

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

**Д-Р АНГЕЛ АНДРЕЕВ ЕЛЕНКОВ**

**Оперативни техники и прогноза при уротелни  
тумори на горните пикочни пътища**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане  
на образователна и научна степен  
„Доктор“**

**Научен ръководител:  
Проф. Д-р Петър Колев Панчев, д.м.н.**

**София  
2016**

Дисертационният труд съдържа 132 страници. Онагледен е с 38 диаграми, 22 таблици и 40 снимки. Библиографската справка се състои от 181 литературни източника, от които 19 от български и 162 от чуждестранни автори.

Дисертационната работа е обсъдена и насочена за защита на заседание на Катедра по Урология към МУ– София, където д-р Ангел Еленков е редовен докторант, отчислен с право на защита.

## **НАУЧНО ЖУРИ**

1. Проф. д-р Петър Любенов Симеонов, д.м.н.
2. Проф. д-р Петър Колев Панчев, д.м.н.
3. Проф. д-р Красимир Георгиев Нейков, д.м.
4. Доц. д-р Светослав Димитров Николов, д.м.
5. Проф. д-р Иван Янков Дечев, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 27.05.2016 от 12,00 часа в аудиторията на УБ ”Света Екатерина” , гр. София.

## СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	4
Цел и задачи .....	5
Материали и методи.....	6
Резултати.....	18
Обсъждане.....	49
Изводи .....	63
По-съществени приноси .....	65
Публикации .....	66

## Въведение

Туморите на уротела на горните пикочни пътища представляват рядко заболяване, което макар отдавна известно на учените, до преди две – три десетилетия знанията за него са се базирали предимно на изследване на малки групи пациенти и доклади на клинични случаи. В последните две десетилетия учени от цял свят започнаха да обединяват сили в многоцентрови проучвания и мета-анализи на по-големи групи болни, което доведе до по-добро разбиране на заболяването и рисковите фактори. Въпреки това много отворени и нерешени остават въпросите за определяне индивидуалната прогноза на болните на базата на обективни критерии като биологична характеристика на тумора, проведеното лечение и индивидуалните особености на пациента. Дискусиите продължават относно оперативното лечение и индикациите за органосъхраняващи операции. Тези и много други нерешени въпроси ни накараха да предприемем настоящото проучване.

## **Цели и задачи**

### **Цел**

Цел на настоящият труд е проучването на известните оперативни техники за лечение на уротелни тумори на горни пикочни пътища, тяхната оценка по отношение на преживяемост и рецидиви, оценка на влиянието на клиникопатологичните фактори върху преживяемостта и обособяване на рискови групи с прогностично значение.

### **Задачи:**

1. Да проучим демографската характеристика и наличието на ендемизъм в контингента от пациенти с уротелен карцином на горни пикочни пътища в нашата институция.
2. Да проучим отношението и ваймовръзката на уротелните тумори на горните пикочни пътища с другите урологични неоплазми.
3. Да разгледаме актуалните методи за ранна диагностика.
4. Да направим анализ на възможностите за хирургично лечение на уротелните тумори на горни пикочни пътища, като по отношение на интра- и постоперативните усложнения при различните подходи.
5. Да анализираме ранните и късните усложнения при лечение на уротелни тумори на горни пикочни пътища.
6. Да проучим прогностичното и диагностичното значение на клиникопатологичните фактори чрез уни- и мултивариабилни прогностични модели при пациенти с уротелни тумори на горните пикочни пътища, насочени за хирургично лечение в нашата институция.
7. Въз основа на получените резултати, да обосим групи според прогностичното значение, с цел оптимизиране на процеса на проследяване и наблюдение на оперираните пациенти.

## **Материали и методи**

Направено е ретроспективно и проспективно проучване на 76 души оперирани по повод на уротелен карцином на горни пикочни пътища за периода януари 2006 – януари 2014 година в клиниката по урология на УМБАЛ „Александровска“

### Методи на изследване

1. Анамнеза и физикално изследване на болните
2. Лабораторни изследвания
3. Цитологично изследване - пре – и постоперативно
4. Абдоминална ехография
5. Рентгенови образни изследвания – КАТ, венозна урография;
6. Нерентгенови образни изследвания – ЯМР
7. Уретроцистоскопия;
8. Уретерореноскопия;
9. Хистологично изследване на резецираните тумори
10. Статистически методи

### Методи на проучване

#### Клинични методи

#### **Анамнеза и физикално изследване на болните**

В предоперативният период бе снета щателна анамнеза на всички пациенти. Беше обърнато особено внимание на симптомите и оплакванията, накарали хората да потърсят лекарска помощ. Бяха разгледани

съпътстващите заболявания като артериална хипертония, захарен диабет и исхемична болест на сърцето. Направихме оценка на предишни хирургични и урологични манипулации, които биха имали връзка с планираното хирургично лечение. Разгледахме подробно пациентите с история за карцином на пикочния мехур, като обърнахме внимание на хистологичния вариант и предприетото лечение. Снемането на общ и локален статус е извършено при всички пациенти, включени в проучването.

## Параклинични методи

### **Лабораторни изследвания**

В предоперативния период на всички пациенти, включени в проучването, се изследваха следните показатели:

- Кръвни показатели – ПКК, креатинин, уреа,  $K^+$ ,  $Na^+$ , чернодробни ензими, коагулационен статус, кръвна захар; кръвна група
- Биохимия и седимент на урината;
- Микробиологично изследване на урината се направи на всички пациенти в пред- и постоперативния период;
- Цитологично изследване се направи на всички пациенти в пред- и постоперативния период. Урината се съхраняваше в стерилен контейнер и в рамките на 30 минути беше транспортирана за цитоморфологично изследване. За положителен резултат приемахме наличието на атипични клетки, а за негативен – липсата на такива. Морфологичната диагностика беше извършена от катедрата по Патология и патохистология на УМБАЛ „Александровска“.

## **Диагностични методи – образни изследвания**

### **Абдоминална ехография**

Абдоминалната ехография заема първостепенно място по отношение на ранната диагностика на туморите на горни пикочни пътища. Ехографско изследване бе извършено при всички пациенти, включени в проучването ни. Чрез него се получиха данни за функцията на бъбреците, наличието на хидроуретер и хидронефроза. Въпреки прецизните и детайлни ехографски образи, всички пациенти бяха подложени на допълнителни образни изследвания (КАТ или ЯМР) с цел верификация и стадиране на процеса.

### **Компютърно-аксиална томография (КАТ)**

КАТ се извърши при всички пациенти, на които бяха диагностицирани на ултразвук суспектни лезии в бъбреците, както и при всички пациенти с персистираща хематурия и негативна цистоскопия, защото информативната му стойност за точната локализация на процеса и на размера на лезията е несъизмеримо по-висока от тази на абдоминалната ехография. Методът дава добра оценка на стадия на заболяването, като получената информация за ангажиране на лимфните възли и суспекцията за далечни метастази помага при вземане на оптимално решение за обема и вида на оперативното лечение. Възможността за контрастно усилване е едно от най-съществените преимущества на КАТ при отдиференцирането на малигнени от бенигнени лезии. В нашето проучване, освен като предоперативен диагностичен метод използвахме компютърната томография и при проследяването на пациентите. Съвременните компютърни томографи дават възможност за триизмерна реконструкция на образа, и КАТ урография, което допринася за по-

прецизна предоперативна диагностика на туморното образуване по отношение на неговата големина, локализация и растежна характеристика. Развитието на дигиталните технологии дава възможност, в хода на многофазното компютър – томографско изобразяване и изпълване на пиелокаликсната система, да се направи виртуална триизмерна урография. Целта е това да даде възможност за виртуална ендоскопия. Това подпомага оператора при избора на оперативна интервенция

### **Уретроцистоскопия**

На всички пациенти включени в проучването беше извършена цистоскопия предоперативно за отхвърляне наличието на съпътстващ тумор на пикочния мехур. Суспектните лезии бяха резецирани трансуретрално и материалът беше изпращан за хистологично изследване. Освен предоперативно уретроцистоскопии бяха провеждани и в постоперативния период за предотвратяване и ранно лечение на евентуални рецидиви.

### **Ретроградна пиелография**

За верификация често се използваше ретроградна пиелография. След извършване на уретроцистоскопия и идентификация на отстиума същият се интубира с уретерален катетър. По него се инсталира контрастна материя, която показва евентуални дефекти в изпълването.

### **Уретероскопия**

Уретероскопията е незаменим инструмент особено при несигурни данни от образните изследвания и при нужда от отдиференциране на малигнени от бенигнени заболявания в уретера и пиелокаликсната система. Дори най-съвременните образни методики се затрудняват да отдиференцират по-малки от 5 мм лезии. При съмнение за малигнен процес се вземаше щипков материал за хистологично изследване.

## **Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)**

Ядрено-магнитният резонанс се използва като допълнителен метод на избор при диагностицирана с ултразвук лезия на бъбрек. Високата му чувствителност по отношение на меките тъкани и безвредността му го правят един от предпочитаните методи при диагностиката не само на бъбречни неоплазми, но и при стадирането.

## **Хистологичен метод**

Резецираните туморни формации бяха фиксирани в 10 % формалин и изпращани за хистологична диагностика в Клиниката по Патология към УМБАЛ "Александровска". Най-често срещаните хистологични варианти на изследваните тумори на уротела са следните:

- Нискодиференциран уротелен карцином
- Вискодиференциран уротелен карцином
- Сквамозноклетъчен карцином

## **Оперативни методи**

При пациенти с уротелен карцином на горни пикочни пътища се придържахме към правилата на европейката асоциация по урология – EAU (European Association of Urology). За златен стандарт в лечението се приема радикалното лечение, изразяващо се в нефроуретеректомия с резекция на маншон от пикочния мехур. В единични и много редки случаи се наложи извършването на органосъхраняващо лечение, където отново се придържахме към правилата за добра медицинска практика, а именно:

- Абсолютни индикации:
  - Анатомично или функционално единствен бъбрек
  - Наличието на двустранни или множествени тумори

- Относителни индикации

- Пациенти, при които контралатералният бъбрек е засегнат от заболяване, което прогресивно намалява функцията му
- Единични високодиференцирани карциноми на уретера, без обструкция и при информирано съгласие на пациента

### **Оперативна техника**

Златният стандарт и до днес в лечението на уротелни тумори на горни пикочни пътища е нефроуретеректомията. При всички пациенти, в проучването ни, с изключение на двама, бе извършена отворена нефроуретеректомия. При различните пациенти различен бе единствено оперативният достъп:

- Двоен комбиниран – лумботомия и параректален;
- Единичен – модифициран достъп на Пресман.
- Горна трансверзална лапаротомия (Chevrone)

Различията идваха от предпочитанията на оператора и локализацията на тумора, а лапаротомията се налагаше при съмнение за лимфни метастази, локално авансирал тумор, големи размери или множествени тумори. В единични случаи се наложи извършването на органосъхраняваща операция, осъществена с парциална резекция на уретера с параректален достъп.

Оперативната техника на класическата **отворена нефроуретеректомия с два достъпа** е следната:

Пациентът трябва да бъде позициониран, така че да има достатъчно голямо разстояние между *crista iliaca* и 12-то ребро. Това позволява добър достъп до бъбрека. Разрезът започва от косто-лумбалния ъгъл (между 12-то

ребро и предния ръб на сакро-спиналния мускул) и върви надолу и напред, като завършва на 2–3 см над *crista iliaca anterior superior*.

Достъпът позволява да се работи спокойно върху бъбрека, като дава възможност и за разширяването му нагоре и за резециране на 12-то ребро при необходимост. При извършването на този достъп съществува риск от нарушаване целостта на плевралната и перитонеалната кухина, както и от увреждане на субкосталната артерия и илеоингвиналният нерв, което трябва да се имат предвид. Последователно се резецират кожа, подкожие, повърхностна фасция (*fascia abdominalis superficialis*) и трите мускулни слоя (*mm. obliqui abdomini ext et int, m. transversus abdominis*). След откриването на влакната на трансверзалния мускул се прави малък разрез под върха на 12-то ребро, перитонеумът се избутва дигитално в медиална и каудална посока, след което се разрязва и останалата част от мускула. Като се достигне до капсулата на Герота, тя се отваря в краниална и каудална посока и се преминава към дисекция на мастната капсула на бъбрека. Идентифицира се и уретерът. Уретерът се либерира максимално дистално като се прерязва и лигира. Отпрепарира се бъбрекът от мастната му капсула, като се отпрепарира и хилусът, който се подготвя за клампаж. Поставят се клампи. Хилусът се прерязва с ножица. При нужда може да се постави и трета клампа към бъбрека, под която да се пререже педикула. Поставя се прободна лигатура между първата и втората клампа и свободна под долната. Следва оглед на бъбречното ложе и ако се установи кървене от малки съдове те трябва допълнително да се лигират или електрокоагулират.

Поставя се сигнален дренаж и оперативната рана се затваря послойно на два етажа (включващи мускулите и подлежащите фасции), подкожие и кожа. Болният се завърта по гръб и след подготовка на оперативното поле се

поставя стерилен катетър. Следва параректален разрез от страната на лумботомията.

След хемостаза на подкожието се прерязва апоневрозата на *m. obliquos abdominis externus*.

По тъп и остър начин се преминава през *m. Obliquous abdominis internus* и *m.transversus abdominis*. Често се налага лигиране на *a.v. epigastrica inferior* за оптимален достъп до пикочния мехур

Перитонеумът се избутва като се достига до илиачната фоса. Идентифицират се *a.v. iliacaе interna*.

Следва отпрепарирание на останалият чуқан от уретера до навизането му в мехура. Стената на пикочния мехур се отпрепарира и следва циркумферентно резециране на маншон от мехурната стена около уретера.

Пикочният мехур се затваря с продължителен шев на два етажа. Поставя се един сигнален дрен и раната се затваря послойно.

Алтернатива на нефроуретеректомията с два достъпа е описаният от нас **модифициран досъп по Пресман**, при който с разрез подобен на торакоабдоминалния се достига едновременно до бъбрека, уретера в цялата му дължина, и пикочния мехур.

Позиционирането на пациента изисква добър достъп едновременно до лумбалната област и предната коремна стена. Това налага при позиционирането на пациента рамената да са под ъгъл между 45° и 60° спрямо операционната маса, а тазът се позиционира под ъгъл от около 10°. Това „усукване“ на тялото може да се подпомогне от руло, което да се постави под болния. Разрезът обикновено започва от върха на XII ребро и се продължава подобно на описаният параректален разрез, заобикаляйки на

около два пръста *crista iliaca ant. Superior*. При нужда разрезът може да се разшири с резециране на реброто.

Достъпът се започва от лумбалната област, където протича подобно на лумботомия. Когато се влезе в ретроперитонеалното пространство, перитонеумът се избутва медиално по тъп начин от трансверзалния мускул. Отваря се капсулата на Герота и бъбрекът се мобилизира като внимателно се освобождава от околните тъкани и надбъбречната жлеза.

Едновременно се освобождава уретера по цялата му дължина. Хилусът се отпрепарира и се лигира с една свободна и една прошивна лигатура. Следва отпрепариране на останалият чукал от уретера до навизането му в мехура. Стената на пикочния мехур се отпрепарира и следва циркумферентно резециране на маншон от мехурната стена около уретера. Пикочният мехур се затваря на два етажа. Мускулите коремната стена се затварят на два етажа и се поставят два сигнални дрена – един в ложето на бъбрека и един в перивезикалното пространство.

При описаните два достъпа може да се извърши лимфна дисекция на парааортокавалните и параилачните лимфни възли при необходимост.

Следоперативният престой при описаните оперативни интервенции варира най-често между 8 и 11 дни. През този период редовно се правят стерилни превръзки и се следи състоянието на оперативната рана. Антибиотичната и антикоагулационната профилактика са задължителни при всички пациенти. Извършва се контрол на основните лабораторни показатели (ПКК, креатинин, урея, електролити и хемостазиологичен статус) и мониторинг на сърдечната дейност. При ятрогенно нараняване на плевралната кухина се прави и контролна рентгенография на бял дроб и сърце. Дренажите се свалят на трети/четвърти следоперативен ден, а

уретралният катетър – около десети - четиринадесети ден. Конците се свалят между осми и десети следоперативен ден и пациентът се изписва с препоръка за контролен преглед след 30 дни.

