,* pp. 306-314, 2012.

[78] D. Hessels and J. Schalken , "Urinary biomarkers for prostate cancer: A review.," *Asian J. Androl.,* pp. 333-339, 2013.

[79] T. Wang, X. Qu , J. Jiang , P. Gao , D. Zhao and X. Lian , "Diagnostic significance of urinary long non-coding pca3 rna in prostate cancer.," *Oncotarger,* 2017.

[80] M. Sanda, Z. Feng, D. Howard and S. Tomlins, "Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer," *JAMA Oncol.,* vol. 8, no. 3, pp. 1085-1093, 2017.

[81] D. McLeod and G. Petrovics, "Re: Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer," *Eur. Urol,* vol. 73, no. 2, pp. 301-302, 2017.

[82] L. Van Neste, R. Hendriks , S. Dijkstra , G. Trooskens , E. Cornel and S. Jannink , "Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score.," *Eur. Urol.,* pp. 740-748, 2016.

[83] Ц. Генадиев, К. Христов and Д. Гайдаров, "Уриниен неинвазивен генетичен тест SelectMDX за диагностика на карцином на прстатата - начален клиничен опит," *Уронет,* no. 2, pp. 13-15, 2019.

[84] H. Watanabe, "History and applicationsot transrectal sonography of the prostate.," *Urol Clin North Am,* 1989.

[85] A. Toi , M. Neill , G. Lockwood , J. Sweet , L. Tammsalu and N. Fleshner , "The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions," *J Urol,* pp. 516-520, 2007.

[86] C. Harvey, J. Pilcher, J. Richenberg, U. Patel and F. Frausher, "Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer," *Br. J. Radiol.,* vol. 85, no. 1, 2012.

[87] C. Tempany, P. Carrol and M. Leapman, "The role of magnetic resonance imaging in prostate cancer," *Up To Date,* 2021.

[88] B. Turkbey , A. Rosenkrantz , M. Haider , A. Padhani , G. Villeirs , K. Macura , C. Tempany and P. Choyke , "Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.," *Eur. Urol.,* vol. 76, no. 3, 2019.

[89] M. De Rooij, E. Hamoen, J. Fuetterer, J. Barentsz and M. Revers, "Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis," *AJR Am J Roentgenol,* vol. 202, no. 2, pp. 343-351, 2014.

[90] М. Георгиев, К. Янев, Я. Семерджиев, Р. Гергов, А. Георгиев and Б. Петков, "Хирургична анатомия на простатната жлеза и значението и за оптимизиране на фунцкионалния и онкологичен резултат при радикална простатектомия," *Уронет,* no. 2, pp. 11-13, 2018.

[91] Н. Миринчев, "Корелация между PIRADS и GLEASON резултатите при положителни мпЯМР Фюжън трансперинеални първични биопсии на простатата," *Уронет,* no. 2, pp. 3-12, 2022.

[92] M. Golimbu , P. Morales, S. Al-Askari and Y. Shulman, "CAT scanning in staging of prostatic cancer.," *Urology,* vol. 18, pp. 305-308, 1981.

[93] A. Hövels , R. Heesakkers , E. Adang , G. Jager , S. Strum and Y. Hoogeveen , "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis.," *Clin. Radiol,* 2008.

[94] L. Evangelista , A. Guttilla , F. Zattoni , P. Muzzio and F. Zattoni , "Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate-to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis," *Eur. Urol,* vol. 63, pp. 1040-1048, 2013.

[95] A. Afshar-Oromieh, E. Avtzi , Ф. Giesel , T. Holland-Letz, H. Linhart and M. Eder , "The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand

HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer.," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging,* 2014.

[96] Ж. Данчева, Д. Анакиевски, М. Дянкова, Ц. Йорданова, Б. Чаушев, С. Чаушева, Т. Стоева, В. Иванов, И. Гочева, Р. Маринов, П. Абушев, В. Николов and А. Клисраова, "Фалшиво-позитивни находки установени с 68Ga-PSMA-PET/CT при пацинети с карцином на простатата след радикална простатектомия и недетектабилни стойности на ПСА.," *Уронет,* no. 3, p. 24, 2022.

