

Д-Р БОРИЛ ПЕТРОВ ПЕТРОВ

**ЛЕЧЕНИЕ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ
ЧРЕЗ ЕНДОСКОПСКА ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА
РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ**



Д-Р БОРИЛ ПЕТРОВ ПЕТРОВ

**ЛЕЧЕНИЕ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ
ЧРЕЗ ЕНДОСКОПСКА ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА
РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ**

Централна медицинска библиотека



Медицински университет – София

2023

**ЛЕЧЕНИЕ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ ЧРЕЗ ЕНДОСКОПСКА
ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ**

© *Д-р Борил Петров Петров*, първо издание, 2023

ISBN 978-619-7491-67-8

Рецензенти: *Проф. д-р Красимир Проданов Янев, дм*
Проф. д-р Маринчо Иванов Георгиев, дм

Езикова редакция и корекция: *Св. Цветанова и Д. Танчева*

Страниране и дизайн на корица: *Д. Александрова*

© Издател: *Централна медицинска библиотека*
Медицински университет – София

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1	
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – БИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ	11
1. Анатомична и функционална характеристика на простатната жлеза.....	11
2. Епидемиология, етиология, карциногенеза и биология на рака на простатната жлеза	14
3. Патология на карциномите на простатата	17
4. Диагностика на простатния карцином.....	22
4.1. Простатен специфичен антиген	22
4.2. Дигитално ректално изследване.....	23
4.3. Трансректален ултразвук и биопсия	24
4.4. Ядрено-магнитен резонанс	26
4.5. Компютърна аксиална томография	26
4.6. Позитрон-емисионна томография.....	26
4.7. Костна скитинграфия	27
4.8. Определяне на стадия.....	27
5. Лечение на карцинома на простатната жлеза.....	30
5.1. Отворена радикална простатовезикулектомия	31
5.2. Радиотерапия.....	33
5.3. Хормонална терапия.....	33
5.4. Минимално инвазивна радикална простатектомия.....	34
ГЛАВА 2	
ОПИСАНИЕ НА ХИРУРГИЧНИТЕ МЕТОДИ ОТ ЛИЧНИЯ НИ ОПИТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ	37
1. Материал и описание на хирургичните методи	37
2. Методи.....	38
2.1. Техника на ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия	38
2.2. Статистически методи.....	51
ГЛАВА 3	
РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗВЪРШЕНА ЕНДОСКОПСКА ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ	52
1. Анализ на предоперативните данни.....	52
1.1. Възраст на пациентите	52

1.2. Стойности на ПСА.....	52
1.3. Предоперативна хистология	53
1.4. Потентност	54
1.5. Предоперативни интервенции на простатата	54
2. Вид на оперативната интервенция	55
2.1. Продължителност на операцията.....	55
2.2. Интраоперативна кръвозагуба.....	56
2.3. Интраоперативни усложнения	56
3. Постоперативни усложнения	57
4. Постоперативна цистография	59
5. Окончателни хистологични данни	59
5.1. pT стадий.....	59
5.2. pN стадий.....	60
5.3. Степен на злокачественост (Grading)	60
5.4. Оценка по Gleason	61
5.5. Хистологична оценка на резекционните линии (абластичност на операцията).....	63
ГЛАВА 4	
ЕФЕКТИВНОСТ НА ЕНДОСКОПСКАТА	
ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА РАДИКАЛНА	
ПРОСТАТЕКТОМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ	
НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА.....	66
ГЛАВА 5	
ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
Библиография	75

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АУА	–	Американска урологична асоциация
ДПХ	–	доброкачествена простатна хиперплазия
ДРИ	–	дигитално ректално изследване
ДХТ	–	дехидротестостерон
ЕЕРПЕ	–	ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия
КАТ	–	компютърна аксиална томография
ЛРП	–	лапароскопска радикална простатектомия
ЛХ	–	лутеинизиращ хормон
ПЕТ	–	позитрон-емисионна томография
ПКФ	–	простатна кисела фосфатаза
ПСА	–	простатен специфичен антиген
РПЖ	–	рак на простатната жлеза
РРП	–	радикална ретропубична простатектомия
СЗО	–	Световна здравна организация
ТРУЗ	–	трансректален ултразвук
ТУР	–	трансуретрална резекция
ЯМР	–	ядрено-магнитен резонанс

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на простатната жлеза (РПЖ) е важен медико-социален проблем не само при застаряващите мъже, но и в по-млада възраст, тъй като заболяването се „подмладява”. РПЖ е най-честото злокачествено заболяване при мъжете в Европа с честота 62.1/100 000 (около 450 000 нови случая през 2018 г.) и е на второ място като причина за смърт след рака на белия дроб [3, 13]. По данни на Българския национален раков регистър през 2017 г. са регистрирани 2370 нови пациенти с РПЖ [1]. Това прави заболяемост от 69/100 000. Същата година от РПЖ са починали 963-ма пациенти. Фактичката смъртност е 28/100 000. След злокачествените тумори на кожата РПЖ е най-често срещаното злокачествено заболяване при мъжете в България.

В повечето страни от Европейската общност като цяло смъртността от РПЖ е с тенденция да се понижава (8-14/100 000). През 2015 г. тя е спаднала до 10.7/100 000 и продължава да намалява, за разлика от нашата страна, Румъния и Русия, където все още този показател продължава да расте [18].

Тенденцията за редуциране на смъртността от РПЖ в страните от Западна Европа е в резултат на много добрата ранна диагностика и изключителния напредък в лечението на това заболяване с широкото прилагане на радикалната простатектомия при ограничени в простатата тумори, а така също и на комбинирана антиандрогенна и лъчетерапия в случаите на локално авансирало заболяване [9, 14].

Основните причини за все още увеличаваща се смъртност от РПЖ у нас са закъснялата диагностика на заболяването в резултат на ниската здравна култура на населението, самолекуване, липсата на профилактични прегледи, неспазването алгоритмите за диагностика от страна на специалистите, но също много важно е късното въвеждане на съвременните методи на лечение, и то само в няколко големи медицински центъра в страната.

Радикалната ретропубична простатектомия (РРП) е въведена в България през 1995 г. [6]; лапароскопската радикална простатектомия (ЛРП) – 2005 г. [2]; ендоскопската екстраперитонеална радикална простатектомия – през 2010; робот-асистираната ЛРП – 2011 г. [4], брахитерапията – през 2010 г. [3].

„Лапароскопия“ произхожда от 2 гръцки думи, означаващи фланг (страна) и вътрешност. Днес лапароскопия означава процедура, при която съдържанието на интраперитонеалната кухина или на екстраперитонеалното пространство се изследват и манипулират при диагностични и/или терапевтични интервенции. Първ прилага експериментално лапароскопия в началото на ХХ век Georg Kelling, който вкарва въздух в абдоминалната кухина на куче и прави оглед на коремните органи с цистоскоп [52]. До 1990 г. лапароскопията в урологията се прилага спорадично и само с диагностична цел. През 1991 г. Clayman съобщава за първата лапароскопски направена нефректомия [15]. По същото време Schuessler съобщава за първата лапароскопски проведена лимфаденектомия за рак на простатата [64]. Същият автор описва отстраняване на семенните мехурчета по време

на лапароскопска лимфаденектомия [50]. През 1992 г. Schuessler прави първата трансперитонеална лапароскопска радикална простатектомия и публикува резултатите от тяхната начална серия от 9 пациенти през 1997 г. [66]. Важно е да се отбележи, че тези първи операции (общо 9 за 5 години) са продължавали средно по 9 часа, което е наложило необходимостта от по-нататъшно усъвършенстване на оперативната техника.

Rabou и сътр. описват първата екстраперитонеална радикална простатектомия и за разлика от Schuessler те са много по-удовлетворени от резултатите от новоразвиващата се техника [61]. По-нататъшното развитие на тази техника се свързва с Stolzenburg и сътр. и е известна като ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия (ЕЕРПЕ), извършена през 2002 г. [70]. Терминът ЕЕРПЕ се използва, за да се опише напълно екстраперитонеалният достъп до простатата за радикална простатектомия. На базата на големия си оперативен опит с тази техника същият авторски колектив от Университетската клиника в Лайпциг предлага много модификации и подобрения на тази операция, включително стандартизиране на достъпа за съхраняване на съдово-нервния сноп на простатата, имащ отношение към запазване на потенциата [71, 72]. Особен принос за запазване на постоперативната континентност има установената анатомична структура на външния уретрален сфинктер от същия колектив.

Понастоящем ЕЕРПЕ е първи метод на избор при пациенти с локализиран рак на простатата в бързо увеличаващия се брой на „простатни“ центрове в света.

Така се зароди и идеята на настоящия труд – да се обобщят интра- и ранните следоперативни резултати на направените от нас ендоскопски екстраперитонеални простатектомии в Университетските клиники в Лайпциг и в София.

ГЛАВА 1

ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – БИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

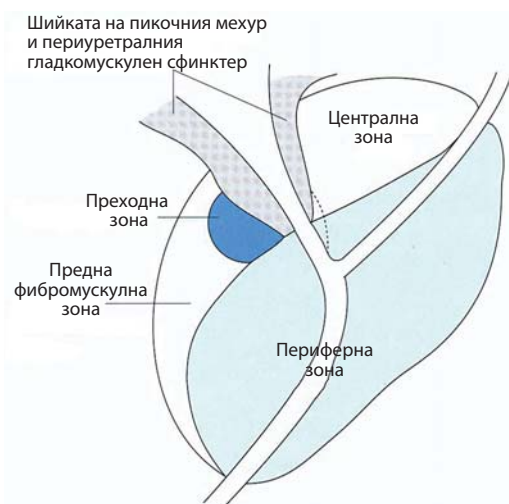
1. АНАТОМИЧНА И ФУНКЦИОНАЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

Простатната жлеза (от гръцкото наименование *prostates = който стои отпред*) като част от мъжката половова система образува функционална единица заедно със семенниците (тестисите), надсеменниците, семепроводите, семенните мехурчета и булбоуретралната жлеза (Cowper). В качеството си на фибромускулен и жлезист орган простатата е разположена каудално от пикочния мехур. Нормалната жлеза на възрастния индивид тежи около 20 g и покрива по надлъжната си ос около 2.5 cm от дължината на уретрата. Вентрално простатата е фиксирана към дорзалната повърхност на долната симфиза (*symphysis pubis*) чрез *ligamenta puboprostatica*, а каудално се придържа от урогениталната диафрагма. На задната страна на простатата диагонално преминаващите семепроводи (*ductus ejaculatorii*) пробиват жлезата и се свързват със семенното хълмче (*colliculus seminalis*) само на няколко милиметра проксимално от външния сфинктер на уретрата (*sphincter urethrae externus*) в лумена на простатната част на уретрата [31]. Задната страна на простатата граничи с ректума, от който я разделя само тънък слой съединителна тъкан, т.нар. *фасция на Денонвил*.

Хистологично простатната жлеза се състои от 30-50 жлезни лобчета (ацини), които са обвити със строма, състояща се от гладка мускулатура и съединителна тъкан с колагенови, ретикуларни и еластични влакннца.

McNeal популяризира концепцията за зонава анатомия на простатата [53]. Той я подразделя на няколко зони (фиг. 1):

- **централна зона** – разположена дорзокраниално с жлези с широк лумен
- **преходна зона** – с жлези с тесен лумен, разположена медиолатерално на уретрата
- **периферна зона** – която също е с жлези с широк лумен и строма, обхващаща централната зона
- **предна фибромускулна (агландуларна) зона**.



Фиг. 1. Зонаво разпределение на простатата според McNeal (по Jocham et al., 2007)

Тези зони се засягат различно от неопластичните заболявания на простатата. Около 60-70% от РПЖ произхожда от периферната зона, 10-20% – от преходната, и 5-10% – от централната зона. ДПХ като правило се развива от преходната зона.

Клетките на жлезния епител показват характерните признаци на секреторираща жлезиста клетка. Отделните простатни

жлези се състоят от базални клетки и цилиндричен епител, отделящ секрет.

В секреториация жлезен епител имунохистохимично освен андрогенния рецептор се отделят също специфичната простатна кисела фосфатаза (ПКФ) и простатният специфичен антиген (ПСА) [33].

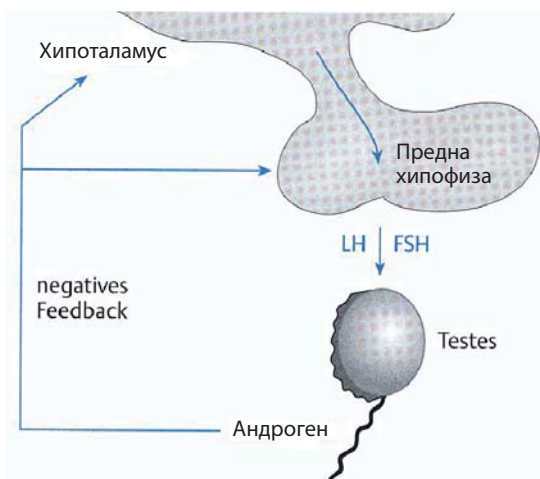
Кръвоснабдяването на простатата се извършва от aa. vesicales inferiores, aa. pudendae internae и aa. rectales mediae. Венозният отток се осъществява съвместно с дълбоката дорзална вена на пениса (v. dorsalis penis) през разширен перипростатен плексус (plexus Santorini). Дренажът на лимфните съдове става в noduli lymphatici iliaci interni et externi. Простатата се инервира от разширена гъста мрежа от симпатикови и парасимпатикови нервни влакна, тръгващи от plexus pelvici и plexus vesicalis.

Простатата произвежда млечен секрет с рядка консистенция, който образува 30-40% от обема на еякулата. Простатният секрет е с кисела реакция (pH 6.4-6.8) и освен голямото количество спермин и спермидин (за повишаване подвижността и способността за оплождане на сперматозоидите) съдържа и простагландин за стимулация на матката. Цитратът и цинк-съдържащите части отговарят за буферното действие със семиналната плазма, както и за влиянието върху тестостероновия метаболизъм. Протеазите втечняват простатния секрет [39].

Простатата е хормонално чувствителен орган, който превръща циркулиращия в кръвта тестостерон в неговата активна форма – дехидротестостерон (ДХТ). Тестостеронът се образува и отделя от клетките на Лайдиг в тестисите в 90% и само 10% – от надбъбречните жлези, стимулирани от лутеинизиращ хормон (ЛХ) – (фиг. 2). След постъпването на тестостерона от кръвта в простатата той се редуцира интрацелуларно от ензима 5 α -редуктаза до биологично активния ДХТ и се свързва с андрогенните рецептори [40].

При мъжа естрогените се срещат само в ниски серумни нива. Те произлизат от тестикуларната секреция и периферната ароматизация на тестостерона в мастната тъкан. Техният механизъм на действие при мъжа не е напълно изяснен, но се предполага, че имат синергичен ефект спрямо андрогените на простатата [39].

Пролактинът е хипофизен хормон, който увеличава синтеза на андрогени в тестисите и надбъбречните жлези, а така също усилва действието на тестостерона и приемането му в тъканта на простатата. По отношение на развитието на доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) или РПЖ, изглежда, че играе второстепенна роля [39].



Фиг. 2. Схематично представяне на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос (по Jocham et al., 2007)

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ЕТИОЛОГИЯ, КАРЦИНОГЕНЕЗА И БИОЛОГИЯ НА РАКА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

Карциномът на простатата е второто по честота ракови заболяване при мъжете над 40 години, след бронхиалния

карцином. Заболяемостта от карцином на простатата има географски и етнически различия. На първо място сред раковите заболявания при мъжете, със заболяемост от 21% е афроамериканското население в САЩ. Азиатските народи имат сравнително нисък дял на заболяемост – 1-7/100 000. Във Федерална република Германия този дял варира между 26-29/100 000. Наблюдава се обаче тенденция за увеличение в световен мащаб. По данни на Националния център за здравна информация за България през 2011 г. са регистрирани 2637 нови пациенти с РПЖ. Починалите от РПЖ за същата година са 900. С честота 16.1% от всички злокачествени заболявания при мъжете РПЖ е на второ място.

По-малко от 1% от карциномите на простата се диагностицират преди навършване на 40-годишна възраст. Пикът на честота на заболяването е между 70- и 75-годишна възраст.