Другата използвана от нас оперативна техника бе **трансверзалната трансабдоминална лапаротомия**. Тя се използва в специални случаи при големи тумори, съмнение за наличие на големи лимфни пакети или ангажиране на околни тъкани и органи. Достъпът се започва със бисубкостален разрез по Шеврон. Перитонеумът се отваря, червата се покриват със стерилен компрес като се осигурява достъп до съответния латерален канал. Преминава се в ретроперитонеалното пространство чрез мобилизиране на мезоколон асценденс или десценденс, в зависимост от коя страна се работи. Отваря се капсулата на Герота и бъбрекът се освобождава от околните тъкани. Хилусът се клампира и лигира с прошвина и свободна лигатура. Мобилизираният уретер се отпрепарира и резецира. Възстановява се целостта на перитонеума и в ложето се оставят един или два сигнални дрена. Поставя се още един перитонеален дрен и раната се затваря послойно. Следоперативният период е идентичен с описаните оперативни интервенции.

## **Проследяване**

Голяма част от пациентите, оперирани от УТГПП, бяха проследени чрез извършването на регулярни образни и лабораторни изследвания. Проследяването на пациентите се извършваше по следната схема:

- **1<sup>-ви</sup> постоперативен месец** –ПКК + креатинин, урея и електролити;
- **6<sup>-ти</sup> постоперативен месец** – КАТ + ПКК + креатинин и урея + УЦС;

- **12<sup>-ти</sup> постоперативен месец** – КАТ + ПКК+ креатинин и урея + УЦС + цитология на урина;
- **24<sup>-ти</sup> постоперативен месец** – КАТ + ПКК + креатинин и урея + УЦС + цитология на урина;
- **36<sup>-ти</sup> постоперативен месец** – КАТ + УЦС + цитология на урина;
- **48<sup>-ти</sup> постоперативен месец** – КАТ + цитология на урина;
- **60<sup>-ти</sup> постоперативен месец** – КАТ + цитология на урина.

Препоръчва се провеждането на контрастно усилен скенер в периода на проследяване. Тъй като контрастното вещество натоварва бъбреците, при част от нашите пациенти, при които постоперативно има завишение на азотните тела, бе предложено в периода на проследяване да се извършват още магнитно-резонансни томографии. ЯМР е по-удачният метод при проследяване на пациенти, претърпели нефроуретеректомия, които имат като съпътстващо заболяване ХБЗ, защото се има предвид неговата безвредност.

При липса на рецидив и на 5-тата година, пациентът се отписва и се прекратява неговото проследяване.

## Статистически методи

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

Бяха приложени следните методи:

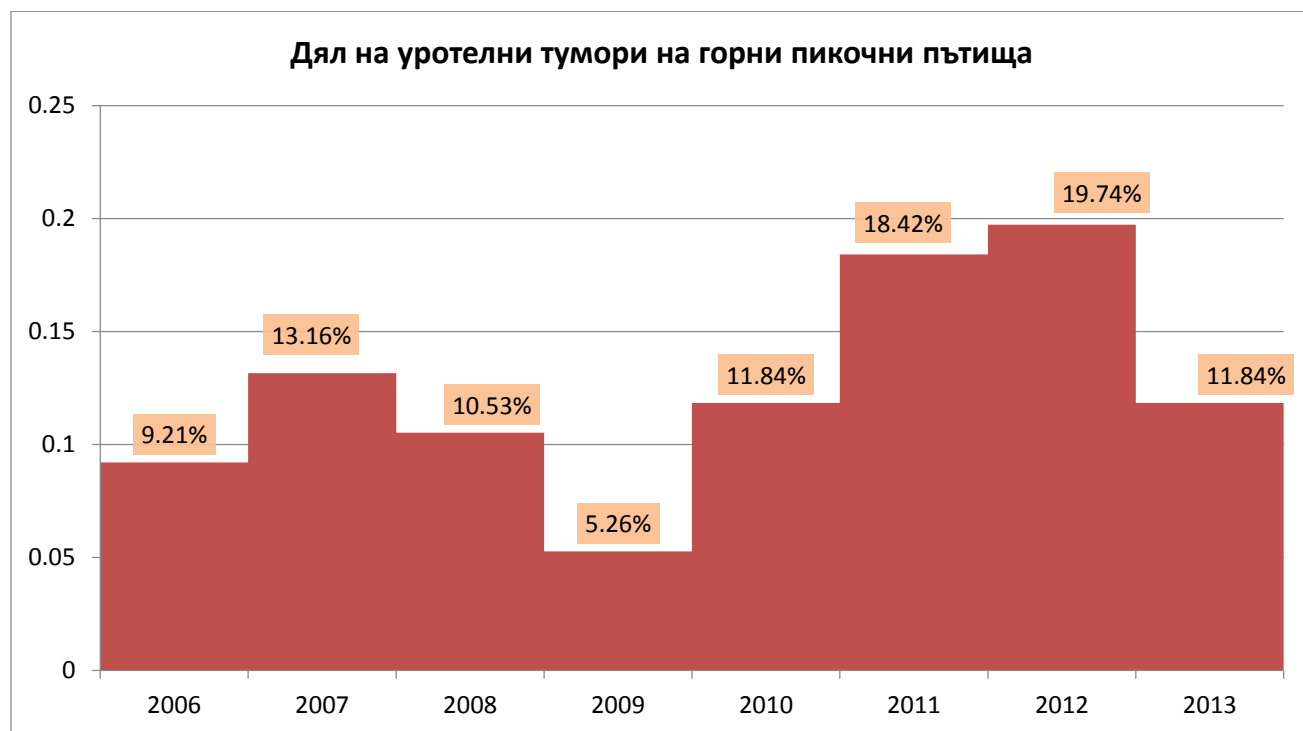
1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.

2. **Вариационен анализ** – използва се 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 Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределенията за нормалност.
7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
8. **Непараметричен тест на Mann-Whitney** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. **Регресионен анализ** – за проверка на наличие на зависимост между количествени променливи.

## Резултати

### 1. Дескриптивен анализ

За периода от януари 2006 година до януари 2014 година в клиниката по урология към УМБАЛ „Александровска“ са оперирани 76 пациента с уротелни тумори на горните пикочни пътища. Най-голям е броят им през 2012 година, а най-малък през 2009. Като тенденция, с изключение на слаби флуктоации, се наблюдава постепенно нарастване на броя на оперираните през годините.



При анализ на данните за всички тумори на уротела за периода 2009 – 2013 година се установи, че в клиниката по урология са оперирани 392 болни, от които с тумор в пикочния мехур са били 354 болни или 90,31% и 38 с уротелен тумор в горните пикочни пътища или 9,69%.

Според наличните данни за периода 2008 – 2011 в клиниката са оперирани

546 пациента с паренхимни бъречни тумори и 34 пациента с тумори на уротела на горни пикочни пътища. Процентът на уротелните тумори спрямо паренхимните варира от 2,78% през 2009г до 9,15% през 2011г, като за целият изследван период те представляват средно 5,86%.

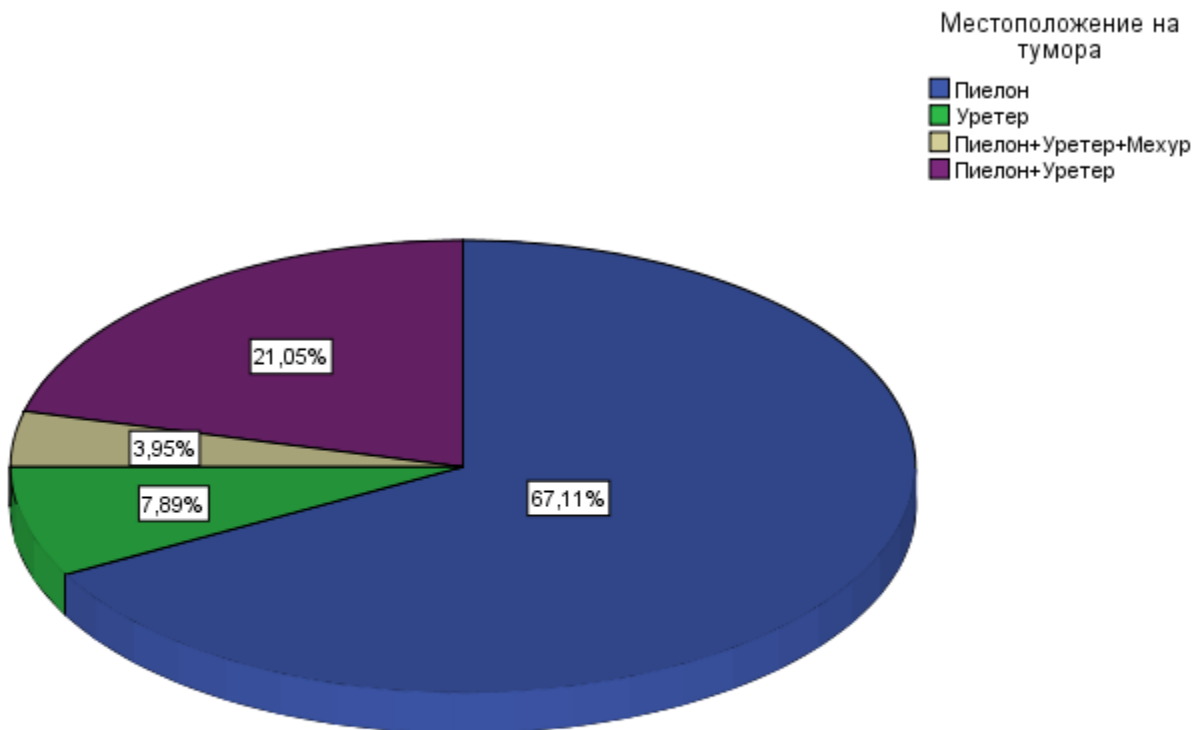
Съотношението мъже/жени, за изследвания период, варира съответно от 85,7%/14,3% до 37,5%/62,5%, като общо за периода съотношението е 64,5/35,5% (49/27).

Средната възраст на оперираните е 65,5 години варирайки между 35 и 87 години.

Най-често заболяването се среща в шеста декада, като това са 31 пациента или 40,79% от случаите. В седма декада са 20 души или 26,32% от общият брой.

По отношение на страната на засягане се наблюдава абсолютно равно разпределение между лява и дясна локализация – по 38 случая.

Според местоположението на тумора в горните пикочни пътища, в най-голям процент от случаите същият е бил локализиран в пиелонът – при 51 болни или 67,11%. При 6 пациента туморът е бил с единствена локализация в уретер. При трима пациенти е имало мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур.



При трима пациенти (3,95%) е установен съпътстващ мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур, като при двама е извършена нефроуретеректомия с цистектомия и уретерокутанеостомия. Другият пациент е подложен на нефроуретеректомия с парциална резекция на пикочния мехур.

Нискодиференциран или G3 е бил туморът при 46 пациента или в 60,53% от случаите. Прави впечатление малката честота на умеренодиференциран (G2) карцином – в едва 5,26% от случаите.

По оношение на размера на тумора достатъчно качествена информация беше установена за 56,58% (43) от случаите.

От тях при 34,8% или при 15 пациента размерът е бил под 3 см, при 28 (65,2%) размерът е бил над 3 см.

Най-често пациентите са били оперирани в стадий Т3 или в малко под половината от случаите (48,68%). Важно е да отбележим, че при 22 души (28,95%) туморът е бил в стадии Т1.

Наличието на туморни емболи в лимфни и венозни съдове при микроскопското изследване, известно като лимфо-васкуларна инвазия (LVI), е установено в 33 от случаите (43,42%).

Важна информация от анамнезата беше събрана от гледна точка на наличието на съпътстващ тумор на пикочния мехур, или историята за такъв. Такъв се доказва в 31,58% от случаите или при 24-ма пациенти. Тук сме включили само пациентите, на които карциномът на пикочния мехур е в стадий Т1.

Наличието на некроза в туморната формация се оцени при хистологичното изследване, като за положителен резултат се вземаше наличието на некроза в над 10% от препаратите. В нашето проучване се откри наличие на некроза в 25% от случаите, или при 19 пациента.

Придружаващи заболявания се откриха при 72,37% от оперираните. Най-честото от тях е артериалната хипертомия, установена в 38,16% от случаите. Втори място по честота заема исхемичната болест на сърцето (ИБС), която е водещо придружаващо заболяване в 15,79% от случаите. Захарният диабет заема трето място с 14,47%, от които трябва да се отбележи че в 9,21% е бил в комбинация с артериална хипертония. При един пациент е установена

хронична бъбречна недостатъчност в следствие на която е провеждал дългогодишно диализно лечение.

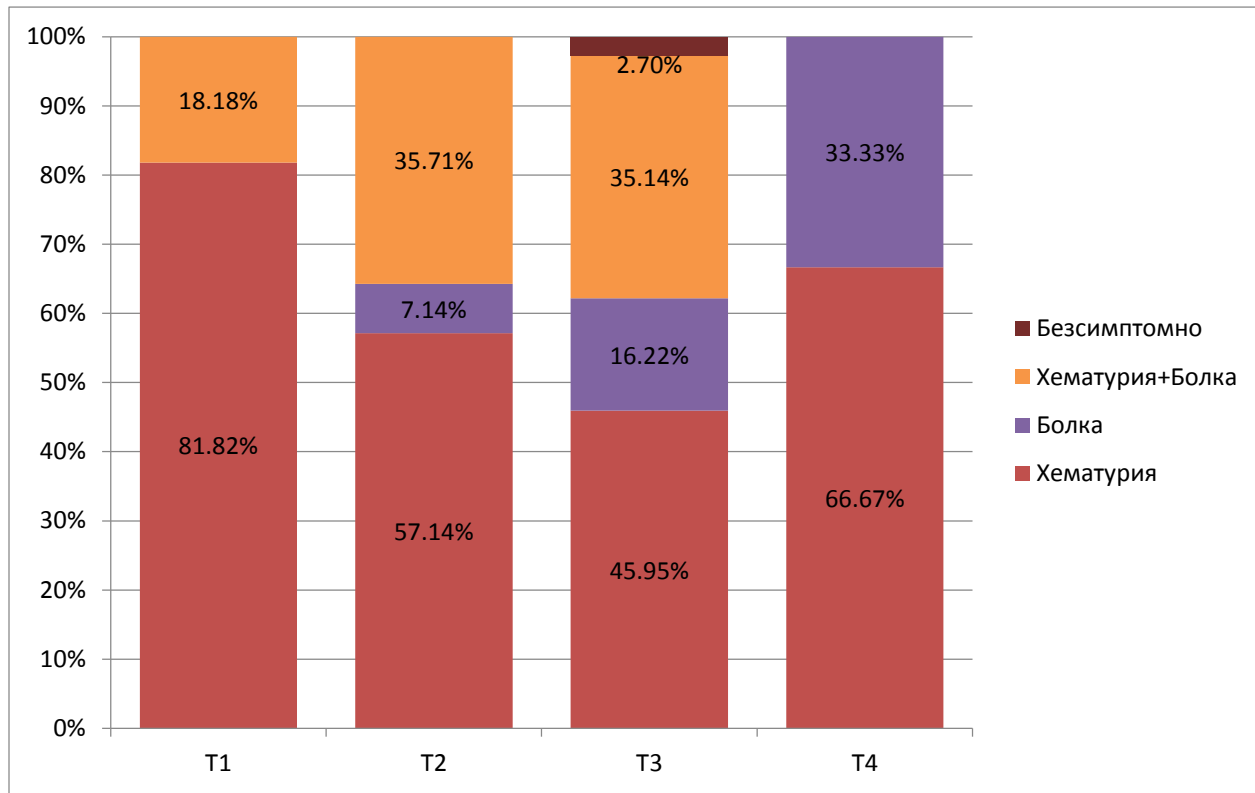
От проведените параклинични изследвания предоперативно са установени отклонения от нормата в 38,16% от случаите. От тях в повечето случаи това е анемията – в 28,95% от случаите или при 22-ма болни. Завишени стойности на азотните тела вследствие на остра бъбречна недостатъчност са установени в 9,21% от пациентите, като в 6,58% това е било в комбинация с анемия.

Най-честата кръвна група при оперираните в клиниката пациенти е кръвна група А в 40 % от случаите или при 31 пациента. На второ място е кръвна група 0 в 36% от случаите. Най-рядко се установява кръвна група АВ - в 5,33%.

Безсимптомно е протекло заболяването само при един пациент, където туморът е открит случайно при рутинно ехографско изследване.

В 59,21% от случаите единствено оплакване е била макроскопската хематурия. На второ място, при 22 пациенти водещото оплакване е болка в лумбалната област. Важно е да се отбележи, че болката е била в комбинация с макроскопска хематурия в 8 от случаите.

На следващата графика сме илюстрирали асоциацията на различните симптоми в зависимост от стадият на заболяването.