[97] A. Buck , G. Chisholm , M. Merrick and J. Lavender , "Serial Fluorine-18 bone scans in the follow-up of carcinoma of the prostate.," *Br J Urol,* vol. 47, pp. 287-294, 1975.

[98] C. Abuzallouf , I. Dayes and H. Lukka, "Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature," *J. Urol.,* vol. 171, no. 6, pp. 2122-2127, 2004.

[99] K. Hodge, J. McNeal and M. Terris, "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.," *J. Urol.,* vol. 142, pp. 71-74, 1989.

[100] M. Levine , M. Ittman and J. Melamed, "Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer," *J. Urol.,* vol. 159, pp. 471-475, 1998.

[101] И. Салтиров, Ц. Петков and К. Петкова, "Трансректална биопсия на простатата под ехографски контрол в диагностиката на простатния карцином," *Урология,* vol. 3, pp. 66-72, 2010.

[102] Д. Орманов, М. Георгиев and П. Панчев, "Трансректална пункционна биопсия на простатната жлеза като метод за предсказване на позитивни лимфни възли при болни с карцином на простатата," *Уронет,* vol. 3, pp. 12-14, 2007.

[103] C. Stewart, B. Leibovich and A. Weaver , "Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies," *J urol.,* vol. 166, no. 1, pp. 86-91, 2001.

[104] M. Roberts, A. MacDonald, S. Ranasinghe, H. Bennet and P. Teloken, "Transrectal versus transperineal prostate biopsy under intravenous anaesthesia: a clinical, microbiological and cost analysis of 2048 cases over 11 years at a tertiary institution," *Prostate Cancer and Prostatic Diseases,* vol. 24, pp. 169-176, 2020.

[105] W. Barzell and W. Whitmore , "Transperineal template guided saturation biopsy of the prostate: Rationale, indications, and technique.," *Urology Times,* vol. 31, no. 5, pp. 41-42, 2003.

[106] P. Shen, Y. Zhu, W. Wei, Y. Li, J. Yang and Y. Li, "The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis," *Asian J. Urol.,* vol. 14, no. 2, pp. 310-315, 2012.

[107] J. Xiang, H. Yan, J. Li, X. Wang and H. Chen, "Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis," *World Journal of Surgical Oncology,* 2019.

[108] J. Haffner , L. Lemaitre and P. Puech , "Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection," *BJU International,* no. 8, pp. 171-178, 2011.

[109] H. Golberg, A. Ahmad, T. Chandrasekar, L. Klotz and M. Emberton, "Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis," *J. of Urol.,* 2020.

[110] K. Watts, L. Frechette, B. Muller, D. Ilinsky, E. Kovac, A. Sankin and A. Aboumohamed, "Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer," *Urol. Oncol.,* vol. 38, no. 9, 2020.

[111] В. Йотовски, В. Василев, М. Милушев, Ц. Лазаров, Н. Миринчев, А. Тимев, Г. Иванов, В. Младенов, П. Димитров, К. Янев and М. Георгиев, "МР - трансперинеална фюжън биопсия с Koelis - високо технологична прецизност," *Уронет,* no. 2, p. 8, 2020.

[112] J. Rassweiler , M. Schulze , D. Teber , O. Seemann and T. Frede , "Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes.," *Curr. Opin. Urol.,* vol. 14, pp. 75-82, 2004.

[113] B. Guillonneau , H. el-Fettouh , H. Baumert , X. Cathelineau , J. Doublet and G. Fromont , "Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute," *J Urol.,* vol. 169, pp. 1261-6, 2003.

[114] P. Bove , A. Asimakopoulos , F. Kim and G. Vespaiani , " Laparoscopic radical prostatectomy: A review.," *Int Braz J Urol.,* vol. 35, pp. 125-129, 2009.

[115] J. Busch, C. Stephan, A. Herold, B. Erber, C. Kempkensteffan, S. Hinz, M. Lein, S. Weikert, K. Miller and A. Magheli, "Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience," *BJU Int.,* vol. 110, no. 11, 2012.

