

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

**РАННИ И КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД
ОТВОРЕНА РАДИКАЛНА
ПРОСТАТВЕЗИКУЛЕКТОМИЯ ПРИ КАРЦИНОМ
НА ПРОСТАТАТА**

Д-Р ВАЛЕНТИН ПЕТРОВ ЙОТОВСКИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”

Научен ръководител:
Проф. Д-р Димитър Динков Младенов, д.м.н.
Доц. Д-р Марин Иванов Георгиев, д. м.

София

2016

Съдържание

1. Литературен обзор.....	4
1.1 Въведение.....	4
1.2 Увод.....	5
1.3 Исторически преглед.....	5
1.4 Заболеваемост и смъртност.....	7
1.5 Рискови фактори.....	8
1.5.1 Възраст.....	8
1.5.2 Наследственост и генетично предразположение.....	9
1.5.3 Хранителни навици.....	9
1.5.4 Андрогенни фактори.....	10
1.6 Диагностика и прогностични показатели.....	10
1.6.1 Ректално туширане.....	10
1.6.2 Простат специфичен антиген (PSA).....	11
1.6.3 Трансректална ехография.....	12
1.6.4 Компютърна томография, Ядреномагнитен резонанс, Костна сцинтиграфия.....	13
1.6.5 Стадиране.....	14
1.6.6 Хистологичен грейдинг.....	15
1.7 Радикална простатектомия.....	16
1.7.1 Везикоуретрална анастомоза.....	16
1.7.2 Разширена тазова лимфна дисекция.....	17
1.7.3 Позитивни резекционни линии.....	19
1.7.4 Съхраняване на съдовонервния сноп.....	20
1.7.5 Радикална простатектомия при пациенти с висок риск.....	21
1.7.6 Спасяваща радикална простатектомия.....	22

1.8	Усложнения след ретропубична радикална простатвезикулектомия.....	24
1.8.1	Следоперативна склероза на мехурната шийка.....	24
1.8.2	Инконтиненция.....	25
1.8.3	Еректилна дисфункция.....	26
1.8.4	Лимфоцеле.....	27
1.8.5	Тромбоемболия.....	29
1.8.6	Лезии на уретерите.....	29
1.8.7	Неврологични увреждания.....	30
1.8.8	Съдово увреждане.....	31
1.8.9	Лезии на тънки и дебели черва.....	32
1.8.10	Лезии на ректума.....	33
2.	Изводи от обзора.....	35
3.	Цел.....	38
4.	Задачи.....	39
5.	Материал и методи.....	40
5.1	Материал.....	40
5.2	Методи.....	41
5.2.1	Диагностични методи.....	41
5.2.1.1	Анамнеза и обективно състояние.....	41
5.2.1.2	Простат – специфичен антиген.....	42
5.2.1.3	Ректално туширане.....	44
5.2.1.4	Трансректална ехография.....	44
5.2.1.5	Биопсия на простатата под ехографски контрол.....	45
5.2.1.6	Хистопатологично изследване след простатна биопсия.....	47
5.2.1.7	Компютърна томография.....	48
5.2.1.8	Ядрено магнитен резонанс.....	49

5.2.1.9 Костна сцинтиграфия.....	51
5.2.2 Оперативни методи.....	52
5.2.2.1 Оперативна техника.....	52
5.2.3 Методи за следоперативно проследяване.....	57
5.2.3.1 Хистопатологични методи при изследване на трайния хистологичен материал.....	58
5.2.3.2 Методи за оценка на еректилната функция.....	61
5.2.3.3 Методи за измерване на степента на инконтиненция.....	63
5.2.3.4 Методи за диагностика и терапевтично поведение при следоперативна обструкция на долни пикочни пътища.....	65
5.2.4 Методи на следоперативна терапия.....	70
5.2.4.1 Адювантна лъчетерапия.....	70
5.2.4.2 Андрогенна депривация.....	71
5.2.3 Статистически методи.....	72
6. Резултати.....	74
7. Обсъждане.....	156
8. Изводи.....	168
9. Библиография.....	170

1. Литературен обзор

1.1 Въведение

Простатният карцином е едно от най – честите онкологични заболявания в Европа и застава на второ място като причина за леталитет от онкологично заболяване в САЩ. (Meng MV. Elkin EP. Harlan SR, et al. 2003; Altekruse SF. Kosary CL. Krapcho M, et al. 2009). В България карциномът на простатната жлеза е най-честият карцином на пикочно-половата система при мъжете. Случаите на простатен карцином нарастват рязко в края на осемдесетте години на миналия век, което се свързва с усъвършенстването на методите на диагностика и широката употреба на простатоспецифичния антиген (PSA)(Altekruse SF. Kosary CL. Krapcho M, et al. 2009). Като резултат, простатният карцином понастоящем се среща при все по – млади и здрави мъже, с локално ограничено заболяване, които желаят да се подложат на дефинитивно лечение, запазвайки качество си на живот. Поради наличието на голям брой терапевтични опции, вземането на решение от страна на пациентите може да бъде объркващо и напрегащо. Дори при избора на оперативен метод съществуват няколко варианта – отворена, лапароскопска и робот – асистирана простатектомия. Към настоящия момент се смята, че отворената оперативна ретропубична простатектомия предлага условия за постигане на отличен онкологичен контрол и е с оптимални следоперативни усложнения (Bill-Axelsson A. Holmberg L. Ruutu M, et al. 2005; Oelrich TM. 1980).

Откакто Walsh and Donker (Walsh PC. Donker PJ, 1982) първи въведоха невро – съхраняващата техника при ретропубичната радикална простатектомия, тя се превърна в златен стандарт и широко разпространена техника при пациенти с клинично локализиран простатен карцином, понася се добре и е с минимални усложнения и ниска смъртност (Reiner WG. Walsh PC, 1979). Въпреки това при някои пациенти се

появяват един или повече рискови фактори за рецидив на заболяването, включително висок Gleason score, екстракапсуларно разпространение (pT3a), засягане на семенните мехурчета (pT3b) или позитивни резекционни линии (R1). Редуцирането на късните усложнения като инконтиненция и импотентност остават предизвикателство за съвременната медицина.

1.2 Увод

Лечението на простатния карцином е комплексно и представлява предизвикателство поради необходимостта от баланс между очакваните клинични ползи, продължителността на живота, коморбидността и потенциените, свързани с лечението нежелани събития. Установяването на предикторите за развитие на заболяването позволява на специалистите и пациентите да вземат отговорно решение при избора на терапевтичен метод.

1.3 Исторически преглед

Herophilus е първият, който споменава термина „простата”, но неговото описание предполага, че той го използва, имайки предвид семенните мехурчета. С изключение на тази кратка референция, за простатната жлеза не се споменава чак до шеснадесети век. Първото автентично описание се преписва на Niccolo Massa, венециански физик, починал през 1563 г. Riolanus (1649) първи излага предположението, че запушването на мехурната шийка може да се дължи на простатната жлеза (Murphy et al. 1972). В търсене на идеалната хирургична техника са изследвани

множество оперативни подходи. През 1867 г. Billroth извършва първата транспубична простатектомия. Lagenbuch мобилизира суспензорния лигамент на пениса и извършва инфрапубична простатектомия. Demarquay през 1873 (Demarquay 1873) описва трансректалната простатектомия, както при доброкачествена хиперплазия, така и при карцином на простатата. Тази операция се извършва и през 1922 от Soposhkoff. Друг отживял метод, който се е ползвал широко е ишиоректалната простатектомия, оценена от Dittel през 1890. (Bilroth 1885). Voelker през 1919 съобщава, че е използвал този подход при 51 случая. (Voelker F. 1919). Всички тези методи са изоставени много бързо. Супрапубичната, ретропубичната и перинеалната простатектомия са се наложили като най – разпространените. През 1834 година Amussat (Amussat J. 1840) за първи път подхожда супрапубично към простатата, но въпреки това първите успешни супрапубични интервенции са проведени от William Belfield в Чикаго през 1886 и от Arthur McGill в Лийдс през 1887. До 1895 при всички техники се е отстранявала само част от жлезата, докато премахването на „цялата простата” се свързва с името на Eugene Fuller. (Fuller E. 1912). През 1901 сър Peter J. Freyer съобщава за нова, основополагаща техника за радикално лечение на простатната хиперплазия чрез тотална енуклеация. (Freyer P. J. 1901). Перинеален достъп е използван от Watson 1889, Wishard 1890 и Goodfellow през 1891 (Goodfellow G. 1904). Hugh H. Young също използва тази техника през 1898. Заболеваемостта и смъртността в следствие на операцията по това време е значителна, поради кръвозагуба, развитие на сепсис и проблеми с анестезията. Въпреки това, окуражен от своята техника, Young извършва операция, считана за първата радикална перинеална простатектомия при простатен карцином през 1904. Въпреки това има данни, че подобна операция е извършена още през 1886 от немския хирург Kuchler. Перинеалният подход използван от Young остава стандарт за повече от четири десетилетия, поради отсъствието на

алтернативно лечение за простатния карцином. Terence Millin, All Saints Hospital в Лондон въвежда нов подход за ретропубична простатектомия и публикува своите резултати от 20 случая през 1945 година. Той описва и техника за ретропубична простатектомия при карцином на простатата (Millin T. 1947). Въпреки това, чак след предложеното от Walsh анатомично описание на съдовата анатомия на таза, хирурзите разбират, как венозното кръвене може да бъде контролирано. През петдесетте години на миналия век се достига до извод, че простатният карцином възниква периферно, поради което Sir Eric Riches оправдава ексцизирането на дорзалната капсула, като рутинна интервенция при пациенти, претърпели ретропубична простатектомия.(Riches E. 1961). В края на седемдесетте години само 7% от мъжете с локализирано заболяване са претърпели оперативно лечение. Радикалното хирургично лечение на простатния карцином не е било широко прието поради обилната кръвозагуба и следоперативни усложнения. Оповавайки се на анатомичния модел за плексуса на Santorini, Reiner и Walsh предлагат техники, редуциращи кръвозагубата (Reiner W. G., Walsh P. C. 1979). В следващите двадесет години се появяват модификации, но това описание остава база за разбиране на контрола върху венозния плексус. Следващата цел, която Walsh си поставя е запазването на потентността и континентността чрез съхраняването на съдовонервния сноп.(Walsh P. C. et al. 1982). Първата успешна нерво съхраняваща операция е извършена през 1982, която е описана през 1983 от Walsh, Lepor и Egglestone (Walsh et al. 1983).

1.4 Заболеваемост и смъртност

Честотата на простатния карцином варира в широки граници в отделните държави, като най – високи са нивата в САЩ, Канада и Скандинавския полуостров, а най – ниски – в Китай и други части на Азия (Quinn M., Babb

P.; Gronberg H. 2002). Тези разлики са причинени от генетични фактори, излагане на непознати външни агенти, както и различия в здравните системи и регистрацията на случаите, а най – вероятно като комбинация от изброените(Gronberg H. 2003). Смъртността от простатен карцином също варира, като най – висока е в Карибския басейн и Скандинавския полуостров, а най – ниска е в Китай, Япония и страни от бившия Съветски съюз. Очаква се броят на мъжете на възраст на и над 65 години да се увеличи четирикратно за периода 2000 – 2050 (Lunenfeld B. 2002). Тази статистика предвещава значително увеличение на броя мъже, които ще заболят от простатен карцином и които ще се нуждаят от лечение. В България карциномът на простатната жлеза е най – честият карцином на пикочополовата система при мъжете. Заболеваемостта се оценява на 259 мъже на 100,000, като новодиагностицираните през 2010 са 39.9 на 100.000 мъже в България. Нивото на смъртността е 24.1 на 100,000.

1.5 Рискови фактори

1.5.1 Възраст

Развитието на простатен карцином е тясно свързано с възрастта. В САЩ повече от 70% от случаите с простатен карцином са диагностицирани при мъже над 65 годишна възраст. Относително рядко се установява при мъже под 50 години, но след тази възраст нивата на заболяемост и смъртност значително се увеличават (Haas G. P. and Sakr W. A.). Като цяло рискът за един мъж да заболле от простатен карцином през живота е 16.7%, тоест един на всеки шест. Нещо повече, като се вземат предвид резултатите от аутопсични материали се установява, че възможността за намиране на хистологични данни за карцином на простатата е дори по – висока. При един 50 годишен мъж съществува 42% риск за наличие на хистологично доказуем простатен карцином, 9.5% риск за развитие на клинично изявено

заболяване и 2.9% риск от карцином индуциран леталитет (Scher HI et al. 2000).

1.5.2 Наследственост и генетично предразположение

Съществуват обширни епидемиологични доказателства за съществуването на фамилни и генетични фактори при генезата на простатния карцином. Рискът от възникване се удвоява при мъже, които имат брат или баща, засегнат от заболяването, като този риск расте при наличие на повече от един близък роднина (Steinberg GD et al 1990). Съществува връзка между броя на засегнатите членове на семейството, тяхната степен на родственоост и възрастта, на която са развили заболяването. За научни цели простатния карцином може да бъде разделен на три типа: спорадичен, фамилен и вроден. При спорадичния не е налична фамилна обремененост. Той се явява при около 85% от всички мъже с простатен карцином, останалите 15% се причисляват към фамилния или – херeditарния. Гоям брой студии предполагат връзка между простатния карцином и карцинома на гърдата. Двата основни гена BRCA1(17q21) и BRCA2(13q12) са проучени също и при карцинома на простатата. В тази връзка са идентифицирани голям брой гени, които могат да бъдат свързани с простатния карцином, включително когиращите ензима RNaseL (hereditary prostatic cancer – 1, HPC – 1, region 1q23-25), ELAC2(HPC2 region 17p), MSR1(8p22-23). Изолирани студия предполагат също наличието на свързани с простатния карцином локуси в хромозомите 1q42.2-43, 1p36, Xq27-28, но гени, отговарящи на тези региони още не са идентифицирани. Списъкът на

суспектните локуси нараства постоянно и към този момент само една малка част от генетичния пъзел на простатния карцином е разкрит.

1.5.3 Хранителни навици

Обширни разработки предполагат влияние на диетата и околната среда върху появата на простатния карцином. Прави впечатление, че заболяемостта при азиатци, емигрирали рано в Съединените Щати е съпоставима с тази при местното население. (Shimizu H. Et. Al. 1991; Whittemore AS et al 1995; Cook LS et al. 1999). Предполага се, че високият прием на мазнини, местни и млечни продукти е подпоставка за повишаване на риска за развитие на заболяване. (Whittemore AS et al 1995). Окисляването на мастните киселини генерира водороден окис, който може да бъде причина за карциногенезата. Ниската честота на простатен карцином в Япония може да се свърже и с приема на соеви продукти, богати на изофлаваноиди, инхибиращи ензима тирозин киназа, важна за клетъчната пролиферация и трансформация като по този начин ограничават развитието на метастази (Shirai T. et al 2002). Различията в хранителния режим могат да спомогнат за обяснение на връзка между високите нива на IGF – 1 и риска от простатен карцином. Диета богата на мазнини и калории стимулира секрецията на растежни фактори и инсулин, както и продукцията на IGF – 1, фактор известен като регулатор на пролиферацията и диференциацията на раковите клетки. В три проспективни кохортни проучвания се установява, че рискът за заболяване от простатен карцином при мъже с високи нива на IGF – 1 е от 1.7 до 4.3 пъти по – висок от тези с ниски нива (Chan J. M. et al. 1998).

1.5.4 Андрогенни фактори

1.6 Диагностика и прогностични показатели

1.6.1 Ректално туширане

Ректалното туширане все още е основен метод при диагностиката на простатен карцином, благодарение на своята достъпност, ниски разходи и риск и възможността за детекция на карцином при мъже с нормални или леко завишени нива на PSA. Още повече простата позволява лесен достъп за палпация благодарение на анатомичното си разположение в таза. Значимостта на метода се дължи и на факта, че простатният карцином в повечето случаи произлиза от периферната зона на простатата. Въпреки това ректалното туширане притежава умерена към ниска чувствителност при диагностицирането на карцином в ранен стадий, при малки огнища с минимално засягане на капсулата. Ранните проучвания отразяват, че само при 26% до 34% от мъжете със суспектна находка се установява наличието на карцином след биопсия, като общата прогностична стойност е 28%(Mettlin C. et al 1991). В най – новите студии прогностичната стойност при позитивно ректално туширане е 8,8% при пациенти с PSA нива под 4ng/ml (Bozeman CB et al. 2005). Чувствителността на ректалното туширане за откриване на простатен карцином е ниска и резултатите зависят от индивидуалните характеристики на пациента – възраст, симптоми и клиничния опит на специалиста. Въпреки това, положителната находка е уместно да бъде поледвана от трансректална ехография и биопсия.