Вижда се, че дори в стадии T1 100% от пациентите са имали хематурия, изразена в различна степен. С показването на стадия се наблюдава увеличаване на честотата на болката като водещ симптом. Съответно за стадий T1, T2, T3 и T4 е както следва: 0%, 7,14%, 16,22% и 33,33%.

Основен диагностичен метод в над 90% от случаите е компютър-томографското изследване.

В нашата серия най-често е използван единичният достъп или модифицираният достъп по Пресман – при 44-ма пациенти или в 57,89% от

случаите. След него се нарежда комбинираният достъп – лумботомия и последващ параректален разрез – в 23,68% от случаите.

Направихме анализ на продължителността на оперативната интервенция:

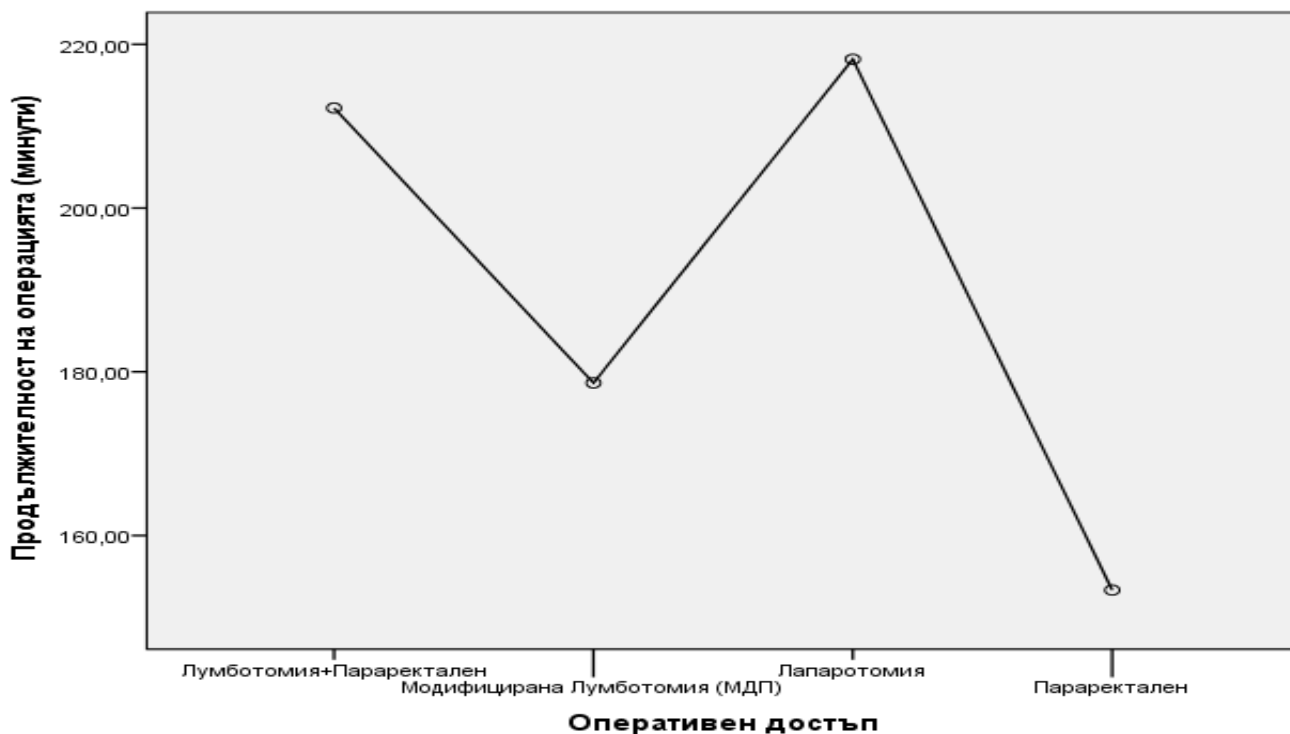
	Най-кратка	Най-дълга	Средна продължителност
Продължителност в минути	100,00	320,00	191,3158

В следващата графика показваме резултатите от проведения дисперсионен анализ, целящ да сравни средната продължителност на хирургичната интервенция в зависимост от оперативният достъп. В случая изключваме от анализът параректалния достъп, поради малкият брой случаи и строго специфичните индикации.

ANOVA Results (Дисперсионен анализ)					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value (sig.)
Between Groups	27208,825	3	9069,608	4,623	<b>0,005</b>
Within Groups	141259,596	72	1961,939		
Total	168468,421	75			

Анализът показва, че оперативният достъп оказва статистически значимо влияние върху оперативното време ( $p = 0,005$ ).

Следващата графика илюстрира резултатите за средното оперативно време сред пациентите, групирани според вида на оперативния достъп. Ясно личи, че ако изключим параректалния достъп, който е използван много ограничено и при особени индикации, модифицираният достъп показва средно времетраене значително по-ниско в сравнение с лапаротомията и двойният достъп ( 179 минути сравнено съответно с 217 и 220 минути).



Графиката и анализът показват, че като средно времетраене двойният достъп и лапаротомията нямат статистически и практически значима разлика (съответно 217 и 220 минути).

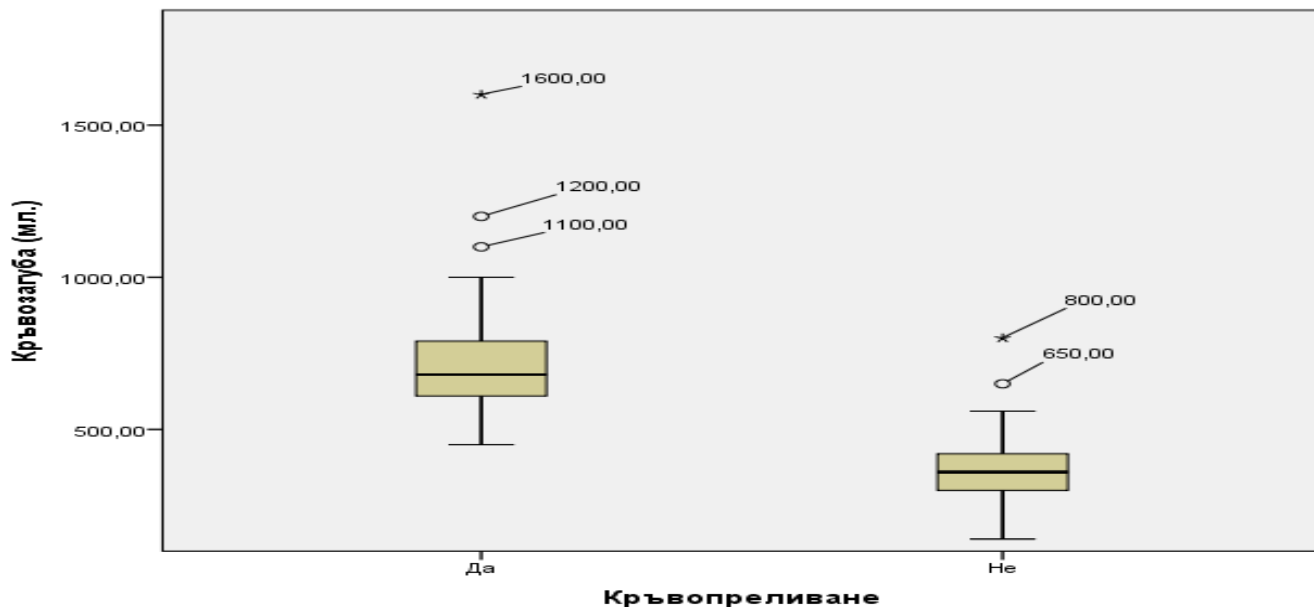
Проведохме анализ на интраоперативната кръвозагуба.

	Най-малка	Най-голяма	Средна
Кръвозагуба (мл.)	140,00	1600,00	502,8947

Разделихме на две групи пациентите спрямо нуждата от интраоперативно кръвопреливане.

	Кръвопреливане	Брой	Средна	Стандартно отклонение
Кръвозагуба (мл.)	Да	27	753,3333	239,08479
	Не	49	364,8980	122,11884

На следващата диаграма тип „Кутия“, представяме разпределенията според кръвозагубата на пациентите, при които е извършена хемотрансфузия и при тези, при които не е извършена такава.



Следва проверка за наличие на статистически значима разлика между кръвозагубата при пациентите с кръвопреливане и тези без. Проверяваме хипотеза при 5% риск за грешка. Резултатите от теста са:

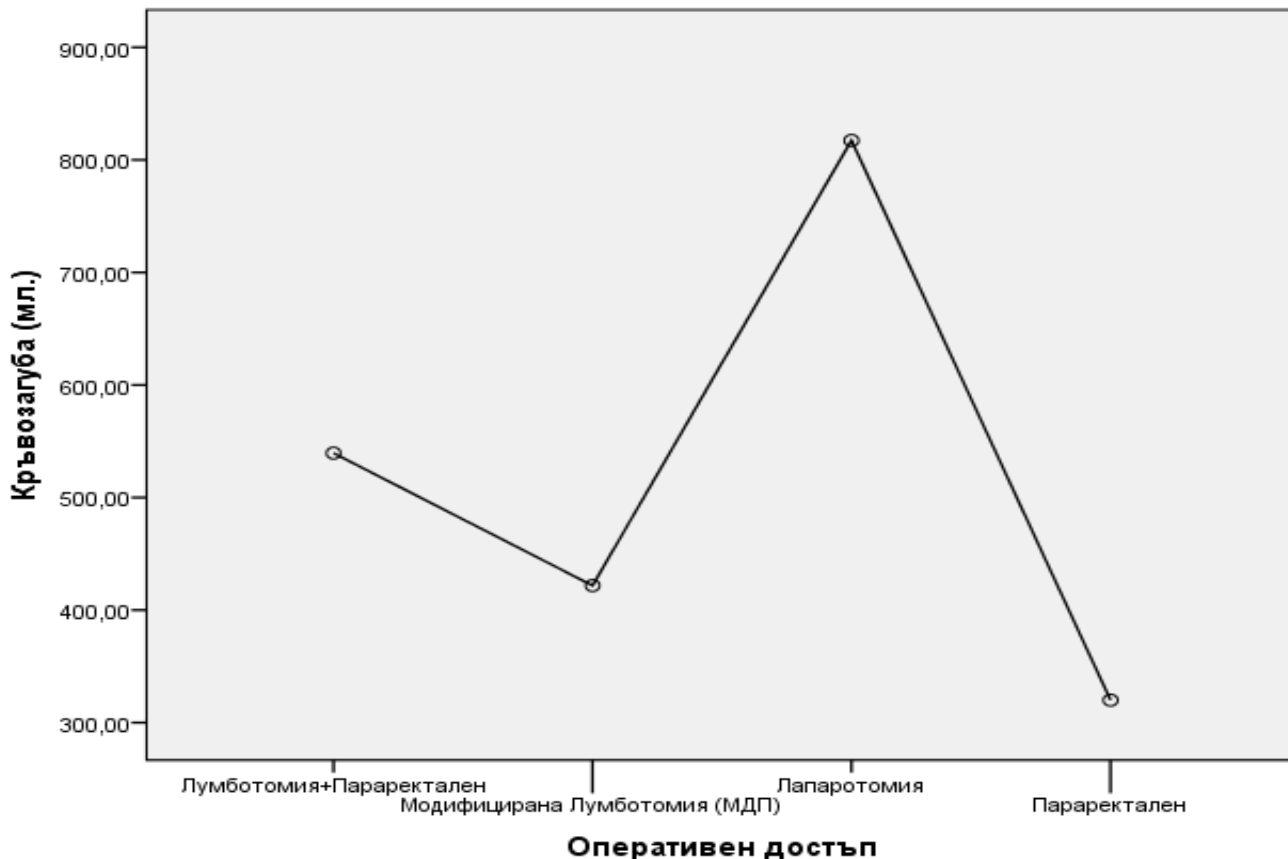
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
	F	p-value	T	df	p-value	Mean Difference
Equal variances assumed	6,255	<b>0,015</b>	9,395	74	<0,001	388,43537
Equal variances not assumed			7,894	33,636	<b>&lt;0,001</b>	388,43537

Подобен тест се предхожда от тест за „равенство на дисперсиите“. Резултатите от него са дадени в първите 3 колони. Стойността на p в третата колона е по-ниска от избрания риск за грешка (5%,  $p=0,015$ ). В последния ред тълкуваме резултатите от проверката на хипотезата. И така, в предпоследната колона, на последния ред виждаме, стойностите са по-ниски от избрания риск за грешка (5%,  $p<0,001$ ), т.е. можем да заключим, че между средните количества кръвозагуба в двете групи се наблюдава статистически значима разлика. Средната кръвозагуба, над която почти винаги се е наложило кръвопреливане е 520 мл.

Проведе се дисперсионен анализ за наличие на влияние от страна на оперативния достъп върху кръвозагубата. Отново изключваме параректалния достъп, поради малкият брой случаи и специфичните индикации.

ANOVA (Дисперсионен анализ)					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value (Sig.)
Between Groups	1500795,986	3	500265,329	10,824	<0,001
Within Groups	3327767,172	72	46218,988		
Total	4828563,158	75			

Наблюдаваната стойност е по-ниска от риска за грешка  $\alpha$  (5%;  $p<0,001$ ), което е показателно, че оперативният достъп е определящ фактор за количеството кръвозагуба на пациентите. На следващата графика се потвърждава направения извод. На нея са отбелязани средните количества кръвозагуба при пациентите с различен оперативен достъп.



От графиката се вижда, че лапаротомията показва средни стойности на кръвозагубата статистически и практически по-високи от двойният достъп и модифицираният.

При анализа на настъпилите интраоперативни усложнения установихме, че те са наблюдавани в 18,42% от случаите. Важно е да се отбележи, че при 5-ма пациенти е наблюдаван кръвоизлив и се наложило поставянето на тампонада. При останалите 9 пациента усложненията са били лезия на плевра, перитонеум или комбинация от двете.

За целите на статистическият анализ разделихме на две групи всеки оперативен достъп, в зависимост от наличието или липсата на интраоперативни усложнения, което сме илюстрирали на следващата таблица

Оперативен достъп	Интраоперативни усложнения		Общо
	Има	Няма	
Лумботомия+Параректален	1	17	18
Модифицирана Лумботомия (МДП)	10	34	44
Лапаротомия	2	9	11
Параректален	1	2	3
Общо	14	62	76

Извърши се Хи-квадрат тест за проверка наличието на връзка между двете променливи. Резултатите са следните:

	Value	df	p-value
Pearson Chi-Square	2,970 <sup>a</sup>	3	<b>0,396</b>
a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,55.			

Малкият брой случаи отново наложи изключването от статистическия анализ на параректалният достъп. Анализът на резултатите показва, че оперативният достъп не оказва влияние върху наличието на интраоперативни усложнения, тъй като стойността на  $p$  надхвърля избрания риск за грешка ( $p=0,396$ ).

От гледна точка на настъпилите ранни постоперативни усложнения, такива се наблюдаваха само в 17,11% от случаите. Най-често се наблюдаваха септичните състояния с фебрилитет над  $38^{\circ}C$  – при 7 пациента. По трима пациенти имаха супурация на оперативна рана и по-продължително кървене, като при един пациент се наложи извършване на реоперация.

Следоперативният период варираше от 5 до 32 дни, като средно за периода беше 12 дни.

## 2. Оценка на клиникопатологичните фактори върху преживяемостта

Всички пациенти включени в проучването бяха проследени като времето варира от 1 до 98 месеца. Средното проследяване за периода възлиза на 34,48 месеца. На следващата таблица сме изразили цифрово някои от характеристиките на проследяването за изследваният период.

38 от нашите пациенти бяха проследени за период от поне пет години. Установихме, че на петата година 22 от тях са починали, което означава, че **петгодишната преживяемост в нашата серия е 42,1%**. Всички пациенти, които изследвахме бяха проследени поне за три години. Установихме, че на третата година починали са били 37 пациента, с което изчислихме **тригодишната преживяемост на 51,3%**.