[116] Д. Анакиевски and А. Хинев, "Predictive tools in prostate cancer," *Scripta Scientifica Medica* , vol. 44, no. 2, pp. 7-10, 2012.

[117] V. Ficcara, G. Novara, W. Artibani, A. Cestari, A. Galfano and M. Graefen, "Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies," *Eur. Urol.,* vol. 55, no. 5, pp. 1037-1063, 2009.

[118] Asimakopoulos, C. Fraga, F. Annino, P. Pasqualetti, A. Calado and Mugnier, "Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy," *J Sex Med.,* vol. 8, no. 5, pp. 1503-1512, 2011.

[119] J. Parsons and J. Bennet, "Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy," *Urology,* vol. 72, no. 2, pp. 412-416, 2008.

[120] R. Frota, B. Turna, R. Barros and I. Gill, "Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted," *Int Braz J Urol,* vol. 34, no. 3, pp. 259-268, 2008.

[121] R. Coelho, B. Rocco, M. Patel, M. Orvieto, S. Chauhan, V. Ficcara, S. Melegari, K. Palmer and V. Patel, "Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Critical Review of Outcomes Reported by High-Volume Centers," *Journal of Endourology,* vol. 24, no. 12, 2010.

[122] N. Amornratananont, K. Sirisopana, Worawichawong, P. Chalermsanyakorn and P. Sangkum , "Perioperative outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALRP) and LRP in patients with prostate cancer based on risk groups," *Arab. J. Urol,* vol. 18, no. 3, pp. 187-193, 2020.

[123] T. Wang, Q. Wang and S. Wang, "A meta-analysis of robot assisted laparoscopic radical prostatectomy versus laparoscopic radical prostatectomy," *De Gruyter ,* 2019.

[124] М. Георгиев, К. Янев, Я. Семерджиев, Р. Гергов, П. Димитров, В. Василев, А. Тимев, П. Симеонов and П. Панчев, "Сравнителен анализ между лапароскопска и робот асистирана радикална простатектомия," *Уронет,* no. 2, pp. 18-19, 2016.

[125] K. Wang, Q. Zhuang, R. Xu, H. Lu, G. Song, J. Wang, Z. Tian, Q. Mao and P. Gong, "Transperitoneal versus extraperitoneal approach in laparoscopic radical prostatectomy," *Medicine (Baltimore),* vol. 97, no. 29, 2018.

[126] Д. Анакиевски, Р. Маринов, И. Гочева, В. Николов and П. Абушев, "Лапароскопска радикална простатектомия," *Уронет,* no. 2, p. 9, 2018.

[127] P. Walsh and P. Donker, "Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention," *J. Urol.,* vol. 128, pp. 492-497, 1982.

[128] J. Stolzenburg, P. Kallidonis, D. Minh, A. Dietel, T. Haefner, D. Dimitriou, A. Al-Aown and A. Kyriazis, "Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: evolution of the technique and experience with 2400 cases," *J. Endourol.,* vol. 23, no. 9, pp. 1467-72, 2009.

[129] F. Reeves, P. Preece, J. Kapoor, D. Murphy, N. Corcoran and A. Costello, "Preservation of the Neurovascular Bundles Is Associated with Improved Time to Continence After Radical Prostatectomy But Not Long-term Continence Rates: Results of a Systematic Review and Meta-analysis," *Prostate Cancer,* vol. 68, no. 4, pp. 692-704, 2015.

[130] J. Stolzenburg, R. Rabenalt, M. Do, T. Schwalenberg, M. Winkler, A. Dietel and E. Liatsikos, "Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy," *Eur. Urol.,* vol. 53, no. 5, pp. 931-940, 2008.

[131] H. Weng, X. Zeng, X. Meng, M. Shi, D. He and X. Wang, "Intrafascial versus interfascial nerve sparing in radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis," *Scientific Reports,* 2017.

[132] X. Wang, Y. Wu, J. Guo, H. Chen, X. Weng and X. Liu, "Oncological safety of intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy compared with conventional process: a pooled review and meta-regression analysis based on available studies," *BMC Urology,* 2019.