Причините за възникване на карцинома на простатата все още остават до голяма степен неясни. Като рискови фактори са установени: възраст; фамилна анамнеза; етническа принадлежност.

За потенциални рискови фактори се приемат:

- хранене (прием на хиперкалорични храни, съчетани с намалена физическа активност);
- затлъстяване – до 40% по-висок риск от заболяване;
- хиповитаминози и дефицит на олигоелементи [33, 45].

Според концепцията за стволовите клетки карциномните клетки се развиват от трансформирани стволови клетки, локализирани в слоя на базалните клетки на простатата. Тези клетки са загубили базалноклетъчния си фенотип. Те са възприели секреторни свойства, но продължават да притежават пролиферативна активност като предишните клетки от слоя на базалноклетъчния слой. Този процес на диференциация

от базални клетки към клетки със секреторни свойства се индуцира от циркулиращите андрогени и зависи от броя на реагиращите андрогенни прицелни клетки в базалноклетъчния слой. Инвазивният характер на карциномите на простатата се основава на образуването на нов материал от базални мембрани, който е необходим за проникването на туморните клетки през екстрацелуларната матрица [11].

Простатният карцином основно произхожда от ацинарния епител (ацинарен аденокарцином) [19]. Минимален процент (0.2-0.8%) се развива от епитела на каналите (дуктален аденокарцином), който по-често е комбиниран с ацинарен карциномен компонент.

Простатният карцином показва широка морфологична палитра. При това могат да възникнат еднородни и нееднородни модели. Около 95% от карциномите на простатата съответстват на обичайния тип. Около 47-49% от тях имат еднороден, а 51-53% нееднороден строеж. При нееднородните карциноми прогнозата, а с това и терапията, се определя от най-ниската в структурно отношение степен на диференциация [33].

При над 70% от пациентите растежът на тумора започва в задния или страничния дял на простатата, а при около 10% – в жлезите на предната комисура. При 10-20% произходът на тумора не може да бъде установен. В над 85% от случаите се касае за мултифокален карцином. Разпространението на тумора се осъществява чрез инфилтриращ растеж най-напред в рамките на простатата, а по-късно се стига до инфилтрация на семенните мехурчета и на тазовата съединителна тъкан, относително рядко на ректума, пикочния мехур или уретрата.

Трите епителиални типа клетки на простатата – секреторно-жлезисти, базални и ендокринни – се засягат по най-раз-

личен начин от карциногенезата. Обичайният карцином на простата се изявява имунохистохимично напр. като секреторния епител, т.е. той съдържа простатна кисела фосфатаза и простатен специфичен антиген. Антигенните рецептори също се срещат само в секреторния епител, докато базалните клетки и клетките на стромата съдържат естрогенни рецептори, но такива липсват в секреторния епител [17].

3. ПАТОЛОГИЯ НА КАРЦИНОМИТЕ НА ПРОСТАТАТА

Приблизително 95% от карциномите на простатата са аденокарциноми, по-рядко се описват преходноклетъчни и плоскоепителни карциноми. Могат да се разграничат еднородни и нееднородни карциноми на простатата, като двете групи са равностойни по честота [34, 37]. Преглед на честотното разпределение на отделните хистологични типове е представен на таблица 1.

Таблица 1. Класификация на карциномите на простатата с честотно разпределение

Вид на карцинома на простатата	Честота
1. Еднороден карцином на простатата	44%
– високо диференциран аденокарцином	14%
– ниско диференциран аденокарцином	15%
– крибриформен карцином	7%
– солиден недиференциран карцином	8%
2. Нееднороден карцином на простатата	53%
– високо и ниско диференциран аденокарцином	7%
– крибриформен и солиден карцином	6%
– крибриформен образец от други типове	25%
– други комбинации	15%
3. Редки форми	3.0%
– ендометриоиден карцином	0.2%
– уротелнален клетъчен карцином на преходния епител	2.0%
– плоскоепителен карцином	0.3%
– слюзест карцином	0.2%
– аденоидно-цистичен карцином	0.1%
– карциносарком	0.1%

Определянето на степента на злокачественост на простатните карциноми има за цел да разкрие корелации с клинични картини, а с това и да предостави на разположение прогностичен фактор, който да улеснява вземането на решение относно избора на терапия. При степенуването се вземат предвид хистологични образци и цитологични параметри. Различават се две класификационни системи за степенуване:

- класификация по Gleason;
- класификация по Mostofi (СЗО).

Като най-съществена от тях се е наложила класификацията по Gleason. Тя е създадена през 1966 г. от Donald F. Gleason, включена е в класификациите на СЗО от 1993 г. и е претърпяла няколко актуализации [20, 21, 25, 36, 37, 54, 68].

В основата на “Класификацията по Gleason” са заложен различни примери за растеж на карцинома на простатата, които след отпадането на хистологичната архитектура подчертават увеличаващите се различия на карцинома от нормалните клетки. Тъй като често при карциномите на простатата са налице няколко различни варианти за растеж, системата за степенуване е разделена на първичен (преобладаващ) и вторичен (друг) модел (табл. 2).

Класификацията описва един сбор между 2 и 10, като 2 е най-малко агресивен, а 10 – най-агресивен тип тумор. Прогнозата е благоприятна при Gleason score до 6 и неблагоприятна от 7 нагоре. Изчисляването на Gleason score става:

- при еднакво структурирани тумори – точките според дадената табела, умножени по 2;
- при различно структурирани тумори – точките за преобладаващата част (т.нар. *първичен грейдинг*), събрани с точките за частта, която образува втората по големина компонента (т.нар. *вторичен грейдинг*). Когато при пункционна

биопсия са налице повече от 2 различни части, за вторичен грейдинг се използва най-неблагоприятната част.

През последните години в урологичната литература се обсъжда въвеждането и на „третичен” Gleason [22, 30, 69, 83, 84, 90].

Таблица 2. Хистологични критерии за степенуването по Gleason

При-мер	Форма на жлезите	Размери на жлезите	Разстояние между жлезите	Граница на огнището	Инвазия в стромата
1	Единични, обли	Средни	Плътно прилепнали	Ясно различима	Минимална
2	Единични, заоблени, различаващи се от пример 1	Средни	Разделени една от друга на разстояние колкото диаметъра на жлезата	Не много ясно различима	Лека
3	Единични неправилни или	Малки, средни, големи	Разделени една от друга на разстояние, по-голямо от диаметъра на 1 жлеза	Трудно различима	Умерена
	Папиларен или крибриформен епител	Средни или големи	Заоблени маси с гладък, ясно различим кант	Трудно различима	Обширна
4	Слети жлезни маси или “hypernephroid”	Малки	Слети	Неясна инфилтрираща	Голяма
5	Няколко много малки жлези или пръстеновидни клетки или	Малки	Анапластични епителни маси	Неясна инфилтрираща	Много голяма
	Малко на брой дребни лумени в солиден епител, централни некрози	Малки	Заоблени маси и нишки с гладки, ясно различими кантове	Трудно различима	Обширна

На преден план в системата за степенуване по Mostofi и СЗО стои степента на хистологична диференциация и степента на хистологично-цитологичния атипизъм. Диференциаци-

ята съответства на образуването на жлези. Диференцирането става равностойно на загубата на жлези, какъвто е случаят напр. при крибриформените, както и при солидните и трабекуларни тумори. В това отношение понятието “анаплазия”, респ. “атипизъм”, се характеризира от Mostofi с това, че са налице вариации в размерите и формата на ядрата, както и изменения в разпределението на хроматина. Ядрената анаплазия се разделя на три степени. На таблица 3 е показано степенуването на карциномите на простатата по Mostofi.

Таблица 3. Степенуване на карциномите на простатата по Mostofi

Степен I	Туморът образува жлези, раковите клетки са с ниска степен на ядрена аплазия
Степен II	Туморът образува жлези, раковите клетки са с умерена степен на ядрена аплазия
Степен III	Туморът образува жлези, раковите клетки са със значителна степен на ядрена аплазия Включени са недиференцирани тумори без каквото и да било образуване на жлези

За разлика от нашата страна във Федерална република Германия се използва още една система за степенуване на т.нар. *патолого-урологична работна група „Карцином на простатата”*. В нея също са включени хистологичната диференциация и степента на ядрен атипизъм на карциномите на простатата. Съобразно с това се различават:

- I степен – съответства на високо диференциран аденокарцином с лек ядрен атипизъм;
- II степен – съответства на ниско диференциран аденокарцином със или без отделни крибриформни огнища и умерен ядрен атипизъм;
- III степен – съответства на крибриформен и/или солиден карцином със силно изразен атипизъм.

Различните степени са показани на таблица 4.

Таблица 4. Система за степенуване, прилагана от патолого-урологичната работна група “Карцином на простатата”

Хистологичен пример	Оценка	Оценка	Ядрени атипизми
Високо диференциран грандуларен карцином	0	0	Леки ядрени атипизми
Ниско диференциран грандуларен карцином	1	1	Умерени ядрени атипизми
Крибриформен карцином	2	2	Ясно изразени ядрени атипизми
Солидно-трабекуларен карцином	3		
Сума от оценките 0-1 2-3 4-5	Степен на злокачественост на карциномите Ia, b IIa, b IIIa, b		

Съответните еквиваленти между различните схеми на степенуване са представени на таблица 5 [35].

Таблица 5. Съпоставяне на различните схеми на степенуване

Gleason	Патолого-урологична работна група	Mostofi (C30)	Прогноза
1. Много добре диференциран аденокарцином	G1a	Степен 1	Благоприятна
2. Добре диференциран аденокарцином	G1b		Благоприятна
3. Умерено диференциран аденокарцином (грандуларен)	G2a	Степен 2	Относително благоприятна
4. Умерено диференциран аденокарцином (крибриформен)	G2b	Степен 3	Неблагоприятна
5. Лошо диференциран аденокарцином	G3a		Неблагоприятна
6. Недиференциран	G3b		Неблагоприятна

Манифестният (клиничният) периферен или “капсулен” карцином е диагностициран чрез ректално туширане карцином, който се потвърждава чрез аспирационна или прободна (щанцова) биопсия, трансуретрална резекция (ТУР), простатектомия или чрез обдукция.

Инцидентният карцином е клинично непознат и се установява случайно от патолога – хистологично в препаратата от трансуретрална резекция или аденомектомия.

Окултният карцином се проявява чрез метастази. Първичният тумор не е бил открит по клиничен път.

Латентният карцином не може да се открие приживе посредством клинични методи. Той се верифицира едва чрез обдукция [34].

4. ДИАГНОСТИКА НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ

Карциномът на простатата рядко проявява симптоми и едва в локално напреднал стадий може да се стигне до микционни смущения, подобни на тези при доброкачествената простатна хиперплазия. В метастазирал стадий често се обръща внимание едва когато метастазите в костите предизвикват болки.

Диагнозата на простатния карцином е комплексен метод. Стандартният подход за диагнозата включва:

4.1. Простатен специфичен антиген

Простатният специфичен антиген (ПСА) е гликопротеин с молекулно тегло около 30 000 далтона, който се секретира единствено от епителните клетки на простатата [91]. Неговото физиологично значение се основава на втечняването на семиналната плазма, от която е изолиран за първи път през 1971 г. от Nara et al. [29] и в която се установява физиологично във висока концентрация. Поради това той не е тумор-специфичен, а само органо-, респективно тъканно специфичен елемент на семиналната плазма, който може да се измери в серума. Въпреки своята тъканна специфичност ПСА освен в простатата се открива и в други тъкани – при неоплазми на слюнчените жлези, при някои яйчникови тумори и при 70%

от туморите на гърдата. Значителна експресия обаче се наблюдава само при РПЖ и карцином на гърдата [5].

В серума ПСА се намира в две форми – свободна и свързана. По-голямата част (в около 90%) е свързана със специфични антипротеази, а свободната фракция е приблизително 10% от нивата на серумния антиген.

При ДПХ се намира повишена концентрация на свободен ПСА, докато при карциномите е ниска. Чрез измерване на свободния и тоталния ПСА и изчисляване на тяхното съотношение, т.нар. *ratio*, значително се подобрява специфичността на ПСА. Много проучвания показват, че при стойности на свободния ПСА между 14 и 25% може да се въздържим от простатна биопсия в 19 до 64% от случаите. Чувствителността е от 71-95%.

Принципът на специфичните за възрастта стандартни стойности за ПСА е въведен [58], за да се увеличи сензитивността на детекция на карцинома на простатата при по-младите мъже с по-висока ПСА концентрация, която при 70-годишен мъж не би била повод за съмнение за карцином на простатата (табл. 6).

Таблица 6. Специфични за възрастта номинални стойности за тотален серумен ПСА

Възрастова група (години)	Гранични стойности на ПСА (ng/ml)
40-49	0,0-2,5
50-59	0,0-3,5
60-69	0,0-4,5
70-79	0,0-6,5

4.2. Дигитално ректално изследване

Дигиталният ректален преглед (ДРИ) е основен елемент на клиничната диагностика на РПЖ. Той се извършва в по-

ложение като за литотомия – в странично легнало положение или при навеждане на пациента напред. След инспектиране (оглед) на анодермата предварително намазания с лубрикант показалец се въвежда в ануса, като пациентът се инструктира същевременно с това да стегне тазовото дъно. Оценяват се:

- тонусът на сфинктера;
- наличието на хемороидални изменения;
- ампулата на ректума;
- простатата: размери, консистенция, възможност за разграничаване, повърхност, изместване на ректалната лигавица и болезненост при палпация.

Неуголемените семенни мехурчета не могат да се палпират [32]. При наличие на карцином на простатата при ДРИ се напихва груб, неравен възел, за разлика от еластичната консистенция при наличие на ДПХ. Палпираният възел винаги налага биопсично изследване. Диференциалнодиагностично се вземат предвид хронични възпаления, инфаркти на простатата, кисти на простатата, калцификати и грануломатозен простатит [92]. В различни проспективни изследвания чувствителността на ректалната палпация за поставянето на диагноза карцином на простатата е 69-92%, а специфичността е между 48 и 89% [7].

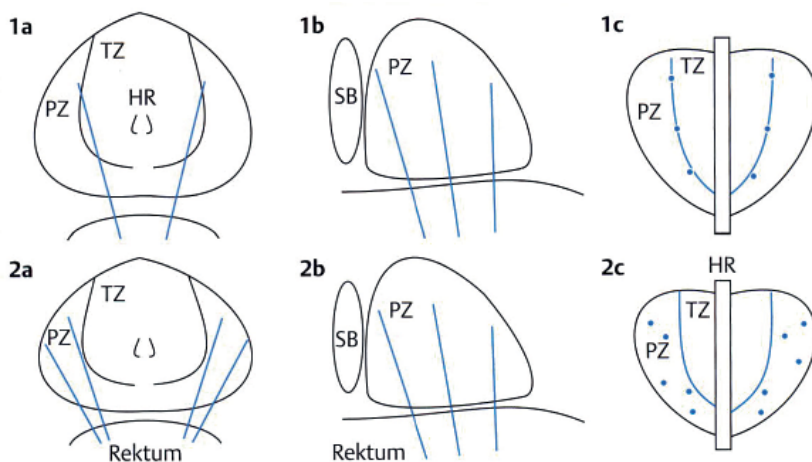
4.3. Трансректален ултразвук и биопсия

За трансректалния ултразвук (ТРУЗ) се използват специално пригодени към анатомията ултразвукови сонди за ректална апликация. Те позволяват освен точно определяне на размерите на простатата също и оценка на вътрешната структура. По правило карциномните области се изобразяват хипоехогенно в сравнение с останалата тъкан. Като стандарт днес се приема изображение в няколко плоскости със звукови глави 5-10 MHz. Освен размерите и разпространението

на тумора може да се даде отговор на въпроса за възможно преминаване извън капсулата към инфилтрация на семенните мехурчета.

Биопсия под ултразвуков контрол

Като стандартен метод за вземане на биопсичен материал понастоящем се определя ултразвуково направляваната биопсия на простатата. Тази секстантна биопсия под ултразвуков контрол обаче често не е достатъчна за оптимално диагностициране на РПЖ. В зависимост от размера на простатната жлеза стандартно трябва да се оценят поне 10 цилиндъра с биопсичен материал, при което е задължително да се обхване и периферната зона (фиг. 3).