1.6.2 Простат специфичен антиген (PSA)

Въпреки че суспекции при ректалното туширане се считат за индикация за простатна биопсия, неговата централна роля като скринингов и

диагностичен метод е изместена за сметка на широко разпространения показател PSA. Промяната в стадия при новодиагностицираните случаи, благодарение на базираната на простатно специфичния антиген ранна диагностика, драматчно промени клиничната картина и протичане при пациенти с потенциално летално заболяване. Въпреки че PSA не е тумороспецифичен, диагностичната му стойност при пациенти с простатен карцином е приблизително 30%, като голям брой от пациентите се диагностицират с карцином, ограничен в простатната жлеза. Въпреки това при една трета от тях са открити патологични данни за агресивно протичащ процес – екстрапростатна инвазия, инвазия в семенните мехурчета или ангажиране на лимфните възли (Lee HM, et al. 2004; Eggener SE et al. 2005). PSA се е наложил като туморен маркер, използван за скрининг и проследяване на пациенти с простатен карцином (Freedland SJ et al. 2005; Hinev AI. Et al. 2001). PSA е и един от трите параметъра, наред с Gleason score и клиничния стадий, който се използва като параметър за оценка на оперативния риск (D'Amico AV 2004).

1.6.3 Трансректална ехография

Трансректалната ехография е въведена през 1968 година (Watanabe H., 1989) и бързо набира популярност сред уролозите като метод за измерване на обема на простатата, а и възможност за прецезиране на биопсичните техники. Анализирайки ехографските образи Dahnert et al. (1986) демонстрират, че при 22% от случаите карциномът е хипоехогенен, а при 24% изоехогенен. По късно Shinohara et al. (1989) класифицират простатния карцином като хипоехогенен – 60%. С цел да се увеличи точността на TRUS като диагностичен метод, някои автори интегрират нови технологии (Sedelaar et al. 2001), доплерово изследване,

триизмерни образи, комбинирани с контрастни агенти, които дават окуражаващи резултати.

Трансректалната простатна биопсия е основата при диагностиката на прстатен карцином. Стратегията при простатната биопсия значително еволюира през последното десетилетие. Използването на 10 - 12 точкова биопсия намалява риска от фалшиво негативни резултати, получени при 6 точковите биопсии. Този метод не само редуцира броя на ребиопсиите, но и предоставя ценна информация с цел стадиране на заболяването (Singh et al, 2004; Naya et al. 2004).

1.6.4 Компютърна томография, Ядреномагнитен резонанс, Костна сцинтиграфия

За хирурга, основна цел на предоперативното стадиране е селектирането на подходящите пациенти и постигане на оптимални резултати. КТ, ЯМР и костната сцинтиграфия са рутинни методи, задължителни за всички пациенти, подлагащи се на радикална простатектомия. Прието е, че наличието на капсулна ивзия, инвазия в семенните мехурчета, засягане на лимфните възли или метастазиране намалява възможността за радикално лечение. Въпреки това екстрапростатното разпространение се диагностицира в повечето случаи единствено хистологично. Предоперативното стадиране често се оказва непълно, поради невъзможността за откриване на микроскопска инвазия в капсулата или семенните мехурчета. КТ се използва рутинно за откриване на метастази в лимфните възли, като се базира на големината на възела, 1см често се използва като горна граница на нормата, но не предлага ясно разграничаване от възпалително увеличениите лимфни възли, които имат сходен КТ – образ. Дори е установено, че 45% от позитивните лимфни възли имат размери до 0.4см (Davis GL 1995). Tiguert et al. (1999) застават

зад тезата, че размера не може да бъде маркер за наличието на метастази. ЯМР дава по - точни резултати по отношение на перипростатното разпространение. Ogura et al. описват точност от 72% при определяне на локализацията в простатната жлеза, 84% при екстрапростатно разпространение и 97% точност при обхващане на семенните мехурчета. Като се има предвид, че костите са най – честата локализация за метастазиране на простатния карцином, костната сцинтиграфия е прието да бъде част от началната оценка при мъжете с новодиагностицирано заболяване. Въпреки това се допуска възможността тя да бъде изключена в зависимост от стойностите на PSA. Chybowski et al. докладват, че при серумни нива на PSA под 15ng/ml, резултатите от костната сцинтиграфия са винаги негативни. Въпреки това при пациенти с ниско диференциран простатен карцином, както и наличие на скелетно мускулна симптоматика, тя остава задължителна част в диагностичния алгоритъм.

1.6.5 Стадиране

Системата TNM(tumor/nodul/metastasis) се е превърнала в широко възприет метод за стадиране (Fleming. Et al 1997). Размра, локализацията и степента на локална инвазия могат често да бъдат оценени чрез ректалното туширане. Тази техника до голяма степен е зависима от опита на специалиста. Комбинацията от клиничния стадий, PSA и хистологичния грейдинг, предхождащи простатната биопсия имат най – висока прогностична стойност. (Partin AW 1997). От значение е дали кацинома се разпростира уни- или билатерално, дали има инвазия в капсулата или околните тъкани и дали са засегнати регионалните лимфни възли. На тази база е формирана следната класификация. (TNM)

T – първичн тумор

Tx – не може да бъде определен

T0 – няма данни за първичен тумор

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

T1b – случайна находка в повече от 5% от тъканта

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

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

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

T2c – туморът обхваща и двата лоба

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

T3b – инвазия в семенните мехурчета

T4 – туморът ангажира съседни структури, различни от сменните мехурчета

N – регионални лимфни възли

Nx – не могат да бъдат установени

N0 – няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 – метастази в регионални лимфни възли

M – Далечни метастази

Mx – не могат да бъдат установени

M0 – няма далечни метастази

M1 – далечни метастази

M1a – не регионални лимфни възли

M1b - кости

M1c – друга локализация

1.6.6 Хистологичен грейдинг

Хистологичното градиране на простатния карциом е предмет на дебат от 1970 годна. Макар че голям брой системи са били предложени, системата на Gleason се превръща де факто в стандарт (Gleason DF 1977). Методът се базира върху разпознаването на няколко хистологични модела, в зависимост от архитектурата на простатните жлези.(Попов Е., 2013) Моделите са разделени в пет групи, всяко от които е обозначена с определен номер от едно до пет. Поради характерната хетерогенност в морфологията на простатния карцином, Gleason въвежда метода за идентифициране на двата най – често срещани модела и ги сумира за получаване на крайния Gleason score. При условие, че се наблюдава само един модел, неговата стойност се удвоява. Така крайният резултат се явява число от 2 до 10. Към настоящия момент, Gleason score намира корелации с почти всеки аспект в лечението на простатния карцином, включително патологичния стадий и като прогностичен критерий (Spencer JA et al 1998; D'Amico Av et al 1999). Градирането по Gleason се явява тънък аспект при хистопатологичната интерпретация и налага наличието на опитни специалисти. Въпреки че стойностите получени след простатна биопсия и радикална простатектомия са сравнително сходни, при до 40% от случаите може да се наблюдава промяна в резултата по Gleason – покачване или намаляване (Danziger M et al 1997, Hsing AW et al. 2000)..

1.7 Радикална простатектомия

1.7.1 Везикоуретрална анастомоза

Една от критичните стъпки, която може да повлияе върху процента на следоперативни усложнения е анастомозата между пикочния мехур и уретрата. Основния принцип за извършване, независимо от техниката, която се използва е походящо прерязване на уретрата, създаване на

херметична анастомоза, с адаптация на мукоза към мукоза, и липса на тракционни сили между двата ръба. В исторически план Walsh описва използването на шест лигатури за извършване на везикоуретралната анастомоза (Walsh PC 1998). Техники с три, четири, дори с продължителен шев (Memmelaar J., 1949) се използват в клиничната практика. Gallo et al. сравняват три групи пациенти, които претърпяват ретропубична радикална простатектомия. При пациентите на случаен принцип е извършена анастомоза с шест, четири и две лигатури. Те стигат до извода, че по ниския брой на лигатури редуцира оперативното време, не влияе върху периоперативните и интраоперативни параметри и дава отлични функционални резултати. Традиционно се извършва и рекунструкция на мехурната шийка, чрез обръщане на мехурната лигавица с цел намаляване на честотата на следоперативните контрактури на мехурната шийка. (Walsh PC, 1983). Този метод е изследван и от Srougi et al, които стигат до извода, че той не само не е необходим, а може и да бъде вреден, ако увеличава риска от фисулизиране или разрастване на фиброзна тъкан. Те не откриват процентна разлика при пациенти с и без рекунструкция на мехурната шийка по отношение на следоперативните контрактури на мехурната шийка, изтичане на урина от анастомозата и континентност след едногодишен период на проследяване.

1.7.2 Разширена тазова лимфна дисекция

Тазова лимфна дисекция е златен стандарт за откриване на окултни лимфни метастази при рак на простатата. Традиционната дисекция включва отстраняването на възлите между външната илиачната вена и N. obturatorius, както и латерално към стената на таза. Смилев Н и стр., 2010 извършват 51 разширени тазови лимфни дисекции по повод на карцином на простатата с цел установяване на усложненията. Те описват като най –

често усложнение – лимфоцеле (11.5%), последвано от фебрилитет(3.8%) и дълбока венозна тромбоза(1.9%). Границире на разширената лимфна дисекция включват:

- Проксимално кръстосването на уретера с а. Iliaca communis
- Латерално средната част на а. Iliaca externa
- дистално а. circumflexa ileum profunda и феморалния канал (възела на Cloquet)
- obturatorната ямка (в obturatorната ямка остава само п. Obturatorius, obturatorната артерия и вена).
- Проксимално и медиално а iliaca interna (отстранява се цялата съединителна и лимфна тъкан от клоновете и включително медиално от нея)

Въпреки широкото схващане, че разширената лимфна дисекция предоставя важна информация за прогнозата на заболяването (брой на засегнати лимфни възли, туморен обем в лимфните възли и капсулна перфорация), която не може да бъде получена чрез друга диагностична процедура, не е постигнат консенсус относно индикациите за извършване на разширена лимфна дисекция. Когато взима решение, хирургът разчита на номограми, базирани на предоперативни биохимични маркери и биопсия (Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. 2007). Съобразно номограмите, пациенти с PSA <10 ng/ml и Gleason score при биопсията <7 имат нисък риск от развитие на лимфни метастази и лимфната дисекция не би била подходяща. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al.2008 докладват 25% честота на лимфно засягане при пациенти с PSA < 10ng/ml и Gleason score при биопсията ≥ 7 . A, Larcher A, Abdollah F et al базират се на факта, че повечето номограми на изготвени на базата на ограничена лимфна дисекция (obturatorната фоса и вена илиака интерна) смятат, че честотата на пациентите с позитивни лимфни възли е

подценена. Лимфографски проучвания сочат, че лимфният оток на простатата включва и илиака интерна и пресакралните възли. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R et al. 2003 споменават че в 19% - 35% позитивни лимфни възли се намират извън областта на ограничената лимфна дисекция. Взимането на решение за извършване на ограничена или разширена лимфна дисекция трябва да бъде съобразено с по високата честота на усложненията и рискът от лимфостаза след разширена лимфна дисекция. Освен за стадиране, лимфната дисекция играе важна роля и в лечението на простатния карцином или най – малкото е предимство за пациентите с ограничен брой лимфни метастази. Най-честите усложнения след тазовата лимфна дисекция са лимфоцеле, тромбоемболия, съдова травма, увреждане на нерв и уретера (Hövels AM, et al. 2004; Campbell SC. et al.1995) .

След въвеждането на простат-специфичен антиген (PSA) честотата на метастазите в лимфните възли рязко намаля и съотношението полза/риск при тазовата лимфна дисекция драстично се промени.

1.7.3 Позитивни резекционни линии

Позитивна резекционна се дефинира като разпространение на туморния процес към маркирания ръб на резекционния материал. (Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, et al. 2002, Grossfeld GD, et al. 2000). Въпреки допускането, че радикална простатектомия се извършва при пациенти, при които липсват данни за локално авансиране на процеса, следоперативните нива на положителни резекционни линии отават сигнификантни.(Thuraija R, 2006). При пациенти с органо ограничено заболяване, десетгодишния период без прогресия на заболяването се наблюдава в 85% от случаите, докато този процент е 55% при пациенти с положителни резекционни линии. (Roehl KA, 2004). Според някои някои автори положителните резекционни линии самостоятелно представляват предиктор за

биохимична прогресия. (Ohori M., 1995, Karakiewicz PI., 2005, Cookson MS, 2010). Процентът на биохимична прогресия според Orvieto MA et al. е 29.4% сравнено с 33%, докладвани от Blute et al. (Orvieto MA, 2006). Анализ върху броя на положителните резекционни линии доказва, че съществува статистически сигнификантно по – висок риск за рецидив при пациенти с повече от една резекционни линии. Hashimoto et al. ретроспективно анализират 238 пациента с простатен карцином, претърпели ретропубична радикална простатектомия с билатерална лимфна дисекция, като процента на преживяемост без биохимична прогресия на заболяването на петата година е съответно 81.7% и 62.6% с пациенти с положителни и негативни резекционни линии (Hashimoto.2008)

1.7.4 Съхраняване на съдовонервния сноп

Историята и хирургичната техника на съхраняването на съдовонервния сноп е добре описана в литературата. Walsh за пръв път споменава запазването на потентността, използвайки ретроградна (дистално към проксимално) дисекция, при която апикалното освобождаване и мобилизиране на простатата се извършва едновременно с дисекцията на съдовонервния сноп (Eggleston JC, Walsh PC 1985). Групата на стантсфордския университет описва техника, при която съдовонервните бъндели се дисецират свободно от простатата преди освобождаването на уретрата и мобилизирането на простатата (Freiha FS 1993). Използвайки тези техники се постига добър контрол на онкологичното заболяване при пациенти с органо – ограничена патология. Докладваната постоперативна потентност след радикална простатектомия със съхраняване на съдовонервния сноп е свързана с възрастта, средно 70 – 80% запазена потентност при мъже на 50 годишна възраст, 50% на 60 годишна възраст и 30% при мъже на 70 годишна възраст (Walsh PC 1987). Повечето автори са

привърженици на идеята, че идеалният кандидат за извършване процедура по съхраняване на съдовонервния сноп е пациент с органично ограничено заболяване, клиничен стадий T1, T2 и напълно потентен при предоперативната оценка (Wieder JA, Soloway MS. 1998). Cheng et al. използват стойностите на PSA и процентното наличие на простатен карцином в биопсичните материал за да предскажат риска от позитивни резекционни линии и да създадат модел за селектиране на пациентите подходящи за извършване на простатектомия с съхраняване на съдовонервния сноп. (Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, 2000). Park et al. възприемат метода за съхраняване на съдовонервния сноп само от страната на негативната биопсия (Park EL, Dalkin B, Escobar C, Nagle RB. 2003). Walsh et al. застъпват тезата, че страната на негативната биопсия, палпаторния тумор, наличието на перинеурална инвазия, както и интраоперативната преценка са най - точните критерии за избор на оперативната техника за съхраняване на съдовонервния сноп. (Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical 1983). Както е известно смисълът за съхраняване на съдовонервния сноп е запазване на инервацията и васкуларизацията с цел възстановяване на еректилната функция. Редица проучвания обясняват и връзката между следоперативната континентност и хирургичното запазване на съдовонервния сноп. Walsh PC..1998). Чрез тази техника се съхранява инервацията и към съседни тазови структури, включващи и уринатния свинктерния апарат. Още повече според анатомични доклади, наличието на браншове от съдовонервния сноп към външния сфинктер действително съществуват (Narayan P, et al. 1995).

1.7.5 Радикална простатектомия при пациенти с висок риск

Хирургичното лечение при пациенти в стадий T3 традиционно е обезкуражаващо, главно поради високия риск от позитивни резекционни

линии, метастази в лимфните възли или дистантно разпространение (Woccon – Gibod L, Bertaccini A, 2003).