[133] Н. Колев, Б. Атанасов, Р. Коцев and В. Дунев, "Сравнение на позитивните хирургични граници след невросъхраняващи операции: РАЛРП и отворена ретропубична радикална простатектомия," *Уронет,* no. 2, p. 6, 2018.

[134] B. Rocco, G. Cozzi, M. Spinelli, R. Coelho, V. Patel, A. Tewari, P. Wiklund and F. Rocco, "Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: a systematic review of the literature," *Eur. Urol.,* vol. 62, no. 5, pp. 779-790, 2012.

[135] K. Kowalewski, C. Tapking, S. Hetjens, F. Nickel, P. Mandel, P. Nunn, M. Ritter, J. Moul, J. Thuroff and M. Kriegmair, "Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Eur. Urol. Focus,* no. 6, pp. 980-991, 2018.

[136] Y. Bai, C. Pu, H. Yuan, J. Li, Q. Wei and P. Han, "Assessing the Impact of Barbed Suture on Vesicourethral Anastomosis During Minimally Invasive Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Urology,* vol. 85, no. 6, pp. 1368-1375, 2015.

[137] F. Aoun, A. Peltier and R. van Velthoven, "The Single-Knot Running Vesicourethral Anastomosis after Minimally Invasive Prostatectomy: Review of the Technique and Its Modifications, Tips, and Pitfalls," *Prostate Cancer,* 2016.

[138] S. Mungovan, J. Sandhu, O. Akin, N. Smart, P. Graham and M. Patel, "Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Eur. Urol.,* vol. 71, no. 3, pp. 368-378, 2017.

[139] J. Stolzenburg, M. Nicolaus, P. Kallidonis, M. Do, A. Dietel, T. Haefner, G. Sakellaropoulos, J. Hicks and E. Liatsikos, "Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients," *Asian J. Urol.,* vol. 13, no. 6, pp. 806-811, 2011.

[140] J. Cui, H. Guo, Y. Li, S. Chen, Y. Zhu, S. Wang, Y. Wang, X. Liu, W. Wang, J. Han and B. Shi, "Pelvic Floor Reconstruction After Radical Prostatectomy: A Systematic

Review and Meta-analysis of Different Surgical Techniques," *Scientific Reports,* no. 7, 2017.

[141] N. Fossati, P. Willemse, T. Broeck and R. van den Bergh, "The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review," *European Urology,* vol. 72, no. 1, pp. 84-109, 2017.

[142] K. Keegan and M. Cookson, "Complications of Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer," *Current Urology Reports volume* , no. 12, pp. 203-208, 2011.

[143] J. Chen, Z. Wang, J. Zhao, S. Zhi, G. Sun, J. Liu, H. Zhang, X. Zhang, P. Shen, M. Shi and H. Zeng, "Pelvic lymph node dissection and its extent on survival benefit in prostate cancer patients with a risk of lymph node invasion >5%: a propensity score matching analysis from SEER database," *Scientific Reports,* no. 9, 2019.

[144] M. Choo, M. Kim, J. Ku, C. Kwak, H. Kim and C. Jeong, "Extended versus Standard Pelvic Lymph Node Dissection in Radical Prostatectomy on Oncological and Functional Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Ann. Surg. Urol.,* vol. 24, pp. 2047-2054, 2017.

[145] G. Cacciamani, M. Maas, N. Nassiri, D. Ortega, K. Gill, I. Gill and F. Montorsi, "Impact of Pelvic Lymph Node Dissection and Its Extent on Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis," *Eur. Urol. Oncol.,* 2021.

[146] S. Joniau, "Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer," *Eur. Urol.,* vol. 63, pp. 450-458, 2003.

[147] N. Srivatsa, H. Nagaraja, S. Shweta and S. Raghunath, "Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancers—Review of Literature," *Indian J. Surgical Oncol.,* vol. 8, no. 2, pp. 175-180, 2017.

[148] A. Tewari , G. Divine and P. Chang, " Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy—a propensity scoring approach," *J. Urol.,* vol. 177, pp. 911-915, 2007.