Следващата от поставените ни цели беше да направим статистически анализ и да оценим как различните клиникопатологични фактори влияят на преживяемостта. За целта решихме да използваме Лог Ранк за статистически моновариационен анализ на всяка отделна променлива. Променливите, които избрахме за анализ са пол, грейдинг (2 категории – G1 и G3), стадий, LVI, некроза, размер на тумора, позитивни лимфни възли, хидронефроза, размер на тумора, съпътстващ тумор на пикочния мехур и локализацията на тумора. Избрахме риск за грешка в размер на 5%, което изобразяваме със стойността  $p$ . Това означава, че при коефициент  $p < 0,05$  приемаме, че променливата оказва независимо и негативно влияние върху преживяемостта. На следващата графика сме илюстрирали резултата от мономерният анализ

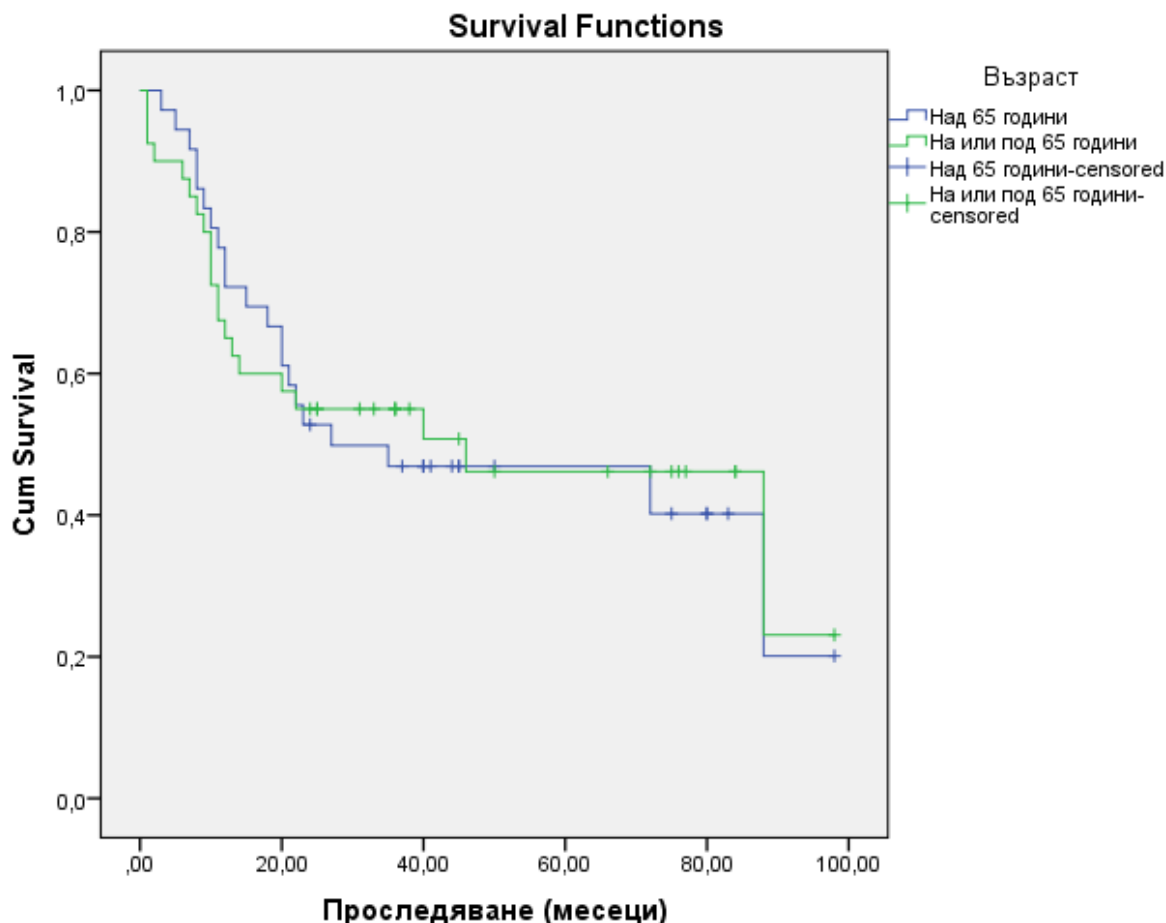
Групиrowъчен признак	Възраст	Пол	Грейдинг	Стадий	LVI	Некроза
p-value of the Log Rank	0,914	0,002	0,000	0,005	<0,001	<0,001

statistic						
Групиrowъчен признак	Съпътстващ тумор	Размер на тумор	Хидрон-ефроза	Позитивни лимфни Възли	Локализация на тумора според борй на засегнатите органи	Локализация на тумора според наличие на тумор в уретера
p-value of the Log Rank statistic	0,756	0,012	0,842	<0,001	0,475	0,153

При избран риск за грешка в размер на 5% ( $p < 0,05$ ), като значими се проявяват различията в преживяемостта на пациенти от групите, формирани според значенията на признаците пол, грейдинг, стадий, LVI, некроза, размер на тумора и наличие на позитивни лимфни възли. Локализацията на тумора се проявява като незначима за преживяемостта, но р-стойността е близка до избрания риск за грешка, което е основание да считаме, че при наблюдение на повече единици има вероятност тя да се окаже значима.

На следващите графики подробно илюстрираме влиянието на отделните променливи върху преживемостта чрез криви на Каплан-Майер, където всяко понижаване на една от кривите говори за смърт на пациент от съответната група на етапа на проследяване, съответстващ на перпендикуляра, спуснат от тази точка към абсцисата. Всяка вертикала върху кривата представя преживяемостта на пациент, който е все още жив към момента на наблюдение (censored case). Кривата не променя равнището си в тези точки, защото вероятността за смърт/живот не се променя. Или, всяка точка от една от кривите дава вероятността пациент от съответната група да е все още жив на етапа на проследяване, посочен на абсцисната ос. Колкото по-близо са кривите една до друга, толкова по незначителни са разликите между преживяемостта на пациентите в двете групи, което може да се тълкува и като липса на влияние от страна на групиrowъчния признак върху преживяемостта.

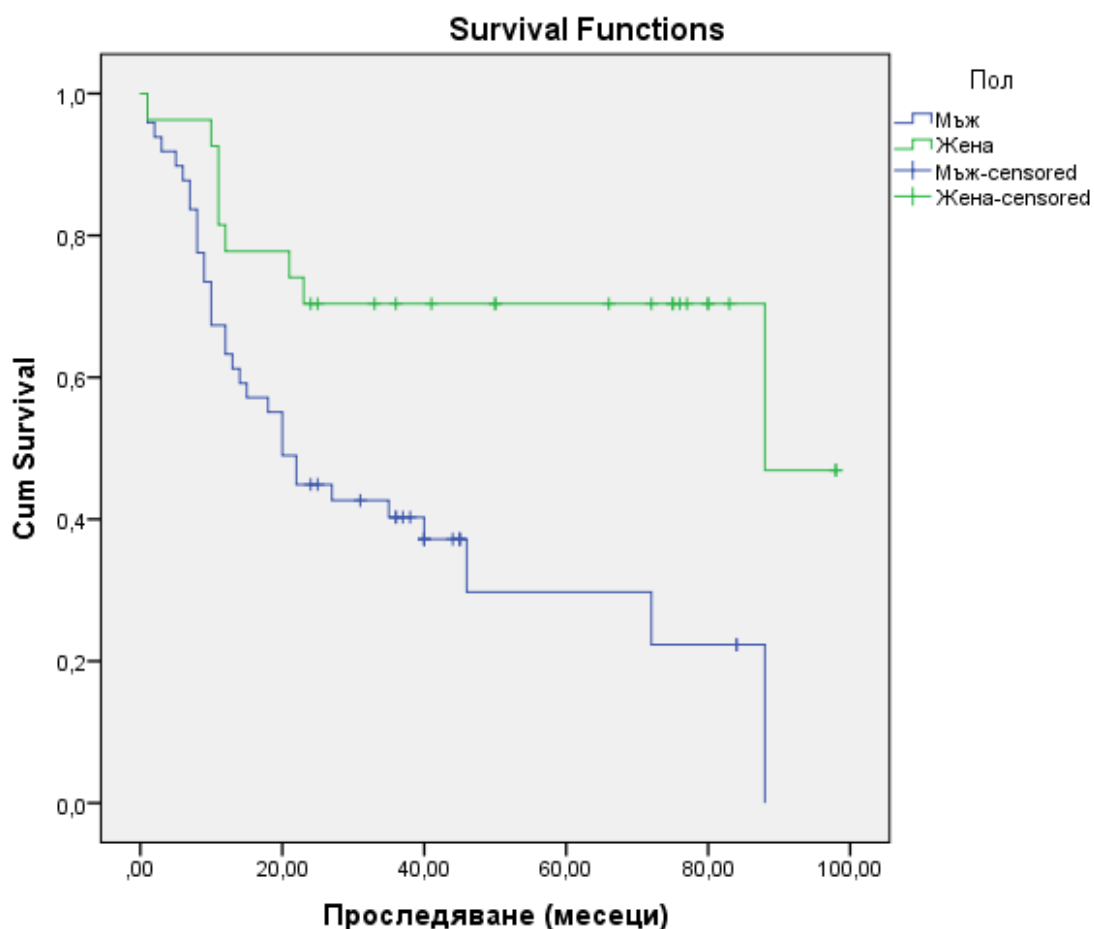
По отношение на възраста от дескриптивният анализ се доказва, че средната възраст на оперираните пациенти е 65,5 години, като най-често заболяването се е срещало в шеста декада. За целите на статистическия анализ разделихме пациентите на две групи – под и над 65 години.



На графиката се вижда, че към третата година преживяемостта в двете групи е била много близка - съответно 48% и 54% за пациентите над и под 65 години. Към 60 – месец се вижда, че двете групи се изравняват. Резултатите от мономерният анализ доказват, че възраста не влияе върху 3 и 5 годишната преживяемост ( $p = 0,914$ ).

За да оценим влиянието на пола върху 3 и 5 годишната преживяемост разделихме пациентите на две групи – мъже и жени. Данните от нашето

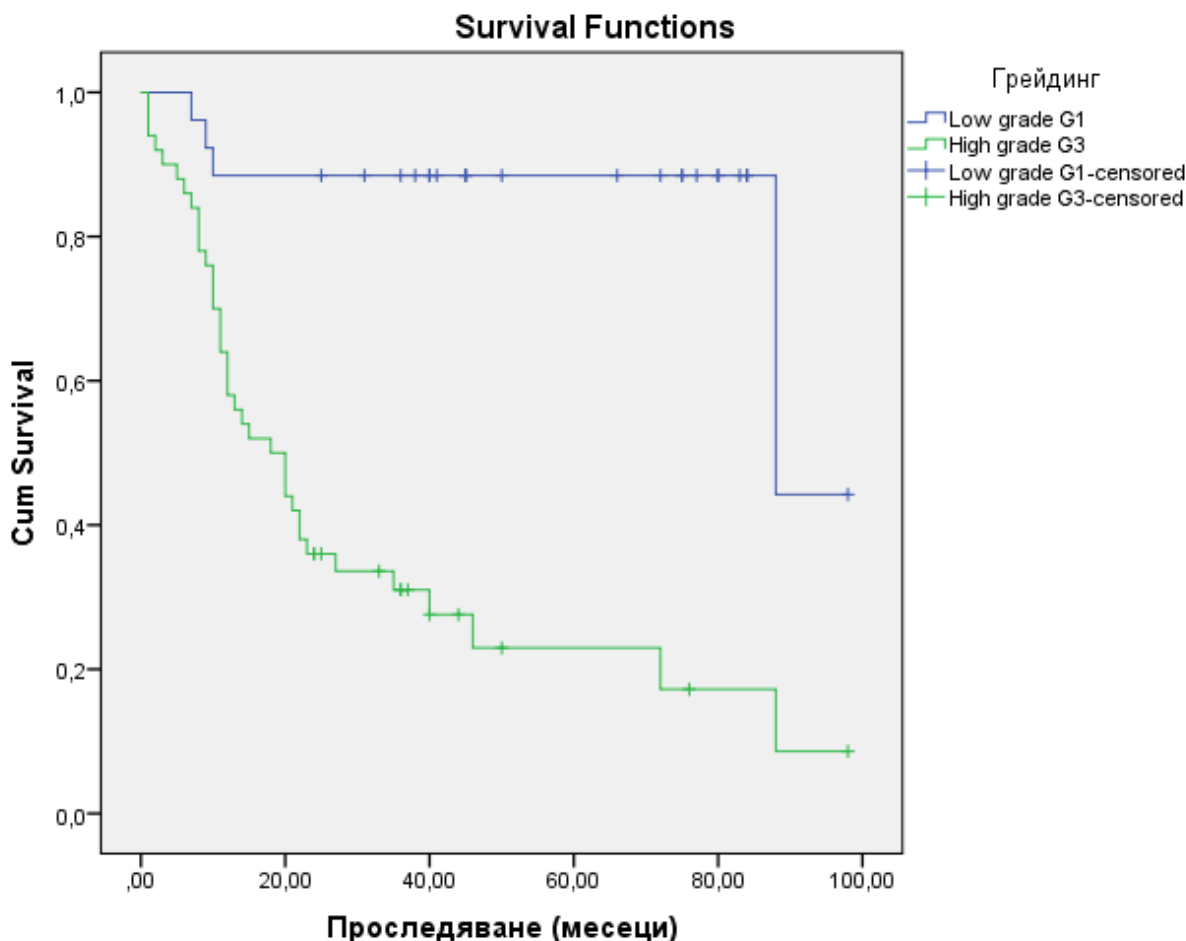
проучване сочат, че към края на проследяването 67,3% от мъжете са починали и 33,3% от жените.



На показаната графика, се вижда, че още към 36-и месец се обективизират значително по-лоши показатели на преживяемостта за мъжете, спрямо тези на жените – тенденция, която продължава и към петата година. Данните от мономерният анализ показват, че мъжкият пол е с по-лоша прогноза за преживяемостта като независим признак ( $p=0,002$ ).

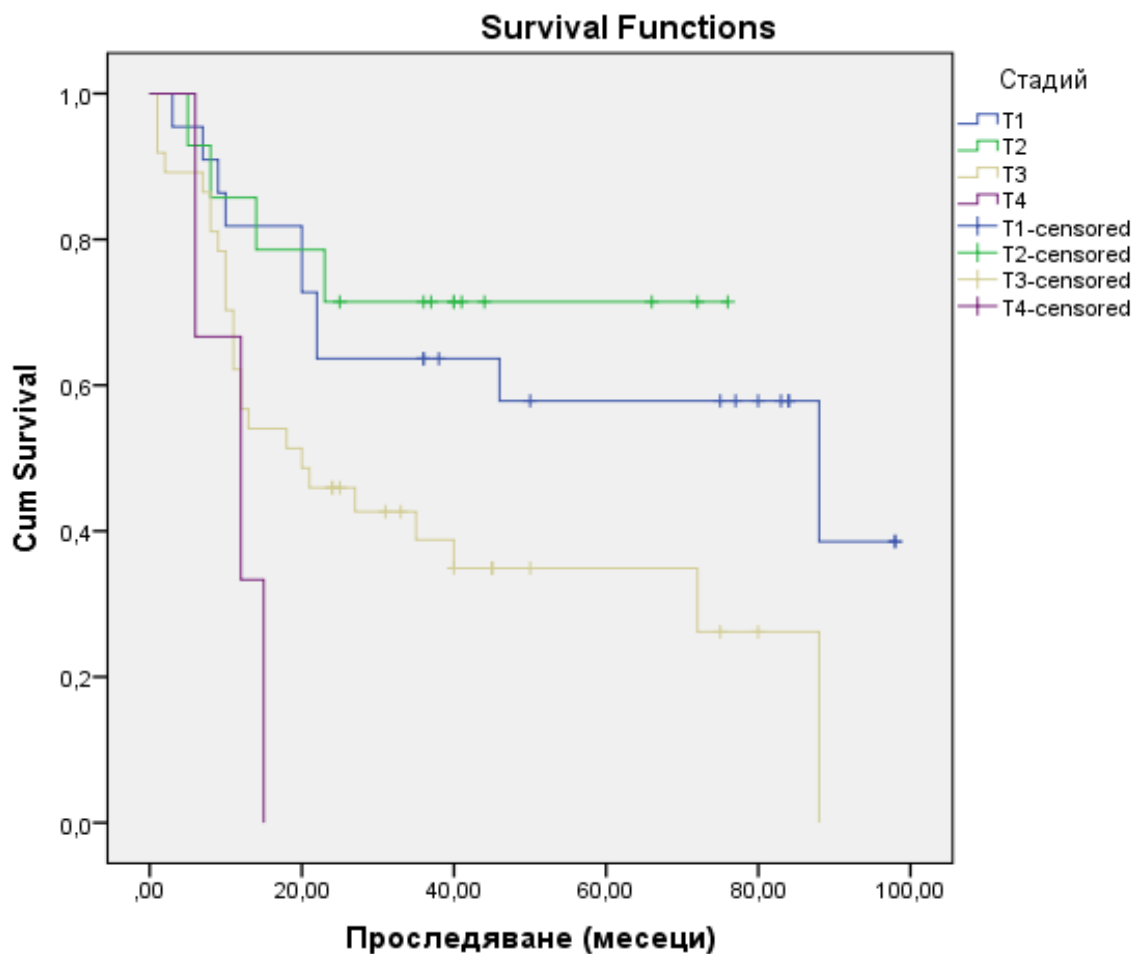
По отношение на хистологичната диференциация (грейдинг) разделихме пациентите на такива с ниско – и високо диференциран карцином ( G3 и G1 ). Поради малкият брой случаи, възлизаци на 5,26% се наложи

изключването на пациентите с умеренодиференциран (G2) карцином от проучването.