Легенда: PZ – периферна зона; TZ – преходна зона; HR – уретра; SB – срамна кост

Фиг. 3. Схема на секстантна биопсия (1а-с) и на 10-кратна (2а-с) (по Jocham et al., 2007)

Отрицателният резултат от биопсията не изключва РПЖ, така че, ако все още е налице съмнение за тумор, трябва да се направи повторна биопсия с вземане на повече проби, т.нар.

сатурационна биопсия. При нея се вземат между 20 и 30 проби, като се откриват до 50% карцином при пациенти, които са класифицирани като свободни от тумор от предходна биопсия [92].

4.4. Ядрено-магнитен резонанс

Ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) превъзхожда ТРУЗ както по отношение на детекцията и локализацията на тумора, така и при определянето на стадия. Техниката на ЯМР изследване на простатата с висока разделителна способност включва използването на комбинация от ендоректални и Phased-array-соленоиди, както и прилагането на мултипланарни T2-FSE- и T1w-SE-секвенции. Посочените в литературата по-нови резултати за точността при стадирането на РПЖ са от 82-88% със сензитивност от 80-95% и специфичност от 82-93% [38].

4.5. Компютърна аксиална томография

Изследването с компютърна аксиална томография (КАТ) няма значение за прогнозирането на патологичния стадий поради липсващото контрастиране между карциномните огнища и здравата простатна тъкан. КАТ може да бъде използвана за преценка на състоянието на лимфните възли или за наличие на инфилтрация на перипростатните структури (m. levator ani, пикочен мехур, ректум) при високо рискови пациенти със стойности на ПСА над 20 ng/ml и Gleason score над 7.

4.6. Позитрон-емисионна томография

При РПЖ основното приложение на позитрон-емисионната томография (ПЕТ) е в комбинация с КАТ (ПЕТ/КАТ). Информацията от тази хибридна техника значително се увеличава поради наслагването на образите на ПЕТ с тези на КАТ. При РПЖ се използва за подпомагане на първичното стадиране, рестадиране, оценка на ефективността на заболя-

ването в остатъчни туморни маси, както и мониториране на провежданата терапия [89]. Методът се прилага при пациенти с биохимичен рецидив за изобразяване на костни метастази с много висока чувствителност [82]. Той е метод на избор при планиране на лъчелечение.

4.7. Костна скинтиграфия

Скелетната скинтиграфията е чувствителна техника за доказване на костни метастази и значително превъзхожда чувствителността на конвенционалните рентгенови снимки. Според препоръките на АУА тя се препоръчва при пациенти със стойности на ПСА над 20 ng/ml или при съответната симптоматика. Трябва обаче да се има предвид, че при всички процеси на преустройство в рамките на лечението след счупване на кости и възпаления могат да настъпят изменения, подобни на остеобластни метастази в костите [92].

4.8. Определяне на стадия

Освен “разпределението по степени” на туморните клетки от значение за прогнозата и решението за определена терапия е и разпространението на тумора в простатата, но също така и инфилтрацията на семенните мехурчета и наличието на метастази в регионалните лимфни възли. През последните години се наложиха две системи за класификация:

1. Системата ABCD на “American Joint Commission” (AJC) – представена на табл. 7.

2. Системата TNM, T – тумор, N (Nodulus) – лимфен възел, M – метастази, на “Union International Contre le Cancer” (UICC).

Тази система се препоръчва от Европейската организация за изследване и лечение на рака (EORTC) и се прилага в цяла Европа (табл. 8).

Таблица 7. Класификация на туморите по системата ABCD (AJC)

А. Инцидентно, без метастази		
	A1	< 3 микроскопски огнища на тумор в простатата/високо диференцирани, монофокални
	A2	> 3 микроскопски огнища на тумор в простатата/умерено диференцирани, мултифокални
В. Ограничен в простатата/интракапсуларен; възможни са лимфогенни метастази		
	B1	< 1,5 cm в максимално разпространение
	B2	> 1,5 cm в максимално разпространение или един дял
С. Екстракапсуларен; често лимфогенни метастази		
	C1	Фиксиран към стената на таза/инфилтрира съседни органи
Д. Всички стадии на първичен тумор; неизбежни метастази		
	D1	Метастази в лимфни възли < 5 cm/вътретазови (intrapelvina)
	D2	Метастази в лимфни възли > 5 cm извънтазови (extrapelvina)

Таблица 8. Класификация на туморите по системата TNM (UICC – 2002)

T: Първичен тумор		
	Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
	T0	Няма основание за първичен тумор
T1		Туморът не може да се регистрира клинично, тъй като не се палпира или диагностицира с образни методи на изследване
	T1a	Туморът е случайна хистологична находка (incidental carcinoma) в 5% или по-малко от резецираната тъкан
	T1b	Туморът е случайна хистологична находка (incidental carcinoma) в повече от 5% от резецираната тъкан
	T1c	Туморът е диагностициран при иглена биопсия вследствие на завишена стойност на PSA
T2		Туморът е ограничен в простатата
	T2a	Туморът е в едната половина на единия дял
	T2b	Туморът е в повече от половината на единия дял, но не и в двата дяла
	T2c	Туморът е в двата дяла
T3		Туморът инфилтрира капсулата на простатата
	T3a	Екстракапсуларно разпространение – едностранно или двустранно
	T3b	Туморът инфилтрира едното или двете семенни мехурчета
T4		Туморът е фиксиран или инфилтрира и други съседни структури освен семенните мехурчета (шийката на пикочния мехур, външния сфинктер, ректума, леваторния мускул) и/или е фиксиран към стената на таза

Продължение на табл. 8

N: Регионални лимфни възли			
	Nx	Регионарните лимфни възли не могат да бъдат оценени	
	N0	Без метастази в регионалните лимфни възли	
	N1	Доказуеми метастази в регионалните лимфни възли	
M: Далечни метастази			
	Mx	Наличието на далечни метастази не може да бъде оценено	
	M0	Без далечни метастази	
	M1	Налични далечни метастази	
		M1a	Метастаза(и) в нерегионални лимфни възли
		M1b	Метастаза(и) в костите
		M1c	Друга(и) локализация(и)

В болница „Лозенец“ сме възприели следната тактика за диагностика:

- При активно търсене на простатен карцином, преди да пристъпим към физикален преглед и ултразвукова диагностика, се определят стойностите на свободния и общия ПСА, както и тяхното съотношение. Ако няма съмнителна находка от прегледа и стойностите на ПСА са под 4 ng/ml, на пациента се препоръчва нов профилактичен преглед след 10-12 месеца. При стойности над 4 ng/ml е наложително изключване на простатит и евентуално след това и особено при съмнителна находка от прегледа пристъпваме към простатна биопсия.

- Стандартно вземаме 6 проби под ехографски контрол и антибиотична защита. Ако хистологичният резултат е отрицателен и стойностите на ПСА са под 4 ng/ml, препоръчваме на пациента нов преглед след 1 година. Ако хистологичният резултат е положителен, на пациента се препоръчва подходящо за стадия лечение. В случаите без доказан карцином, но с наличие на High grade PIN или atypical small acinar proliferation (ASAP) или покачване на ПСА, или несъответствие между хистологичния резултат и стойностите на ПСА, препоръчваме нова, евентуално сатурационна биопсия след 4-6 месеца (схема 1).

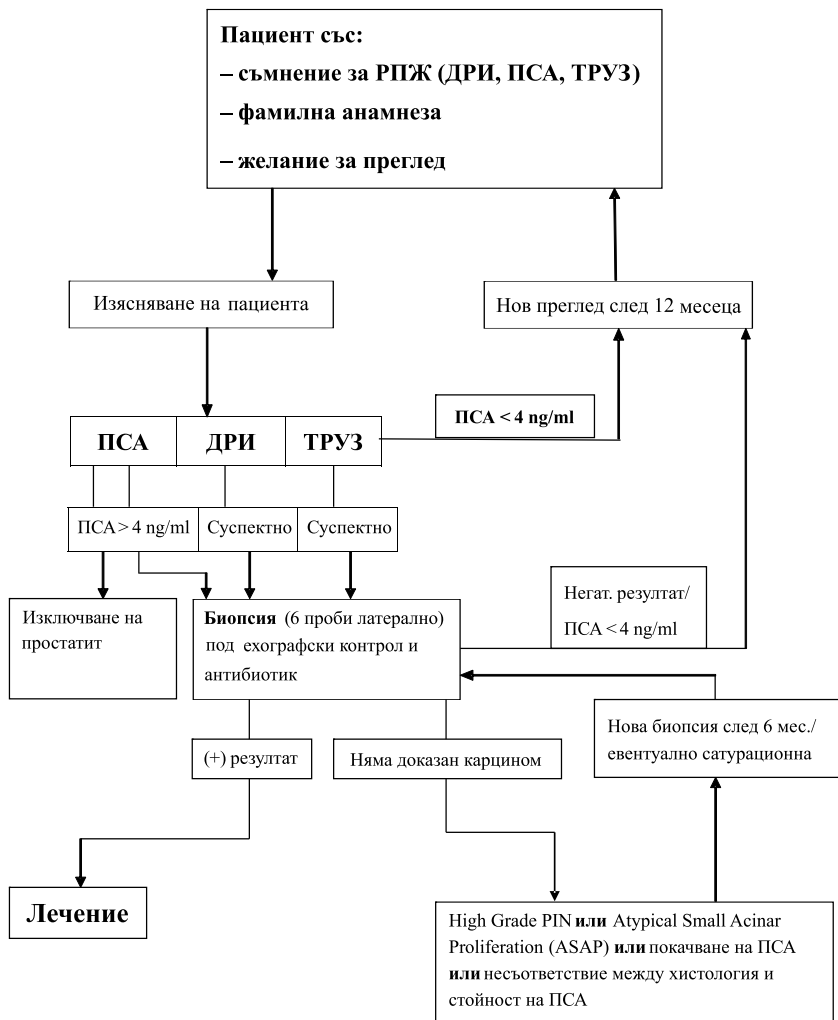


Схема 1

5. ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

Решението относно терапията се взема въз основа на индивидуалния клиничен и биологичен стадий на тумора. Очакваната продължителност на живота на пациента и него-

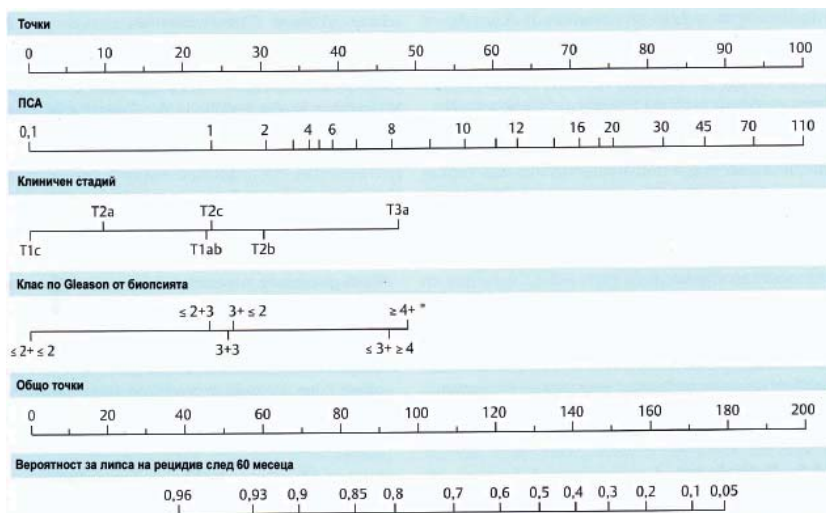
вото общо състояние също са важни критерии при избора на терапия. Благодарение на подобрените възможности за диагностициране и особено с въвеждане на изследването на ПСА карциномите на простатата се установяват все по-често в ранен клиничен, локално ограничен стадий. При този стадий за пациента и лекуващия лекар са налице различни възможности за терапия, които по същество включват радикална простатовезикулектомия, перкутанна лъчетерапия, брахитерапия, хормонална терапия, но също и стратегия на изчакване, т.нар. стратегия “Wait-and-see”. През последните години множество работни групи разработват статични модели за прогнозиране на резултата от терапията, които въз основа на комбинация от получените в рамките на диагностиката находки (стойност на ПСА, диференциация на тумора въз основа на биопсиите на простатата и др.) позволяват специфична за съответната терапия оценка на показателите за ефективността на лечението. Широко разпространение намира т.нар. *номограма на Kattan за предоперативна прогноза* – вероятност за свободна от рецидив преживяемост след радикална простатектомия [47, 48, 49]. Тази номограма е приложима само за пациенти, които са избрали радикална простатектомия за терапия на тяхното заболяване.

5.1. Отворена радикална простатовезикулектомия

Радикалната простатовезикулектомия е избор на метод за лечение на пациенти с локализиран карцином на простатата, при които се очаква продължителност на живота над 10 години.

5.1.1. Перинеална простатектомия

Първата радикална простатектомия е извършена през 1866 г. от немския хирург Theodore Viltroth чрез перинеален



Фиг. 4. Kattan номограма (по Jocham et al., 2007)

достъп. Тази операция не е намерила по-нататъшно развитие поради високия процент на смъртност. Понастоящем първата радикална простатектомия се свързва с Hugh Hampton Young. През 1905 г. той подробно описва оперативната техника на перинеалната радикална простатектомия [93]. По това време смъртността от операцията е била 17%, с много чести усложнения [94].

5.1.2. Ретропубична простатектомия

През 1945 г. Т. Millin описва за първи път ретропубичната транскапсулна простатектомия за лечение на ДПХ [56]. През 1947 г. той адаптира тази техника за извършване на радикална простатектомия при РПЖ [55].

С увеличаване на познанията за анатомията на малкия таз през последните 30 години стана възможно значително да се подобри ефективността на радикалната простатектомия по отношение на контрола на туморите, впечатляващо

да се намали морбидността и да се разработи запазваща потенциалността и щадяща нервите техника на опериране. Заслуга за това има американският уролог Patrick Walsh [63, 85, 86, 87]. Наблюдаването в резултат от това подобрене на качеството на живота в постоперативния период, заедно с добрите дългосрочни показатели за ефективността на лечението, превърнаха радикалната простатектомия в най-честата, а настоящем и най-ефективната форма на терапия при локално ограничен карцином на простатата [42, 88].

5.2. Радиотерапия

Клетките на простатния карцином са чувствителни на облъчване. По тази причина радиотерапията се прилага при пациенти с карцином на простатата в различни стадии на тумора, основно с лечебна цел при тумори в начален стадий и второстепенно като адювантна терапия след радикална простатектомия или като палиативна мярка за подобряване качеството на живот в напреднал стадий на заболяването. Съобщава се за 10-годишна свободна от рецидив преживяемост до 85%. Основните странични ефекти на лъчетерапията са импотентност (20-50%), стриктура на уретрата (4.6%), ректални проблеми (проктит, кървене, стеноза при 3.3%) и цистит (2.6%) [12, 16, 81, 95].

5.3. Хормонална терапия

Хормоналната терапия не се причислява към възможните терапии за лечение на карцином на простатата. Зависимостта на карцинома на простатата от андрогенните хормони е известна още от времето на Huggins и Hodges [41]. Целта на това лечение е да отнеме на туморните клетки насърчаващите растежа им андрогени, за да може по този начин да се спре пролиферацията на тумора, да се редуцира туморната маса и

да се постигне намаляване на размерите на туморната формация. Различават се 2 вида андрогенна блокада – *обикновена* и *максимална*.

Под *обикновена андрогенна блокада* се разбира изключването на андрогените, произвеждани от тестисите на мъжа. Това се постига чрез хирургична или медикаментозна кастрация, в резултат на което нивото на периферно циркулиращия тестостерон може да се снижи с около 90-95%. За медикаментозна кастрация се прилагат LHRH аналози. *Максималната андрогенна блокада* се получава, когато освен произвеждащите в тестисите андрогени се потисне и производството на андрогени от кората на надбъбречните жлези. С приема на антиандрогени, чрез блокиране на стероидните рецептори в туморната клетка, могат да се блокират конкурентно дори остатъчните 5-10% от циркулиращия тестостерон [57].