[149] A. Gözen, Y. Akin, M. Ates, M. Hruza and J. Rassweiler, "Impact of laparoscopic radical prostatectomy on clinical T3 prostate cancer: experience of a single centre with long-term follow-up," *BJU Int.,* vol. 116, no. 1, pp. 102-108, 2015.

[150] C. Ryan, E. Elkin, E. Small, J. Duchane and P. Carroll, "Reduced incidence of bony metastasis at initial prostate cancer diagnosis: data from CaPSURE," *Urologic Oncology,* vol. 24, no. 5, pp. 396-402, 2006.

[151] N. James, "Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel," *Eur Urol,* vol. 67, p. 1028, 2015.

[152] M. Bolla, G. Tienhoven and P. Warde , "External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study," *The Lancet Oncology,* vol. 11, no. 11, p. 1066–1073, 2010.

[153] L. Temple, W. Hsieh, L. Wong, L. Saltz and D. Schrag, "Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer,," *Journal of Clinical Oncology,* vol. 22, no. 17, p. 3475–3484, 2004.

[154] G. Mickisch, A. Garin, G. van Poppel, L. de Prijck and R. Sylvester, "Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial," *The Lancet,* vol. 358, no. 9286, p. 966–970, 2001.

[155] C. Klein, D. Weckermann and B. Polzer , "Perioperative activation of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with prostate cancer,," *J. of Clin. Oncol.,* vol. 27, no. 10, pp. 1549-1556, 2009.

[156] S. Hellman and R. Weichselbaum, "Oligometastases," *Journal of Clinical Oncology,* vol. 13, no. 1, pp. 8-10, 1995.

[157] S. Culp, P. Schellhammer and M. Williams, "Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study," *European Urology,* vol. 65, no. 6, pp. 1058-1066, 2014.

[158] W. Jang, M. Kim and W. Jeong, "Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases," *BJU Int.,* vol. 121, pp. 225-231, 2018.

[159] A. Heidenreich, D. Pfister and D. Porres, "Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study," *J. Urol.,* vol. 193, pp. 832-838, 2015.

[160] G. Gandaglia, N. Fossati, A. Stabile, M. Bandini, P. Rigatti, F. Montorsi and A. Briganti, "Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up," *Eur. Urol.,* vol. 72, no. 2, pp. 289-292, 2017.

[161] P. Borboroglu, J. Sands, J. Roberts and Amling, "Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy.," *Urology,* vol. 56, pp. 96-100, 2000.

[162] S. Elliott , M. Meng and E. Elkin , "Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE," *J Urol.,* no. 138, pp. 529-34, 2007.

[163] B. Erickson, J. Meeks, K. Roehl, C. Gonzales and W. Catalona, "Bladder neck contracture after retropubic radical prostatectomy: incidence and risk factors from a large single-surgeon experience," *BJU Int,* vol. 104, no. 11, pp. 1615-1619, 2009.

[164] S. Carlsson, A. Nilsson, M. Schumacher, M. Jonsson, D. Volz, G. Steineck and P. Wiklund, "Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden," *Urology,* vol. 75, no. 5, pp. 1092-1097, 2010.

[165] B. Breyer, C. Davis, J. Cowan, C. Kane and P. Carrol, "Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy," *BJU Int.,* vol. 106, no. 11, pp. 1734-1738, 2010.

[166] Т. Ганев, С. Станимиров and В. Савченко, "Честота на склероза на шийка на пикочен мехур след отворена и лапароскопска радикална простатектомия," *Uronet,* no. 2, p. 8, 2017.

[167] Н. Евтимов, "Късни усложнения след лапароскопска радикална простатектомия - склероза на мехурната шийка и стриктури на уретрата.," *Урология,* vol. 24, no. 2, pp. 38-41, 2018.

[168] D. Ramirez , J. Simhan and S. Hudak , "Standardized approach for the treatment of refractory bladder neck contractures.," *Urol Clin North Am,* vol. 40, pp. 371-80, 2013.

[169] D. Canes and A. Moinzadeh, "Lymphoceles: A Contemporary Review and an Approach for Prevention," *Renal and Urology News,* 2018.