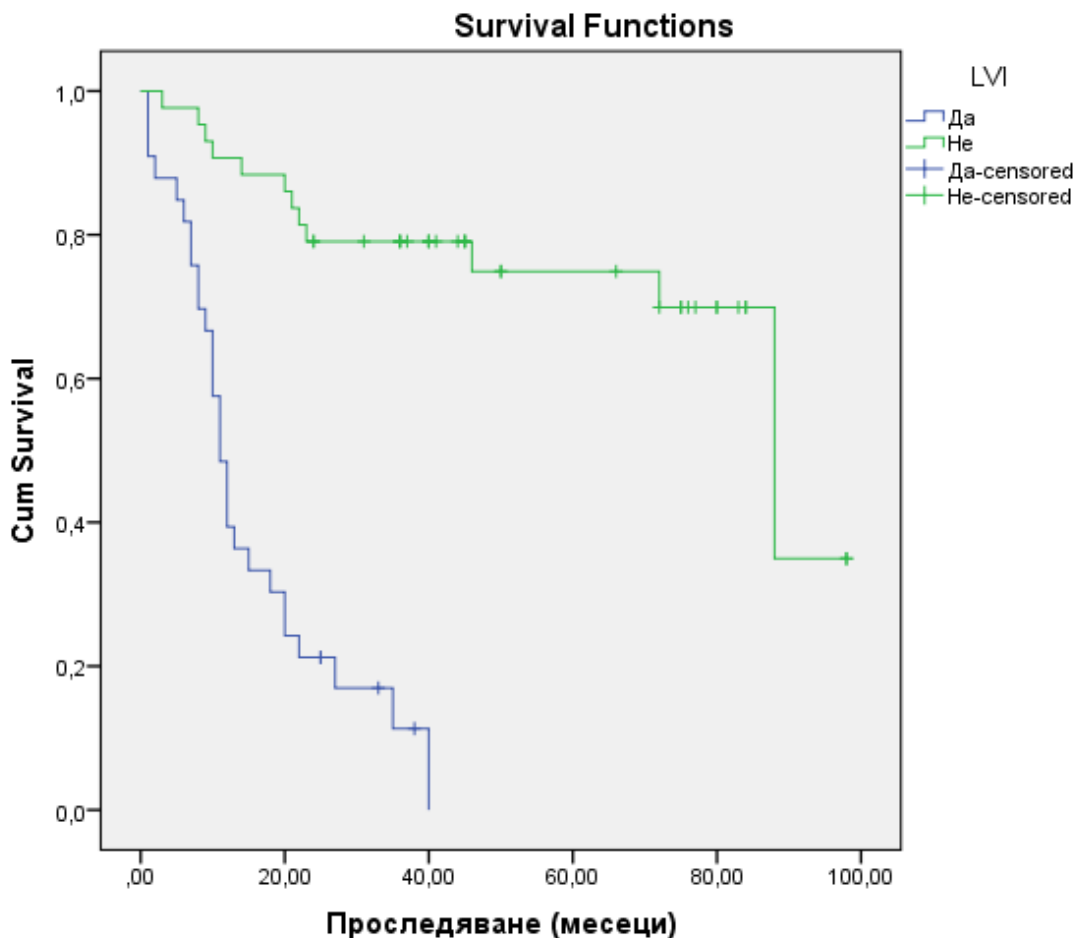
От показаната графика ясно личи, че още към третата година пациентите с нискодиференциран карцином показват значително по-лоша преживяемост от тези с високодиференциран, като към петата година процента на преживелите е малко над 20% за нискодиференцираният карцином и почти 85% за тези с високо диференциран. Към края на проследяването 84,6% от пациентите с G1 бяха живи, докато за пациентите с G3 преживяемостта беше едва 19,6%. Мономерният лог ранк анализ показва, че нискодиференцираният карцином е с лоша прогноза за преживяемостта ( $p < 0,001$ ).

Направихме анализ на стадият и влиянието му по отношение на преживяемостта.



На графиката се вижда, че с увеличаването на T стадия преживяемостта намалява, като за T4 тя е 0% още малко след първата година. Към третата и петата година процента на преживяемост е значително по-нисък за T3 от този за пациентите с T1 и T2. Петгодишната преживяемост за T3 е малко под 40%. Статистическият ни анализ потвърди наблюдението като доказва, че по-висок T стадий е с по-лоша прогноза за преживяемостта към третата и петата година ( $p = 0,005$ ).

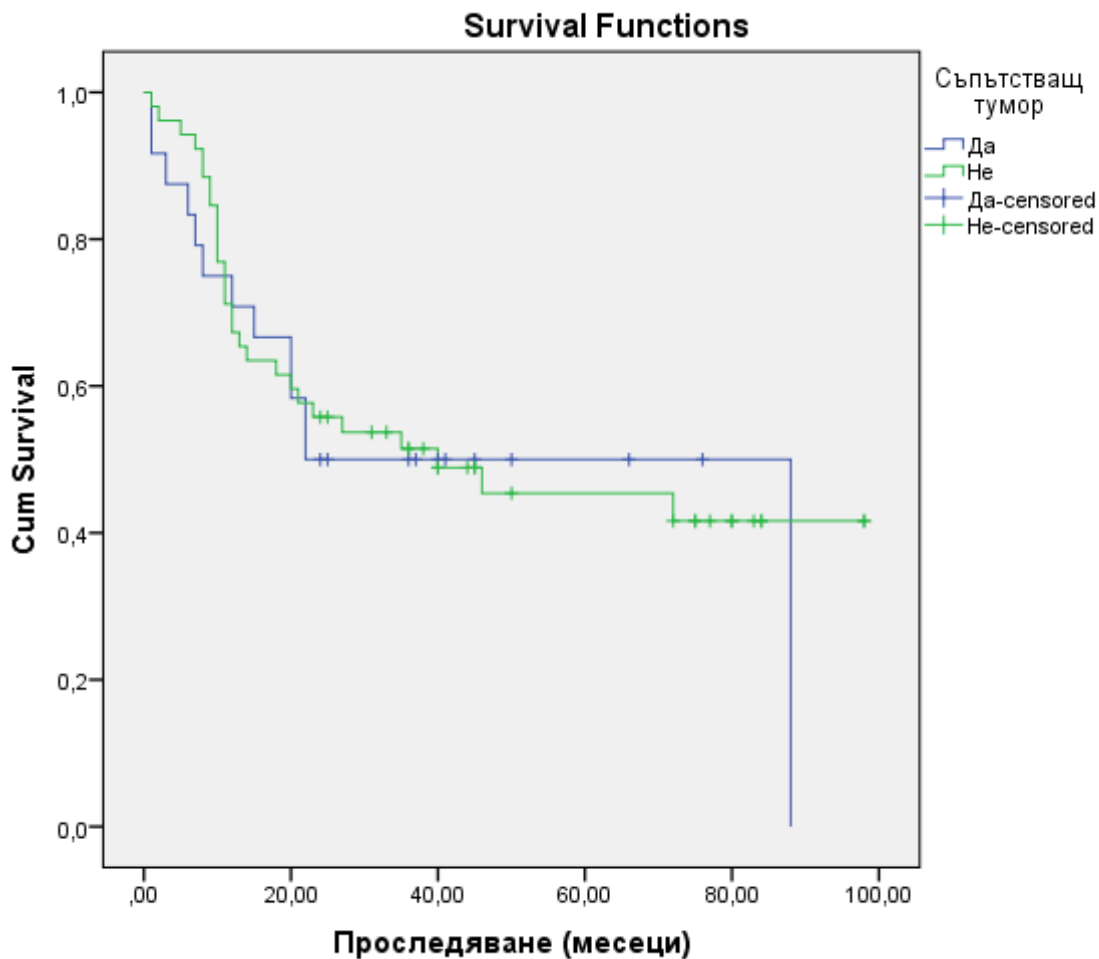
Проучването ни продължава с оценка на влиянието на лимфоваскуларната инвазия върху преживяемостта. Отново разделихме пациентите на две групи – със и без ЛВИ в хистологичният резултат.



На посочената графика се вижда ясно, че наличието на ЛВИ в хистологичният препарат е със значително по-лоша прогноза, показвайки стойности от 0% още малко след третата година, сравнено с почти 80% за контролната група в същият период. Към петата година се вижда, че няма преживели от пациентите положителни за ЛВИ. Лог ранк тестът, който проведохме доказва хипотезата, че пациентите положителни за ЛВИ са с по-

лоша прогноза по отношение на преживяемостта за третата и петата година ( $p < 0,001$ ).

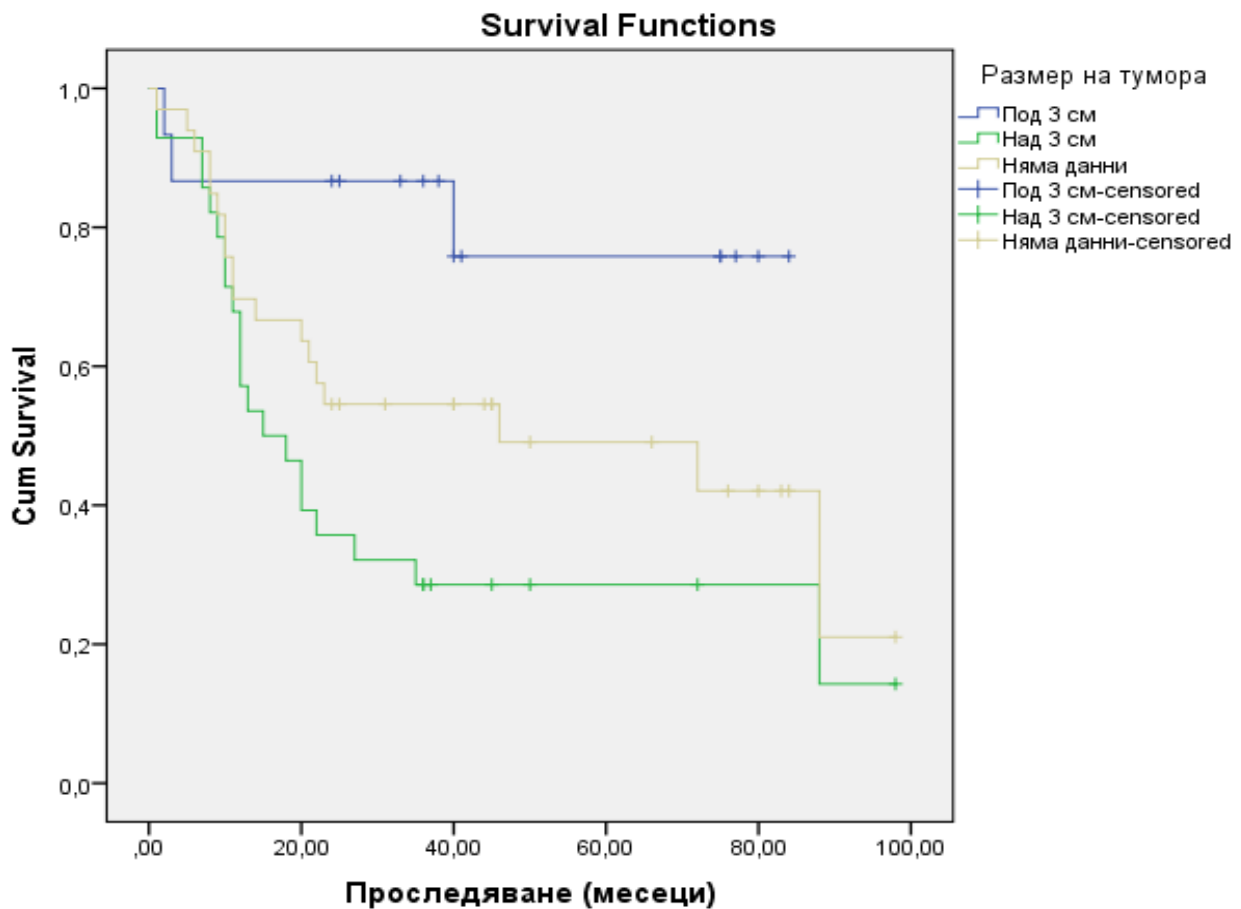
31,58% от пациентите бяха със история за предишен или съпътстващ немускулноинвазивен карцином на пикочния мехур.



На графиката се вижда, че към 36-и и 60-и месец (трета и пета година) не се вижда значителна разлика в преживяемостта за двете групи пациенти. Резултатът се потвърждава от статистическият анализ, където се вижда, че историята за немускулно инвазивен карцином на пикочния мехур или наличието на съпътстващ такъв при пациентите оперирани по повод на

уротелен карцином на ГПП **не** показва влияние върху преживяемостта ( $p = 0,756$ ).

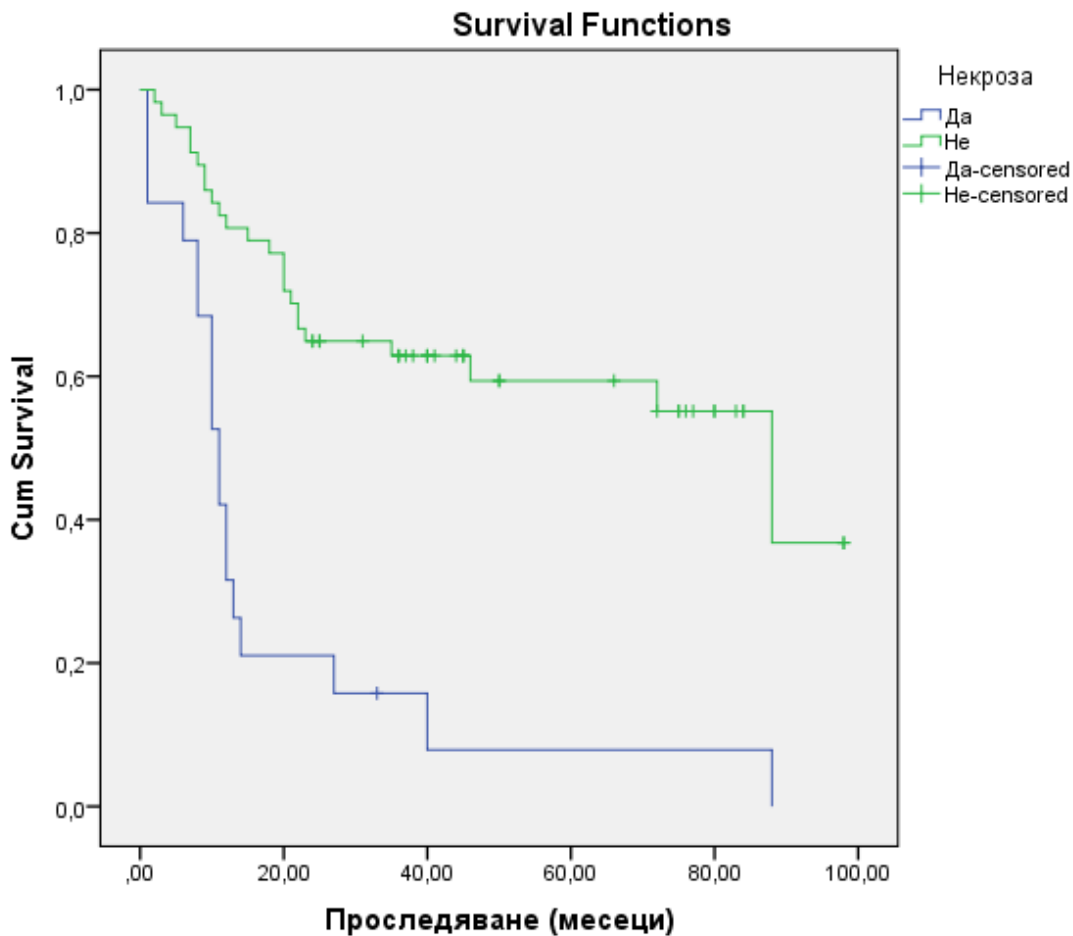
За съжаление достатъчно информация за размера на тумора намерихме за 56,58% (43-ма) от пациентите в изследваната група. Това ни накара да отделим групата, в която размерът на тумора ни е известен и допълнително да я разделим на две групи – на такива с диаметър на тумора съответно под и над 3 см.