През последното десетилетие дефиницията за оптимално лечение на прстатния карцином при пациенти с висок риск беше предмет на оспорвана дискусия, но консенсус в тази област още не е постигнат. Само преди десетилетие повечето пациенти в стадий T3 се подлагаха на лъчетерапия или андрогенна депривация, като само 36% се насочваха на оперативно лечение. (Meng MV et al. 2005). Последни публикации разкриват, че при пациенти с високодиференциран простатен карцином с локално авансиране, се допуска извършване на радикална простатектомия като монотерапия или част от мултиетапното лечение на карцинома (Van Roppel H et al 2008). Пациенти с простато специфичен антиген над 20ng/ml, Gleason score 8 или повече и клиничен стадий T3 обикновно се поставят в група с висок риск (Heidenreich A et al 2011), която обаче показва висока хетерогенност. В зависимост от това дали присъстват един или няколко от тези фактори, резултатите от лечението могат да варират широко (Yosserowitch O et al 2008). Все още не е напълно изяснено кои от предикторите за агресивно развитие на карцинома, имат по висока прогностична стойност при определянето на подходящите кандидати за радикална простатектомия. Съгласно гайдлайните на европейската асоциация по урология оперативното лечение е възможно при клиничен стадий T3a, PSA над 20ng/ml, Gleason score 8 – 10 и очаквана преживяемост от 10 над години (Heidenreich A et al. 2011). Дори при пациенти в стадий cT3b или cN1 операция може да бъде извършена като част от многоетапно лечение.

1.7.6 Спасяваща радикална простатектомия

Спасяващата радикална простатектомия се явява метод на избор при пациенти с локална прогресия на заболяването, претърпели лъче- или брахитерапевтични процедури. В миналото повечето доклади върху спасяваща простатектомия, включваха пациенти в пре – PSA ерата, без наличието на модерните радиотерапевтични техники, когато локалното разпространение обикновено се диагностицираше в късен стадий. Усложненията, асоциирани с процедурата бяха доста високи, до 65% от пациентите страдаха от свързана с лечението заболеваемост.

Настоящите резултати, анализиращи пациенти, оперирани през последното десетилетие, описват много по оптимистични резултати след спасителна радикална простатектомия. Chade et al. показват, че спасителната радикална простатектомия позволява 5 и 10 – годишна преживяемост без биохимичен рецидив, като докладват диализон съответно от 47% - 82% и от 28% - 53%.(Chade et al. 2012).

В мултицентрични проучвания проведени от Chade et al.,10 години след спасителна радикална простатектомия, се съобщава период без биохимичен рецидив при 37%, без наличие на метастази при 77%.

Garzotto and Wajzman докладват 24 пациенти, претърпели цистопростатектомия или радикална простатектомия с неoadювантна антиандрогенна терапия. Неoadювантната терапия е свързана с по нисък процент на положителни хирургични линии – 21%, в сравнение с 80% при пациентите без антиандрогенна терапия. След средно 5 годишен период на проследяване, свързаната с болестта преживяемост показва строга зависимост от статуса на резекционните линии – 95% и 44% при пациенти съответно с негативни и позитивни резекционни линии.(Garzotto M, Wajzman Z. 1998). Vaidya and Soloway докладват нисък процент на усложнения, добра постоперативна континентност и само един

биохимичен рецидив 36 месеца след вторична радикална простатектомия. (Vaidya A, Soloway MS 1998 – 2001). Ward et al. 2005 докладват постоперативна инконтиненция в около 44% от случаите, стриктури в областта на везико – уретералната анастомоза в около 22%. Лъчетерапията се явява и причина за повишения процент на инконтиненция, пораи лъчевото натоварване на тъканите. Scardino et al. наблюдават по – голяма кръвозагуба, по – дълъг болничен престой и необходимост от хемотрансфузии, докладват за лезии на ректума от 6% до 15% и еректилна дисфункция при 100%.

В заключение извършване на спасяваща (вторична) радикална простатектомия би следвало да се обмисли при пациенти с нисък коморбидитет, 10 годишна преживяемост, PCa < T2, Gleason score < 7 и предоперативен PSA < 10ng/mL. Процента на усложненията обикновено е по – висок и те са по трудни за овладяване.

1.8 Усложнения след ретропубична радикална простатвезикулектомия

Въпреки че хирургичната техника, включваща тазовата лимфна дисекция, обикновено се счита за относително рутинна процедура, могат да се наблюдават някои усложнения със значителни вариации по отношение на тежестта. В този раздел, ние представяме най-често срещаните усложнения в подробности, включително честотата, клиничната картина и терапевтичните подходи.

1.8.1 Следоперативна склероза на мехурната шийка

Едно от най – честите усложнения в резултат на ретропубичната радикална простатектомия е склерозата на мехурната шийка. Тя се асоциира с необходимостта от вторични и чести хирургични интервенции и може да

повияе негативно върху качеството на живот (Park R et al 2001). Докладваните нива варират между 0,5% и 31% (Као ТС et al. 2000)

Точният механизъм при формирането на контрактура в областта на мехурната шийка е неизвестен, въпреки че то може да се свърже с множество оперативни и следоперативни находки, като голяма кръвозагуба, образуване на тазов хематом или изтичане на урина от анастомозата (Park R 2001). Общото между тези рискови фактори е техният потенциал да влияят неблагоприятно върху нормалното възстановяване на тъканите в областта на анастомозата, предизвиквайки възпалителен отговор и в следствие съединителнотъканен цикатрикс.

Също така е докладвана по – висока честота на склероза на мехурната шийка при пациенти със заболявания, предизвикващи нарушения в микроциркулацията, като захарен диабет, исхемична болест (Borboroglu PG 2000). Нарушената микроваскуларизация може да обясни и по високата честота на контрактури в областта на анастомозата при пациенти с предхождаща трансуретрална резекция на простатата (Surya BV 1990). Hu JC, Gold KF, Pashos CL 2003 описват като отделен фактор опита на хирурга, като установяват, че при хирурзи извършващи 40 или повече радикални простатектомии за година се наблюдават почти двойно по – малко периоперативни усложнения. В настоящето с усъвършенстването на оперативната техника се наблюдава и понижение в честотата на следоперативната склероза на мехурната шийка. Eastham JA et al. докладват, че промени в оперативната техника, свързани с ограничаване на хирургичната манипулация в областта на уретрата, реконструкция на мехурната шийка до 24F и поставяне на сутури за обръщане на мукозата в областта на шийката рязко подобряват следоперативните резултати.

1.8.2 Инконтиненция

Следоперативната инконтиненция е едно от най – стряскащите усложнения, съпътстващи радикалната простатектомия и отразяваща се негативно върху качеството на живот. Липсата на стандартизирана дефиниция за инконтиненция и точен критерий за измерването и, са причина резултатите, докладвани в клиничната практика да варират в широки граници. Инконтиненцията може да бъде дефинирана в зависимост от необходимостта от използване на пелени, както и от личната оценката на пациента. Leroy и колеги правят сравнение между глобалното възприятие на пациентите за инконтиненция и въпросници, отразяващи необходимостта от използването на пелени (Leroy H, Kaci L, Xue X 2004) и стигат до извода, че континентни са мъжете, които имат пълен функционален контрол с или без случайно процапване, не ползват пелени или използват една пелена за 24 часа и нямат притеснения от изпускане, определяйки се като континентни. Повечето центрове докладват степен на континентност между 84% и 96%. Matsubara et al. 2005 изследвайки степента на инконтиненция достигат до извода, че уринарната функция се възстановява до предоперативните нива до шест месеца следоперативно. Boris et al. сравняват функционални и онкологични резултати между перинеална, ретропубична и лапароскопска простатектомия. Уринарната континентност (една подложка или по малко) на дванадесетия месец е оценена на 96% при ретропубичната, 96% при перинеалната и 96% при лапароскопската. Според нерандомизирано проспективно сравнително проучване, проведено 2006 – 2007, съобщава за следоперативна континентност 88% и 97% съответно в групите на ретропубична и роботасистирана простатектомия на дванадесетия месец следоперативно(Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, et al.2009).

1.8.3 Еректилна дисфункция

Преди въвеждането на анатомичния подход към радикалната простатектомия, буквално при всички пациенти се наблюдаваше еректилна дисфункция. Разбирането, че еректилната дисфункция възниква в следствие на увреда на анатомичната мрежа от авономни нерви на кавернозните тела, доведе до модификация в хирургичната техника и рязко подобряване на резултатите. (Walsh PC, Donker PJ.. 1982). Кохортно проучване, сравняващо 29 академични и обществено базирани източници в рамките на съединените щати усрановява 75% потентност след радикална простатектомия при мъже на възраст под 65 години. (Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, et al.. 2004). Въпреки че анатомичната простатектомия със съхраняване на съдовонервния сноп може да бъде извършена с експертна прецизност, обещавайки в голяма степен следоперативно възстановяване на еректилната функция, на много мъже е необходима една година или повече, за да възвърнат задоволително функционалния си статус. В повечето проучвания се намира връзка между броя на презервирани нервновакуларни бандели и възстановяването на потентността. Kundu et al съобщава за 1843 пациента оперирани между 1983 и 2003. Процентът на потентност е 78% и 53% съответно след билатерално и унилатерално запазване на съдовонервния сноп.

1.8.4 Лимфоцеле

Лимфоцелето представлява лимфни колекции без обособена епителна основа, причинени от прекъсване на еферентни лимфни структури по време на PLND (Sogani PC, et al, 1981). Въпреки че то е сред най-честите усложнения от PLND, представянето му е силно вариабилно. Пациентите могат да са без симптоматика, или с болка, треска, генитален оток, оток на

долните крайници, или симптоми от уринарния и храносмилателния тракт от повлияване масово на съседни органи.

Установени са няколко фактора, които могат да увеличат риска от лимфоцеле след PLND. Хирургичната техника може да допринесе за риск от лимфоцеле (Abou-Elela A, et al. 2006), степента на PLND (разширен или частичен) и по-специално на прекъсване на лимфния отток около външната илиачна артерия. Други фактори, които са свързани с повишен риск от лимфоцеле включват употребата на heparin и лъче-терапията (Sogani PC, et al, 1981).

Първото описание на лимфоцеле след урологична операция е от Basinger and Gittes през 1975 (Basinger GT, Gittes RF., 1975). През 1981 г. Sogani (Sogani PC, et al, 1981) съобщава за развитие на лимфоцеле в 4,7% от 187 пациенти, които са претърпели PLND при рак на простатата или на пикочния мехур. Въпреки че данните след PLND варират до известна степен между проучванията, ясно е, че лимфни колекции се наблюдават много по – често след лимфна дисекция в по – голям обем. От друга страна извършването на рутинно ехографско изследване в следоперативния период може да повлияе на статистическия резултат, чрез диагностицирането на клинично "несигнификантно" лимфоцеле. Всъщност, литературните данни съобщават за голям брой случаи на субклинично лимфоцеле след рутинен преглед, извършван след PLND, независимо от симптомите. Например Spring (Spring DB, et al. 1981) съобщава в 22% от случаите развитие на лимфоцеле след извършване на ултразвук след отворен тазова лимфна дисекция при рак на простатата. Solberg и съавтори (Solberg A, et al. 2003) извършват наблюдение с рутинна компютърна томография на 132 пациенти след PLND за рак на простатата, като общият процент на лимфоцеле е 54%. Голям брой от тези случаи обаче са с размери под 5см., без никакви клинични последиствия.

Съществуват различни трапевтични методи по отношение на следоперативното лимфоцеле. Малките безсимптомни колекции могат да се третират консервативно. Изследвания, използващи този подход са показали абсорбция с течение на времето само с постелен режим и антибиотици (Spring DB, et al. 1981). Друг вариант е аспирацията, като при нея често може да се наблюдава реакумулация на течността, както и риска от инфекции (Sogani PC, et al, 1981). Склеротерапията като метод също е описана с помощта на различни химични агенти, като повидон-йод и доксициклин. Перкутанният дренаж представлява възможен метод на третиране и е особено полезен при наличие на инфекция. От значени са обаче размера на лимфоцелето и риска от засягане на съседни структури.

1.8.5 Тромбоемболия

Дълбока венозна тромбоза и/или белодробна емболия са били съобщени при приблизително от 0% до 8% след тазова лимфна дисекция (Rabouy A, et al, 1997; Heidenreich A, et al, 2002). Частично потвърждение е връзката между лимфоцелето и повишения риск от тромбоемболия. Например, в практиката на Musch (Musch M, et al, 2008) при пациенти с лимфоцеле, дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия настъпват при 8,3% и 2,8% съответно, в сравнение с пациентите без лимфоцеле – при по-малко от 1% ($P = 0.001$).

Catalona и съавтори (Catalona WJ. Et al, 1980) съобщават за лимфоцеле при 38% от пациентите, получили минимални дози хепарин, в сравнение със само 3% от пациентите, които не са получавали хепарин. Изследователите предполагат, че хепарина може да увеличи риска от лимфоцеле чрез забавяне на съсирването.

При това, ранното раздвижване трябва да бъдат насърчавано, за да се намали честотата на тромбоемболични усложнения.

1.8.6 Лезии на уретерите

Уретера е ретроперитонеална структура, която навлиза в таза в областта на бифуркацията на *A. iliaca communis*. Следт това продължава по долностраничната част на таза до пикочния мехур. Нараняванията на уретера са сравнително рядко усложнение при тазова лимфна дисекция, срещани се при по-малко от 1% (Musch M. et al, 2008; Heidenreich A, et al, 2002; Clark T, et al. 2003; Kavoussi LR. et al. 1993; Stone NN. et al, 1997). Видът на тазова лимфна дисекция не влияе на честотата на уретерните лезии. Според Stone et al. разширената лимфна дисекция се свързва с висока степен на увреждане на уретера. (Stone NN. et al, 1997), въпреки че такава връзка не се наблюдава при много други автори (Allaf ME. et al, 2004; Heidenreich A. et al, 2002).

Повечето наранявания на уретера се установяват в момента на тазова лимфна дисекция (Musch M. et al, 2008). Възстановянето обикновено включва мобилизиране на проксималния край на уретера с реимплантация в пикочния мехур върху уретерен стент. Прецизната дисекция, разпознаване на анатомичните структури, и избягването на сляпо подрязване на меките тъкани може да намали риска от нараняване на уретера.

1.8.7 Неврологични увреждания

Най-често срещаното увреждане на неврологични структури при тазовата лимфна дисекция е *N. obturatorius*. Той осигурява сензорна инервация на кожата по медиалната част на бедрото, както и моторна инервация на аддукторите на бедрото. *N. obturatorius* навлиза в таза зад илиачните артерии, преминава по страничната стена на таза и излиза през *Foramen obturatum*.

N. obturatorius може или да бъде прерязан или да бъде увреден от притискане по време на тазова лимфна дисекция. Това се съобщава в 0 до

5,1% от настоящите публикации, и е с по-висока честота след лапароскопска тазова лимфна дисекция (Kavoussi LR. et al, 1993; Stone NN. et al, 1997). При последните публикации честотата на уврежданията при отворените операции са 0% -1.8 % (Gonzalго ML. et al, 2005; Lein M. et al, 2006). Ако бъде разпознат интраоперативно, от увредения нерв или трябва да се отстрани клипса причинил нараняването, или нерва да се възстанови с финни нерзорбируеми конци (5-0 или 6-0). Следоперативното лечение се състои от интензивна физиотерапия.

1.8.8 Съдово увреждане

Лимфните съдове, които дренират простатата са заобиколени от големи съдови структури, в това число външната и вътрешната илиачни артерии и вени. Независимо от това, съдовите усложнения са относително редки и значителна загуба на кръв единствено поради нараняване на голям съд в таза по време на тазова лимфна дисекция не са описани в последните публикации.

Обтураторните съдове, които често съпровождат обтураторния нерв, също могат да бъдат наранени по време на тазова лимфна дисекция. Ако такова увреждане се забележи интраоперативно, трябва да се извърши лигиране, за да се избегне последващо кървене.

Известна степен на кървене може да се очаква при всяка хирургична процедура. Кога оперативното кървене става "усложнение" е предмет на дебат. Очевидно е, че непланираното или неразпознато увреждане на кръвоносен съд или травма, която изисква допълнителна интервенция, надвишаваща планираното време на процедурата, представлява усложнение. Въпреки че тези видове наранявания са рядкост понастоящем, те варират от 0% до 1% (Gonzalго M.L., et al. 2005; Guillonneau B., et al. 2002; Rozet F., et al 2005; Stolzenburg J.U., et al. 2006), така че разпознаването на увреждане на кръвоносен съд по време на операция е от

изключителна важност. Теоритично, едно от основните предимства на минимално инвазивната хирургия е намалената кръвозагуба. Кървенето може да се дефинира като усложнение и в зависимост от необходимостта и броя на хемотрансфузиите. Загубата на кръв както и адекватното кръвопреливане са обстойно докладвани от Guillonneau B., et al. 2002; Bollens R. et al., 2001; Dahl DM. et al., 2002; Hoznek A. et al., 2001; Raboy A. et al., 1997; Rassweiler J. et al., 2001; Schuessler WW. et al., 1997; Türk I. et al., 2001, като загубата на кръв варира от 150 мл. до 1100 мл. и в проценти трансфузията, варира от 0% до 31% (Guillonneau B., et al. 2002; Bollens R. et al., 2001; Dahl DM. et al., 2002; Hoznek A. et al., 2001; Raboy A. et al., 1997; Rassweiler J. et al., 2001; Schuessler WW. et al., 1997; Türk I. et al., 2001). Въпреки тези различия, средната кръвозагуба и средния процент на кръвопреливане при лапароскопската хирургия изглеждат по-малки от тези при ретропубичната радикална простатектомия (Salomon L. et al., 2004), както че и кръвозагубата намалява с опита на хирурга (Guillonneau B., et al. 2002).