5.4. Минимално инвазивна радикална простатектомия

Първоначално лапароскопията се описва в Европа и се развива от редица европейски лекари с различни специалности. През 1901 г. дрезденският хирург Georg Kelling първи докладва за лапароскопска намеса, т.нар. от него “кьолиоскопия“ (Kolioskopie) (оглед на вътрешностите) [51]. Hans Christian Jacobaeus, шведски интернист, споделя през 1910 г. своя опит в торако-лапароскопията на човек [44]. Следващите десетилетия са белязани от усъвършенстване и технически иновации. Така Heinz Kalk, берлински интернист, разработва оптична система с визуално поле от 135° и техниката с два троакара [46]. Kurt Semm, гинеколог от Кил, разработва редица техники, чиято кулминация е през 1982 г. с провеждането на първата лапароскопска апендектомия [67]. След първоначалното скептично и отчасти негативно отношение на германски и европейски хирурзи към новите лапароскопски

оперативни методи, в края на 80-те години на ХХ в. доклади от успешно проведени интервенции във Франция и САЩ довеждат до стремително развитие на минимално инвазивната хирургия в Германия и в цяла Европа [24].

За първи път Schuessler et al. (1992, 1997) описват простатектомия като изцяло лапароскопска интервенция [64, 67].

Те съобщават резултати за общо 9 пациенти, но тогава все още не могат да изтъкнат предимства на метода спрямо отворената оперативна процедура. Така по онова време средната продължителност на операцията при една интервенция възлиза на 9,4 часа. От момента на първата публикация техниката търпи непрекъснато подобрене. Преди всичко френски работни групи в Бордо и Париж работят интензивно върху усъвършенстването на техниката и я стандартизират дотолкова, че днес в специализираните центрове лапароскопската (трансперитонеална) радикална простатектомия (ЛРП) спада към предпочитаните методи на терапия при пациенти с локално ограничен карцином на простатата (Jacob et al., 2000; Guillonneau et al., 2000, 2001; Rassweiler et al., 2001) [26, 27, 43, 62].

Основните предимства на ЛРП са минимално инвазивният достъп, значително по-добрата визуализация на оперативното поле чрез използване на камера и монитор, скъсен престой на уретралния катетър поради прецизно извършената уретровезикална анастомоза, както и редуциране на кръвозагубата по време на операцията. Всички тези предимства предполагат по-бързо възстановяване на пациента и съответно по-кратък болничен престой. Като недостатък се дискутират оперативната сложност, както и свързаното с това обучение на хирурга [73]. Освен това трансперитонеалният достъп до екстраперитонеално разположената простата показва потенциални възможности за интраперитонеални усложнения.

Така например при серия от 567 пациенти Guillonpeau и съавт. посочват дял на усложненията от 17,1%, при което като интраперитонеални усложнения при 2-ма пациенти се стига до нараняване на илеума, в един случай – до лезия на сигмата, при 6-има пациенти – до постоперативен илеус, а при 5 – до образуване на хемоперитонит. Освен това при 4 случая се описва интраоперативно увреждане на уретрата, като 2-ма от тези пациенти развиват уроперитонит [28]. Fahlenkamp и съавт. също съобщават за относително висок процент на усложнения [23].

Първата публикация за изцяло екстраперитонеална лапароскопска техника на опериране е направена от Rabou и Bollens [10, 62]. Паралелно с това в Клиниката и Поликlinikата по урология към Университет Лайпциг, основавайки се на придобития опит в областта на екстраперитонеалната тазова лимфаденектомия, екстраперитонеалното лечение на херния с проленово платно, както и въз основа на 70 лапароскопски трансперитонеални простатектомии, е разработена изцяло екстраперитонеална техника, която е описана и наложена от Stolzenburg и сътр. през 2002 като т.нар. *ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия* [74, 80].

Много скоро след въвеждането на роботизираната da Vinci Surgical System® през 1999 г. са направени и първите съобщения за роботизирана радикална простатектомия. Тази техника дава възможност за по-прецизно запазване на перипростатните нерви и за постигане на много добри резултати за пациента по пет показателя – т. нар. *Пентафекта* [8, 59, 60].

ГЛАВА 2

ОПИСАНИЕ НА ХИРУРГИЧНИТЕ МЕТОДИ ОТ ЛИЧНИЯ НИ ОПИТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

1. МАТЕРИАЛ И ОПИСАНИЕ НА ХИРУРГИЧНИТЕ МЕТОДИ

Основа на настоящия труд са данните за пациентите на Клиниката и Поликlinikата по урология към Университетска клиника Лайпциг¹ и Клиниката по урология на Университетска болница „Лозенец“ – София.

Направена беше систематична, основана на база данни оценка на 176 пациенти с клинично локално ограничен карцином на простатата, които през периода от 01.01.2006 г. до 31.12.2006 г. са се подложили на ЕЕРПЕ в Университетската клиника в Лайпциг, и 24 пациенти, претърпели същата интервенция в Университетска болница „Лозенец“ за периода 01.01.2013 г. до 31.05.2016 г. Данните са взети от изследвания, протоколи от операциите, ИЗ от стационарния престой след операцията и от хистологичната експертиза на патолога.

Регистрирани са следните предоперативни данни:

- възраст;
- предоперативна стойност на ПСА;
- предоперативна хистологична находка;
- клинична находка от дигитален ректален преглед, респ. изходна хистология;

¹Д-р Борил Петров има право да използва с научна цел анонимно данните на пациентите на Клиника и Поликlinikата по урология на Университет – Лайпциг, за времето от месец юли 2005 г. до месец декември 2006 г.

Унив. проф. д-р Йенс-Уве Щолценбург, директор на Клиника и Поликlinikата по урология, Лайпциг.

- предоперативен статус на континентност;
- предоперативен статус на потентност;
- предишни операции в долната част на абдомена/малкия таз или на простатата.

Регистрирани са следните периоперативни данни:

- пациенти с тазова лимфаденектомия;
- продължителност на операцията;
- интраоперативна кръвозагуба;
- едновременно интраоперативно отстраняване на херния;
- интраоперативни усложнения;
- смъртност.

Регистрирани са следните постоперативни данни:

- постоперативни усложнения;
- честота на постоперативните хемотрансфузии;
- резултати от постоперативна цистография;
- среден престой на катетъра;
- патохистологични резултати;
- постоперативен статус на континентност;
- смъртност.

В настоящия труд са включени данни от извършените оперативни интервенции по метода ЕЕРПЕ в университетските клиники в Лайпциг и София. Благодарение на клиничната работа на автора като асистент и оператор в Лайпциг и на базата на натрупания голям опит в конвенционалната хирургия на простатния рак са оценени предимствата на този метод.

2. МЕТОДИ

2.1. Техника на ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия

2.1.1. Позициониране на пациента

Под пълна наркоза пациентът се позиционира легнал по гръб на операционната маса в положение Тренделенбург

10-15° (фиг. 5). Лапароскопската апаратура и мониторът се разполагат при разтворените крака на пациента, което позволява позиционирането им по-близо до операционната маса. Операцията се провежда от оператор и асистент. Функцията на оператор на камерата се изпълнява от втори асистент.



Фиг. 5. Разположение на пациента и на оперативния екип (по Stolzenburg et al., 2007)

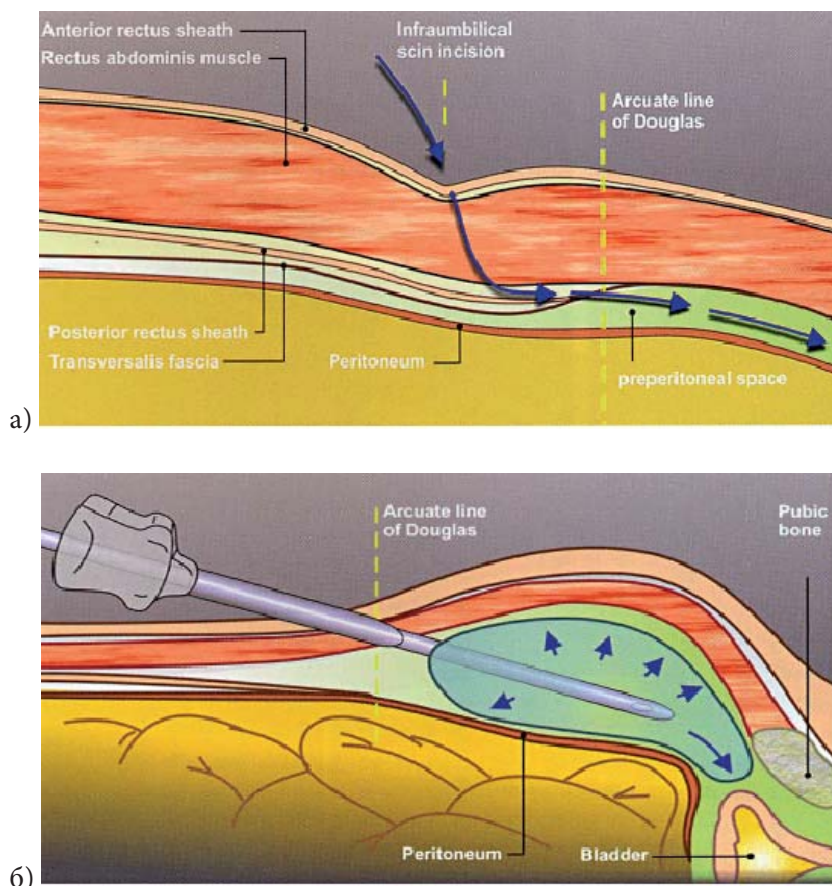
В изпълненито на ЕЕРПЕ има няколко по-важни етапа.

2.1.2. Подготовка на преперитонеалното пространство и разположение на работните троакари

Разположението на оперативния екип около операционната маса, показано на фиг. 5, може да варира в зависимост от това с коя ръка основно работи операторът (дясна или лява).

Подготовката на преперитонеалното пространство започва с параумбиликална инцизия с дължина около 1,5 cm вдясно под пъпа (за оператор, работещ основно с лява

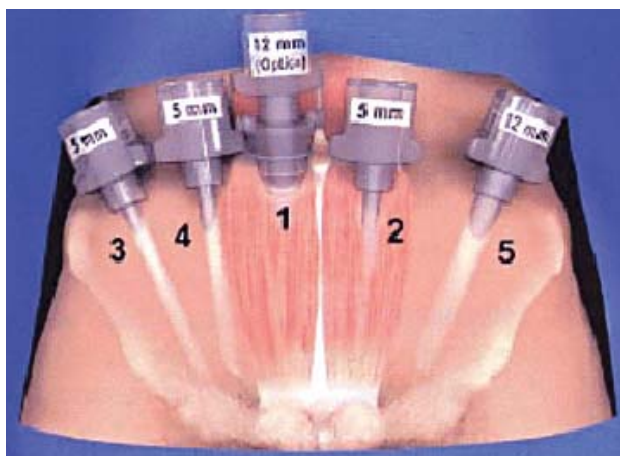
ръка). Прави се напречен разрез на предния лист на влагалището на правия коремен мускул, тъпо избутваване на влакната на musculus rectus abdominis в надлъжна посока и представяне на задния лист на влагалището на ректуса. По продължение на последния в дистална посока преперитонеалното пространство се отделя най-напред дигитално (фиг. 6 а, б).



Фиг. 6. Подготовка на преперитонеалното пространство (по Stolzenburg et al., 2007)

В същия слой се въвежда т.нар. троакар с балон и преперитонеалното пространство продължава да се подготвя под визуален контрол чрез раздуване на балона (фиг. 6 б).

След отстраняване на балонния троакар се правят поддържащи шевове през предния лист на влагалището на ректуса и се въвежда и фиксира оптичен троакар (тип Hasson). Инсуфлацията с CO_2 се извършва до налягане от 12 mm Hg. Един 5.5 mm работен троакар се позиционира в преперитонеалното пространство на два напречни пръста в ляволатерална посока спрямо централната линия между симфизата (2/3) и пъпа (1/3). След последващо отпрепарирание на преперитонеалното пространство се позиционират още три работни троакара (два от 5.5 mm и един от 10 или 12 mm), както е показано на фиг. 7.

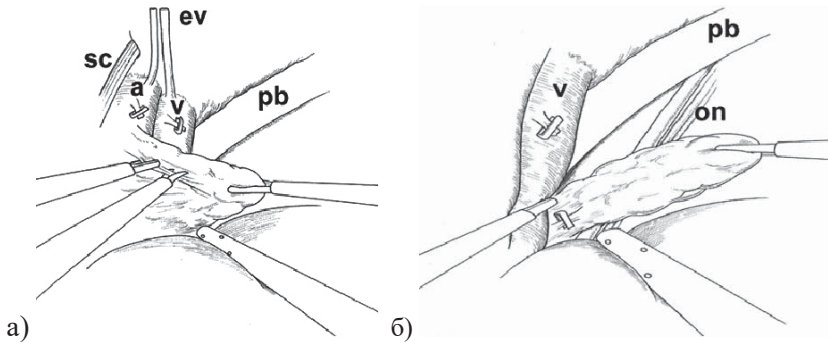


Фиг. 7. Разположение на троакарите (по Stolzenburg et al., 2007)

2.1.3. Тазова лимфаденектомия

Ако е необходимо, интервенцията може да започне непосредствено с лимфаденектомията. Тя се извършва като

Staging-лимфаденектомия двустранно в следните граници: бифуркацията на arteria iliaca communis (краниално), arteria iliaca externa до отделяне на arteria iliaca interna (латерално), arcus pubis (каудално) и nervus obturatorius (постериорно) (фиг. 8 а, б).



Използвани съкращения: *sc* – семенна връв; *ev* – епигастрални съдове; *pb* – пубисна кост; *on* – обтураторен нерв; *a* – а. ишиака екстерна; *v* – в. ишиака екстерна

Фиг. 8. Тазова лимфна дисекция (по Stolzenburg et al., 2007)

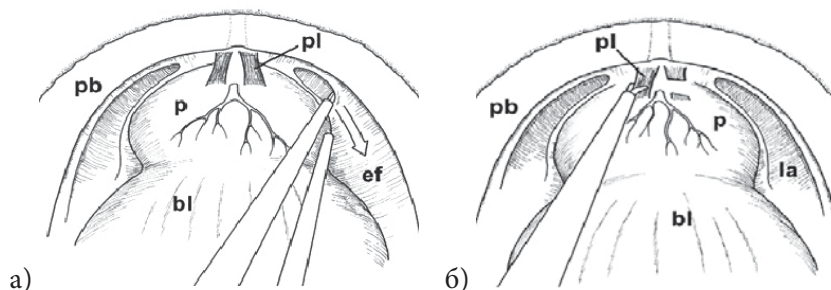
2.1.4. Освобождаване на предната повърхност на простатата и лигиране на плексуса на Santorini

След първоначална визуализация на предната повърхност на простатата и на втретазовата фасция последната се инцизира (фиг. 9 а). След това двете връзки от пубиса до простатата се разделят (фиг. 9 б). Следва лигатура на дорзалния венозен плексус (plexus Santorini) – фиг. 10. За тази цел използваме леко извита игла МН plus и Vicryl с дебелина 0.

2.1.5. Дисекция на шийката на пикочния мехур

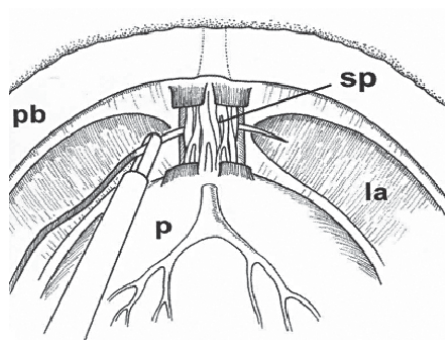
Пикочният мехур покрива простатата под формата на триъгълник. Дисекцията на шийката на мехура започва от върха на този триъгълник – между 11-01 часа (фиг. 11 а, б). Отваря се мехурната шийка, балонът на катетъра се изпразва и се изтегля

от мехура. С помощта на граспер върхът на катетъра се фиксира от асистента чрез изтегляне по посока на симфизата. С тази маневра става видима границата на лигавицата между простатата и пикочния мехур. Дисекцията на шийката на мехура се разширява двустранно в латерална посока.