На графиката се вижда, че въпреки по-малкият общ брой случаи пациентите с диаметър на тумора под 3 см показват значително по-висока преживяемост

от тези с диаметър над 3 см за третата и петата година. Лог ранк тестът, който проведохме, доказва хипотезата, че по-големите тумори са с по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта ( $p = 0,012$ ).

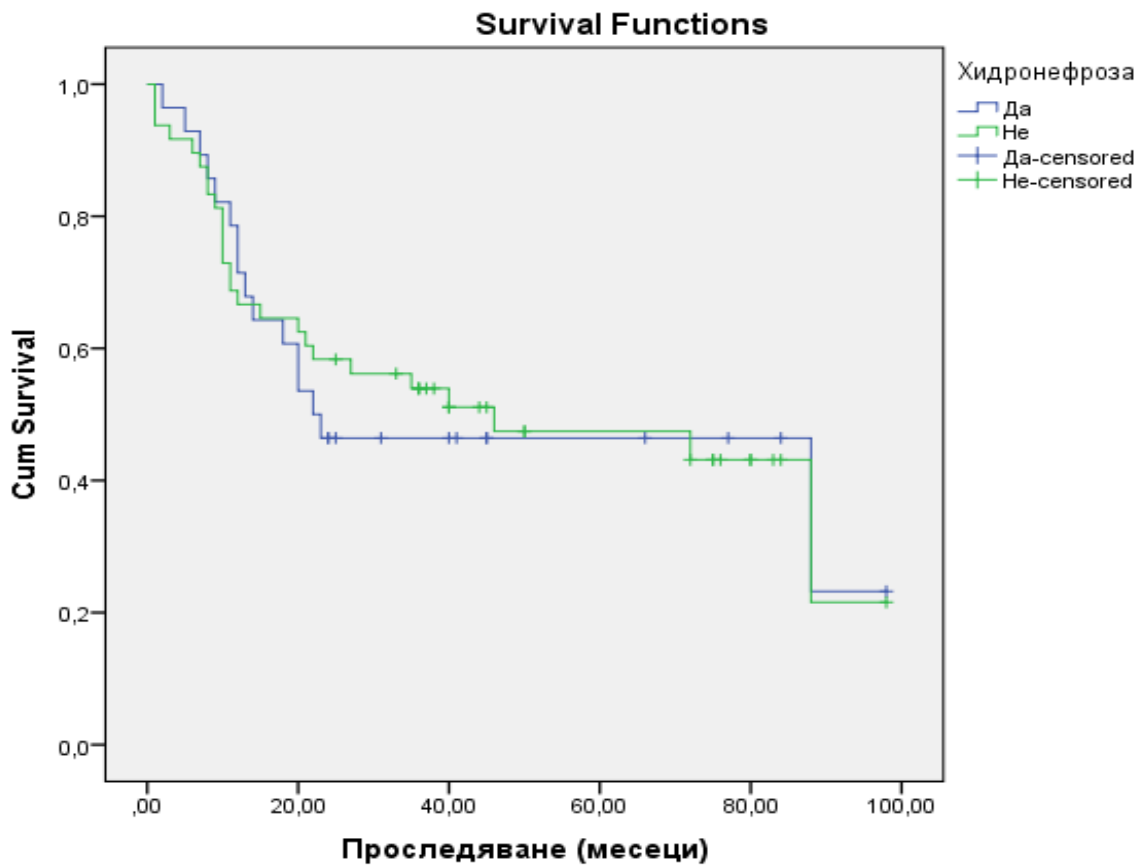
Анализът ни продължава с оценка на влиянието на наличието полета на некроза в над 10% от хистологично изследваният материал.



Графиката илюстрира лошата прогностична стойност на некрозата на тумора върху общата преживяемост като още малко след първата година едва малко над 20% от пациентите с некротични полета в хистологичният препарат са преживели сравнено с почти 90% от пациентите без данни за некроза за същия период. Тенденцията продължава за третата и петата година, където

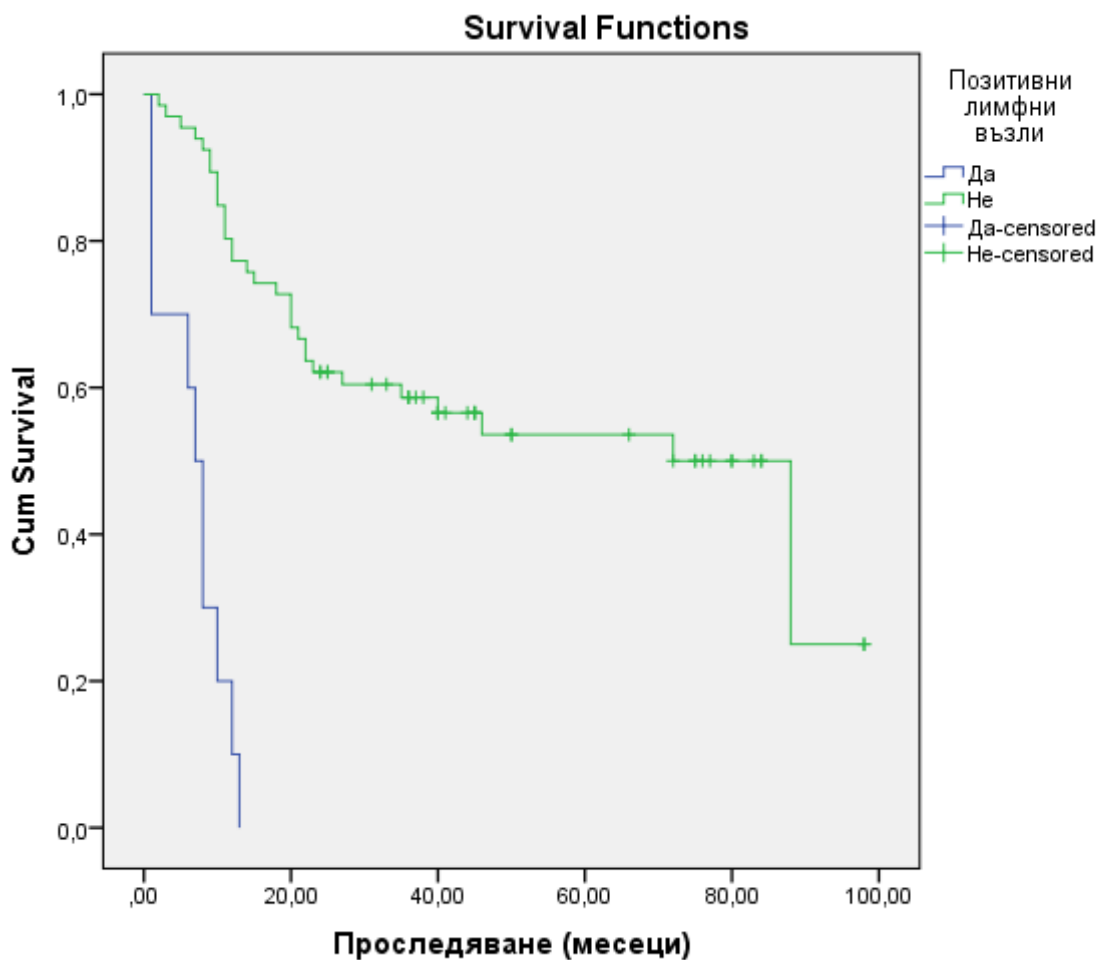
преживелите са под 10%. Хипотезата, че наличието на некротични полета в хистологичният материал оказва лоша прогноза върху преживяемостта се потвърди от направения лог ранк ( $p < 0,001$ ).

В нашата серия доказахме наличие на хидронефроза предоперативно при 27 пациента (35,5%). Разделихме пациентите на две групи в зависимост от това дали имат или не хидронефроза на засегнатият бъбрек и направихме оценка на хипотезата, че пациентите с хидронефроза са с по-лоша прогноза от тези без.



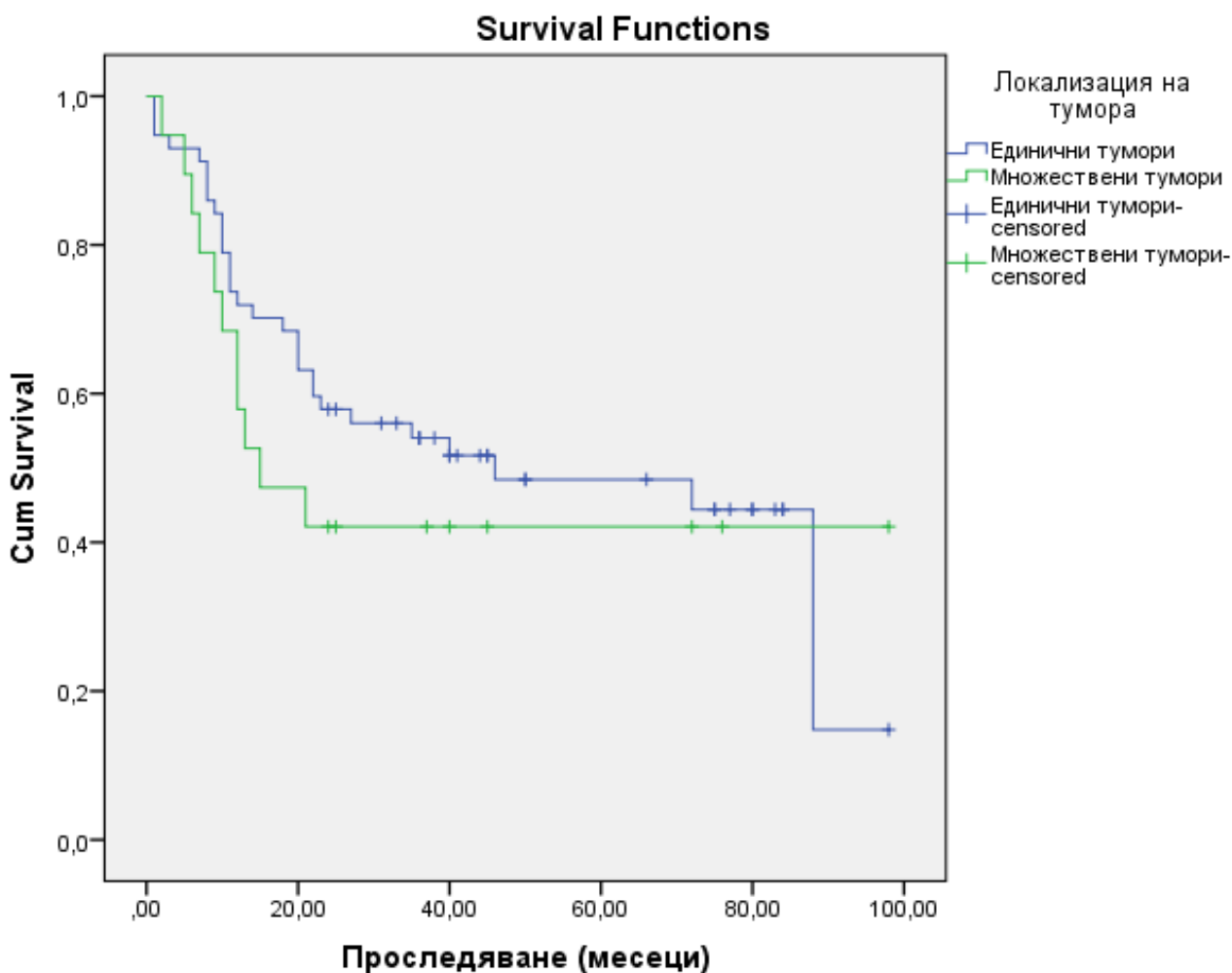
На направената графика се вижда, че двете групи нямат значителна разлика в преживяемостта за третата и петата година. В края на нашето проучване живи са били съответно 57,1% и 54,2% от пациентите със и тези без данни за хидронефроза предоперативно. Проведеният лог ранк тест за оценка на хипотезата доказва, че наличието на хидронефроза в изследваната от нас група **не** е било от значение за преживяемостта ( $p = 0,842$ ).

Направихме анализ на влиянието на наличието на на позитивни лимфни възли към момента на поставяне на диагнозата или при хистологичното изследване.



Проведеният анализ показва недвусмислено, че наличието на позитивни лимфни възли е лош прогностичен признак с под 10% преживели първата година и на практика никои не е преживял две години. Това ясно е илюстрирано на горната графика, а проведеният лог ранк тест потвърди хипотезата ( $p < 0,001$ ).

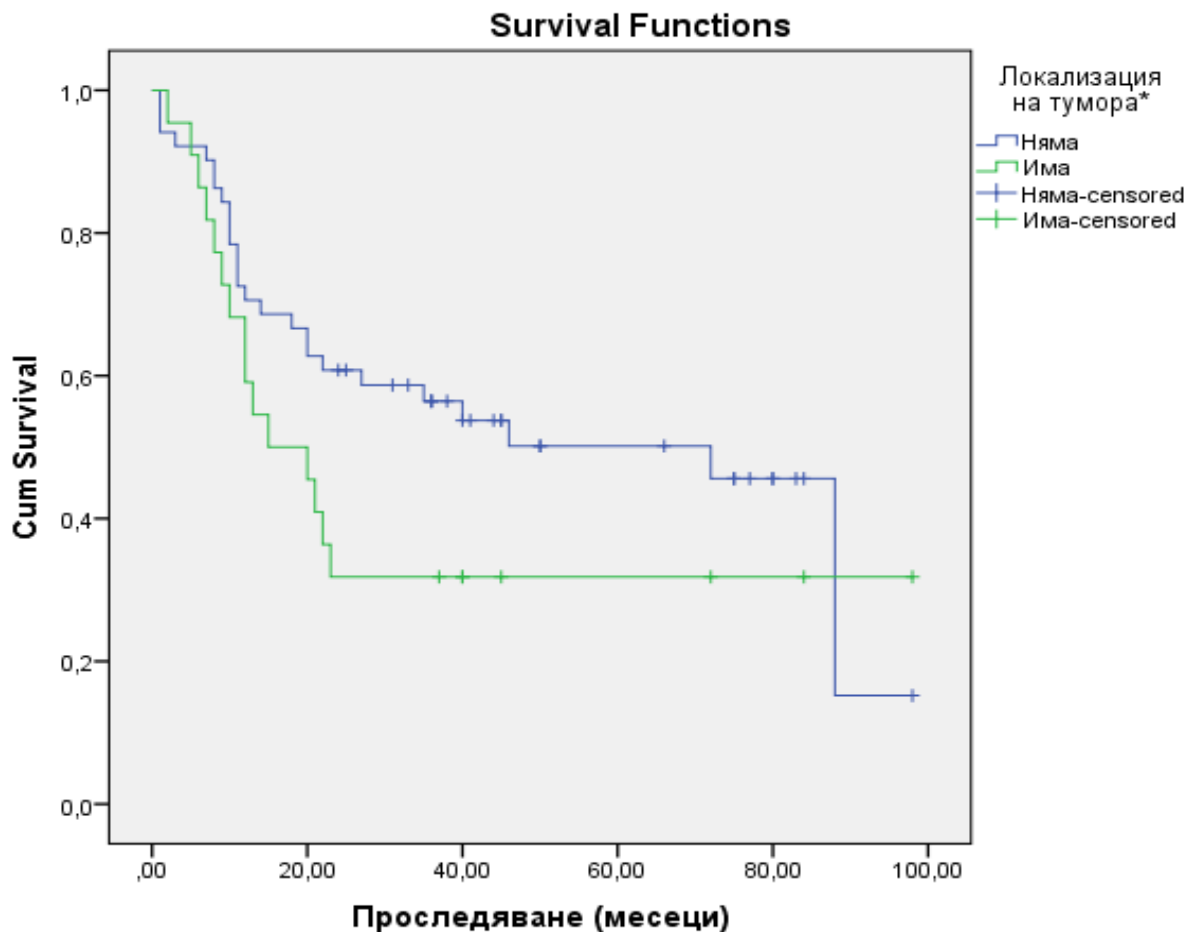
За проверка на хипотезата, че пациентите с множествени тумори са с по-лоша прогноза от тези с единични разделихме отново пациентите на две групи. Резултатите са илюстрирани в следващата графика.