Двете основни причини за интензивно кървене по време на радикалната простатвезикулектомия са от дорзалния венозен плексус и от простатата. Точното легиране и хемостазата по време на операцията може да предотврати сериозна кръвозагуба. Неразпознатото венозно кървене може да доведе до образуването на хематом в областта на таза. По-големи хематоми могат да доведат до повтарящи се втрисания, инфекции, хематурия, задръжка на урина, болка в таза, компроментиране на везикоуретралната анастомоза или контрактура на шийката на пикочния мехур (Davidson PJ. et al., 1996; Hedican SP, Walsh PC. 1994).

Въпреки че не е усложнение от кървене, лимфоцелето е важно усложнение, резултат на лимфаденектомията, като част от радикалната простатвезикулектомия. Появата му е съобщена при 0.1% до 1% от

пациентите (Lang GS. et al., 1994). Възможно е да доведе до инфекция със болкова симптоматика и фебрилитет.

1.8.9 Лезии на тънки и дебели черва

При “екстраперитонеалните процедури” уврежданията на тънките и дебели черва (с изключение на увреждания на ректума) са редки, по време на радикална ретропубична простатектомия. По-чести (0.5% до 1.5%) са червните наранявания, водещи до перфорация при лапароскопска простатектомия и могат да се появят по време на поставянето на троакара, работата с инструментите или по време на дисекцията на тъканите. Най-важният аспект по отношение на чревните лезии е че те трябва да бъдат идентифицирани своевременно. Грешките при разпознаване на тези наранявания могат да доведат до значителни постоперативни усложнения и смъртност. В действителност, в голямо проучване на нараняванията след лапароскопски достъп Chandler et al (2001) показват, че неразпознатите увреждания на чревни бримки са били причина за повишаване на леталитета в сравнение с травми на големи кръвоносни съдове.

1.8.10 Лезии на ректума

Увреждане на ректума е специфичен вид нараняване на дебелото черво, което трябва да бъде разглеждано отделно. Ректално увреждане по време на радикална простатектомия се съобщава в 0,3% до 3,8% от случаите (Schraudenbach P. et al, 2007; Trabulsi EJ. Et al, 2005). По време на ретропубична и перинеална простатектомия, повечето ректални увреждания се получават при дисекцията на простатата, като в серия от 1000 лапароскопски радикални простатектомии, Guillonneau et al. (2003) докладват за 13 ректални увреждания, от които 10 са настъпили при отпрепарирането на задната повърхност на простатата.(Guillonneau B., et

al., 2003). Такъв вид наранявания по време на лапароскопска простатектомия може да се получат от топлинно или електрическо увреждане на ректума във всяка негова точка. Главното, както и при други увреждания на червата е, че те трябва да се разпознаят интраоперативно, за да се сведат до минимум усложненията. Според Katz R et al., веднъж диагностицирани, границите на увреждането трябва да бъдат ясно определени и затворени на два етажа (Katz R, et al., 2003; Pisters LL, et al., 2003; 1992). Въпреки че няма ясни доказателства за това, извеждането на колостома трябва да се разглежда в случаи на голяма лезия, данни за предходна лъчетерапия, уретровезикална анастомоза под напрежение или при пациенти, които са лекувани продължително със стероиди (Borland RN, et al., 1992; Häggman M, et al., 1996). Последниците от пропуснатото ректално увреждане или неправилното му възстановяване може да доведе до значителни усложнения. (Katz R, et al., 2003; Dafnis G, et al., 2004).

2. Изводи от обзора

Простатния карцином е една от най – често срещаните заболявания и втората причина за смъртност сред възрастните мъже в САЩ. В България карциномът на простатата е най – често срещаният карцином на пикочо – половата система. Поради редуцията в смъртността от кардиоваскуларни заболявания сред пациентите и увеличаващата се възраст на населението, в бъдеще простатния карцином ще има все по - голямо обществено – социално значение. Към основните рискови фактори за възникването на простатния карцином спадат:

- възрастта и етническата принадлежност
- фамилна обремененост
- хормонални фактори
- диета и фактори на средата

Честотата на простатния карцином нараства рязко след въвеждането на PSA като скринингов маркер. Това позволи диагностицирането на заболяването в неговия ранен стадий – органо ограничено заболяване без данни за локално авансиране и метастазирание. Успоредно с PSA в диагностиката на простатния карцином взимат участие и:

- дигирално ректално туширане
- трансабдоминална и трансректална ехография
- биопсия на простатата
- Компютърна томография, Ядрено магнитен резонанс, Костна сцинтиграфия

До 80 - те години хирургичната анатомия на простатата е слабо известна. Липсата на стандартизирана техника за извършване на радикална ретропубична простатектомия по това време определя манипулацията като трудна за изпълнение. Високите нива на усложнения, интраоперативно кървене и висока следоперативна инконтиненция, еректилна дисфункция и

формиране на стриктури, отказват множеството от хирурзите да използват този метод като лечение на простатния карцином . През 1979 Reiner и Walsh описват анатомията на дорзалния венозен комплекс и неговия хирургичен контрол. През 1982 Walsh и Donker описват инервацията на корпора каверноза. Това описание дава анатомична база за възраждане на хирургичното лечение на локализирания простатен карцином.

В настоящия момент съществуват няколко хирургични възможности за лечение на простатния карцином – орворена ретропубична простатвезикулектомия, лапароскопска и робот, асистирана простатектомия.

Радикалната ретропубична простатектомия се приема за метод за дефинитивно лечение на ограничения простатен карцином, позволяваща постигане на добър онкологичен контрол и сведени до минимум ранни и късни следоперативни усложнения. Още повече през последното десетилетие дефиницията за оптимално лечение на прстатния карцином при пациенти с висок риск е предмет на оспорвана дискусия, но консенсус в тази област не е постигнат. Според съвременните схващания, при пациенти с високодиференциран простатнен карцином с локално авансиране, се допуска извършване на радикална простатектомия като монотерапия или част от мултиетапното лечение на карцинома. Съгласно препоръките на европейската асоциация по урология оперативното лечение е възможно при клиничен стадий T3a, PSA над 20ng/ml, Gleason score 8 – 10 и очаквана преживяемост от 10 над години.

Въпреки сериозния напредък в оперативното техника макар и в малък процент е възможно възникване на следоперативни усложнения, отразяващи се негативно върху качеството на живот на пациентите. Те са свързани най често с увреждане на сфинктерния апарат, засягане на съдовонервния сноп и извършване на везико – уретералната анастомоза.

Към интраоперативните и ранни следоперативни усложнения спадат венозното и артериално кървене, увреждане на obturatorния нерв, лезии на ректум и тънки черва, изтичане на урина от анастомозата, фебрилитет, супурация на оперативната рана. Освен тях в дългосрочен план трябва да се имат предвид инконтиненцията, еректилната дисфункция и склерозата в областта на анастомозата, които могат да са причина за последващи оперативни интервенции. Поради това се търсят все повече предикторни фактори, с цел идентифициране на подходящите кандидати за извършване на хирургична интервенция.

3. Цел

Целта на проучването е проследяване на пациентите с диагностициран карцином на простатата на базата на предоперативни лабораторни и образни изследвания и отчитане на резултатите, ранните и късните усложнения след извършване на отворена радикална простатовезикулектомия.

4. Задачи

1. Да проследим пациентите, подлежащи на отворена радикална простатвезикулектомия, като регистрираме данните от предоперативните характеристики на пациентите, клиничните и образните диагностични методи.
2. Да разпределим пациентите в зависимост от лабораторните показатели, клиничното и патологично стадиране и градиране.
3. Да идентифицираме най – честите интраоперативни и ранни следоперативни усложнения и да определим факторите, влияещи върху появата им.
4. Да проследим пациентите на шестия и дванадесетия следоперативен месец и да отчетем процента на късните следоперативни усложнения.
5. Да проучим прогностичното влияние на преоперативните фактори върху развитието на ранни и късни усложнения и да дефинираме оптималните предоперативни параметри на пациентите, подлежащи на отворена радикална простатвезикулектомия.

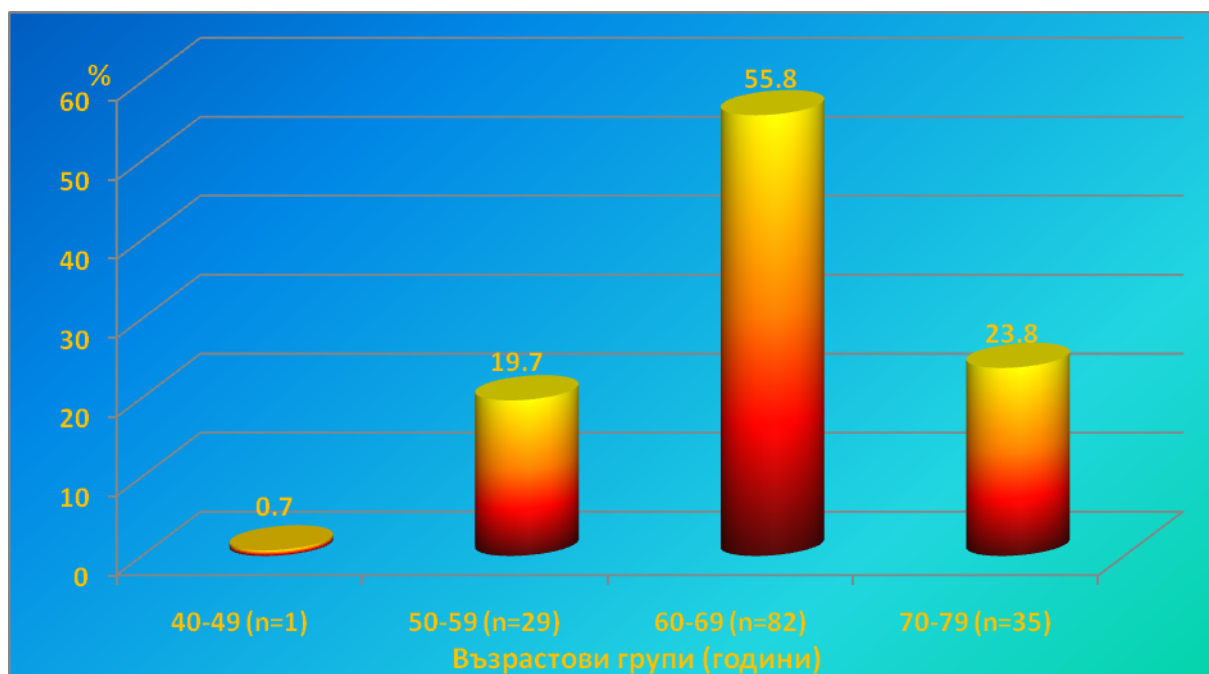
5. Материал и методи

5.1 Материал

Клиничен контингент

Изследваният патологичен контингент включва 147 болни с диагностициран карцином на простатата и извършена радикална простатвезикулектомия, диагностицирани, лекувани и проследени в Клиника по Урология към УМБАЛ "Александровска" за периода 2010-2014 г. Средната възраст на пациентите е $64,93 \pm 6,52$ години в диапазона от 47 до 78 години.

С най-голям относителен дял (55,8%) са болните от възрастова група 60-69 години, следвана от 70-79 години с 23,8%, а с най-малък – 40-49 години с 0,7% (фиг. 1).



Фигура 1: Разпределение на пациентите по възрастови групи

5.2 Методи

5.2.1 Диагностични методи

5.2.1.1 Анамнеза и обективно състояние

Анамнетично бяха снети данните относно настоящото и минало състояние на пациентите. Основно внимание се обърна върху наличието или липсата на оплаквания от страна на пикочополовата система, симптоми от страна на долните пикочни пътища, анамнестични белези за наличие на субвезикална обструкция, насочващи косвено към наличие на простатна патология. Бяха подробно отразени всички настоящи и минали заболявания, както и терапевтичните схеми, използвани за лечението им.

Основните симптоми, съпътстващи органо – ограничения и локално авансирания простатен карцинома се следните:

- асимптомни пациенти с повишен PSA или абнормна находка при ректално туширане
- симптоми от страна на долните пикочни пътища, причинени от субвезикална обструкция.
- Хематурия
- Хемоспермия
- Периеален дискомфорт
- Сиптноми съпътстващи двустранна хидронефроза(в стадий Т3 – 4)
- Лимфна стаза на долните крайници при наличие на увеличени параилиачни лимфни възли
- Болки в костите при наличие на костни метастази

5.2.1.2 Простат – специфичен антиген

Простат – специфичния антиген е гликопротеин, секретирани от епителните клетки на простатната жлеза, както при бенигна, така и от малигна тъкан. Освен в семенната течност, ниски нива на PSA се установяват и в серума, което има основна диагностична роля при откриването на заболявания на простатната жлеза. Настоящата диагностична стратегия за детекция на простатния карцином включва успоредната употреба на серумния PSA, дигиралното ректално туширане и извършването на трансректална ехография.

В серума PSA се намира в свързана и свободна форма. За референта горна граница се счита 4 ng/ml. Тъй като PSA не е тумороспецифичен маркер, нормалните стойности не могат категорично да отхвърлят развитието на карцином на простатата. Също така серумните му нива се понижават при лечението с мегикаменти влияещи върху серумния тестостерон като LHRH агонисти, както и приема на 5-алфа редуктазни инхибитори. Наличието на простатен карцином, при стойности между 4 и 10ng/ml се оценява в рамките на 20 – 30%, като при стойности над 10ng/ml прогностичната стойност на PSA нараства от 42 до 71%. С цел намаляване на фалшиво позитивните резултати и ограничаване на броя на ненужни простатни биопсии са въведени различни методи за усъвършенстване на диагностичната стойност на PSA.

Отношението между свързаната и свободна форма може да се използва като прогностичен маркер. Приблизително 90% от серумния PSA е свързан към alpha 1-antichymotripsin, като останалата част е свободен или свързан към алфа 2-макроглобулини. По ранни проучвания предполагали, че простатния карцином се изявява с по – нисък процент на свободен PSA в сравнение с нивата при пациенти с бенигна простатна хиперплазия. Според Бакърджиев И. и стр, 2014, свързания PSA е с по – висока позитивна предиктивна стойност по отношение на простатния карцином

спрямо свободния PSA и съотношението свободен/общ PSA. Голямо мултицентрично проучване докладва, че при мъже без отклонения при ректалното туширане и общ PSA между 4 и 10ng/ml, граница от 25% на свободен PSA би открил 95% от туморите, като се избегнат около 20% от ненужните биопсии. Тумори, асоциирани със свободен PSA над 25% са по – често срещани при по – възрастни пациенти, по – благоприятни по отношение на туморния обем и хистологично градиране.

PSA velocity отразява степента на промяна в стойностите на PSA с времето. Доказано е, че при пациенти с простатен карцином PSA нараства с по - високо темпо в сравнение с пациентите с доброкачествена простатна хиперплазия. Счита се, че пациенти, чийто серумен PSA нараства с 0.75ng/ml годишно имат по – висок риск от развитие на латентен простатен карцином. Въпреки това PSA velocity трябва да бъде интерпретирана внимателно, като е необходимо наличие на няколко стойности, изследвани в една и съща лаборатория за период от минимум 18 месеца. Ясно е обаче, че пациенти с бързо нарастващ PSA(време на удвояване < 6 месеца), както преди поставяне на диагнозата, така и след терапия, имат повишен риск за неуспех в лечението, развитие на метастази и смъртност от простатен карцином.