Използвани съкращения: **pb** – пубисна кост; **p** – простата; **pl** – пубопростатен лигамент; **ef** – ендопелвинна фасция; **bl** – пикочен мехур

Фиг. 9. Инцизия на ендопелвинната фасция и пубопростатните връзки (по Stolzenburg et al., 2007)

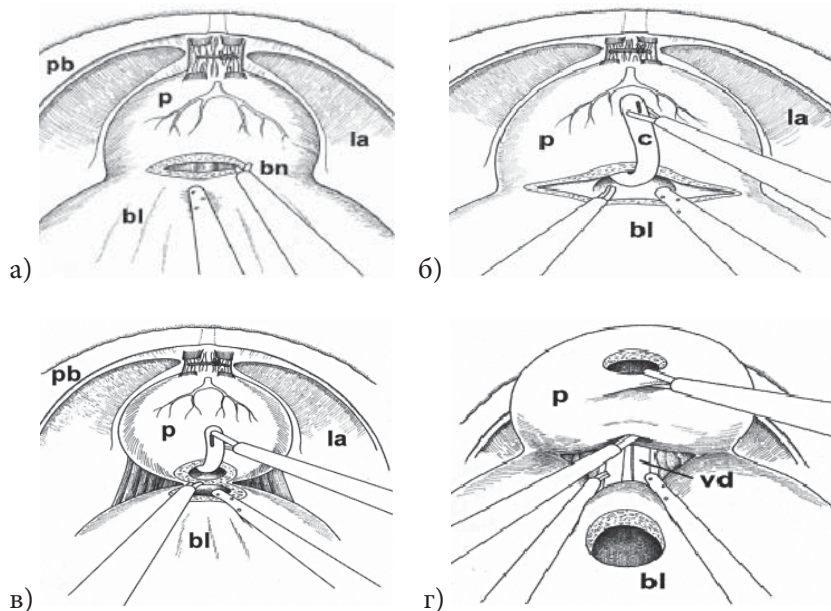


Използвани съкращения: **pb** – пубисна кост; **p** – простата; **sp** – плексус на Santorini; **la** – м. леватор ани

Фиг. 10. Лигиране на плексуса (по Stolzenburg et al., 2007)

Още преди разделянето на дорзалната страна на мехурната шийка се инцизира тънката фасция двустранно върху латералната повърхност на простатата, за да се улесни сигурна заднолатерална препарация на съдово-нервния сноп при нев-

росъхраняваща операция. Едва след това се извършва пълно разделяне на дорзалната страна на шийката на пикочния мехур. След окончателното разделяне на шийката на мехура се показва един “анатомичен прозорец” с поглед към ампулите на ductus deferens (фиг. 11 в, г).



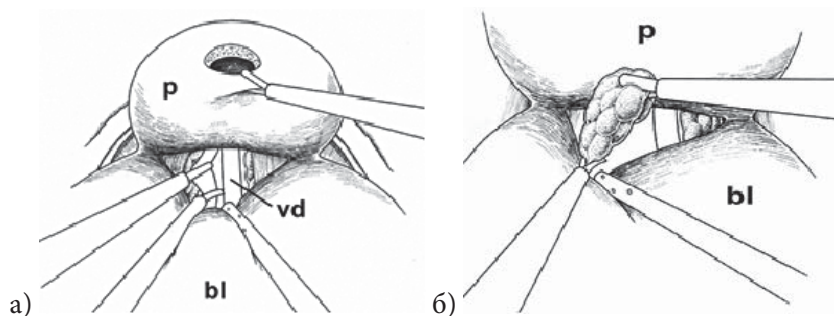
Използвани съкращения: *pb* – пубисна кост; *p* – простата; *bl* – пикочен мехур; *bn* – мехурна шийка; *la* – м. леватор ани; *c* – катетър; *vd* – семенпровод

Фиг. 11. Дисекция на мехурната шийка
(по Stolzenburg et al., 2007)

2.1.6. Препариране на семенните мехурчета

Следващата стъпка е разделянето на ампулите на ductus deferens (фиг. 12 а, б). Асистентът фиксира двете ампули краниално, при което след изтеглянето им в краниална посока се представят семенните мехурчета. След това те се дисекират постепенно. По възможност в областта на върха на

мехурчетата трябва да се избягва електрокоагулация поради близостта им с невровакуларния сноп. Тук се прави дисекция само с ултразвуков скалпел (напр. UltraCision[®]) или с използване на метални клипсове. За да се избегне със сигурност увреждане на невровакуларния сноп в тази област, върховете на семенните мехурчета могат да бъдат разделени и оставени *in situ*.



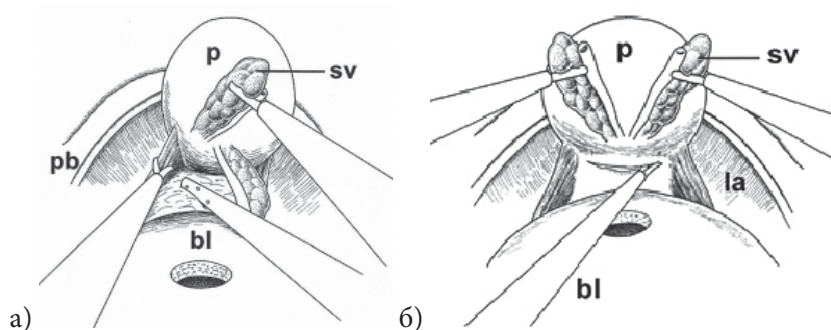
Използвани съкращения: *p* – простата; *vd* – семенпровод; *bl* – пикочен мехур

**Фиг. 12. Препариране на семенните мехурчета
(по Stolzenburg et al., 2007)**

2.1.7. Инцизия на фасцията на Денонвил, дисекция на кантовете на простатата и препарация на съдово-нервния сноп

След дисекцията на семенните мехурчета асистентът фиксира дясната ампула на ductus deferens и дясното семенно мехурче, а оперирацията – лявата ампула на ductus deferens и лявото семенно мехурче, съответно в краниолатерална посока. Така отново се образува “анатомичен позорец”, който се ограничава краниално от долната повърхност на простатата и латерално – от кантовете на простатата. Между тези структури се простира по-здравата задна фасция на Денонвил. Тя се инцизира директно каудално на простатата, при което се

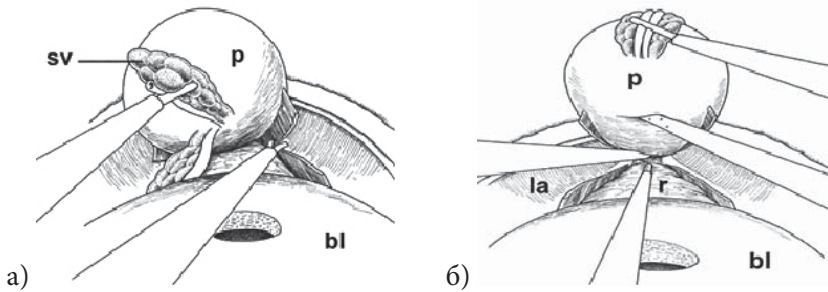
разкрива типичната преректална мастна тъкан (фиг. 13 а, б). След това ректумът се отпрепарира тъпо най-напред по централната линия.



Използвани съкращения: *p* – простата; *sv* – семенно мехурче; *la* – м. леватор ани; *bl* – пикочен мехур; *pb* – срамна кост

Фиг. 13. Инцизия на фасцията на Денонвил и отпрепариране на ректума (по Stolzenburg et al., 2007)

След окончателното разделяне на фасцията на Денонвил асистентът изтегля простатата краниолатерално. От това опъване се получава по-ясна визуализация на кантовете на простатата, които дърпат от дорзолатерално към медиокраниално задната повърхност на простатата и на съдово-нервния сноп, разположен тангенциално дорзолатерално на простатата. Кантовете на простатата се разделят постепенно с ултразвуков скалпел. При това стъпка по стъпка се отделя и съдово-нервният сноп, ако се извършва невросъхраняваща операция (фиг. 14 а, б). За препариране на последния също се използва ултразвуков скалпел, за да се избегне кървене от малките разклонения на артериите, влизащи в простатата. Като алтернатива могат да се използват клипсове.



Използвани съкращения: *p* – простата; *sv* – семенно мехурче; *la* – м. леватор ани; *bl* – пикочен мехур; *r* – ректум

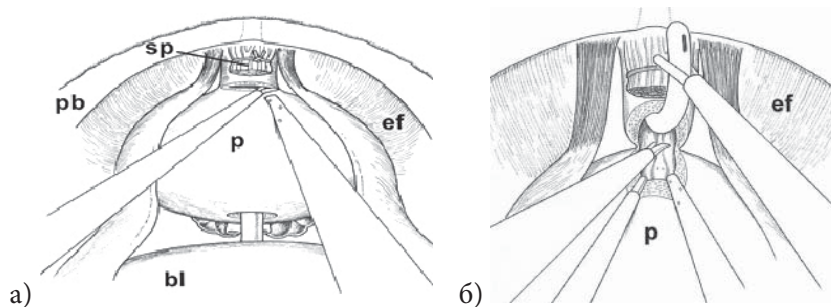
Фиг. 14. Разделяне на кантовете на простатата и препариране на съдово-нервния сноп (по Stolzenburg et al., 2007)

2.1.8. Апикална дисекция

След прерязването на plexus Santorini се прекъсва уретрата на границата с простатата. Апикалната дисекция започва вентрално и се извършва от латерална в медиална посока, тъй като латерално преходът уретра/простата се вижда по-ясно (фиг. 15 а, б). След прерязването на вентралната стена на уретрата катетърът се луксира напред и се фиксира по посока на симфизата. След това се прерязва и дорзалната стена на уретрата. За по-добра ориентация при всеки пациент трябва да се верифицира *colliculus seminalis*.

Като оперативен трик при по-леко кървене може за кратко време налягането на CO_2 да се повиши до 16-18 mm Hg. Обикновено това води до преустановяване на кървенето. Трябва да се избягва монополярна коагулация на останалата след ампутацията част от уретрата, за да се изключи увреждане на *musculus sphincter uretrae* (“външния” сфинктер) и на съдово-нервния сноп от евентуални проведени токове. По-леките кървения от останалата след ампутацията част от уретрата се спират чрез анастомозните шевове. След окончателната дисекция простатата се опакова в стерилна торбичка, която се

изтегля частично навън чрез троакара в лявата долна част на абдомена (10-12 mm троакар). Троакарът се въвежда обратно в преперитонеалното пространство покрай стерилната торбичка. Издърпването на стерилната торбичка предотвратява изтичането на CO_2 от преперитонеалното пространство. Окончателното изваждане на препарата става едва в края на операцията посредством разширяване на отвора на троакара до 3-5 cm (в зависимост от размерите на простатата).



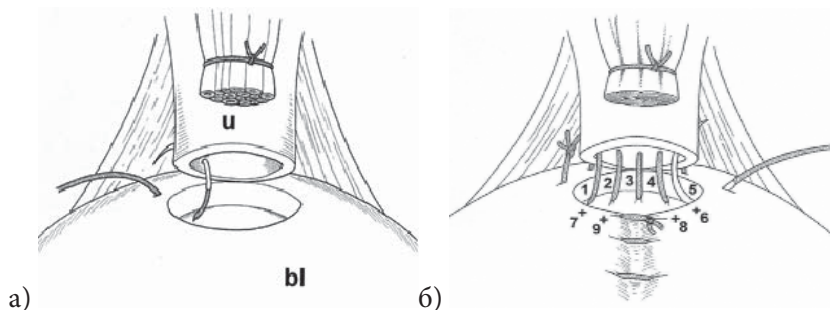
Използвани съкращения: *p* – простата; *sp* – Санторини плексус; *ef* – ендопелвинна фасция; *bl* – мехур; *pb* – пубис

Фиг. 15. Апикална дисекция (по Stolzenburg et al., 2007)

2.1.9. Уретровезикална анастомоза

С единични шевове. Уретровезикалната анастомоза се прави с 8-10 възлови шева (2-0 Vicril, игла UR-6), при което всички шевове се изпълняват отвън навътре на пикочния мехур и отвътре навън на уретрата. Въздържа се от използване на метален дилататор (буж) или други помощни средства за анастомозата. Всички възли се връзват интракорпорално. За разлика от най-често практикуваната досега техника “Montsouris-Technique” на ЛРПЕ, при която дорзалните анастомозни шевове се връзват интралуменно, при ендоскопската екстраперитонеална радикална простатектомия всички

възли са разположени екстралуменно. Фигура 16 а, б показва последователността на отделните анастомозни шевове.

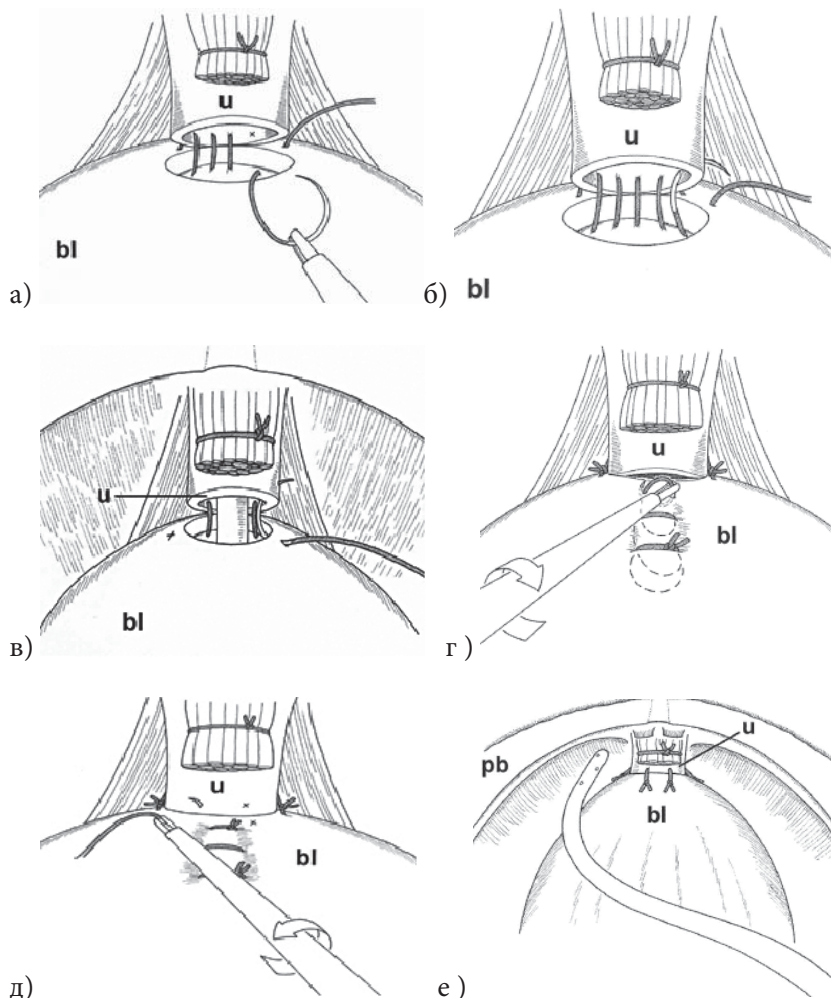


Използвани съкращения: *u* – уретра; *bl* – пикочен мехур

Фиг. 16. Последователност на анастомозните шевове
(по Stolzenburg et al., 2007)

Анастомозата започва с шев на 8 часа (бекхенд-бекхенд с ляв наклон). Шевовете се връзват на 7, 6 и 5 часа. След пробождане на шийката на пикочния мехур (форхенд с десен наклон) асистентът фиксира катетъра в краниална посока. Уретрата се пробожда с бекхенд, т.е. след пробождането на мехура иглата трябва да се завърти на 180 градуса. След всяко пробождане катетърът се връща в уретрата, за да се изключи със сигурност фиксирането му с шева. Шевът на 4 часа се прави с форхенд за шийката на мехура и с форхенд за уретрата. Накрая катетърът се позиционира в мехура. В случаите с относително широк отвор на шийката на мехура след връзване на дорзалната ѝ стена, шийката се стеснява на 12 часа с два до 3 шева (непрекъснат шев или възлови шевове). Едва след това се прави шевът на латералната и вентралната анастомоза (фиг. 17 а, б, в, г, д). Накрая анастомозата се тества за водонепропускливост. През отвора на троакара в дясната долна част на абдомена се въвежда 20 Ch тръбен

дрен, който се позиционира латерално на анастомозата (фиг. 17 е). Изважда се торбичката с простатата и се възстановява целостта на коремната стена.