[170] A. Naselli , R. Andreatta and C. Introini, "Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy," *Urology,* vol. 75, pp. 630-635, 2010.

[171] A. Briganti , F. Chun and A. Salonia, "Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer," *Eur. Urol,* vol. 50, pp. 1006-1013, 2006.

[172] M. Liss, K. Palazzi and S. Stroup, "Outcomes and complications of pelvic lymph node dissection during robotic-assisted radical prostatectomy," *World J Urol.,* vol. 31, pp. 481-488, 2013.

[173] B. Yuh, N. Ruel and R. Meija, "tandardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer," *BJU Int.,* vol. 112, pp. 81-88, 2013.

[174] H. Danuser , G. Di Pierro, P. Stucki and A. Mattei, "xtended pelvic lymphadenectomy and various radical prostatectomy techniques: is pelvic drainage necessary?," *BJU int.,* vol. 111, pp. 963-969, 2013.

[175] G. Gotto, L. Yunis and B. Guillonneau, "Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection.," *Int. J Urol.,* vol. 18, pp. 291-296, 2011.

[176] P. Grande , G. Di Pierro and L. Mordasini, " Prospective randomized trial comparing titanium clips to bipolar coagulation in sealing lymphatic vessels during pelvic lymph

node dissection at the time of robot-assisted radical prostatectomy.," *Eur. Urol.,* vol. 71, pp. 155-158, 2017.

[177] J. Stolzenburg, J. Wassercheid and R. Rabenhalt, "Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration," *World J Urol.,* vol. 26, pp. 581-586, 2008.

[178] M. Waldert, M. Remzi, T. Klatte and H. Klinger, "FloSeal reduces the incidence of lymphoceles after lymphadenectomies in laparoscopic and robot-assisted extraperitoneal radical prostatectomy," *J Endourol.,* vol. 25, pp. 969-973, 2011.

[179] G. Agnelli , G. Bolis , L. Capussotti , R. Scarpa , F. Tonelli and E. Bonizzoni , "A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project," *Ann. Surg.,* vol. 243, pp. 89-95, 2006.

[180] F. Secin , T. Jiborn , A. Bjartell , G. Fournier , L. Salomon and C. Abbou , "Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy.," *Eur. Urol,* vol. 53, pp. 134-145, 2008.

[181] J. Rasweiler, J. Stolzenburg, T. Sulser , S. Deger , J. Zumbé and G. Hofmockel , "Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group.," *Eur. Urol,* vol. 49, pp. 113-119, 2006.

[182] M. Lein , I. Stibane , R. Mansour , C. Hege , J. Roigas and A. Wille , "Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte.," *Eur. Urol,* vol. 50, pp. 1278-1282, 2006.

[183] L. Salomon, P. Sèbe and A. De la Taille, "Open versus laparoscopic radical prostatectomy: part I.," *BJU Intel,* vol. 94, p. 238–243, 2004.

[184] D. Teber, A. Gözen, J. Cresswell, A. Canda, F. Yencilek and J. Rassweiler, "Prevention and management of ureteral injuries occurring during laparoscopic radical prostatectomy: the Heilbronn experience and a review of the literature," *World J. Urol.,* vol. 27, no. 5, pp. 613-618, 2009.

[185] M. Karadag, K. Cecen, A. Demir, M. Bagcioglu, R. Kocaaslan and T. Kadioglu, "Gastrointestinal Complications of Laparoscopic/Robot-Assisted Urologic Surgery and a Review of the Literature," *J. Clin. Med. Res.,* vol. 7, no. 4, pp. 203-210, 2015.

[186] П. Димитров, В. Младенов, А. Тимев, В. Йотовски, С. Маринов, М. Милушев, К. Янев, М. Георгиев and П. Панчев, "Лапароскопска радикална простатектомия - резултати след 118 Случая," *Уронет,* no. 2, pp. 6-7, 2017.

[187] K. Hoyland, N. Vasdev, A. Abrof and G. Bousted, "Post-Radical Prostatectomy Incontinence: Etiology and Prevention," *Rev. Urol.,* vol. 16, no. 4, pp. 181-188, 2014.