PSA density представява отношението между обема на простатната жлеза и стойностите на PSA. Нивата му се повишават средно с 0.12ng/ml/g от доброкачествена простатна тъкан. Поради това, пациенти с големи по размер простатни жлези могат да имат завишени стойности на PSA дори и при наличие на доброкачествена хиперплазия. Проблемите при този метод настъпват поради различното отношение на епител към строма в жлезите при различните пациенти, а само епителните клетки синтезират простатния антиген. Друг фактор оказващ негативно влияние са грешките, които възникват при изчисленията в обема на простатната жлеза. Проучванията на редица автори показват наличието на положителна

корелация между нивото на PSA, антитромбин III, Д – димери, плазминоген, фибриноген и следоперативното кървене (Младенова А., 2013)

5.2.1.3 Ректално туширане

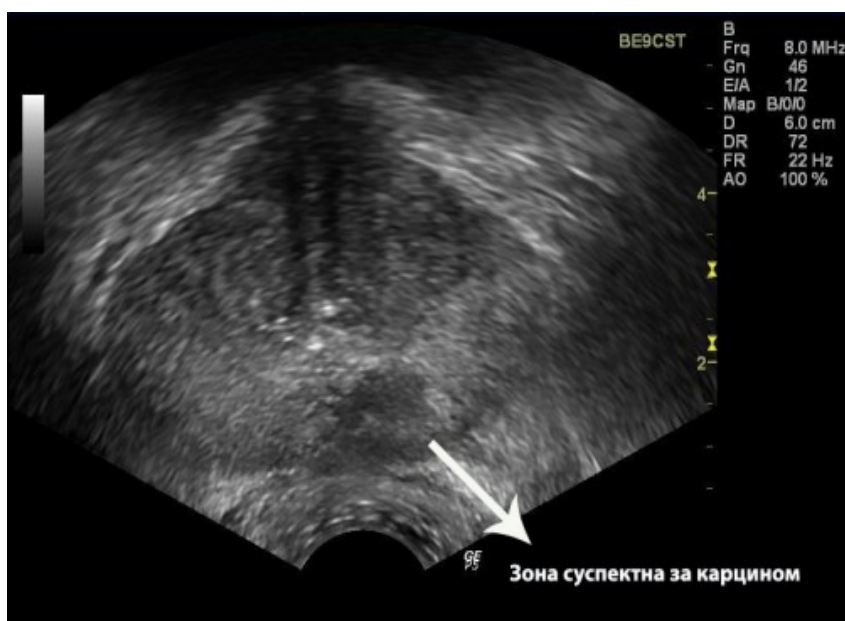
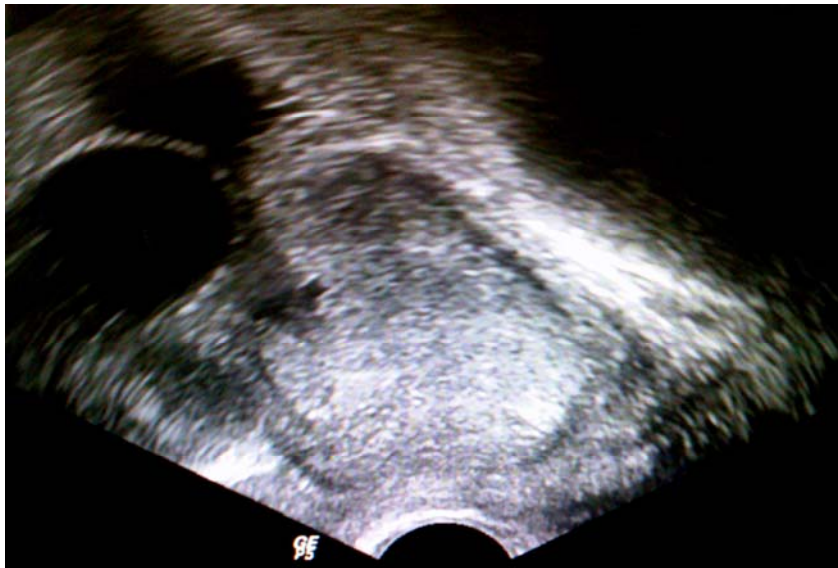
В повечето случаи простатния карцином е локализиран в периферната зона на простатата и може да бъде открит когато обемът му надвишава 0.2ml. При около 18% от пациентите карцином на простатата се открива на базата на суспектна зона само след ректално туширане, независимо от нивата на PSA. Суспекция при ректалното туширане при пациенти с PSA над 2ng/ml има стойност за откриване на простатен карцином между 5 – 30%. Находка при ректалното туширане е строга индикация за извършване на простатна биопсия и е показател за по – агресивно протичащ простатен карцином (Gleason score ≥ 7).

5.2.1.4 Трансректална ехография

Трансректалната ехография представлява революционен подход в способността за откриване на простатен карцином, като намира приложение при извършването на биопсия на простатата. Тя дава по - точна информация относно локалното стадиране на процеса в сравнение с ректалното туширане. Ехографски критерии за екстракапсулно разпространение е нарушаването и изпъкването на простатния контур, като ангажирането на семенните мехурчета може да се предполага при асиметрия в ехографската им плътност, свързана с хипоехогенни зони в базата на простатата.

Трансректалната ехография позволява също измерването на простатния обем, необходимо за изчисляването на плътността на PSA. Чрез трансректална ехография могат да бъдат извършвани и манипулации като крио- или брахитерапия. В допълнение с доплерово изследване може да се

визуализира васкуляризацията на туморния участък, което увеличава чувствителността и специфичността на метода.



5.2.1.5 Биопсия на простатата под ехографски контрол

Повечето автори прпоръчват взимане на 6 – 12 биопсии(Смилов 2010, Салтиров 2010, Орманов 2007), като най често се използва класическото разделяне на секстанти.

По време на биопсията е уместно прилагането на антибиотична терапия в таблетна форма или парентерално. Оптималната доза и продължителност варират в широки граници. Хинолоните са медикамент на избор, като се

предпочита ципрофлоксацин пред офлоксацин. През последните години се установява развитие на резистентност към тях, асоциирана с настъпване на инфекциозни усложнения след простатна биопсия.

Биопсията беше извършена под локална или венозна анестезия. Пациентите бяха поставени в странично положение, като в някои случаи се предпочете гинекологична позиция.

Необходимостта от простатна биопсия трябва да бъде детерминиран от нивата на PSA и/или суспектен участък при ректалното туширане. Възрастта на пациентите, възможните придружаващи заболявания (ASA index) и терапевтичните последици също трябва да бъдат взети под внимание. Еднократно завишена стойност на PSA не е индикация за незабавно извършване на простатна биопсия. Оценката на риска представлява важен инструмент с цел редуциране на ненужните простатни биопсии. Необходимо е стойностите на PSA да бъдат повторени след няколко седмици, като се избягват манипулации, които биха довели до покачване на PSA, ректално туширане, катетеризация, цистоскопия и се изключи наличие на инфекция. Методите за извършване на простатна биопсия значително се усъвършенстаха в последните години. В това число основно значение има и замениянето на дигиталната перинеална биопсия от трансректалната биопсия на простатата под ехографски контрол. Трансректалната ехография позволява прецезиране на техниката и намаляване на броя на взетите материали до минимум 6 точкова биопсия. Това редуцира травмата след манипулацията и намалява честотата на възможните усложнения. Въпреки това 8 до 10 точкови биопсии се препоръчват с цел обхващане на по голям обем от простатната тъкан. Днес трансректалната биопсия под ехографски контрол се приема за стандарт при доказване на карцинома на простатата. Въпреки това някои уролози предпочитат перинеалния подход, като ехографската перинеална биопсия

остава полезна алтернатива в отделни ситуации, както при пациенти с ампутация на ректума.

Повторна биопсия на простатата може да бъде извършена при следните индикации:

- покачващи се и/или персистиращо високи стойности на PSA
- суспектна находка при ректалното туширане.
- екстензивна простатна интраепителна неоплазия (PIN)
- атипична пролиферация на малки ацини – atypical small acinar proliferation – ASAP

PIN с виок грейдинг като изолирана находка вече не се счита за индикация за повторна биопсия. Ако съществува клинично предположение за наличие на крцином при негативна биопсия е уместно извършването на ядреномагнитен резонанс с откриването на вентрално разположен карцином на простатата с последваща насочена биопсия.

5.2.1.6 Хистопатологично изследване след простатна биопсия

Диагностиката на простатния карцином се базира на хистологичната находка. Материалите, взети при простатната биопсия се изпращат отделно в хистологичната лаборатория, разделени в единични контейнери. Преди да бъдат обработени се описва броя на отделните материали и тяхната дължина. Важно е да се отбележи локализацията на взетия материал в рамките на простатната жлеза. Хистопатологично при всеки материал се отбелязва пропорционалното наличие на карциномна тъкан, като туморите се градират и по Gleason score. Международно прието е изчисляването на Gleason score да се осъществява като се отчете стойността по Gleason на доминантния, най – често срещан модел в биопсичния материал и се сумира с вторият по честота модел. Оценката по Глисън се базира на архитектурата жлезистите структури и тяхното

отношение към фибро – мускулнта строма, като характеристиката на отделните клетки не са от значение при формирането на резултата. Наличието на екстрапростатно разпространение също трябва да бъде докладвана. Процентното съдържание или дължината на туморно засягане при всеки биопсичен материал, кореспондират с туморния обем, екстрапростатното разпространение и прогнозата след простатектомия. Наличие на 50% засягане в отделните биопсични материали е показание за започване на лечение, като избягва метода на активно проследване. Наличието на прекурсорни лезии на простатния карцином като простатната интраепителна неоплазия и атипичната пролиферация на малки ацини са от основно значение за повторно извършване на простатна биопсия.

5.2.1.7 Компютърна томография

Компютърната томография е съвременен метод, шитоко разпространен в урологичната практика, като заема основно място при диагностиката на карцинома на простатата. Методът се базира на заснемането на множество рентгенови образи в различните срезове на човешкото тяло, като чрез използването на компютърни реконструкции позволява получаването на детайлен образ на засегнатия орган. Желателно е използването на контрастно вещество за добиване на информация относно състоянието на кухинните структури в областта на пикочоотделителната система. КТ дава информация относно размера на простатната жлеза, нейната структура (хомогенна или хетерогенна структура), очертания, наличие на екстрапростатно разрастване, ангажиране на семенните мехурчета, перипростатната мастна тъкан, инвазия към ректума, тазовата стена или тригонума на пикочния мехур.



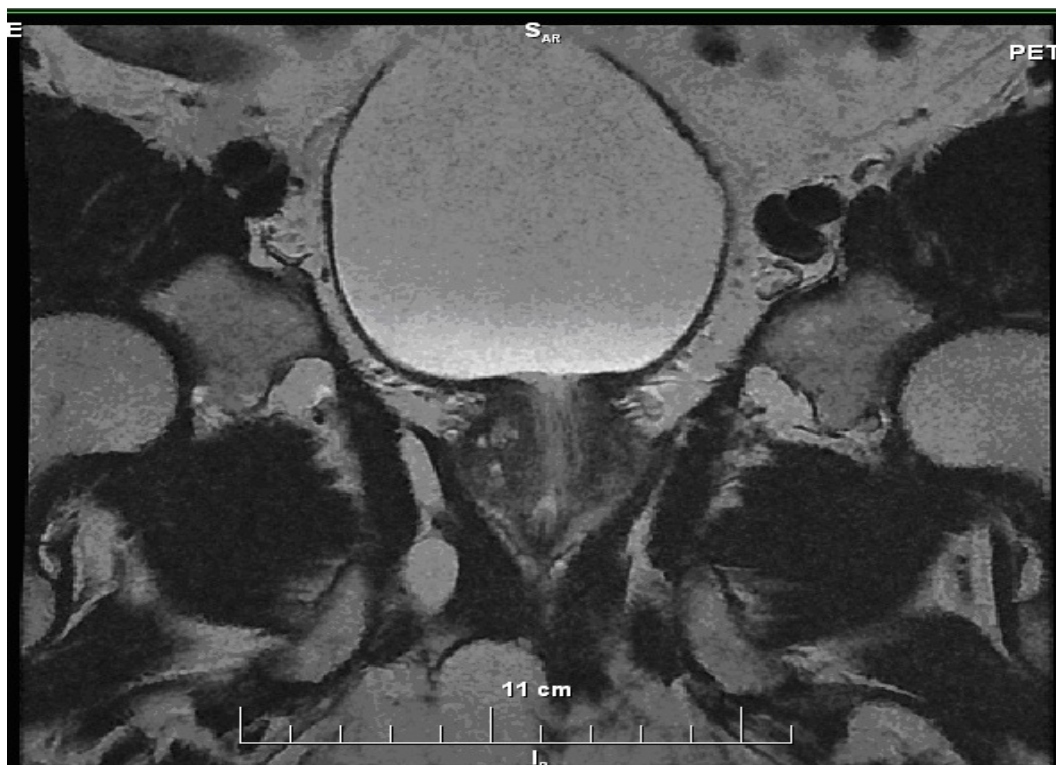
Скенирането на илиачната област селективно се препоръчва с цел откриването на лимфни метастази в параилиачните лимфни вериги при високорискови пациенти, насочени за оперативно лечение или лъчетерапия. КТ не винаги дава категорични резултати за наличието на ангажиране на лимфните възли, тъй като томографският образ е трудно разграничим от този, настъпващ при възпални промени в лимфните възли – лимфаденит. Още повече, повечето съвременни анализи докладват нисък риск от развитие на положителни лимфни възли при ранно – диагностициран, органо ограничен процес. Наличието на лимфни метастази корелира с нивата на серумния PSA, обема и локалното разпространение на процеса и хистологичния грейдинг.

5.2.1.8 Ядрено магнитен резонанс

Ядрено магнитния резонанс е сравнително нов диагностичен метод, въведен през 80те години, който се базира на влиянието на магнитно поле върху човешките тъкани. Поради високата разделителна способност ЯМР

се счита за метод на избор при диагностиката на карцинома на простатната жлеза. ЯМР дава по - точни резултати по отношение на перипростатното разпространение, позволява ясно да се отдиференцира простатната жлеза от околните мастна тъкан и мускулатура. Той дава точна оценка относно наличието на суспектни участъци в рамките на простатната жлеза, големината на основното огнище, както и наличието на мултифокално разпространение. Ясно се визуализират контурите на жлезата и отношението към мехурната шийка. В T2 простатния карцином, най – често се изобразява като участък с ниска плътност в периферната зона на простатата. ЯМР, както и КТ не е в състояние да разграничи метастатично от възпалително променени лимфни възли. Големината на лимфния възел може да служи като ориентировъчен индиректен белег. Също така от значени са някои морфологични белези като:

- нарушаване на овалната структура на лимфния възел
- промени в областта на хилуса
- инвазия в околната тъкан
- некроза



5.2.1.9 Костна сцинтиграфия

Костите са най – честата локализация на метастазиращия простатен карцином. Метастази в меките тъкани, бял и черен дроб са редки в момента на диагностициране на процеса. Костната сцинтиграфия е диагностичен метод за детекция на патологични промени в костната система, като визуализира метаболитната активност на костното вещество след инжектиране на радиофармацевтик. Тя дава по детайлен образ на костните лезии в сравнение с рентгеновите методи. Описаната находка трябва да бъде интерпретирана от опитен специалист, като се вземе под внимание обективното състояние на пациента и се направи разграничаване на метастатичните промени по костите с възможни възпалителни огнища или промени в резултат на костни фрактури. Поради това за прогресия на заболяването по отношение на костните метастази се приема наличието на минимум две нови лезии в сравнение с предходни изследвания. Въпреки че костната сцинтиграфия се счита за рутинен метод при оценката на състоянието при новодиагностицирани случаи има доказателства, че може

да бъде прескочена при пациенти с ниски стойности на PSA. Данни от няколко проучвания сочат, че костната сцинтиграфия може да бъде избегната при новодиагностицирани, безсимптомни пациенти, нелекувани до този момент, със лабораторни данни за серумен PSA под 15ng/ml и ограничено T1 или T2 заболяване. Пациенти с PSA над 15ng/ml и екстрапростатно разпространение имат повишен риск от развитие на костни метастази и костна сцинтиграфия би трявало да бъде извършена.

Костната сцинтиграфия се използва и при проследяване на пациенти, претърпели оперативна интервенция по отношение на простатния карцином. В рутинната практика, при асимптоматични пациенти със стабилни нива на PSA не е необходимо регулярно провеждане на костна сцинтиграфия, тъй като прогресията на заболяването може да бъде установена лесно при покачване на серумния PSA.

5.2.2 Оперативни методи

5.2.2.1 Оперативна техника

Пациентите се разполагат по гръб на оперативната маса. Не бяха прилагани методи за позициониране чрез чупене на оперативната маса. В някои случаи оперативната маса беше поставена в позиция Тренделенбург, което позволява по ясна видимост в областта на малкия таз. При всички пациенти се използва обща интубационна анестезия.