Вижда се, че макар през втората година преживяемостта да е малко по-добра при пациентите с единични тумори, към третата и петата година нещата се променят и разликата става статистически незначителна. Проведеният лог ранк не можа да потвърди хипотезата ( $p=0,475$ ), което ни кара да заключим, че в проследената група пациенти множествените тумори **не** са оказали влияние върху преживяемостта.

Наличието на тумор в уретера и независимото му прогностично значение оценихме като отново разделихме пациентите на две групи.

Локализация според наличието на тумор в уретера.



Вижда се, че към третата година процента на преживелите с тумор на уретера е по-ниска, като съответно е 31,6% и 58,1 %. За петата година разликата, обаче става по-малка, като към края на периода на периода на проследяване, разлика в преживяемостта на практика няма. Статистическият ни анализ също **не** позволи доказване на хипотезата ( $p = 0,153$ ).

Като обобщение чрез методиката лог ранк и Каплан-Майер доказахме прогностичното значение на възраста (в години и по групи), мъжкият пол, стадият, грейдинга, LVI, некрозата, размера на тумора, и наличието на позитивни лимфни възли. Тъй като това е моновариационен анализ значението на всяка от тези променливи е независимо от това на останалите. За да оценим влиянието на тези променливи като връзка с останалите подложихме променливите на мултивариационен анализ. Това направихме с помощта на регресионен модел на Кокс, представящ в ролята на зависима променлива вероятността за настъпване на смърт на пациент в зависимост от значенията на променливите възраст (в години и по групи), пол, стадий, грейдинг (2 категории), LVI, некроза, съпътстващ тумор, размер на тумора, наличие на позитивни лимфни възли и на хидронефроза. Изборът на определящи променливи (фактори) става по метода на последователното включване, който отчита приноса към обяснителната способност на модела при включването на дадена променлива и в зависимост от величината на този принос, определя дали да я включи при по-нататъшния анализ. Накрая остават само тези променливи, чийто принос за обяснителната способност на модела се е оказал статистически значим (тези променливи, които оказват статистически значимо влияние върху вероятността за настъпване на смърт). Тук тълкуването на резултатите става по отношение не на самите коефициенти, а по отношение на т. нар. съотношение на рисковете (hazard

ratio; relative risk), които се явяват експоненциал на стойността на съответния коефициент. По тях съдим с колко се увеличава рискът от смърт при преминаването от една категория на променливата в друга. В таблицата са поместени резултатите от анализа.

Определящ показател	Стойност на коефициента	p-value	Съотношение на риска	Доверителен интервал на съотношението на риска (95%)	
				Долна граница	Горна граница
LVI	1,504	<0,001	4,500	1,932	10,479
Позитивни Лимфни възли	1,581	<0,001	4,860	2,105	11,224
Грейдинг (2 категории)	1,553	0,006	4,727	1,572	14,211

Дадени са стойностите на коефициенте, като е оценена и статистическата им значимост (p-values). В четвъртата колона са поместени съотношенията на рисковете за всяка променлива. Стойността за LVI в размер на 4,500 дава основание да твърдим, че рискът от смърт при пациентите с LVI спрямо този при пациентите без LVI, е 4,5 пъти по-висок. За пациентите, при които са наблюдавани позитивни лимфни възли спрямо тези, при които такива не са наблюдавани, този риск е оценен като 4,86 пъти по-висок. При пациентите от група G3 (High grade) рискът от смърт е 4,727 пъти по-висок от този при пациентите от група G1 (Low grade). В последните две колони са дадени доверителните интервали на рисковите съотношения.

Проведеният анализ показва, че изброените три променливи имат **независимо** значение и тяхното наличие **само по себе си** е с неблагоприятно значение върху прогнозата, без да се налага оценката им в комбинация с други показатели.

За да обясним това анализирахме наличието на корелации (връзки и зависимости) между променливите. Той е извършен на базата на статистическата теория за изводи и заключения и в частност на методите за статистическа проверка на хипотези. В зависимост от скалите, на които са измерени изследваните променливи, са приложени подходящи тестове (Хи-квадрат на Пирсън, Т-тест на Стюdent и Ф-тест на Фишер). От проведените анализи се вижда, че:

- Мъжкият пол се асоциирал по-често с лимфоваскуларна инвазия ( $p = 0,022$ );
- Нискодиференцираният карцином е асоцииран с лимфоваскуларна инвазия ( $p < 0,001$ );
- Нискодиференцираният карцином се асоциира с некроза ( $p = 0,002$ );
- Некрозата се е асоциирала с лимфоваскуларна инвазия ( $p < 0,001$ );
- Туморите с диаметър над 3см са се срещали по-често в случаите с нискодиференциран карцином ( $p = 0,011$ );
- Туморът на уретера по-често е предизвиквал хидронефроза ( $p = 0,001$ ).

Съпътстващ тумор или история за такъв открихме при 24-ма пациенти (31,57%). Рецидив на заболяването в пикочния мехур открихме при 17 души (22,36%). При 15 от тях открихме данни за предходна история на тумор в пикочния мехур, като пациентите с рецидив в пикочния мехур са били по-често с история за съпътстващ карцином на пикочния мехур ( $p < 0,001$ ).

От проведеният анализ можем да обобщим прогностичното значение на отделните фактори в следващата таблица:

<b>Фактори с негативна прогноза</b>	<b>Фактори с благоприятно значение</b>
Лимфоваскуларна инвазия*	Високодиференциран карцином
Позитивни лимфни възли*	Стадий Т1
Нискодиференциран карцином*	Размер на тумора под 3см
Стадий Т3/Т4	Женски пол
Некроза в над 10% от препарата	
Размер на тумора над 3см	
Мъжки пол	

Пояснения към таблицата и интерпретиране:

- \* - *независим прогностичен фактор;*
- *Останалите фактори не следва да се интерпретират ако се явяват самостоятелно, а само в комбинация с други, така например женски пол не е с благоприятна прогноза ако се асоциира с некроза или напреднал стадий. Обратното важи също – при тумор над 3 см и високодиференциран карцином, размерът би могъл да загуби значението си като негативен прогностичен фактор.*

## Обсъждане

Въпреки множеството проучвания в световен план, уротелният тумор в горните пикочни пътища остава рядко заболяване и знанията ни за него се базират основно на ретроспективни проучвания като нашето. Макар със сравнително ниски нива на доказателственост, тези изследвания лежат в основата на правилата за добра медицинска практика на Европейската Урологична Асоциация по отношение на УТГПП.

В литературата делът на участието на горните пикочни пътища при уротелния карцином възлиза на 5-10%, като другите 90-95% са за туморите на пикочния мехур (Munoz JJ et al. 2000). При анализ на наличните ни данни за всички тумори на уротела за периода 2009 – 2013 година се установи, че в клиниката по урология са оперирани 392 болни, от които с тумор в пикочния мехур са били 354 болни или 90,31% и 38 с уротелен тумор в горните пикочни пътища или 9,69%, което отговаря на литературните данни.

Известно е още, че по отношение на туморите на бъбреците уротелният карцином отговаря за 5-10% от случаите, като бъбречноклетъчният карцином се среща в над 90%. Останалите хистологични варианти се срещат в по-малко от 1%. (Панчев П, 1997, 2000) Според наличните данни за периода 2008 – 2011 в клиниката по урология на УМБАЛ „Александровска“ са оперирани 546 пациента с паренхимни бъречни тумори и 34 пациента с тумори на уротела на горни пикочни пътища. Процентът на уротелните тумори спрямо паренхимните за целият изследван период е средно 5,86%, което отговаря на литературните данни.

В изследваната от нас група пациенти не окрихме болни с данни за ендемична нефропатия или за такива произхождащи от ендемични селища.

По отношение на страна на засягане не успяхме да открием достатъчно данни в литературата за изследваният от нас проблем. Открихме такива за паренхимните тумори, при които разпределението е приблизително 50%/50% (Панчев П., Канд. дис., 1994). В нашето проучване разпределението е също 50%/50%, с което можем да заключим, че не се наблюдава превес на засегнатата страна.

От достъпната ни литература не открихме данни за честотата на придружаващите заболявания при УТГПП. Подобно на проучванията за другите бъбречни тумори (Панчев П, 1997, 2000) и в нашето проучване най-често се е срещала хипертонията, която е установена в 38,16% от случаите. Второ място по честота заема исхемичната болест на сърцето (ИБС), която е водещото придружаващо заболяване в 15,79% от случаите. Захарният диабет заема трето място с 14,47%, от които трябва да се отбележи че в 9,21% е бил в комбинация с артериална хипертония. При един пациент е установена хронична бъбречна недостатъчност вследствие на която е провеждал дългогодишно диализно лечение.

Данните за разпространението на кръвните групи от системата АВО към имунохематологичната лаборатория на ВМА за 2012 г показват следното разпределение за нашата страна: А – 43,2%, В – 16,11%, 0 – 32,6%, АВ – 8,1%. В нашето проучване тези данни са: А – 36%; В – 18,67% , 0 – 40% , АВ – 5,33%. Както се вижда макар с незначителни отклонения, съотношението е запазено и е сравнимо с данните за Българската популация. С това можем да заключим, че никоя кръвна група не превалира при УТГПП.

Важна информация дават данните от световната литература по въпросите на клиничната симптоматика. Повечето автори поставят хематурията в 80 – 85% от случаите, като безсимптомно протича в едва 4%. Резултатите от нашето проучване са съпоставими с повечето световни данни.

Хематурията се е срещала в 88,16% от всички проследени, като в 59,21 % била единствен симптом, а в останалите случаи е била асоциирана с болка. Само в 2,70% от случаите заболяването е протекло безсимптомно и е открито случайно. И при двамата пациенти, макар туморът да се окаже в напреднал стадий и с данни за инвазивен растеж, не беше предизвикал обтурация в пиелокаликсната система, което, вероятно беше позволило безболково протичане. Интересно а да се проследи асоциацията на симптоматиката със стадия. Доказахме, че дори в стадий Т1 100% от пациентите са имали хематурия, изразена в различна степен. Това показва огромното значение на този симптом за това заболяване. Макар да ни е известно, че е неспецифичен, в диференциално диагностичен план уролозите следва да не забравят възможността за УТГПП. С покачването на стадия се наблюдава увеличаване на честотата на болката като водещ симптом. Съответно за стадий Т1, Т2, Т3 и Т4 е както следва: 0%, 7,14%, 16,22% и 33,33%.

В проследената от нас серия от пациенти най-често използваното образно изследване е компютър – томографското с апликация на контрастна материя – в 90,79% от случаите. Макар използването на ехографията да е лесен и бърз метод за диагностика на обемзаемащи процеси в бъреците и уретера, в нашата изследвана група пациенти тя е била само помощно средство. Малигненият процес е доказван винаги с КАТ или ЯМР. Предимство на КАТ с използване на контрастна материя е извършването на КАТ – урография в хода на самата процедура. Това, от една страна представя състоянието на пиелокаликсната система и уретерите, а от друга, в последните години почти напълно е изместило венозната урография.

В нашето изследване установихме, че петгодишната преживяемост е 42,1%, а тригодишната - 51,3%. При съпоставка с повечето големи

проучвания (Roupret et.al 2010; Raman JD et.al 2007;Margulis V et.al. 2009), се вижда, че нашите резултати са по-лоши от повечето споменати в литературата, което можем да си обясним с факта, че в нашето проучване пациентите при поставяне на диагнозата са били в напреднал стадий – основно T3 и T4 – в над 51% от случаите, като в мускулно инвазивен стадий са били над 70%. Тъй като очевидно прогнозата при УТГПП е неблагоприятна и зависи от ранното диагностициране и последващото внимателно проследяване, се захем да проучим максимално връзката между биологията на тумора и ефекта върху преживяемостта, като съпоставим получените резултати с някои от най-големите съвременни проучвания по въпроса.

По отношение на стадия на тумора, повечето проучвания убедително показват, че с увеличаването му петгодишната преживяемост намалява като за T1 тя е до 90%, 40 – 47% за T3 и 0-19% за T4. (Roupret et.al 2010; Raman JD et.al 2007;Margulis V et.al. 2009). В нашето проучване петгодишната преживяемост беше 0% за T4 и малко под 40% за T3, което макар с леко влошени показатели спрямо литературните данни, като тенденция е съпоставимо с тях. Статистическият ни анализ доказва прогностичното значение на стадия при мономерния анализ, което се потвърди и при многомерният регресионен анализ, поставяйки го като независим фактор с прогностично значение заедно с лимфоваскуларната инвазия. Факт, който е доказан с множество мета анализи и е упоменат в правилата за добра медицинска практика на европейската асоциация по урология.

По отношение на милтифокалността в литературата съществуват данни, че множествени могат бъдат туморите в 7 – 19%, от случаите а с уретерна

локализация в 34 – 37%. (Yafi FA et al. 2013). Противоречиви са данните относно прогностичното значение на тези фактори. В споменатото проучване мултифокалното разпространение се е асоциирало с по-висока смъртност, а уретерната локализация не влияе на преживяемостта. Други проучвания показват, че тези фактори не влияят на прогнозата (Raman JD et al. 2010). В нашето проучване множествени са били туморите в 25% от случаите. В уретера са били 27,94%, от които с единствена локализация в уретера са били 7,89%. Данните ни се различават от посочените по някои показатели от литературата. От проведения статистически анализ показа, че макар през втората година преживяемостта да е малко по-добра при пациентите с единични тумори, към третата и петата година нещата се променят и разликата става статистически незначителна. Проведеният лог ранк не можа да потвърди хипотезата ( $p=0,475$ ), което ни кара да заключим, че в проследената група пациенти множествените тумори не са оказали влияние върху преживяемостта. По отношение на уретерната локализация също не успяхме да открием влияние върху преживяемостта ( $p = 0,153$ ), което може да обясним и донякъде със сравнително малкото самостоятелни тумори в уретера – 7,89%.

По отношение на възрастта не са публикувани много проучвания. Shariat et. al. със своята серия от 1453 пациента доказва, че по-високата възраст към момента на поставяне на диагнозата влияе негативно върху преживяемостта. Това най-често се отдава на промяната на биологичния потенциал на туморната клетка и намаляване на имунологично обусловените защитни механизми. От друга страна напредналата възраст сама по себе си не следва да се разглежда като противопоказание за радикално лечение, тъй като проучванията сочат, че много от пациентите биха удължили живота си ако бъдат оперирани (Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al.2013).

Статистическият ни анализ не откри статистическо влияние на възрастта върху преживяемостта ( $p = 0,914$ ). В нашето проучване заболяването се е срещало най-често в шеста декада . В по-големите проучвания като най-честа се е срещало заболяването в седма декада, която при нас е на второ място в малко над 20% от случаите (Babjuk 2012). Тази разлика е възможно да се дължи на намалената средна продължителност на живота в нашата страна, сравнено с тази в останалите развити страни, откъдето е споменатото проучване.

Съотношението мъже към жени в нашата серия за изследваният период е 64,5%/35,5%, което е съпоставимо с резултатите на Lughezzani et.al. които правят анализ на влиянието на пола при 2903 (59.9%) мъже и 1947 (40.1%) жени. При провеждането на многомерен регресионен анализ те доказват, че полът не оказва влияние върху преживяемостта. Данните от мономерният ни анализ показват, че мъжкият пол е с по-лоша прогноза за преживяемостта като независим признак ( $p=0,002$ ). Тази разлика можем да обясним с факта, че в нашата серия мъжкият пол се е асоциирал по-често с нискодиференциран карцином, който се е срещал много по-рядко при пациенти от женски пол. При извършеният от нас, обаче регресионен анализ, доказахме, че полът губи значението си за прогнозата – факт, който освен в споменатите проучвания се доказва и от други автори като Shariat et.al.(2007), който проучва влиянието на пола при 754 души с УТГПП. Наблюдението ни за корелацията между женският пол и високкодиференцираният карцином съвпада също с данните в горепосоченото проучване.

Степента на хистологична диференциация е основен прогностичен фактор в редица проучвания. (Margulis et al.2009) Един от най-големите мета-анализи на над 6000 души проведен през 2014 от Thomas Seisen et.al. доказват високкодиференциран карцином в 23% от случаите. В различните проучвания

този показател варира 20 – 44% (Saito et.al 2007). В нашето проучване високодиференцираният карцином се е срещал в 34,21% от случаите, което е съпоставимо с литературните данни. Влиянието на хистологичната диференциация върху ракови специфичната и общата смъртност е добре известно и документирано в литературата (Stewart GD et.al 2005, Perez – Montiel et.al., 2006). Нашето проучване също доказва прогностичното значение на грейдинга. Към края на периода на проследяване 84,6% от нашите пациенти с високодиференциран карцином бяха живи, сравнено с тези с нискодиференциран карцином преживяемостта, на които беше едва 19,6%. Мономерният лог ранк анализ, който проведохме показва, че нискодиференцираният карцином има лошо прогностично значение за преживяемостта ( $p < 0,001$ ). Това наблюдение може да се обясни с факта, че нискодиференцираният карцином в нашата серия се асоциира много по-често с лимфоваскуларна инвазия и некроза – фактори с негативно прогностично значение.