[188] M. Koraitim , "he male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate," *J Urol.,* vol. 179, pp. 1683-1689, 2008.

[189] S. Hinata , T. Sejima and A. Takenaka , "Progress in pelvic anatomy from the viewpoint of radical prostatectomy.," *Int. J. Urol.,* vol. 20, pp. 260-270, 2013.

[190] H. Atiemo , S. Vasavada , R. Rackley and L. Moy , "Evaluating and managing urinary incontinence after prostatectomy: beyond pads and diapers," *Cleve Clin J Med,* vol. 74, pp. 57-63, 2007.

[191] C. Egawa , S. Minei and M. Iwamura , "Urinary continence following radical prostatectomy," *Jpn J Clin Oncol.,* vol. 27, pp. 71-75, 1997.

[192] H. van der Poel, W. de Blok, N. Joshi and E. van Muilekom, "reservation of lateral prostatic fascia is associated with urine continence after robotic-assisted prostatectomy," *Eur Urol,* vol. 55, pp. 892-900, 2009.

[193] М. Георгиев, К. Янев, Я. Семердциев, П. Димитров, В. Василев, М. Колев, В. Йотовски, Ц. Лазаров, Г. Иванов and Р. Гергов, "Сравнителен анализ на ранните нива на континентност при робот-асистирана и лапароскопска радикална простатектомия при 550+ случая," *Уронет,* no. 2, pp. 3-4, 2019.

[194] G. Alivizatos and A. Skolarikos, "Incontinence and Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: A Review," *The Scientific World Journal,* vol. 5, pp. 747-758, 2005.

[195] K. Hunter, K. Moore, D. Cody and C. Glazener, "Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence.," *Cochrane Database Syst. Rev,* 2004.

[196] C. Rogers, B. Trock and P. Walsh, "Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results," *Urology,* vol. 64, pp. 148-151, 2004.

[197] W. Hu, L. Hu, S. Li , X. Zheng and B. Tian, "Expression of transforming growth factor-beta in penile tissue from rats with bilateral cavernosal nerve ablation," *BJU Int.,* vol. 94, pp. 424-428, 2004.

[198] H. Padma-Nathan, A. McCullogh and Forest, "Erectile dysfunction secondary to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: comparative phosphodiesterase-5 inhibitor efficacy for therapy and novel prevention strategies.," *Current. Urol. Reports,* vol. 5, pp. 467-471, 2004.

[199] Б. Атанасов, Н. Колев, Р. Коцев and В. Дунев, "Състояние на еректилната функция на пациентите преди радикална простатектомия.," *Урология,* vol. 24, no. 1, pp. 9-15, 2018.

[200] Б. Атанасов, Н. Колев, Р. Коцев and В. Дунев, "Ефект на ранната рехабилитация на пениса с нискоинтензивна екстракорпорална ударно-вълнова терапия

незабавно след невросъхраняваща радикална ретропубична простатектомия върху възстановяването на еректилната функция.," *Уронет,* no. 2, pp. 79-81, 2018.

[201] Б. Атанасов and Н. Колев, "Състояние на сексуалната функция след невросъхраняваща робот-асистирана и ретропубична радикална простатектомия.," *Урология и ендоурология.,* vol. 26, no. 4, pp. 87-92, 2020.

[202] G. Hanks, "External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care," *NCI Monogr,* p. 75, 1988.

[203] R. Ghavamian, "adical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone," *J Urol,* 1999.

[204] E. Messin, "Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with," *Lancet Oncol.,* vol. 7, p. 472, 2006.

[205] Y. e. a. Krakowsky, "Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More," *Eur Urol Focus,* vol. 5, 2019.

[206] C. Vale, "Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally," *Lancet,* p. 396, 2020.

[207] A. e. a. Zietman, "Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal," *J Clin Oncol,* vol. 28, pp. 95-99, 2010.