Предоперативно, след щателно почистване трансуретрално се поставя фолиев катетър в пикочния мехур. Извършва се срединна кожна инцизия от пъпа до горния ръб на пубисните кости, като дължината и се определя в зависимост от индивидуалните анатомични особености на пациента. Прониква се в дълбочина и мехурът се мобилизира билатерално. Поставя

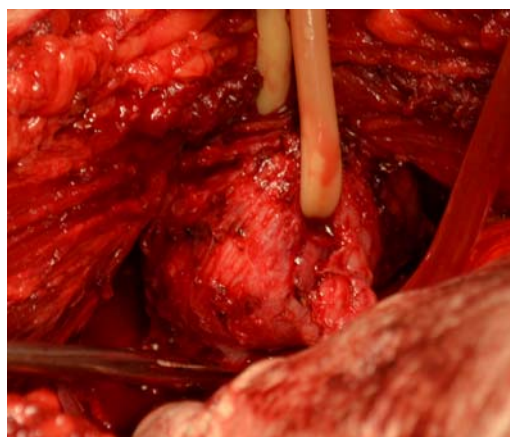
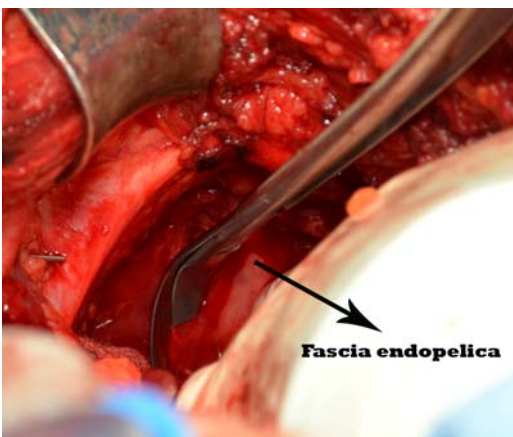
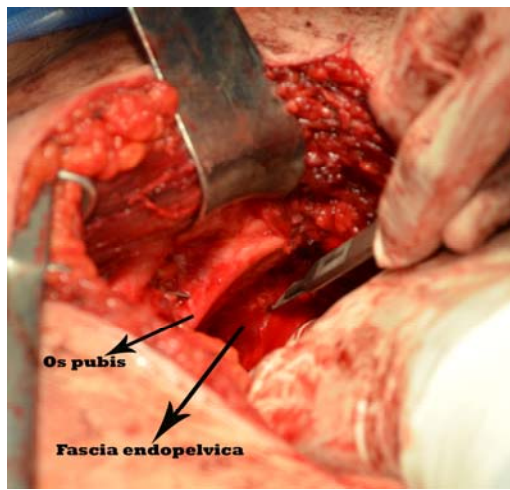
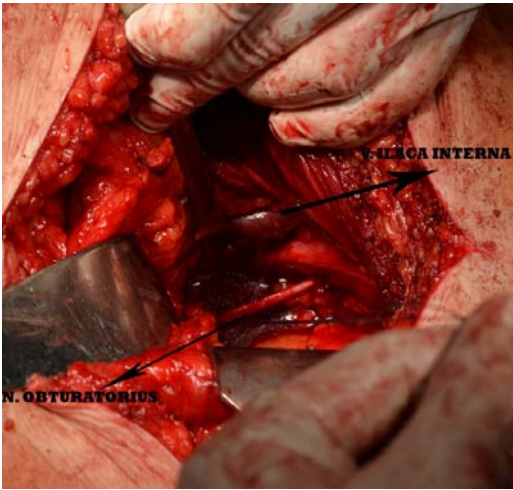
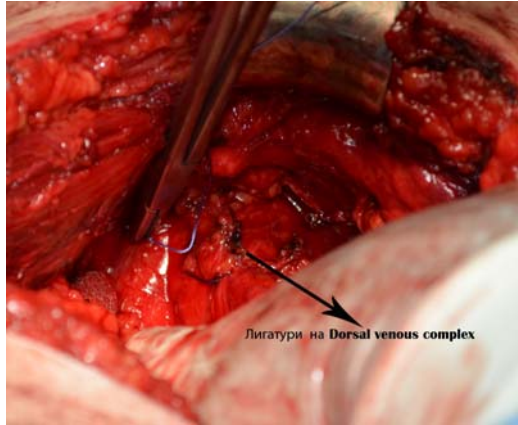
се автоматичен кожен екартъор. Пристъпва се към извършване на тазова лимфаденектомия.

Такава не беше извършена при пациенти с нисък риск от лимфни метастази, на базата на преоперативните стойности(под 10ng/ml) на простатспецифичния антиген, Gleason score 6 или по - малко и клиничен стадий до T2a. Лимфаденектомията обхваща obturatorната fossa и има диагностично, а не терапевтично значение. Границите на лимфната дисекция включват долната повърхност на v. iliaca externa, страничната стена на тази латерално, дълбоко към obturatorния нерв, краниално до бифуркацията на v. iliaca communis. Материал за срочно хистологично изследване(гефрир) рутинно не беше изпращан.

Последва отпреарирането на ендопелвичната фасция, която се инцизира билатерално. Груба дисекция в тази област трябва да бъде избягвана с цел предотвратяване на кървене от малки кръвоносни съдове, което в много случаи е трудно за овладяване. След отпрепариране на мускулните влакна към простатата, уретралния катетър става достъпен при палпация. Мобилизирането на прерязаните фасциални ръбове позволява поставянето на две лигатури на дорзалния венозен плексус. Тази техника предотвратява обратното кървене от дорзалната вена, когато тя бъде мобилизирана и позволява да се идентифицира пространството между нея и уретрата. Инцизията и контролът на кървенето от дорзалния плексус варират при различните пациенти. В много случаи може да се използва и тактилната палпация на уретралния катетър и апекса на простатата. Дорзалната вена се прерязва по остър начин между поставените вече сутури. Запазването на пубопростатните лигаменти в частта, разполагаща се към предната повърхност на уретрата(пубоуретралната част) може да осигури ранното възстановяване на континентността поради съхраняването на предната фиксация на напречноабраздения сфинктер към симфизата. Лигаментите, прикрепени към простатната повърхност се прерязват по остър начин.

Инервацията и артериалното кръвоснабдяване (съдовонервния сноп), важни за потентността, се разполагат дорзолатерално от двете страни на простатата. Запазването на съдовонервните снопове осигурява постоперативната потентност, като същевременно не влошава онкологичния контрол. Доказано е че играят важна роля и за инервацията, отговорна за потентността на пациентите. При пациенти с локално авансирало заболяване може да се наложи извършването на широка ексцизия, която коства запазването на съдовонервните снопове уни- или билатерално. След мобилизирането на дорзалния венозен комплекс, освобождаването на простатата от латералната фасция и съдовонервния сноп, простатата остава прикрепена в областта на апекса единствено чрез уретрата. Влакната на напречноабраздения мускул се избутват с цел осигуряване на по голяма дължина на уретрата. Последва инцизия, която се извършва по предната и стена на уретрата(между 3 и 9 часа) и върху фиксирания вече фолиев катетър. След прерязването и повдигането на катетъра, задната стена на уретрата може да бъде инцизирана по остър начин под директен визуален контрол. Това дава възможност за последващо идентифициране на фасцията на Denonvilleir. Латералните браншове, осигуряващи простатното кръвоснабдяване се лигират по дължина на простатата чрез свободни лигатури или хемостатични клипсове. Последователното отпрепариране на простатата латерално и от фасцията на Denonvilleir позволява достигането до семенните мехурчета и дуктус деференс, които се ексцизират и лигират изцяло. Последва циркумферентно отделяне на простатата от мехурната шийка по начин, запазващ нейната анатомична цялост, като при инцизията се избягва областта на тригонума и уретералните орифициуми. Запазването на мехурната шийка позволява по ранно и пълно възстановяване на континентност. В някои случаи тя може да бъде моделирана чрез конец 3-0, 4-0, циркулярно, като се постига отвор, съответстващ на този на

уретрата. Наличието на тумори с голям обем в областта на простатната база налага резецирането на по широк участък от мехурната шийка с цел осигуряване на резекционна линия от нормална тъкан. Хирургичният препарат се премахва и оперативното поле се инспектира за кървящи съдове. Хематоми в областта на простатното ложе, на анастомозата или съдовонервните снопове могат да влошат следоперативните резултати. Финалната стъпка е завършването на везикоуретралната анастомоза. След цялостното премахване на простатата се поставят лигатурите на уретрата. Сутурите в областта на дисталната уретра обхващат единствено прерязания ръб, като се избягва попадането на мускулни влакна в лигатурите. Анастомозата беше извършена с 4 резорбируеми лигатури по хода на уретрален катетър, като конците се поставят от вън на вътре на 6-, 3-, 9- и 12 часа. Първа се затяга лигатурата по задната повърхност на уретрата, последвана от двете латерални лигатури и тази по предната стена на уретрата. Балонът на катетъра се раздува с 20мл и може да бъде използван за тракция, като осигурява плъно прилепване на двата уретрални ръба. В този момент се премахва и автоматичния екартьор, за да се намали придърпването и разделчаването на двете повърхности. Тази техника се отрича от някои автори, според които, прекалено раздутия балон на катетъра, може да наруши плътното прилепване на шийката към уретрата. Анастомозата се проверява за херметичност чрез иригация през фолиевия катетър. Поставят се дренаже латерално на простатното ложе и оперативната рана се затваря послойно.



5.2.3 Методи за следоперативно проследяване

В следоперативния период пациентите са под постоянен мониторинг контрол в рамките на 24 часа. Проследяват се лабораторните показатели непосредствено следоперативно и на 24 час. Обезболяването се извършва чрез прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства – Diclofenac или Methamizol, като в единични случаи могат да бъдат използвани опиоидни аналгетици. Като следоперативна профилактика се включва антибиотично лечение от групата на цефалоспорини или хинолони. Назначава се антикоагулантна терапия с нискомолекулни хепарини (Fragiparine) в профилактични дози. Следи се количеството на диурезата, както и секрецията от дреновете. Дреновете се премахват, когато престанат да отделят. Водносолевия баланс се поддържа посредством инфузионни разтвори, като количеството и продължителността се определят в зависимост от нуждите на пациента. Приема на течности и раздвижването на пациентите се осъществява на следващата сутрин, като храненето варира в зависимост от конкретния случай.

Интраоперативни и ранни следоперативни усложнения

Като интраоперативни и ранни следоперативни усложнения дефинирахме нежеланите събития, настъпващи в по време на оперативната интервенция и в ранния следоперативен период – до един месец след операцията.

Към тях спадат:

- Лезия на ректум интраоперативно с извеждане на колостома
- Изтичане на урина от анастомозата
- Уроинфекция
- Супорация

- Белодробна тромбемболия
- Хематурия
- Орхиепидидимит
- Хеморагия овладяна консервативно
- Хеморагия налагаща ревизия

Късни следоперативни усложнения

Като късни усложнения дефинирахме усложненията по време на домашния престой на пациента и възникващи след първия месец от оперативната интервенция. Към тях спадат:

- Стеснение на уретрата или в областта на анастомозата
- Еректилна дисгункция
- Инконтиненция
- Локален рецидив
- Биохимична прогресия

Оценката на ранните и късни усложнения се постигна чрез следните методи.

5.2.3.1 Хистопатологични методи при изследване на трайния хистологичен материал

Хистопатологичното изследване на трайния хистологичен материал цели да достави информация относно патологичния стадий, хистологичното градиране и статуса на резекционните линии. Теглото и размера на материала се записват преди да се пристъпи към хистологичната обработка. Материалът се фиксира предварително във формалин с цел избягване на деформация на тъканите. Необходимо е обработката да обхване целия обем на хистологични препарат, за да се получи

информация с максимална точност относно локализацията, големината и мултифокалното разпространение на тумора. Основно внимание се обръща на дорзалната част на простатата в допълнение на предно медиалната зона – двустранно. Оценява се статуса на резекционните линии по цялата повърхност на материала, като особено внимание се обръща на засягането в областта на шийката на пикочния мехур, апекса и базата на простатата. Патологичният резултат доставя комплексна информация относно прогностичните характеристики, имащи отношение към клиничното поведение. Описват се:

- статуса на резекционните линии и патологично стадиране на тумора
- гредирането по Gleason score
- локализацията и наличието на екстрапростатно разпространение, инвазия в мехурната шийка, латерално екстрапростатно разпространение или инвазия в семенните мехурчета, локализацията на позитивните резекционни линии.
- Допълнителна информация при мултифокалните тумори може да бъде размера на доминантното огнище и зоната му локализация (периферна, транзиторна зона).

С цел оценяване на статуса на параилиачните лимфни възли, при пациентите беше извършена двустранна лимфна дисекция. Материалите бяха маркирани и изпратени в отделни контейнери. В рамките на патохистологичния резултат беше получена информация за броя на дисецираните лимфни възли, техния размер и ангажиране от туморния процес.



Дефиниране на екстрапростатното разпространение

За патологичното стадиране на карцинома на простатата се използва системата TNM. Екстрапростатно разпространение представлява наличието на тумор извън границите на простатата, наличие на карциномна тъкан в перипростатната мастна тъкан или външно проминиране извън рамките на простатната жлеза – към съдовонервния сноп или предната част на простатата. Локализацията на екстрапростатното разпространение има отношение и към риска от рецидив. Микроскопската инвазия в малки влакна в областта на мехурната шийка не се смята за инвазия в мехурната стена, тъй като няма самостоятелна прогностична роля за простатен рецидив и трябва да се докладва като pT3a. Позитивните резекционни линии в областта на мехурната шийка се докладват като екстрапростатно разпространение с позитивен резекционен ръб, а не T4 заболяване дефинирано при инвазия в мускулната стена на мехура.

Статуса на позитивните резекционни линии представлява независим рисков фактор за биохимична прогресия, като позитивния резултат не се приема при всички случаи за наличие а екстрапростатно разпросранение.

За позитивен резултат се считат случаите, в които туморните клетки се докосват до маркираната резекционна повърхност на материала.

5.2.3.2 Методи за оценка на еректилната функция

Еректилната дисфункция се определя като постоянна неспособност за постигане и поддържане на ерекция, достатъчно да се извърши полов акт. Патофизиологията и включва съдови, неврологични, хормонални, анатомични, лекарствено – индуцирани и психологични причини. Тя засяга много мъже по целия свят, като точните данни зависят от характеристиките на изследваната популация, както и от методите, използвани за оценката и. Тук значение оказват възрастта, хронични заболявания като захарен диабет, сърдечно – съдови заболявания, хипертония, както и множество неврологични заболявания. Тези фактори са причина за значителни вариации в нивата на отчетената еректилна дисфункция. Независимо от хирургичната техника, радикалната простатектомия е свързана с нарушаване на нормалната анатомия и инервация в малкия таз, което дава отражение върху функционалните аспекти на ерекцията. За разлика от инконтиненцията възстановяването на еректилна функция не показва бързи темпове, като възстановяването може да се забави с до две години след операция. Това се дължи на неврологичните увреди при интраоперативната тракция, топлинно индуцирана травма, исхемични и локални възпалителни реакции, дори при техника, запазваща съдовонервния сноп. Период на еректилна дисфункция се очаква непосредствено следоперативно поради настъпилите тъканни и неврологични увреждания. Недостигът на оксигенация на кавернозните тела води до вторични необратими увреди върху еректилната тъкан. Апоптозата и развитието на фиброза водят до деструкция на еректилна тъкан и натрупване на колаген. През 1982 Walsh и Donker описват

инервацията на кавернозните тела и техниката за запазване на съдовонервния сноп, като преди този период следоперативната импотентност била гарантирана.

Еректилната дисфункция е едно от най – честите усложнения при хирургичното лечение на простатния карцином и в наши дни, с честота над 90%. Въпреки това е трудно да се извърши адекватна оценка на следоперативната еректилна функция поради наличието на множество методи за изследване и патологични фактори влияещи върху предоперативното състояние на пациентите. Изходната, предоперативна еректилна функция влияе значително върху следоперативните данни. Фактори като възраст, еректилна функция и здравословно състояние на пациентите дават отражение върху следоперативните резултати една година след операцията, независимо от прилаганото лечение. Към тях се причисляват различните хирургични подходи - с или без съхраняване на съдовонервния сноп, с или без лимфна дисекция, отворена, лапароскопска или робот – асистирана простатектомия. Препоръките на Европейската асоциация по урология са извършване на простатектомия със запазване на съдовонервния сноп уни- или билатерално при пациенти със запазена еректилна функция и ограничено в органа заболяване, като при пациенти със заболяване с висок риск това не е задължително. Като положителни фактори се считат по – млада възраст, локализирано заболяване, добра предоперативна функция и запазване на съдовонервния сноп. Сващането, че провеждането на лъчетерапия е свързано с понижени нива на еректилната функция в сравнение с оперативното лечение не се доказва категорично.