Влиянието на лимфоваскуларната ивазия на карцинома е добре документирано в световната литература включително и с мета анализи (Kim DS et.al 2010; Hong B et.al.2005; Saito K et al 2007; Bolenz C et al.2009). В някои от по-старите проучвания честотата на ЛВИ възлиза средно на малко над 20%, но в споменатото проучване на Saito K et al тя е доказана в 42,2%. В нашето проучване честота на този показател е била 43,42%, което съвпада със по-съвременните данни в литературата. Това би могло да се обясни, донякъде свключването на показателя в стандартните хистологични протоколи в световен план, от една страна и от друга в превалирането на пациенти в стадии T3 – T4, което в нашата серия е било в 52,62% от случаите. Освен със стадия, в нашето проучване доказахме връзка между ЛВИ и други фактори с негативен прогностичен ефект като ниска туморна

диференциация и некротични полета. Статистическият ни моно и многомерен анализ потвърди световните данни за прогностичното значение на показателя, които заедно с хистологичната диференциация са водещи прогностични фактори. Нашето проучване доказва 4,5 пъти увеличаване на риска от смъртност в рамките на пет години при пациентите положителни за ЛВИ ( $p < 0,001$ ;  $HR = 4,5$ , доверителен интервал 1,932 – 10,479).

Наличието на туморна некроза е белег за агресивен ход на туморния процес. Въпреки това в световната литература има ограничено количество информация за оценка на този показател при пациенти с УТГПП. Langner et al. (2006) прави проучване при 268 пациенти, където открива некроза в над 10% от препаратите в 18,7% от пациентите. Zigeuner R et al. (2010) провежда голямо многоцентрово проучване на 1425 пациента като доказват туморна некроза в 25,5% от случаите. Резултатите се доказават и от Simone et al. (2009). Всички споменати проучвания показват, че наличието на туморна некроза е показател с лошо прогностично значение за раково специфичната и общата смъртност. Нашето проучване доказва наличието на туморна некроза в 25% от случаите, което съвпада със световните данни. Статистическият ни анализ показва също, че още малко след първата година, малко над 20% от пациентите с некротични полета в хистологичният препарат са преживели сравнено с почти 90% от пациентите без данни за некроза за същия период. Тенденцията продължава за третата и петата година, където преживелите са под 10%. Проведеният лог ранк тест показва лошото прогностично значение на показателя ( $p < 0,001$ ), което съвпада с данните от световната литература. С извършване на хи-квадрат тест доказахме, че некрозата се е срещала предимно при случаи положителни за ЛВИ.

Размерът на тумора и неговото влияние върху преживяемостта е изследвано в малък брой публикации. В достъпните ни данни прогностичното влияние на размера е проучено в зависимост от диаметър под или над 3 см, какъвто подход избрахме и ние. В своята серия от 162 пациента Simone и сътр. (2009) доказва, че размер по-голям или равен на 3см е лош прогностичен белег. Данните са потвърдени в проучванията на Shimamoto и сътр. (2013). В нашето проучване имаме достъпна информация за размера при 56,58% (43) от случаите. Въпреки по-малкият брой случаи успяхме да проведем статистически анализ, който показва, че пациенти с диаметър на тумора под 3 см показват значително по-висока преживяемост от тези с диаметър над 3 см за третата и петата година. Лог ранк тестът, който проведехме, доказва хипотезата, че по-големите тумори са с по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта ( $p = 0,012$ ). Важно е да отбележим, че това може да се обясни донякъде с проведенният хи квадрат тест, който показва, че размери на тумора над 3 см са се асоциирали много често с хистологичната картина на нискодиференциран карцином ( $p = 0,01$ ). С това можем да обясним по-лошият и бърз клиничен ход на заболяването при тези пациенти.

Хидронефрозата е добре известен негативен фактор за прогнозата при тумори на пикочния мехур. По отношение на УТГПП, обаче съществуват противоречиви данни за влиянието ѝ. Vozzini и сътр.(2013) провеждат голямо френско многоцентрово кохортно проучване с 401 пациента, като доказват хидронефроза в 17,7% от случаите. При проведените от тях моно и много мерни анализи, доказват, че хидронефрозата няма влияние върху раково специфичната и общата преживяемост ( $p=0.86$ ). В друго голямо проучване с 865 пациенти се откриват данни за предоперативна хидронефроза в 50% от случаите (T. Seisen et al. 2015). В други проучвания честотата е била 37% и е

белег за инвазивен процес с неблагоприятна прогноза (Ng SK et al., 2011). Всички споменати серии асоциират хидронефрозата със засягане на уретера. В нашата серия доказахме наличие на хидронефроза предоперативно при 27 пациента (35,5%), което е съпоставимо с повечето проучвания. В края на нашето проучване живи са били съответно 57,1% и 54,2% от пациентите със и тези без данни за хидронефроза. Проведеният лог ранк тест за оценка на хипотезата доказва, че наличието на хидронефроза в изследваната от нас група не е било от значение за преживяемостта ( $p = 0,842$ ). Проведеният от нас чист тест за корелации доказва, че хидронефрозата се е асоциирала много по-често при пациенти със засягане на уретера ( $p = 0,001$ ), което също отговаря на литературните данни.

По отношение на хирургичното лечение, най-често е използван единичният достъп, описан от нас като модифициран достъп по Пресман – при 44-ма пациенти или в 57,89% от случаите. След него се нарежда комбинираният достъп – лумботомия и последващ параректален разрез – в 23,68% от случаите. В 11 от случаите е извършена горна трансверзална лапаротомия.

В пет от случаите е използван единствено параректален достъп за достъп до дисталната част и перивезикалното пространство. Същият е използван за органосъхраняваща операция при специални индикации – единият от пациентите е бил с нефроуретеректомия от другата страна. Двама са били с увредена бъбречна функция на другият бъбрек. При другите двама операцията е била използвана като диагностично и терапевтично средство при пластика на уретера със хистологични данни за уротелен карцином. За съжаление двама от пациентите са отпаднали от проследяването. При другите трима не се откриха данни за рецидив в горните пикочни пътища при проследяването.

За целите на нашето проучване решихме да сравним другите три достъпа предоставящи възможност за радикално лечение – лапаротомията, двойният достъп и модифицираният достъп по Пресман (МДП). Поради специфичните индикации, малкият брой случаи и ограничените възможности за радикално лечение решихме да изключим параректалният достъп от сравнителния анализ.

По отношение на времетраенето средното оперативно време е било 191 минути. Анализът ни показва, че модифицираният достъп показва средни стойности на продължителността на операцията по-ниски от другите два достъпа - 179 минути сравнено съответно с 217 и 220 минути за двойният достъп и лапаротомията. Като средно времетраене двойният достъп и лапаротомията нямат статистически и практически значима разлика (съответно 217 и 220 минути). Дисперсионният ни анализ потвърди тези наблюдения ( $p = 0,005$ ). Ако оставим настрана статистиката, не трябва да се забравя, че с целите на онкохирургията не винаги е редно да се прави компромис от гледна точка на подобни фактори. В подобен контекст изборът на хирурга е водещ и неговата преценка за оптимална възможност за радикалност и абластичност може да наложи правенето на компромис от гледна точка на времетраене или постигане на по-добри козметични резултати.

По отношение на интраоперативната кръвозагуба дисперсионният ни анализ показва, че тя е била по-голяма при лапаротомията - средно над 800мл, сравнено съответно с 420 и 510 за единичният и двойният достъп. Това може лесно да се обясни с факта, че лапаротомията е била избрана в случаи на високорискови пациенти с големи тумори, съмнения за ангажиране на магистрални съдове или ангажиране на регионални лимфни възли. Именно при този достъп е и най-високата кръвозагуба – 1600мл. Поставяйки данните

в този контекст отново виждаме, че оперативният достъп сам по себе си е малко вероятно да влияе върху кръвозагубата.

От гледна точка на настъпилите интраоперативни усложнения трябва да отбележим, че такива е имало само в 18,42% от случаите. Най-често в, 7,89% от случаите, това е било лезия на плеврата. Важно е да се отбележи че при 5-ма пациенти е наблюдаван кръвоизлив и се наложило поставянето на тампонада. Дисперсионният ни анализ не откри значима връзка между избраният оперативен достъп и настъпилите интраоперативни усложнения ( $p = 0,396$ ).

Следоперативният период варираше от 5 до 32 дни, като средно за периода беше 12 дни. Трябва да се отбележи, че въпреки желанието на екипа ни да изписваме пациентите по-рано, административни изисквания от страна на националната здравноосигурителна каса за минимален болничен престой, в голяма степен възпрепятстваха това.

От гледна точка на настъпилите ранни постоперативни усложнения, такива се наблюдаваха само в 17,11% от случаите. Най-често се наблюдаваха септичните състояния с фебрилитет над  $38^{\circ}\text{C}$  – при 7 пациента. При трима бяха изолирани микроорганизми - *E. faecalis*, като в един от случаите беше в комбинация с *K. Pneumoniae*, изолирана от раневи секрет. Състоянието при всички пациенти беше овладяно с включване на подходяща антибиотична терапия. При един пациент се наложи реоперация поради продължаващо кървене, което не успя да се овладее с консервативни методи.

Съпътстващият мускулно неинвазивен карцином или наличието на предишен такъв е изследвано в ограничен брой проучвания. Milojevich et. al. (2013) прави проучване на 221 пациента с УТГПП и доказва, че той се е срещал в 28% от случаите. В последно време се проведе голям многоцентров

мета анализ на T. Seisen (2015), наличие на съпътстващ тумор в пикочния мехур е открит при 1375 от изследваните 4805 пациента или в 29% от случаите. В нашето проучване честотата беше 31,58%, което се доближава до данните в литературата. Споменатите проучвания показват, че туморът в мехура в стадий T1 не оказва влияние върху преживяемостта. От друга страна, обаче става ясно, че той е в пряка връзка с прогресията на заболяването от гледна точка на рецидив в пикочния мехур, както ще обясним по-долу. Нашият статистически анализ потвърди световните данни като доказва, че изследваният показател няма отношение към преживяемостта. ( $p = 0,756$ ).

Ценни данни събрахме по отношение на проследяването на пациентите. Рецидив на заболяването в пикочния мехур открихме при 17 души (22,36%). В един споменатите мета анализи (T. Seisen ,2015) в проследените 17 серии рецидив след нефроуретеректомия е имало в между 21,5 – 46,9% от случаите. Това прави нашите резултати съпоставими с литературните данни. От голямо значение са изводите на цитираните автори относно повишеният риск от рецидив на заболяването при наличие на съпътстващ карцином на пикочния мехур. Отново данните ни съвпадат с цитираните в литературата ( $p < 0,001$ ). Всичко това означава, че макар наличието на съпътстващ тумор на пикочния мехур да няма влияние върху прогнозата и преживяемостта, същият е от голямо значение за прогресията и рецидивирването на заболяването в пикочния мехур. Това показва нуждата от по-внимателно проследяване при тези пациенти.

Данните в литературата относно локалното авансиране на процеса са красноречиви относно прогнозата, като позитивните лимфни възли са белег за авансирал процес. Въпреки това липсват убедителни данни относно ползите от рутинно прилагане на лимфна дисекция при пациентите с УТГПП,

освен за целите на стадирането. Едва в последните години се появиха няколко проспективни проучвания при тази група пациенти с начални данни за възможностите за адювантно лечение при пациентите с локално авансирал карцином.

Проведеният от нас анализ показва недвусмислено, че наличието на позитивни лимфни възли е лош прогностичен признак с под 10% преживели първата година и на практика никой не е преживял две години. Проведеният лог ранк тест потвърди хипотезата ( $p < 0,001$ ).

## **Изводи**

### **1. Изводи, касаещи демографската структура, разпространението, клиничните характеристики и диагностиката на пациентите с уротелни тумори на горни пикочни пътища:**

- В проследената от нас група от пациенти с УТГПП не се наблюдава ендемизъм;
- Заболяването се среща по-често при мъже;
- Най-често се среща в шеста декада от живота;
- Среща се с еднаква честота от двете страни;
- Най-често се среща в пиелона;
- Най-чест е нискодиференцираният карцином, като ролята на умеренодиференцираният е минимална;
- Заболяването се диагностицира и лекува в напреднал стадии – Т3;
- Най-честото придружаващо заболяване е артериалната хипертония;
- Хематурията е водещ симптом и се наблюдава независимо от стадия;
- Болката увеличава честотата си като водещ симптом с увеличаване на стадия;
- Заболяването най-често се диагностицира с КАТ и ЯМР.

### **2. Изводи, касаещи оперативното лечение и усложненията:**

- Оперативните достъпи за нефроуретеректомия са: комбиниран достъп (лумботомия и параректален разрез), единичен (модифициран достъп по Пресман) и горна трансверзална лапаротомия;
- Модифицираният достъп по Пресман се характеризира с по-кратко средно времетраене;

- Оперативният достъп няма отношение към интра и постоперативните усложнения;
- Горната трансверзална лапаротомия е метод на избор при лечение на високо рискови пациенти, и съмнения за локално авансиране на процеса и ангажиране на съседни структури;

### **3. Изводи касаещи проследяването и прогностичното значение на клиникопатологичните характеристики при пациенти с УТГПШ:**

- Петгодишната преживяемост е 42,1%, а тригодишната – 51,3%
- Факторите, оказващи негативно прогностично влияние върху преживяемостта, са: мъжкият пол, нискодиференцираният карцином, високият стадий, лимфоваскуларната инвазия, наличието на некроза, размер на тумора над 3см и наличие на позитивни лимфни възли;
- Факторите, оказващи **независимо от останалите** негативно прогностично влияние, са само нискодиференцираният карцином, лимфоваскуларната инвазия и наличието на позитивни лимфни възли;
- Наличието на съпътстващ немускулноинвазивен карцином на пикочния мехур не оказва влияние върху преживяемостта, но е рисков фактор за рецидив в пикочния мехур и прогресията на заболяването;
- Наличието на множественост на уротелният карцином не оказва влияние върху преживяемостта, но наличието на тумор в уретера е рисков фактор за рецидив в пикочния мехур и прогресията и води до хидронефроза;

## **По-съществени приноси**

1. Направено е ретроспективно и проспективно проучване на 76 пациенти, оперирани от нас по повод на уротелен карцином на горни пикочни пътища за периода от януари 2006 г. до януари 2014 г. в Клиниката по Урология към УМБАЛ "Александровска". Събрана е база данни по редица показатели, които са основа за оценка на предоперативната диагностика, усложненията по време и след операцията, онкологичните резултати и преживяемостта.
2. Направен е сравнителен анализ между различните оперативни техники за нефроуретеректомия и връзката им с интра и постоперативните усложнения.
3. Направен е анализ на факторите, влияещи върху прогресията на заболяването, което би могло да подпомогне оптимизирането на постоперативният контрол и наблюдение.
4. Направен е статистически анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта, като резултатите са изведени в табличен вид, даващ възможност за максимално обективна оценка на прогнозата при оперираните болни.

### Публикации свързани с дисертационния труд:

1. **Elenkov A**, Timev A, Dimitrov P, Vassilev V, Krastanov A, Georgiev M, Yanev K, Simeonov P, Panchev P. Clinocopathological prognostic factors for upper tract urothelial carcinoma. Cent European J Urol doi: 10.5173/ceju.2016.713 [Epub ahead of print]
2. **Еленков А.** Уротелни тумори на горни пикочни пътища. Електронно списание ВАУМедиа бр. 1, 2012 г , ISSN 1314-7293;
3. Георгиев М, Павлов Б, Янев К, Тимев А, Димитров П, Василев В, Младенов В, Блажев Д, **Еленков А**, Кръстанов А, Симеонов П, Панчев П. Модифицирана виртуална компютър-томографска уретероскопия за диагностика на уротелни тумори на горни пикочни пътища. Сп. Уронет бр.2, 2013, 45-46
4. Янев К, Тимев А, Петков Д, Георгиев М, Орманов Д, Димитров П, Василев В, Младенов В, Блажев Д, **Еленков А**, Кръстанов А, Симеонов П, Панчев П. Хирургично лечение при локално авансирал бъбречноклетъчен карцином с инвазия в долна празна вена. Сп. Уронет бр.2, 2013, 33