[208] Р. Георгиева, Д. Димитренко, Е. Попов, Б. Божков, Ч. Славов, А. Киров and М. Часовникарова, "Ретроспективен сравнителен анализ между биопсичен и траен хистологичен резултат след радикална простатектомия.," *Уронет,* no. 2, p. 21, 2020.

[209] A. Grasso , F. Mistretta , M. Sandri , G. Cozzi , E. De Lorenzis , M. Rosso, G. Albo , F. Palmisano , B. Rocco and V. Patel, "Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis," *BJU Int,* vol. 118, no. 1, pp. 20-34, 2016.

[210] Ж. Читалов, А. Димитров, А. Златанов, М. Шопов, Н. Узунов, С. Миланова and К. Пасков, "Радикална простатектомия - начален опит след първите 40 случая.," *Уронет,* no. 2, p. 87, 2019.

[211] Ж. Сиромахов, К. Нейков, В. Табаков and Б. Цингилев, "Ендоскопска диагностика при радиационен цистит.," *Уронет,* no. 2, pp. 94-95, 2018.

[212] A. Asimakopoulos , "Randomized Comparison between Laparoscopic and Robot-Assisted Nerve-Sparing Radical Prostatectomy," *Journal of sexual medicine,* vol. 8, no. 5, pp. 1503-1512, 2011.

[213] F. Porpiglia, "Randomised Controlled Trial Comparing Laparoscopic and Robot-assisted Radical Prostatectomy," *European Urology,* vol. 63, no. 4, pp. 606-614, 2013.

[214] M. Hruza, J. Bermejo, B. Flinspach, M. Schulze, D. Teber, J. Rumpelt and J. Rassweiler, "ong-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy.," *BJU,* vol. 111, no. 2, pp. 271-280, 2013.

Описание на публикации, приложени с цел защита на дисертация:

1. Anita Ognyanova Kavrakova1,2*, Bilyana Georgieva1, Kamen Anachkov2, Krassimir Yanev3, Georgi Ivanov3, Vanyo Mitev1 and Albena Todorova1,2. Investigation of Noninvasive Urine Specimens with Molecular Fluctuations for a Presence of High-Risk Human Papilloma Viruses as Inflammatory Cofactor in the Prostate Cancer. Biol Med (Aligarh) 2018, 10:3 DOI: 10.4172/0974-8369.1000438 – **РЕФЕРИРАНО СПИСАНИЕ**
2. Иванов Г, Младенов В, Тодорова А, Кавракова А, Янев К, Георгиев М. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА КЛИНИЧНИ И ХИСТО-ПАТОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ, ВКЛЮЧИТЕЛНО AR (CAG)N И VDR (AT)N ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ВЪВ ВРЪЗКА С ПОВИЕШНА ПРЕДИСПОЗИЦИЯ И АГРЕСИВЕН КЛИНИЧЕН ХОД НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ СЛЕД РАДИКАЛНА ЛАПАРОСКОПСКА ПРОСТАТЕКТОМИЯ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ. Уронет 2020, брой 2
   (Абстракт към успешно завършен проект Млад Изследовател 2019 – Номер на договор – 141/2019)
3. ***** Vladislav Mladenov, Plamen Dimitrov, Vasil Vasilev, Svetoslav Marinov, Georgi Ivanov, Nikolay Mirinchev, Viara Tzerovska, Krassimir Yanev, Marincho Georgiev. RISK FACTORS FOR THE OCCURRENCE OF EARLY POSTOPERATIVE UROLOGICAL AND SURGICAL COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION FROM A LIVING AND CADAVERIC DONOR, **Comptes rendus de l'Acad´emie bulgare des Sciences, БАН – IMAPCT FACTOR – под печат**
4. ***** Aleksander Timev, Boyan Pavlov*, Marin Georgiev, Plamen Dimitrov, Vassil Vassilev, Aleksander Krastanov, Vladislav Mladenov, Tsvetan Lazarov, Georgi Ivanov, Krassimir Yanev. ASSISTED VIRTUAL CYSTOSCOPY IN THE CONDITION OF RETROGRADE CT CYSTOGRAPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. **Comptes rendus de l'Acad´emie bulgare des Sciences – IMPACT FACTOR – под печат**