Съществуват много въпросници за измерване на еректилната функция пред- и следоперативно. Най – често използвани са международният индекс за еректилна дисфункция IIEF(International index of erectile function) и неговия опростен вариант (IIEF – 5). Той е удобен, благонадежден и

валидиран диагностичен инструмент за оценка на еректилната функция с високо ниво на чувствителност и специфичност. Чрез него се оценяват пет характеристика на сексуалната функция – еректилна функция, сексуално желание, удовлетворение от половия акт, общо удовлетворение и способност за достигане до еякулация. С цел максимално точност на изследването се препоръчва отчитане на сексуалната функция предоперативно, на шестия месец и на първата година следоперативно. Съгласно международния индекс за еректилна функция пациентите се разпределят в пет групи в зависимост от резултата:

- 22 – 25 точки – без еректилна дисфункция
- 17 – 21 точки – лека еректилна дисфункция
- 12 – 16 точки – лека към умерена еректилна дисфункция
- 8 – 11 точки – умерена еректилна дисфункция
- 5 – 7 точки тежка еректилна дисфункция

5.2.3.3 Методи за измерване на степента на инконтиненция

Анатомията и физиологията на континенцията при мъжете не е напълно изяснена. Съществуват различни мнения относно невровакуларизацията и точните анатомични елементи допринасящи за поддържането на континентност. При мъжете този контрол се осъществява от следните основни структури – детрузора на пикочния мехур, вътрешния сфинктер, напречноабраздения сфинктер и леваторния мускул. Кавернозния нерв, който първоначално се е считало, че формира изцяло нервния сноп, на практика взема участие при изграждането му само в 30%. Браншовете на съдовонервния сноп осигуряват основно ипсилатерално инервация към стената на мехура и уретрата, но също имат и разклонения към контралатералната им част. Инервацията на везикоуретралния гладък мускул се осъществява от хипогастричния и пелвичен нерв, съответно за

симпатикова и парасимпатикова инервация. Външния, напречноабразден мускул получава соматомоторна инервация от от пудендалния и пелвичните нерви.

Уринарната инконтиненция е усложнение на радикалната простатвезикулектомия, което повлиява негативно върху качеството на живот на пациентите. Измерването на инконтиненцията при различните автори и липсата на стандартизиран метод е причина за разликите в получените резултати. В рамките на 12 месеца преобладаващия брой мъже възстановяват спонтанно континентност. Съществуват множество фактори за развитие на следоперативната инконтиненция, като най – вероятно се касае за мултифакторна генеза. Оперативната интервенция уврежда няколко от механизмите за задържане на урина при мъжете. Простатната жлеза, която представлява част от проксималния сфинктерен задържащ елемент бива премахната. Проксималния сфинктер се уврежда, като следоперативната континантност зависи единствено от напречноабраздения мускул. Още повече, близостта на нервноваскуларните структури и напречноабраздения сфинктер ги поставят при висок риск от увреждане по време на операцията. Пикочният мехур също бива засегнат чрез нарушаване на детрузорната инервация и функция. Най – широко причините за инконтиненцията след радикална простатектомия може да се разделят на две групи – уретрални и детрузорни увреди. Към първата група спадат уретралната сфинктерна инсуфициенция, промените в дължината на уретрата и постоперативните стриктури. Именно увредата на сфинктера е причина за възникването на следоперативната стрес инконтиненция. Още повече, инервацията на сфинктера е в непосредствена близост до апекса на простатата. От друга страна по голямата дължина на уретрата е фактор за по бързото възстановяване на континентност. Също така се смята, че развитието на фибозна тъкан и следоперативни стриктури в областта на анастомозата

нарушава функцията на външния сфинктер, което води до по – висока честота на инконтиненцията. В резултат на детрузорната увреда най – често се нарушава детрузорния къмплайънс и намаляване на мехурния капацитет, като може да персистира дори години след радикална простатекромия.

Континенция може да се дефинира като необходимостта от използване на пелени поради инконтиненция или чрез регистриране на степента на инконтиненция. Като континентни се считат пациенти:

- С пълен контрол над микцията или случайно процапване
- Които не използват подложки или ползват една подложка за 24 часа за сигурност
- Които нямат или имат леко притеснение от инконтиненция, но трайно определят себе си като континентни

В тази връзка с цел измерване на степента на континентност пациентите бяха разделени в три групи:

- без пелена или една за сигурност
- инконтиненция при физическо натоварване
- изтичане на урина

5.2.3.4 Методи за диагностика и терапевтично поведение при следоперативна обструкция на долни пикочни пътища

Следоперативните стриктури на уретрата са често срещани и имат основно влияние върху качеството на живот. Те са добре познато усложнение, съпътстващо отворената радикална простатвезикулектомия, като честотата им варира в широки граници. При пациенти със слаба уринна струя или продължително персистираща инконтиненция винаги трябва да се изключи наличието на субвезикална обструкция. Тя може да бъде

причина за остра ретенция на урина, инконтиненция, развитието на рецидивиращи инфекции и необходимостта от последващи оперативни интервенции. Най – често стесненията се формират в областта на везико – уретралната анастомоза, където в следствие на травматични и възпалителни промени циркулярно разраства фиброзна тъкан, стесняваща уретралния отвор. Основни фактори, които могат да благоприятстват образуването на стриктурите са изтичане на урина от везикоуретралната анастомоза, недобро прилепване на двете повърхности в рамките на анастомозата, периуретерален хематом, инфекция. Стриктури на уретрата могат да се образуват и в останалите части на уретрата, като усложнение след катетеризацията или възпалителни промени.

Локалния рецидив самостоятелно може да бъде причина за развитие на обструкция на долни пикочни пътища.

Диагностиката на стриктурите е комплексна и включва няколко основни метода.

Урофлоуметрия

Урофлоуметрията е широко използван метод за регистриране на понижен уринарен ток. Лесното изпълнение и неинвазивност го провят достъпен и подходящ за извършване в амбулаторни условия. Основно условие е пикочният мехур да е оптимално напълнен преди изследването. Урофлоуметрията дава графична и количествена информация във връзка със следните показатели:

- уринния дебит (ml/s)
- максималния уринен дебит (Q_{max})
- среден уринен дебит (Q_{ave})
- обема на урината отделен при микция
- цялостното време на уриниране, както и общото време за уриниране, включващо и прекъсванията

- време за достигане до максимален уринен дебит

За извършването на изследването пациента трябва да е приел около 1000мл течност преди манипулацията и да направи опит за задържане на уринираното до момента на изследването. Целта е максималното изпълване на пикочния мехур с урина, като оптималното количество е между 200 и 400мл. Малко количество урина в мехура може да е причина за компроментиране на изследването. Методът се извършва при директно уриниране на пациента, като уредът отчита обема на отделената урина за единица време. При наличие на обструкция са понижени средния и максималния уринен дебит, времето на уриниране е удължено, като уринния дебит постепенно намалява до изтичане на урината на капки.

Уретроцистография

Уретрографията е контрастно рентгеново изследване, даващо ориентировъчна информация по отношение за състоянието на пикочния мехур, мехурната шийка и ширината на уретрата. Тя може да бъде използвана за доказване на стеснения, както и на пълна непроходимост в областта на уретрата или мехурната шийка. Извършва се като финален етап на венозната урография (микционна уретроцистография) или чрез ретроградно, трансуретрално въвеждане на контраста.



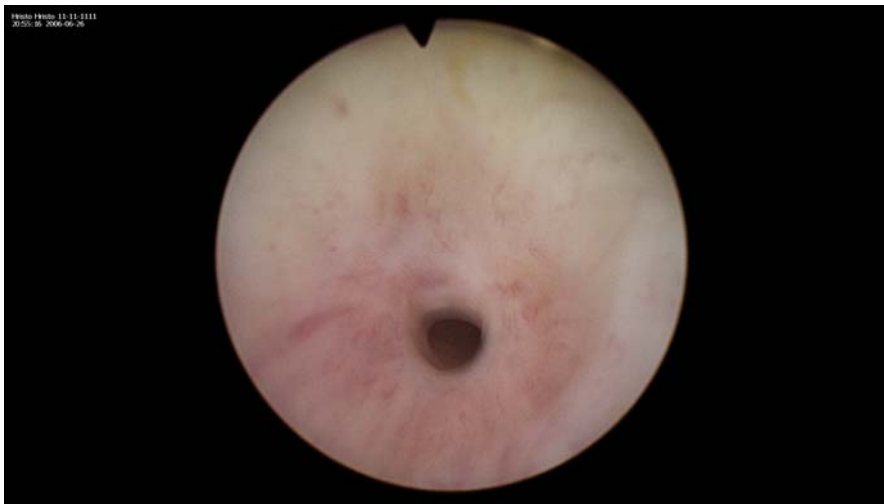
Цистоскопия

Цистоскопията дава детайлна информация относно състоянието на уретрата, наличие на стеснение в областта на анастомозата и дава данни за евентуално локално разрастване на процеса. Тя е първата стъпка при прилагането на различните терапевтични подходи за лечението на субвезикалната обструкция. Цистоскопия беше извършена посредством ригиден цистоскоп 17 Fr, като беше използвана оптика 0°.

Дилатация на уретрата може да бъде извършена преди цистоскопията или като лечебна процедура при леки стриктури в дисталната част на уретрата. В някои случаи може да се наложи разширяване на меатуса или фоса навикуларис преди въвеждането на цистоскопа. Като недостатък на метода се приема схващането, че дилатациите травмират уретралната лигавица, което води до развитието на възпалителен отговор, краткотраен положителен ефект и влошаване на състоянието на пациента в бъдещ период. Изисква се спазването на строга стерилност и избор на подходящ анестетичен гел. Манипулацията може да бъде извършена както в

амбулаторни, така и в болнични условия. Извършва се посредством метални и восъчни дилататори като се внимава за травмиране и разкъсване на уретрата при тежки стриктури или пълна облитерация.

Уретраотомията е основният метод на избор за лечение на уретралните стриктури. Извършва се инцизия на 12 часа чрез уретротом до постигане на добро разширение. При наличие на склероза в областта на анастомозата на мехурната шийка може да се използва и електроинцизия с монополярен или биполярен ток. Разрезите се правят на 8 и 5 часа. Манипулацията е последвана от фиксиране на уретрален катетър за 7 – 10 дни. При suspectни данни за локално разрастване на процеса може да се наложи резециране на suspectната тъкан и изпращане на материала за хистологично изследване.





5.2.4 Методи на следоперативна терапия

5.2.4.1 Адювантна лъчетерапия

Лъчетерапията след радикална простатектомия се класифицира в две групи – незабавна адювантна лъчетерапия и отложена спасителна лъчетерапия.

Екстракапсулната инвазия (pT3), Gleason score >7 и позитивните резекционни линии се асоциират с повишен риск от развитие на локален рецидив, който може да достигне и до 50% след 5 години.

Традиционната външна лъчетерапия (external beam therapy) позволява безопасно достигане на дози от около 65 – 70Gy. Съвременните техники на лъчелечението позволяват минимизиране на страничните ефекти с постигане на високи дози в таргетните зони. Някои автори смятат, че комбинацията с неoadювантна или адювантна андрогенна депривация повишава ефективността на метода. Това се наблюдава най – вече при пациентите с среден към висок риск от рецидив. Най – подходящите кандидати за незабавна лъчетерапия са пациенти с мултифокални позитивни резекционни линии и Gleason score > 7. От друга страна пациенти класифицирани като pT3 N0, които имат висок риск от локален

рецидив поради позитивни резекционни линии, засягане на капсулата и/или инвазия в семенните мехурчета с нива на PSA < 0.1 имат две опции:

- незабавна адювантна лъчетерапия в простатното ложе след възстановяване на уринарната функция
- мониториране на клиничните и биологични показатели, последвано от спасителна лъчетерапия преди PSA да достигне стойности над 0.5ng/ml.

Въпросът, дали да се продължи с адювантна лъчетерапия при пациенти с висок риск и ниски нива на PSA или лъчетерапията да се отложи като спасителна процедура в случай на биохимична прогресия, остава дискутабилен.

Трябва да се имат предвид и следните нежелни реакции в резултат на лъчетерапията:

- симптоми на долните пикочни пътища
- хематурия
- контрактура на пикочния мехур
- кървениста диария, болка, стенози в областта на ректум
- еректилна дисфункция

5.2.4.2 Андрогенна депривация

Хормоналното лечение заема основно място в терапията на пациенти с висок риск от биохимична прогресия след радикална простатектомия. Подтискането на хормоналната продукция може да се постигне чрез хирургична (двустранна орхиектомия) или медикаментозна кастрация. Най – често използваните медикаменти са от групата на LHRH агонистите (Busereline, Gosereline) приложени субкутанно и антиандрогени(стероидни и нестероидни), блокиращи рецепторите за андрогени на прицелните

клетки (Cypoterone acetat, Flutamide, Biclutamide) Целта на хирургичната и медикаментозна кастрация в комбинация с антиандроген е постигането на максимална андрогенна блокада (МАБ). Тя води до понижаване на нивата на PSA при биохимична прогресия и подобряване на състоянието на пациента. Двете форми на кастрация имат еднаква ефективност, така че изборък трябва да бъде направен на базата на предпочитанията на пациента. Недостатък е възможността за андроген – независимо развитие на заболяването.

5.2.3 Статистически методи

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

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Алтернативен анализ** – за сравняване на относителни дялове.

5. **Точен тест на Фишеритест χ^2** за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. **Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** - за проверка на разпределенията за нормалност.

7. **Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA** – за проверка на хипотези за влияние на фактори с повече от две нива.

8. **T-критерий на Стюдънт** за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. *Непараметричен тест на Крускал-Уолис* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

10. *Непараметричен тест на Mann-Whitney* - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

11. *Непараметричен тест на Фридман* – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.

12. *Непараметричен тест на Wilcoxon* за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.

13. *Корелационен анализ* – за проверка наличието на линейна зависимост между количествени признаци.

6. РЕЗУЛТАТИ

Основни клинични характеристики на пациентите

Нафиг. 2 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (44%) са имащите кръвна група 0, следвани от тези с А (36%);
- Най-малко са от кръвна група АВ– 8 или 5,4%.

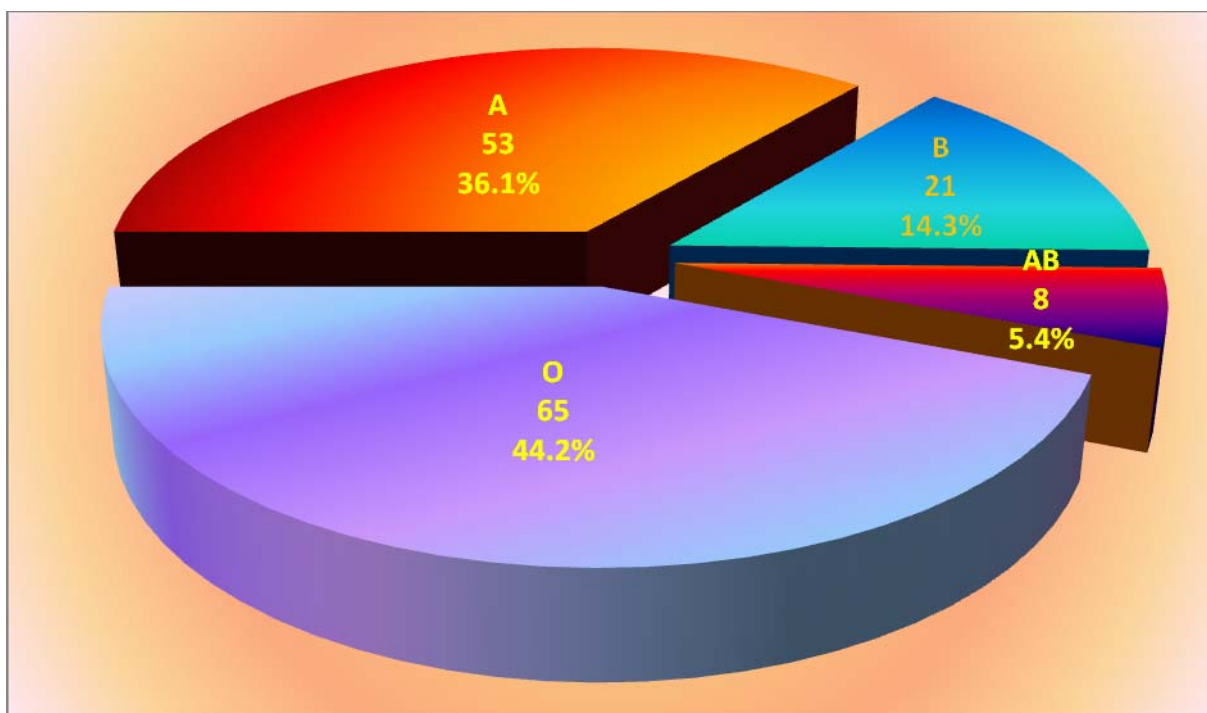
От фиг. 3 става ясно, че:

- Най-много (124 или 84%) са пациентите с ASAIII, следвани от тези с ASAIV (9%);
- Най-малко са с ASAII – 10 или 6,8%.