Използвани съкращения: **u** – уретра; **bl** – пикочен мехур

Фиг. 17. Техника на анастомозните шевове и завършване на операцията (по Stolzenburg et al., 2007)

С продължителен шев. Във връзка с поставената задача да се проучат и приложат нови техники за уретровезикалната анастомоза, при 2-ма пациенти от софийската група направихме същата анастомоза с продължителен шев, с което съкратихме времето за извършването ѝ, а с това и цялото оперативно време, със средно 15 мин. С тази техника се постигна и отлична херметичност на анастомозата, което позволи максимално ранно изваждане на уретралния катетър. Такава анастомоза в групата от Лайпциг не беше извършвана.

2.2. Статистически методи

Всички пред-, пери- и постоперативно проучени и анализирани данни бяха първоначално регистрирани в таблица на програмата Microsoft Excel®. С помощта на Microsoft Access® се разработиха и програмираха база данни, което осигури бърз и лесен достъп до информацията.

За статистически анализ беше използвана част от статистически пакет на IBM SPSS 19. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано $p < 0.05$. Бяха използвани χ^2 , екзактен тест на Фишер, корелационен анализ и Kaplan-Mayer.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗВЪРШЕНА ЕНДОСКОПСКА ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

1. АНАЛИЗ НА ПРЕДОПЕРАТИВНИТЕ ДАННИ

Предоперативно получените данни са от картоните на пациентите на Клиниката и Поликlinikата по урология към Университетска клиника Лайпциг и Клиниката по урология на Университетска болница „Лозенец“.

Анализът на данните е направен разделно за двете групи пациенти и след това са сравнени.

1.1. Възраст на пациентите

Клиника в Лайпциг

Броят на оперираните пациенти е 176.

Средната възраст на пациентите е 67 ± 9 г. Най-възрастният пациент е на 82 г., най-младият е на 44 г. Половината от пациентите (50%) са в декадата 61-70 г. Тези над 70 г. са 31.7% и под 60 г. – 18.3% (фиг. 18).

Болница „Лозенец“

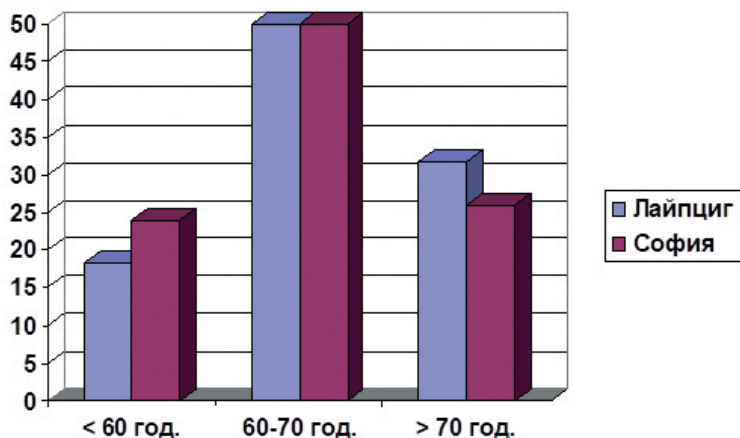
Броят на оперираните пациенти е 24.

Средната възраст на пациентите е 65 ± 7 г. Най-възрастният пациент е на 72 г., най-младият е на 47 г. Половината от пациентите (50%) са в декадата 61-70 г. Тези над 70 г. са 26% и под 60 г. – 24% (фиг. 18).

1.2. Стойности на ПСА

Средната стойност на ПСА в Лайпциг е 8.3 ± 1.3 ng/ml, един пациент (S. W., на 67 г.) поради висока стойност на ПСА

– 66.8 ng/ml, е изключен от статистическия анализ. Той е опериран по негово желание независимо от предоперативния Gleason score 8. Окончателната хистология при него показва локално авансирал РПЖ с наличие на метастази в обтураторните лимфни възли и Gleason score 9.



Фиг. 18. Процентно разпределение на пациентите по декади

Средната стойност на ПСА в София е 13.05 ± 2.1 ng/ml, която е по-висока от тази в групата от Лайпциг. Смятаме, че това се дължи на закъснялото поставяне на диагноза.

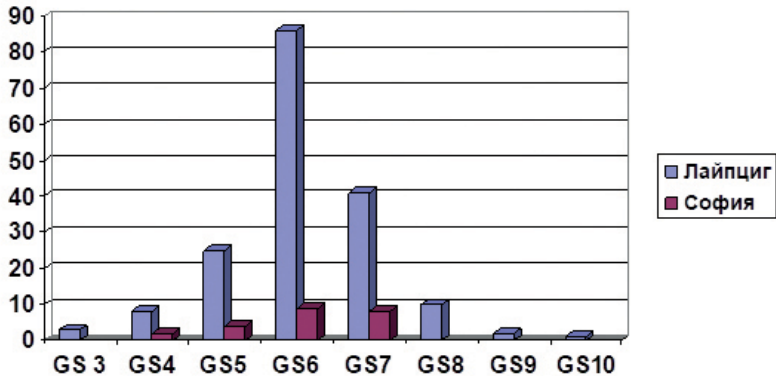
1.3. Предоперативна хистология

При всички (176 + 24) пациенти е направена предоперативна трансректална биопсия на простатата за хистологично потвърждаване на карцином на простатата. В единични случаи карциномът е диагностициран в рамките на трансуретрална резекция на простатата (TUR-P).

На фиг. 19 е представено предоперативното разпределение на пациентите по системата на Gleason. Анализът на резултатите показва, че половината от пациентите (86) са

с Gleason score 6 и заедно с тези с Gleason 5 и 7 са основната част от лайпцигската група.

Анализът на резултатите за българската група пациенти е сходен – най-много пациенти са с Gleason score от 5 до 7.



Фиг. 19. Разпределение на пациентите според Gleason score

1.4. Потентност

Състоянието на потентността предоперативно е определено с анкета (стандартен въпросник на IIEF-5) и е от значение за извършването на невросъхраняваща ЕЕРПЕ. Ако даден пациент получи по-малко от 22 точки сумарно от 5-те въпроса, при него са налице признаци на еректилна дисфункция, което обезсмисля извършването на невросъхраняваща операция. Такъв тип операция е направена на 82-ма (46.6%) пациенти от Лайпциг.

В Университетска болница „Лозенец“ умишлено се въздържахме от този тип операция поради причини, упоменати по-долу в текста.

1.5. Предоперативни интервенции на простатата

На всички пациенти, оперирани в Лайпциг, е направена уретроцистоскопия за изключване на симултанен тумор на

пикочния мехур. При 10 пациенти (5.7%), претърпели ТУР на простатата, са поставени и уретерални стентове двустранно за по-лесна интраоперативна верификация и протекция на остиумите.

2. Вид на оперативната интервенция

При всички пациенти (176 + 24) беше проведена ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия (ЕЕРПЕ).

При 59 (33.5%) пациенти в Лайпциг и при 12 (50%) пациенти в София, въз основа на критериите за включване, беше направена и тазова лимфаденектомия. Критериите за включване бяха:

- предоперативна стойност на PSA > 10 ng/ml и/или
- предоперативна оценка по Gleason \geq 7 и/или
- предоперативна степен G3 (лошо диференциран карцином).

2.1. Продължителност на операцията

Под продължителност на операцията се разбира времето в минути, което е било необходимо от разрязването на кожата до зашиването ѝ. Данни за анализ са налице от всичките пациенти.

Оперативното време варира в широки граници – от 70 до 260 мин, като средната продължителност на операцията при пациентите в Лайпциг е 144 мин, а в София – 178 мин.

Тотална ендоскопска херниопластика с пролено-во платно при установена интраоперативно ингвинална херния е направена при 6 пациенти (3.4%). Това няма отношение към оперативното лечение на РПЖ, но го съобщаваме, защото в тези случаи се удължава общото оперативно време.

При един пациент (на 59 г.) поради локално авансирал процес, с инфилтрация на семенните мехурчета се наложи да се направи разширена лимфна дисекция. При извършване на анастомозата се получи прорязване на шевовете, което наложи пълната ѝ ревизия с реконструкция на мехурната шийка и протекция на уретерните остии. Това доведе до много дълго оперативно време (390 мин) и този случай е изключен от общата статистика и анализ.

2.2. Интраоперативна кръвозагуба

Интраоперативната кръвозагуба не може да бъде определена с точност. Тъй като по време на операцията продължава да се поддържа непрекъсната диуреза и при отварянето на шийката на пикочния мехур от нея изтича урина, аспирираната течност е смес от кръв и урина, а понякога има и промивна течност. След края на операцията това количество се отчита директно на аспирационната система. Все пак се получава една ориентировъчна (приблизителна стойност) за интраоперативната кръвозагуба.

При оперираните пациенти в Лайпциг ориентировъчната интраоперативна кръвозагуба възлезе средно на 200 ml (50-600 ml). За пациентите в София тези стойности са незначително по-високи – съответно 250 ml (100-700 ml).

2.3. Интраоперативни усложнения

Имаме по 1 случай на интраоперативна лезия на ректума, които бяха затворени ендоскопски с единични шевове на 2 етажа. Освен това в 2 от случаите при въвеждане на работните троакари са наранени епигастралните съдове. Овлабяването на появилото се в резултат на това кървене от тези съдове е извършено чрез поставяне на титанови скоби и биполярна коагулация.

Общият дял на интраоперативните усложнения възлиза на 2%.

3. ПОСТОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Постоперативните усложнения (табл. 9) са усложнения, които се проявяват след приключването на операцията. Възникналите постоперативни усложнения се подразделят на наложили ранна (в рамките на 1 месец) реинтервенция; наложили късна (след повече от месец) реинтервенция и такива, които не налагат повторно оперативно вмешателство.

От лайпцигската група при 2-ма пациенти в рамките на 1 месец след операцията се стига до изискващо реинтервенция вторично кръвотечение, което е овладяно ендоскопски. В 4 от случаите се стига до образуване на следоперативно симптоматично лимфоцеле. Въз основа на това при тях е направена лапароскопска фенестрация. Един пациент с интраоперативно възникнали поражения на ректума развива следоперативна ректоуретрална фистула, която е отстранена временно с колостомия. След 4 месеца целостта на червото е възстановена без усложнения.

Като късни (≥ 1 месец) налагащи реинтервенция усложнения в групата от Лайпциг са регистрирани по 1 случай на портхерния и на анастомозна стриктура. Хернията е овладяна с открита херниопластика. При пациента с анастомозна стриктура е извършена трансуретрална инцизия на шийката на пикочния мехур.

Като неналагащо интервенция усложнение в 5 от случаите е констатирано възникване на анастомозна недостатъчност. Анастомозната недостатъчност се дефинира като персистираща екстравазация на контрастно вещество, която може да

се докаже след 14-ия постоперативен ден (цистография). При тези 5-има пациенти катетърът е оставен за по-дълго време.

В софийската група пациенти има относително по-висок дял на анастомозната инсуфициенция (2/24). И в двата случая се касае за ятрогенно увреждане на анастомозата – изваждане на катетъра с раздут балон от пациента и неправилно поставяне на уретрален катетър по повод хематурия при липса на достатъчно опит. Аналогично на лайпцигската група катетърът е задържан по-дълго време след репозиция под визуален контрол.

Постоперативните уроинфекции са лекувани стандартно с антибиотик по антибиограма и без да се налага поставяне на уретрален катетър. При нито един от тези пациенти не се стига до уросепсис.

Таблица 9. Постоперативни усложнения

Усложнения	Лайпциг – терапия	София – терапия
Вторично кървене	2 – ендоскопска ревизия	0
Лимфоцеле	4 – лапароскопска фенестрация	0
Анастомозна инсуфициенция	5 – удължен престой на уретралния катетър	2 – удължен престой на уретралния катетър
Анастомозна стриктура	1 – ТУР на мехурната шийка	0
Уринна фистула	1 – временна колостома	0
Уроинфекция	5 – консервативно антибиотична	2 – консервативно антибиотична
Портхерния	1 – херниопластика	0

При 2-ма пациенти от лайпцигската група се стига до следоперативно вторично кървене с клинично значимо пони-

жаване на хемоглобина. По тази причина при тях е извършена хемотрансфузия.

4. ПОСТОПЕРАТИВНА ЦИСТОГРАФИЯ

За проверка на плътността на уретровезикалната анастомоза е направена цистография на всеки пациент (176 + 24).

Средният престой на уретралния катетър в Лайпциг при липса на екстравазат от анастомозата е 5.8 дни, за София средният престой е 6.9 дни. При незначителни дефекти в анастомозната област постоянният катетър е оставян за още 5-7 дни, като контролната цистография се провежда в амбулаторни условия.

5. ОКОНЧАТЕЛНИ ХИСТОЛОГИЧНИ ДАННИ

Описаните тук хистологични данни са получени от Института по патология към Университетска клиника Лайпциг и патологоанатомичното отделение на Университетска болница „Лозенец“.

5.1. pT стадий

За оценка на pT стадия препаратът се изследва микроскопски от патолога и се класифицира по системата TNM UICC 2002.

В лайпцигската група при 15 пациенти (8.5%) е установен стадий на тумора pT2a, при 13 (7.4%) – стадий pT2b, при 120 (68.2%) – стадий pT2c, при 13 (7.4%) – стадий pT3a, при 14 (7.9%) – стадий pT3b, и при 1 случай (0.6%) – стадий pT4.

За софийската група пациенти тези стойности са съответно: при 1 (4%) – стадий pT1a; при 3 (12.5%) – pT2a; при 8 (33%) – pT2b; при 10 (42%) – pT2c; и има по 1 случай със стадий pT3a и pT3b. Стойностите са сравнени в табл. 10.

Таблица 10. Разпределение на пациентите по рТ стадий

Стадий	Лайпциг		София	
	брой	%	брой	%
pT1a	0	0	1	4
pT2a	15	8.5	3	12.5
pT2b	13	7.4	8	33
pT2c	120	68.2	10	42
pT3a	13	7.4	1	4
pT3b	14	7.9	1	4
pT4	1	0.6	0	0

5.2. pN стадий

pN стадият също се класифицира по системата TNM UICC 2002. Както вече посочихме, той оценява поразяването на лимфните възли. При 84 пациенти от Лайпциг въз основа на критериите за включване е направена тазова лимфаденектомия. В 77 случая в отстранените лимфни възли не са открити метастази на карцином на простатата. При 7 пациенти по време на хистологичната експертиза са установени метастази на карцином на простатата.

В софийската група при 8 пациенти е направена тазова лимфаденектомия, без наличие на метастази от простатен карцином и само в 1 случай са открити такива (табл. 11).

Таблица 11. Разпределение на пациентите по pN стадий

pN стадий	Лайпциг		София	
	брой	%	брой	%
pNx	92	52.2	15	62.5
pN0	77	43.8	8	33
pN1	7	4.0	1	4

5.3. Степен на злокачественост (Grading)

Степента на злокачественост на тумора се определя микроскопски, по описаните вече методи.

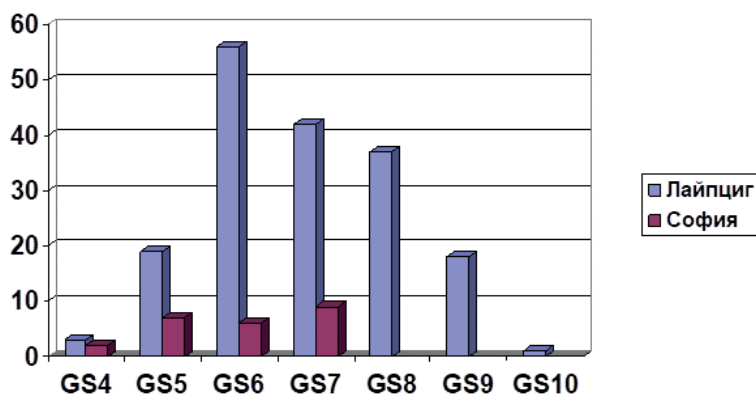
При пациентите от Лайпциг прави впечатление, че разпределението на пациентите по степен на злокачественост (Grading) е почти поравно за G2 и G3, докато при софийската група повече от половината са в G2 и 1/3 – G3 (табл. 12).

Таблица 12. Разпределение по честота на Grading

Grading	Лайпциг		София	
	брой	%	брой	%
G1	1	0.6	0	0
G2	83	47.2	16	67
G3	92	52.2	8	33

5.4. Оценка по Gleason

На фиг. 20 е представено разпределението на пациентите в зависимост от постоперативния Gleason score. За софийската група пациенти се запазва тенденцията за най-голяма честота на Gleason score 5-7, както е бил предоперативният. За разлика от нашата група в лайпцигската се забелязва изместване на броя на пациентите (135 от 176) към по-висок, респ. по-неблагоприятен Gleason score – 6-8.

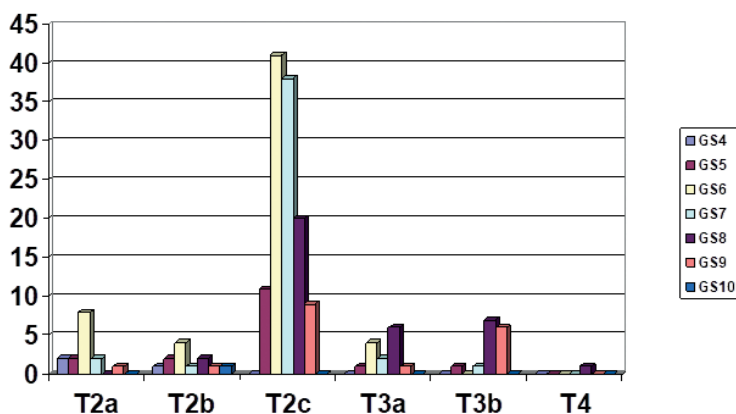


Фиг. 20. Постоперативно разпределение по Gleason

Честотното разпределение на оценката по Gleason score в зависимост от pT стадия показва най-голям брой пациенти в стадий pT2c и с Gleason score 5-9 за групата от Лайпциг (табл. 13, фиг. 21).

Таблица 13. Честотно разпределение по Gleason в зависимост от pT стадия

Стадий	Брой	Gleason score							
		4	5	6	7	8	9	10	
pT2a	n = 15	2	2	8	2	0	1	0	
pT2b	n = 12	1	2	4	1	2	1	1	
pT2c	n = 119	0	11	41	38	20	9	0	
pT3a	n = 14	0	1	4	2	6	1	0	
pT3b	n = 15	0	1	0	1	7	6	0	
pT4	n = 1	0	0	0	0	1	0	0	

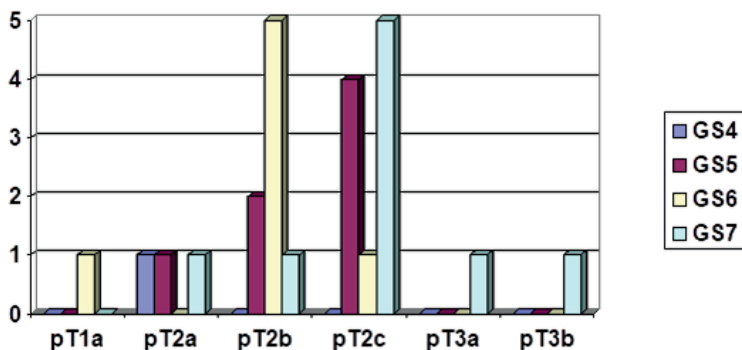


Фиг. 21. Разпределение по Gleason в зависимост от pT стадия

Аналогичната таблица и графика за българската група показва най-голям брой пациенти в стадий pT2b-pT2c и Gleason score 5-7. За разлика от лайпцигската група в софийската има 1 пациент в стадий pT1a и нито един в pT4 стадий при максимален Gleason score 7 (табл. 14, фиг. 22).

Таблица 14. Честотно разпределение по Gleason в зависимост от pT стадия

Стадий	Брой	Gleason score			
		4	5	6	7
pT1a	n = 1	0	0	1	0
pT2a	n = 3	1	1	0	1
pT2b	n = 8	0	2	5	1
pT2c	n = 10	0	4	1	5
pT3a	n = 1	0	0	0	1
pT3b	n = 1	0	0	0	1



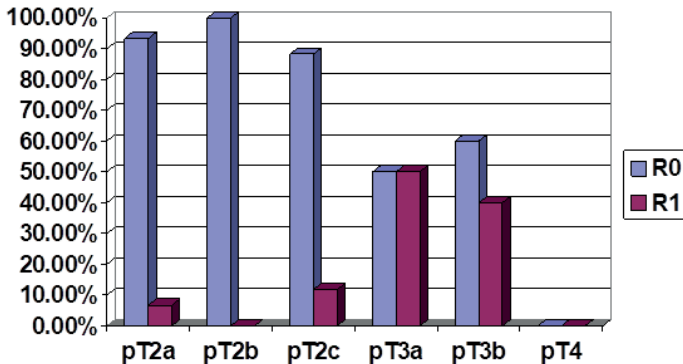
Фиг. 22. Разпределение по Gleason в зависимост от pT стадия

5.5. Хистологична оценка на резекционните линии (абластичност на операцията)

Основният критерий за радикалност на една онкологична операция е наличието на свободни от туморни клетки резекционни граници. В лайпцигската група има 29 случая с позитивни резекционни линии (R1), като най-висок е процентът при пациентите в стадий pT2c – 11.8% (14/119), при пациентите с pT3a – 50% (7/14), и при пациентите с pT3b – 40% (6/15). Общият брой пациенти с позитивни резекционни линии в стадий pT3 е почти половината от случаите – 45% (13/29). Това е показано на табл. 15 и фиг. 23.

Таблица 15. Разпределение на резекционните линии в зависимост от рТ стадия

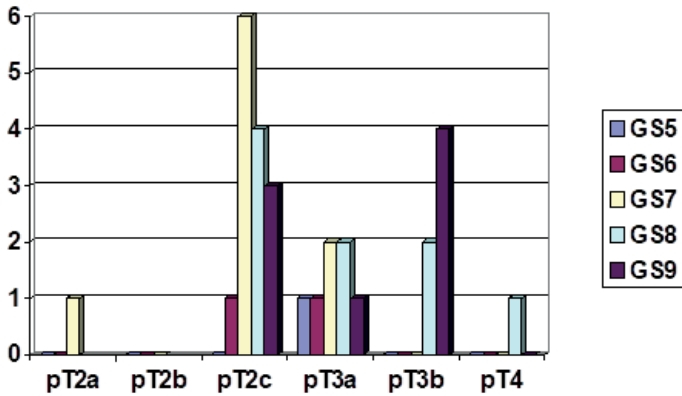
Стадий	Брой	R0	R1	Общо
pT2a	n = 15	n = 14 (93.3%)	n = 1 (6.7%)	R1 в pT2 стадий 15/147 (10,2%)
pT2b	n = 12	n = 12 (100%)	n = 0	
pT2c	n = 119	n = 105 (88.2%)	n = 14 (11.8%)	
pT3a	n = 14	n = 7 (50%)	n = 7 (50%)	R1 в pT3 стадий 13/29 (45%)
pT3b	n = 15	n = 9 (60%)	n = 6 (40%)	
pT4	n = 1	0	1	



Фиг. 23. Процентно разпределение на резекционните линии (R0-R1) в зависимост от рТ стадия

Наблюдава се ясна зависимост на позитивните резекционни линии не само от рТ стадия, но и от по-високия Gleason score (фиг. 24). Трябва обаче да се отбележи, че позитивни резекционни линии при рТ стадий, по-висок от рТ3а, поради преминаване на тумора през капсулата на жлезата не са необичайни, но наличието на такива при по-ниски от посочения стадий е резултат от техническа грешка по време на оперативната интервенция.

От разгледаните 29 случая с позитивни резекционни линии, при 16 (62%) от тях е извършена невросъхраняваща простатектомия, като при 10 пациенти туморът е бил в стадий рТ2с (табл. 16).



Фиг. 24. Честотно разпределение на позитивните резекционни линии (R1) по pT стадий и Gleason score

Таблица 16. Разпределение на позитивните резекционни линии при нс-ЕЕРПЕ според pT стадий

Стадий	Брой	ЕЕРПЕ	нс-ЕЕРПЕ	Общо
pT2a	n = 1	1	0	нс-ЕЕРПЕ с R1 в pT2 стадий (10/15)
pT2b	n = 0	0	0	
pT2c	n = 14	4	10	
pT3a	n = 7	2	5	нс-ЕЕРПЕ с R1 в pT3 стадий (6/13)
pT3b	n = 6	5	1	
pT4	n = 1	1	0	

Поради високия процент (62%) на случаи с позитивни резекционни линии при невросъхраняваща простатектомия на анализирания дотук група, при българските пациенти умишлено се въздържахме от такъв тип операция.

При българската група пациенти нямаме случай с позитивни резекционни линии.

ГЛАВА 4

ЕФЕКТИВНОСТ НА ЕНДОСКОПСКАТА ЕКСТРАПЕРИТОНЕАЛНА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

Предоперативните данни на пациентите са взети от картоните на пациентите на Клиниката и Поликлиниката по урология към Университетска клиника Лайпциг и Клиниката по урология на Университетска болница „Лозенец“. Интраоперативните, постоперативните данни и наблюдението през първия месец след операцията са от оперативните протоколи и историите на заболяването. Разрешението за ползването на тези документи е дадено от съответните институции. Основание за това е участието на автора в диагностичната и оперативната дейност на двете клиници. Макар че на места е направен опит за сравнение между двете клиници по различни показатели, това не е от клинично значение, защото обобщава оперативния опит на автора.

Броят на оперираните пациенти в Лайпциг е значително по-голям (176) от този в България (24). Това се дължи на много по-големия брой пациенти, преминали през Клиниката в Лайпциг, докато в болница „Лозенец“ този показател е значително по-нисък поради естеството на работа в това здравно заведение.

По отношение на средната възраст на оперираните пациенти, тя е почти еднаква в двете клиници, което позволява да се вземат като еднородна обща група. Същото се отнася и до най-младия пациент (44 спрямо 47) и най-възрастния – 82 и 72. Най-голям брой оперирани пациенти са в декадата

61-70 години (около 50% за двете групи), което съвпада и с литературните данни. Останалите възрастови групи също са приблизително еднакво разпределени.

Средната стойност на ПСА в лайпцигската група е по-ниска от тази на софийската – 8.3 спрямо 13.05 ng/ml. Най-вероятно това се дължи на закъснялото поставяне на диагноза на карцинома на простатата в нашата страна, което има различни обективни и субективни причини. Това насочва вниманието към подобряване на скрининговите методи за ранно откриване на простатния карцином, повишаване квалификацията на общопрактикуващите лекари и уролозите, както и повишаване на здравната култура на населението в тази насока. За тази цел въведохме в нашата практика диагностичен алгоритъм за простатен карцином.

При статистическата обработка на данните един болен на 67 г. от Лайпциг с много висок ПСА (66.8 ng/ml) беше изключен от статистическия анализ. Предоперативната трансректална биопсия на простата, направена при всички пациенти (176 + 24), потвърди хистологичната находка за карцином на простатата. В редки случаи карциномът се доказва инцидентно по време на операция за доброкачествена простатна хиперплазия. В един наш случай карциномът беше диагностициран в рамките на трансуретралната резекция на простата (TUR-P).

Разпределението на пациентите по системата на Gleason предоперативно показва, че половината от тях (86) са с Gleason score 6 и заедно с Gleason 5 и 7 са основната част от лайпцигската група. Тези данни са сходни и с българската група – основната част са с Gleason score от 5 до 7.

Особено важно е определянето предоперативно на потентността при по-младите пациенти с оглед вземане на ре-

шение за необходимостта от извършване на невросъхраняваща ЕЕРПЕ операция. Беше използвана анкета (стандартен въпросник на ПЕФ-5), при която, ако пациентът получи 22 точки сумарно от 5-те въпроса, е налице еректилна дисфункция и извършването на невросъхраняваща операция се обезсмисля. Такъв тип операция е направена при около половината от случаите в Лайпциг (82-ма, или 46.6%), докато в българската група – при нито един. В Университетска болница „Лозенец” не е извършена такъв тип операция поради високия процент на позитивни резекционни линии. Нямаме данни за ефекта на невросъхраняващата операция поради липсата на по-продължително наблюдение и това не е било цел на нашата разработка. В някои от случаите пациентите съобщават за наличие на постоперативна ерекция, но отново подчертаваме, че това не е било цел на извършената операция. В нашата практика сме се ръководили на първо място от радикалността на операцията, а не от качеството на сексуалния живот. Това се подкрепя и от трайните хистологични резултати.

Отношение към извършването на ЕЕРПЕ имат предишни оперативни интервенции върху жлезата и пикочния мехур. В нашия статистически анализ при 10 пациенти (5.7%) от Лайпциг е имало предхождаща ГУР на простата, което е наложило поставяне предоперативно на двустранни уретерални стентове, улесняващи интраоперативната работа за протекция на уретерните остиуми.

При всички пациенти беше извършена ЕЕРПЕ (176 + 24). Симултанно при 84 (47.7%) пациенти от Лайпциг и при 9 (37.5%) пациенти от София е извършена и тазова лимфаденектомия поради предоперативни стойности на ПСА над 10 ng/ml и/или Gleason score, по-голям от 6, и/или лошо диференциран карцином – G3. Това има отношение за прогнозата

на заболяването, както и за необходимостта от допълнително консервативно лечение – хормоно- и лъчетерапия.

Продължителността на операцията се определя от обема на интервенцията, квалификацията на оперативния екип, придружаващите заболявания на пациента и възникналите непредвидени интраоперативни усложнения. Както вече споменахме, тя се измерва в минути от разреза на кожата до зашиването ѝ. По-краткото време на оперативната интервенция води до по-бързото възстановяване на пациента в ранния следоперативен период. Оперативното време за този тип операция (ЕЕРПЕ) поради изброените по-горе фактори варира в широки граници – 70 до 260 мин, като средната продължителност за групата в Лайпциг е 144 мин, а за тази в София – 178 мин.

Интраоперативните усложнения възникват по време на самата интервенция. В нашата разработка те възлизат на 2%. Имали сме по 1 случай с лезия на ректума във всяка клиника. Целостта на червото е възстановена веднага ендоскопски с единични шевове. Освен това при други 2 случая при въвеждане на работните троакари са наранени епигастралните съдове. Овладяването на появилото се в резултат на това кръвене от тези съдове е извършено чрез поставяне на титанови скоби и биполярна коагулация. Този вид усложнения не са специфични за ЕЕРПЕ и могат да се получат при всякакъв вид хирургична интервенция.

От лайпцигската група 2-ма пациенти в рамките на 1 месец след операцията стигат до изискващо реинтервенция вторично кръвотечение, което беше овладяно ендоскопски. При 4 от случаите се стигна до образуване на следоперативно симптоматично лимфоцеле. Въз основа на това при тези случаи е извършена лапароскопска фе-

нестрация. Един пациент с интраоперативно възникнали поражения на ректума развива следоперативна ректоуретрална фистула, която е отстранена временно с колостома. След 4 месеца целостта на червото беше възстановена без усложнения.

Като късни (след 1 месец и повече) налагащи реинтервенция усложнения в групата от Лайпциг са регистрирани по 1 случай на портхерния и на анастомозна стриктура. При пациента с анастомозна стриктура е направена трансуретрална инцизия на шийката на пикочния мехур.

Като неналагащо интервенция усложнение в 5 случая възникна анастомозна недостатъчност. При тях катетърът е оставен за по-дълго време.

В софийската група анастомозната инсуфициенция има относително по-висок дял (2/24), като и в двата регистрирани случая става въпрос за ятрогенно увреждане на анастомозата – изваждане на катетъра с раздут балон от самия пациент и екстравезикално позициониране на уретрален катетър по повод на хематурия от млад и неопитен лекар. Аналогично на лайпцигската група и в тези 2 случая катетърът беше задържан по-дълго време след репозиция под визуален контрол.

Постоперативно възникналите уроинфекции са лекувани стандартно с антибиотик по антибиограма, без да се налага поставяне на уретрален катетър. При нито един от тези пациенти не се стига до развитие на уросепсис.

При 2-ма пациенти от лайпцигската група е констатирано постоперативно вторично кървене, с клинично значимо понижаване на хемоглобина. По тази причина при тях е извършена хемотрансфузия. При българските пациенти такава не се е наложила.

За проверка на херметичността на уретровезикалната анастомоза е направена цистография на всички оперирани пациенти.

Средният престой на уретралния катетър в Лайпциг при липса на екстравазат от анастомозата е 5.8 дни, при проследената група пациенти от София – 6.9 дни. При незначителни дефекти в анастомозната област постоянният катетър е оставен за още 5-7 дни, като контролната цистография се провежда в амбулаторни условия.

Хистологичната оценка и класификация на трайните препарати е извършена по системата TNM UICC от 2002 г. Най-голям процент пациенти за групата от Лайпциг са със стадий pT2c (67.6%). Аналогично при софийската група също са най-много пациентите (41.6%) в този стадий. Те заедно с пациентите в стадий pT2b (33%) представляват 3/4 от всички пациенти.

pN стадият също се определя по системата TNM. Той отразява засягането на лимфните възли от тумора. Въз основа на горепосочените критерии при 84 пациенти от Лайпциг е направена и тазова лимфна дисекция, като в 7 от тези случаи са установени метастази от простатния карцином. В софийската група от 9 пациенти само при 1 са намерени метастази. Процентът на пациентите с метастази в лимфните възли показва идентични стойности за двете групи и е силно повлиян от Gleason score.

Степента на злокачественост на тумора е определена при всички пациенти. Пациентите от Лайпциг са разпределени почти поравно (без 1) в G2 и G3, докато при софийската група 2/3 са в G2.

При анализ на оценката за разпределение на пациентите в зависимост от постоперативния Gleason score за софийска-

та група се запазва тенденцията за най-голям брой пациенти с Gleason score 5-7, както е предоперативният, за разлика от лайпцигската група, при която има изместване на броя на пациентите към по-неблагоприятен (по-висок) Gleason score – 6-8.

Основният критерий не само за ефективността на оперативния метод, но и за квалификацията на оператора е хистологичната оценка на резекционните линии, т.нар. абласичност на операцията. В групата от Лайпциг има 29 случая (16.5%) с позитивни резекционни линии. Най-много са пациентите в стадий pT2c – 14 случая, в pT3a и pT3b – общо 13. При пациентите в стадий от pT3a нагоре не е необичайно да се получат позитивни резекционни линии поради преминаване на туморния процес през капсулата на жлезата. Наличието обаче на пациенти в стадий, по-нисък от pT3, най-често е резултат на оперативна техническа грешка. В българската група нямаме случай с позитивни резекционни линии.

При 62% от случаите с позитивни резекционни линии на пациентите от Лайпциг е извършена невросъхраняваща операция. Поради тази причина от такъв тип операции при българските пациенти съзнателно се въздържахме.

ГЛАВА 5

ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ЕЕРПЕ като оперативна техника все още се прилага само в единични големи урологични центрове в нашата страна. Болница „Лозенец” е един от по-малките урологични центрове, където успешно се прилага тази техника.

2. Броят на оперираните и анализирани случаи (176 + 24) е достатъчно голям, за да се направят достоверни статистически анализи и изводи.

3. ЕЕРПЕ като оперативна техника е показана при пациенти с ограничен в простатата карцином.

4. РПЖ е заболяване, засягащо пациенти мъже на средна възраст. И при двете проследени групи 70% от оперираните лица са на възраст до 70 години.

5. Предоперативният хистологичен резултат показва, че преобладават пациенти с Gleason score 5-7 и за двете групи. Постоперативният Gleason score в софийската група се запазва, докато при лайпцигската група се забелязва изместване към по-висок, респ. по-неблагоприятен Gleason score 6-8.

6. Продължителността на оперативната интервенция при българската група е средно 178 мин, а при лайпцигската – 144 мин. Времетраенето на операцията се определя от обема на интервенцията, квалификацията на оперативния екип, придружаващите заболявания на пациента и възникналите непредвидими интраоперативни усложнения.

7. Наблюдавахме минимална интраоперативна кръвозагуба при ЕЕРПЕ – 200-250 ml.

8. Интраоперативни усложнения, включващи лезия на стената на ректума и нараняване на епигастралните съдове

при поставяне на работните троакари, са установени само в 2% от всички случаи.

9. Постоперативни усложнения са наблюдавани в единични случаи – при 2-ма пациенти вторично кървене, при 4-ма симптоматично лимфоцеле, при 1 портхерния и при 1 – анастомозна стриктура. Уроинфекции има при 5-има.

10. За разлика от лайпцигската група при българската няма нито един пациент с позитивни резекционни линии, което очертава по-добра прогноза и е добър показател за усвоената и приложена оперативна техника на ЕЕРПЕ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените добри резултати от нас от провеждането на ЕЕРПЕ при пациенти с ограничен в простатата тумор са обнадеждаващи и ни дават основание да продължим с прилагането на тази оперативна техника, без да се омаловажават и останалите терапевтични методи за простатния карцином.

При избора на българските пациенти за ЕЕРПЕ сме се ръководили от няколко критерия:

- липса на необходимост от разширена лимфна дисекция;
- при пациенти с наднормено тегло (ИТМ под 30 kg/m^2);
- липса на придружаващи заболявания;
- липса на предхождащи коремни операции;
- при изрично желание от страна на пациента.

На всички останали пациенти е предложена и е извършена отворена радикална простатектомия.

ЕЕРПЕ като минимално инвазивен метод на лечение на ограничен в простатата карцином е отлична алтернатива на значително по-скъпата робот-асистирана оперативна техника и на конвенционалната простатектомия.

Библиография

1. Български национален раков регистър. София, 2017.
2. Генадиев Ц, Гайдаров Д, Велева В и сътр. Лапароскопска радикална простатектомия – първи случай в нашата практика. МП – Хирург заболявания, 2007; 38(4): 10-16.
3. Генадиев Ц, Велева В, Гайдаров Д. Високодозна интерстициална брахитерапия за лечение на карцином на простатата – High Dose Rate (HDR) Brachithery – оперативна техника и начални резултати. XXIII Варненски урологични дни, 15-17 септември 2011 г., Варна. Резюме, с. 7-8.
4. Колев Н, Горчев Г, Стратев С и сътр. Робот-асистирана урологична хирургия – първи случай в практиката. VII национален конгрес по урология, София, 9-11 ноември 2011 г. Сборник резюмета, с. 45.
5. Петкова Л. Простатоспецифичен антиген: място в съвременната диагностика и скриниране на простатен карцином. 3-та национална конференция, 11-13 октомври 2012, Варна.
6. Чакъров С, Фачиков Ц, Бечев Р и сътр. Радикална простатектомия с разширени показания – начален опит. V национален конгрес по урология, София, 25-28 октомври 1995 г. Сборник резюмета, 82-83.
7. Adolphs HD. Screening – Diagnostik und Ausschlussdiagnostik urologischer Tumoren. Prostatakarzinom – rectale Palpation mit hoher Sensitivität. Therapiewoche, 1991;41(12),735-740.
8. Abbou CC et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. J Urol, 2001,165:1964-1966.
9. Bill-Axelson A, Holmberg I, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005;352:1977-1984.
10. Bollens R, van den Bosche M, Roumeguere T et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. Eur Urol, 2001,40:65-69.
11. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. Prostate, 1996,28(2),98-106.
12. Borghede G, Hedelin H, Holmang S et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. Radiother Oncol, 1997,44(3),237-344.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2018;68:394-424.
14. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis randomized trials. Cancer, 2009,115:3446-3456.
15. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol, 1991,146:278.

16. Deger S, Dinges S, Roigas J et al. High-dose rate iridium 192 afterloading therapy in combination with external beam irradiation for localized prostate cancer. *Tech Urol*, 1997,34,190-194.
17. Dhom G, Bonkhoff H. Epidemiologische und morfologische Aspekte des Prostatakarzinoms. In: *Endocrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms*. Jakse G, Wolff JM (Hrsg.). Springer, 1992, 3-16.
18. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Annals of oncology*, 2020;31(5):650-658.
19. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). *World Health Organisation Classification of Tumours of the urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon, 2004; 162-208.
20. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005;29:1228.
21. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *J Urol*, 2010;183:433-440.
22. Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *J Urol*, 2010;183:433-440.
23. Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornara P et al. Complications of laparoscopic procedures in urology: experience with 2407 procedures at four German centers. *J Urol*, 1999,162:765-771.
24. Fornara P, Doehn C, Seyfarth M, Jocham D. Why is urological laparoscopy minimally invasive?. *Eur Urol*, 2000,37:241-250.
25. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 1974;111:58.
26. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol*, 2000,163:418-422.
27. Guillonnet B, Rozet F, Barret E et al. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. *Urol Clin North Am*, 2001,28:189-202.
28. Guillonnet B, Rozet F, Cathelineau X et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol*, 2002,167:51-56.
29. Hara M, Inorre T. Some physiochemical characteristics of gamma seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap J Legal Med*, 1971,25,322.
30. Harnden P, Shelley MD, Coles B et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007;8:411.
31. Hautmann R, Huland H. *Urologie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1997, 6-10.
32. Hautmann R, Huland H. *Urologische Diagnostik*. Urologie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1997, 65-66.
33. Helpap B, Rubben H. *Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik* Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer, 1998.

34. Helpap B. Histopathologie. In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Ackermann R, Altwein JE, Paul P (Hrsg.). Berlin Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, Hong Kong, Barcelona, Budapest. Springer Verlag, 1991, 11-42.
35. Helpap B, Weißenbach L. Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten prostatakarzinoms. In: Die Prostata, 2: Prostatakarzinom. Helpap B, Senge Th, Vahlensieck W (Hrsg). Pharm and Medical Inform, Frankfurt, 1998, 102-132.
36. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch*, 2006; 449:622.
37. Helpap B, Weißenbach L. Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten prostatakarzinoms. In: Die Prostata, 2: Prostatakarzinom. Helpap B, Senge Th, Vahlensieck W (Hrsg). Pharm and Medical Inform, Frankfurt, 1998, 102-132.
38. Heuck A, Scheidler B, Sommer B et al. MR-Tomographie des Prostatakarzinoms. *Der Radiologe*, 2003,43,464-473.
39. Holstein AF. Die männlichen Gegeschlechtsorgane. Benninghoff Anatomie, Munchen, Wien, Baltimor, Fleischhauer K, Staubesand J, Zenker W. 14. Auflage, 1985, 493-497.
40. Hofner K, Stief Ch G, Jonas U. Benigne Prostatahyperplasie: Ein Leitfaden für die Praxis. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio. Springer Verlag, 2000.
41. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: the effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*, 1941,1:293-297.
42. Hull GW, Rabbani F, Wheeler TM et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*, 2002,167.2(1),528-534.
43. Jacob F, Salomon L, Hoznek A et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Preliminary results. *Eur Urol*, 2000,37:615-620.
44. Jacobaeus HC. Über die Möglichkeit der Zystoskopie bei Untersuchungen seröser Höhlungen anzuwenden. *Münch Med Wochenschr*, 1910,57:2090-2092.
45. Jocham D, Miller K. Prostatakarzinom: Praxis der urologie Band II. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag, 2007, 3 Auflage, 131-140.
46. Kalk H. Erfahrungen mit der Laparoskopie. *Z Klin Med*, 1929,111:303-348.
47. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natr Cancer Inst*, 1998,90(10),766-771.
48. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2000,18(19)3352-3359.
49. Kattan MW, Potters L, Blasko JC et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*, 2001,58(3)393-399.
50. Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, Clayman RV. Laparoscopic approach to the seminal vesicles. *J Urol*, 1993,150:417-419.

51. Kelling G. Die Tamponade der Bauchhöhle mit Luft zur Stillung lebensgefährlicher Intestinalblutungen. Münch Med Wochenschr, 1901,48:1480-1483.
52. Kelling G. Zur Colioskopie. Arch Clin Chir, 1923,126:226.
53. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. J Urol, 1972,107:1008.
54. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J 3rd. The histology and prognosis of prostatic cancer. J Urol, 1967,97:331.
55. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy: retropubic approach. J Urol, 1949,62:340-348.
56. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique: Report on 20 cases. Lancet, 1945,2,693-696.
57. Novara G et al. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. Prostate cancer Urol Int, 2009,82:249-255.
58. Oesterling JE. Age specific reference range for serum PSA. N Engl J Med, 1996,335, 345-346.
59. Patel VR et al. Pentafecta: A new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol, 2011,59:27-32.
60. Pasticier G et al. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. Eur Urol, 2001,40:70-74.
61. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscope radical retropubic prostatectomy. Urology, 1997,50:849-853.
62. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. Urol, 2001, 166:2101-2118.
63. Reiner TA, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol, 1979,121:198-200.
64. Schuessler WW, Kavoussi LR, Clayman RV, Vancaillie TH. Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report (abstract 130). J Urol, 1992,147:246 A.
65. Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H et al. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol, 1991,145:988.
66. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short term experience. Urology, 1997,50:854.
67. Semm K. Die endoskopische Appendektomie. Gynäkol Prax, 1983,7:131-140.
68. Shah R, Zhou M. Prostate biopsy interpretation: An illustrated guide. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
69. Sim HG, Telesca D, Culp SH et al. Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. J Urol, 2008; 179:1775.
70. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H et al. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. World J Urol, 2002,20:48-55.
71. Stolzenburg JU, Truss MC, Do M et al. Evolution of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) – technical improvements and development of a nerve-sparing, potency-preserving approach. World J Urol, 2003,21:147-152.

72. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Tannapfel A, Liatsikos E. Intrafascial nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology*, 2006,67:17-21.
73. Stolzenburg JU, Bhanot SM, Rabenalt R, Do M et al. Modular surgical training for endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *British Journal of Urology Int*, 2005,96:1022-1027.
74. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H et al. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol*, 2002, 20:48-55.
75. Stolzenburg JU, Do M, Rabenalt R et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) – initial experience after 70 procedures. *J Urol*, 2003, 169:2066-2071.
76. Stolzenburg JU, Truss MC, Rabenalt R et al. Die endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie(EERPE) – Ergebnisse nach 300 Eingriffen. *Der Urologe A Jun*, 2004,43(6):698-707.
77. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) – oncological and functional results after 700 procedures. *J Urol*, 2005,174:1271-1275.
78. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M et al. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) – The University of Leipzig technique. *J Endourol*, 2006,20:925-929.
79. Stolzenburg JU, Liatsikos EN, Rabenalt R et al. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy – effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. *Eur Urol*, 2006,49:103-111.
80. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Tannapfel A, Liatsikos EN. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urol*, 2006,67:17-21.
81. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD et al. Ten year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: The Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Phys*, 2003;57(4), 944-952.
82. Tateishi U et al. A meta-analysis of (18)F-fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumour. *Ann Nucl Med*, 2010; 24(7):523-531.
83. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML et al. Tertiary Gleason patterns and biochemical recurrence after radical prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. *J Urol*, 2009;182:1364.
84. Van Oort IM, Schout BM, Kiemeny LA et al. Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? *Eur Urol*, 2005;48:572.
85. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 1982,128:492-497.
86. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*, 1983,4:473-485.
87. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol*, 1998,160:2418-2424.

88. Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol*, 2000,163:1802.
89. Weckesser M, K. Juergens. Prostatic carcinoma in PET-CT hybrid imaging, Thieme, New York, 2010, 169-177.
90. Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR et al. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2008;179:516.
91. Wolff JM, Jakse G. Das prostataspezifische Antigen in der Früherkennung des Prostatakarzinoms. *DMW*, 1996,121,1508-1514.
92. Wolff J, Altwein JE. Prostatakarzinom – Grundlagen und Therapie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2004, 6-7.
93. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: being a study of 40 cases and presentation of radical operation which carried out in four cases. *Johns Hopkins Hosp Bull*, 1905,16:315-321.
94. Young HH, Davis DM. Neoplasms of the urogenital tract. In: Young's practice of urology. Philadelphia: WB Saunders, 1926, 653-654.
95. Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A et al. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol*, 1998,160(1)91-95.