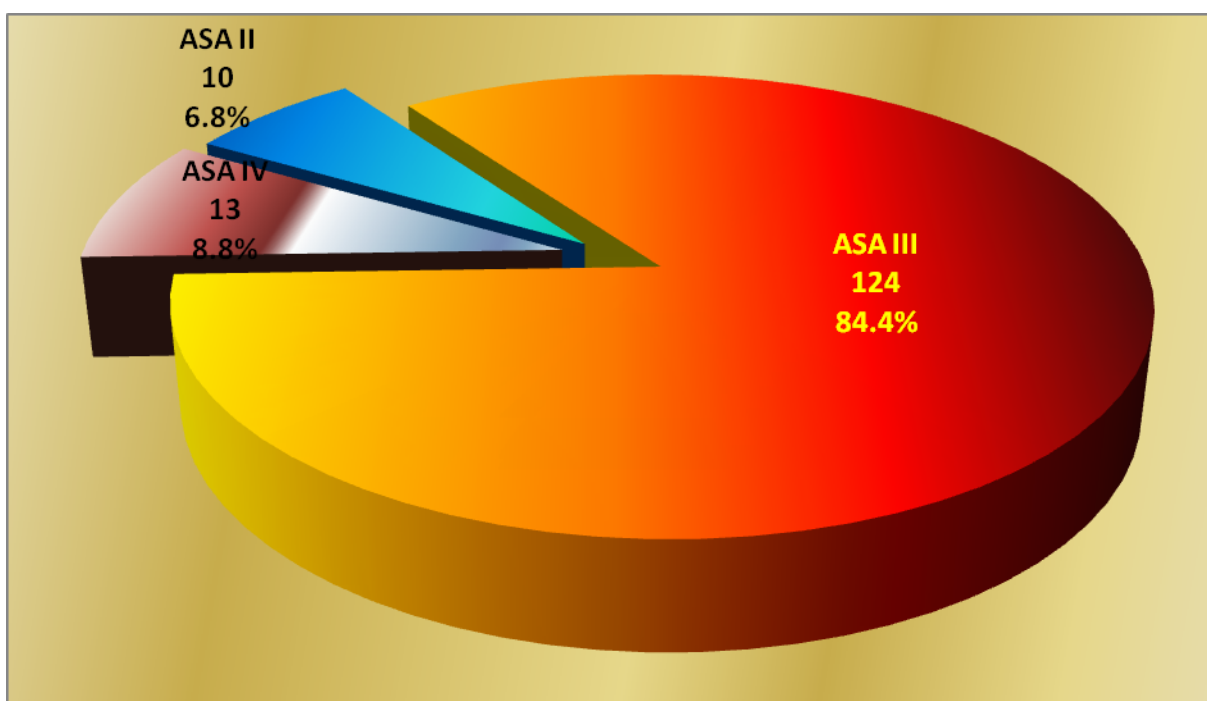
Резултатите от табл. 1 показват, че има сигнификантен спад на хемоглобина след операцията (около 25 единици).

Средната стойност на простатспецифичния антиген (PSA), предоперативно е $14,28 \pm 10,12$ в интервала между 0,72 и 44,50. Разбит по категории е както следва (фиг. 4):

- С най-голям относителен дял (40%) са имащите PSA под 10, следвани от тези с PSA между 10 и 20 (33%);
- Най-малко са имащите стойности 20 и повече – 34 или 23%.



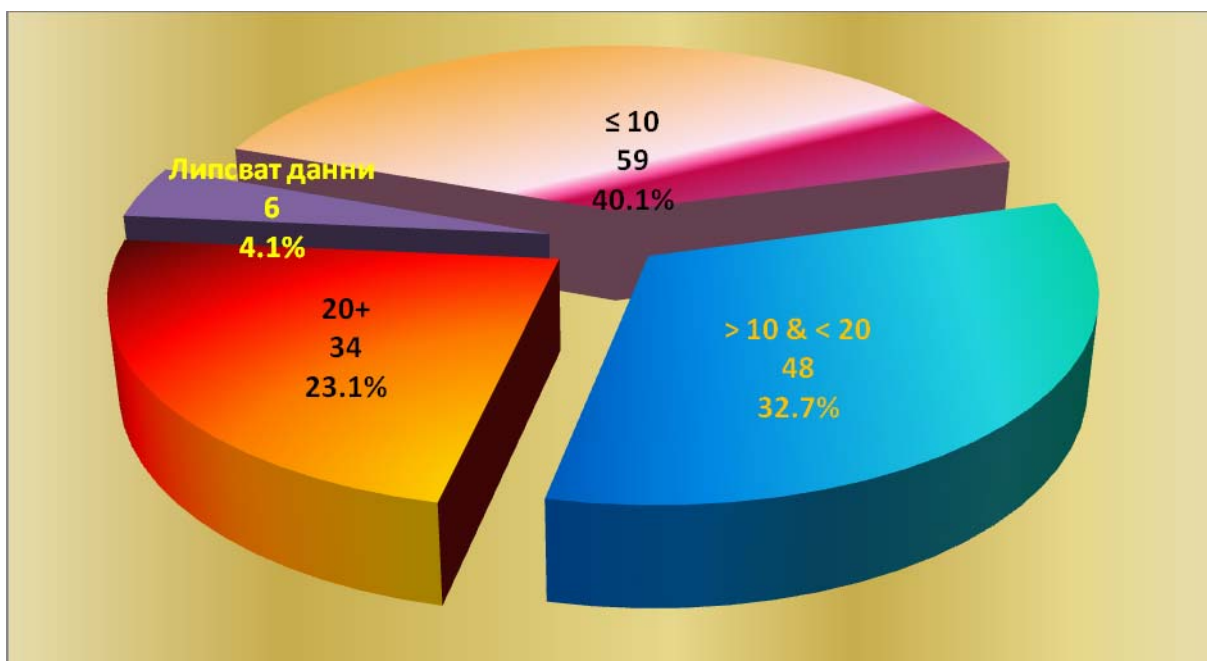
Фигура 2: Разпределение на пациентите по кръвна група



Фигура 3: Разпределение на пациентите по анестезиологична оценка

Таблица 1: Сравнителен анализ на пред- и следоперативния хемоглобин

n	Предоперативно		Следоперативно		p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
146	136,52	13,70	111,56	13,22	<0,001



Фигура 4: Честотно разпределение на простатспецифичния антиген (PSA), предоперативно

- клиничния стадий по класификацията TNM предоперативно. След получаване на хистологичния резултат пациентите са стадираны на базата и на патологичния резултат pTNM. Има значение каква е разликата в клиничния предоперативен стадий TNM и патологичното стадиране pTNM и при наличие на разлика кои са факторите от които зависи – PSA, Gleason score.

Класификация TNM предоперативно и следпатологично стадиране rTNM

От табл. 2 става ясно, че при следпатологичното стадиране:

- Имащите клиничен стадий T1 – T2a (по TNM) в най-голям процент от случаите (54%) са класифицирани като pT2b, c и на второ място (19%) като pT1–pT2a;
- Имащите клиничен стадий T2b, c (по TNM) в най-голям процент от случаите (35%) са класифицирани като pT3b и на второ място (31%) като pT2b, c;
- Имащите клиничен стадий T3a (по TNM) в най-голям процент от случаите (67%) са класифицирани като pT3b и на второ място (17%) като pT2b, c и pT3a;

- Имащите клиничен стадий T3b (по TNM) в най-голям процент от случаите (100%) са класифицирани като pT3b.

Случаите със стадий T3a и T3b са сравнително малко, но за първите две групи - pT1–pT2a и pT2b, с може да се каже, че най-често са били недооценени с по една-две степени.

За да преценим дали съществуващата разлика между pTNMи TNMима връзка с показателите – PSA и Gleason score кодирахме наличните стадийни групи по следния начин:

- **T1 – T2a и pT1–pT2a** с 1;
- **T2b, c и pT2b,c** с 2;
- **T3a и pT3a** с 3 и
- **T3b и pT3b** с 4;
- Липса на карцином –с 0.

От кодираните стойности на следпатологичното стадиране pTNMизвадохме тези по клиничния стадий TNM и проведохме корелационен анализ. От получените резултати (табл. 3) може да се заключи, че разликата между двата вида стадиране зависи слабо и правопрпорционално само от показателя Gleasonscore.

Таблица 2: Разпределение на пациентите по TNM и pTNM

Клиничен стадий TNM	Статистика	pTNM					Общо
		pT1-pT2a	pT2b, c	pT3a	pT3b	Няма карцином	
T1 – T2a	Брой	17	48	14	8	2	89
	%	19,1	53,9	15,7	9,0	2,2	100,0
T2b, c	Брой	3	16	13	18	1	51
	%	5,9	31,4	25,5	35,3	2,0	100,0
T3a	Брой	0	1	1	4	0	6
	%	0	16,7	16,7	66,7	0	100,0
T3b	Брой	0	0	0	1	0	1
	%	0	0	0	100,0	0	100,0
Общо	Брой	20	65	28	31	3	147
	%	13,6	44,2	19,0	21,1	2,0	100,0

Таблица 3: Корелационен анализ на разликата между двата вида стадиране и показателите PSA и Gleason score

Показател	PSA - предоперативно	Gleasonscore от биопсичния резултат - предоперативно
Разлика между двата вида стадиране	0,048	0,208*

* - $p < 0,05$

Зависимостта на пред- и следоперативното стадиране към ранните и късни следоперативни усложнения.

На табл. 4 и 5 се вижда, че няма статистически достоверна зависимост между предоперативното стадиране и следоперативните усложнения (ранни и късни).

От табл.6 и 7 става ясно, че:

- Няма статистически значима зависимост между постоперативното стадиране pTNM и ранните следоперативни усложнения;

- За връзката между следоперативното стадиране pTNM и късните следоперативни усложнения се установява че те са сигнификантно по-малко при имащите най-ниските стадии pT1 – pT2a.

Таблица 4: Анализ на зависимостта между клиничния стадий TNM и ранните следоперативни усложнения

Клиничен стадий TNM	Статистика	Ранни следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
T1 – T2a	Брой	80	9	89
	%	60,2 ^a	64,3 ^a	60,5
T2b, c	Брой	48	3	51
	%	36,1 ^a	21,4 ^a	34,7
T3a	Брой	4	2	6
	%	3,0 ^a	14,3 ^a	4,1
T3b	Брой	1	0	1
	%	0,8 ^a	0 ^a	0,7
Общо	Брой	133	14	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 5: Анализ на зависимостта между клиничния стадий TNM и късните следоперативни усложнения

Клиничен стадий TNM	Статистика	Късни следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
T1 – T2a	Брой	79	10	89
	%	62,7 ^a	47,6 ^a	60,5
T2b, c	Брой	43	8	51
	%	34,1 ^a	38,1 ^a	34,7
T3a	Брой	4	2	6
	%	3,2 ^a	9,5 ^a	4,1
T3b	Брой	0	1	1
	%	0 ^a	4,8 ^a	0,7
Общо	Брой	126	21	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 6: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и ранните следоперативни усложнения

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Ранни следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	3	0	3
	%	2,3 ^a	0 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	19	1	20
	%	14,3 ^a	7,1 ^a	13,6
pT2b, c	Брой	58	7	65
	%	43,6 ^a	50,0 ^a	44,2
pT3a	Брой	26	2	28
	%	19,5 ^a	14,3 ^a	19,0
pT3b	Брой	27	4	31
	%	20,3 ^a	28,6 ^a	21,1
Общо	Брой	133	14	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 7: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и късните следоперативни усложнения

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Късни следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	2	1	3
	%	1,6 ^a	4,8 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	20	0	20
	%	15,9 ^a	0 ^b	13,6
pT2b, c	Брой	55	10	65
	%	43,7 ^a	47,6 ^a	44,2
pT3a	Брой	24	4	28
	%	19,0 ^a	19,0 ^a	19,0
pT3b	Брой	25	6	31
	%	19,8 ^a	28,6 ^a	21,1
Общо	Брой	126	21	147

%	100,0	100,0	100,0
---	-------	-------	-------

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Дали pTNM има отношение към наличието на позитивни резекционни линии, еректилната функция следоперативно и развитието на локален рецидив.

На табл. 8 се вижда, че като цяло:

- Съществува сигнификантна зависимост между следоперативното стадиране pTNM и наличието на позитивни резекционни линии;
- Връзката се изразява в значимо по-малки относителни дялове на позитивните резекционни линии при ниските стадии и статистически достоверно по-големи при по-високите.

Разглеждането в детайли не показва наличие на сигнификантна разлика в относителните дялове на различните видове позитивни резекционни линии (табл. 9).

От табл. 10 става ясно, че:

- При липса на карцином и стадии pT1 – pT2a няма статистически значима разлика в относителните дялове на различните видове еректилна дисфункция на шести месец;
- При pT2b и pT2c с достоверно по-висок относителен дял е умерената еректилна дисфункция спрямо тежката;
- При pT3a умерената и тежка еректилна дисфункция са със значимо по-високи проценти от «Лека към умерена»;
- При pT3b със сигнификантно най-висок относителен дял е тежката еректилна дисфункция.

Резултатите от табл. 11 показват, че на дванадесетия месец:

- При липса на карцином и стадии pT1 – pT2a и pT2b, с няма статистически значима разлика в относителните дялове на различните видове еректилна дисфункция;

- При pT3a със достоверно по-висок относителен дял е тежката еректилна дисфункция спрямо „Лека“ и «Лека към умерена»;
- При pT3b – със сигнификантно най-висок относителен дял спрямо останалите дисфункции е тежката еректилна дисфункция.

Таблица 8: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и наличието на позитивни резекционни линии

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Позитивни резекционни линии		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	3	0	3
	%	2,9 ^a	0 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	19	1	20
	%	18,6 ^a	2,2 ^b	13,6
pT2b, c	Брой	56	9	65
	%	54,9 ^a	20,0 ^b	44,2
pT3a	Брой	13	15	28
	%	12,7 ^a	33,3 ^b	19,0
pT3b	Брой	11	20	31
	%	10,8 ^a	44,4 ^b	21,1
Общо	Брой	102	45	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 9: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и наличието на позитивни резекционни линии (детайлно)

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Позитивни резекционни линии			
		Няма	Апекс	База	Апекс и база
Няма карцином	Брой	3	0	0	0
	%	2,9 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a
pT1 – pT2a	Брой	19	0	0	1
	%	18,6 ^a	0 ^{bc}	0 ^{bc}	6,3 ^{ac}
pT2b, c	Брой	56	4	3	2
	%	54,9 ^a	33,3 ^{ac}	17,6 ^{bc}	12,5 ^{bc}
pT3a	Брой	13	4	6	5
	%	12,7 ^a	33,3 ^a	35,3 ^a	31,3 ^a
pT3b	Брой	11	4	8	8

	%	10,8 ^a	33,3 ^{ac}	47,1 ^{bc}	50,0 ^{bc}
Общо	Брой	102	12	17	16
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 10: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и наличието на еректилна дисфункция шести месец

Следоперативно стадиране pTNM	Статис- тика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Няма карцином	Брой	0	1	1	1
	%	0	10,0 ^a	1,6 ^a	1,4 ^a
pT1 – pT2a	Брой	0	3	10	7
	%	0	30,0 ^a	16,1 ^a	9,5 ^a
pT2b, c	Брой	1	5	34	25
	%	100,0	50,0 ^{ac}	54,8 ^a	33,8 ^{bc}
pT3a	Брой	0	0	10	18
	%	0	0 ^a	16,1 ^b	24,3 ^b
pT3b	Брой	0	1	7	23
	%	0	10,0 ^{ac}	11,3 ^a	31,1 ^{bc}
Общо	Брой	1	10	62	74
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 11: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и наличието на еректилна дисфункция 12-ти месец

Следоперативно стадиране pTNM	Статис- тика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Няма карцином	Брой	0	3	0	0
	%	0	7,0	0	0
pT1 – pT2a	Брой	7	5	6	2
	%	41,2 ^a	11,6 ^b	11,8 ^b	5,6 ^b
pT2b, c	Брой	8	25	24	8
	%	47,1 ^a	58,1 ^a	47,1 ^a	22,2 ^a
pT3a	Брой	1	4	12	11
	%	5,9 ^a	9,3 ^{ac}	23,5 ^{bc}	30,6 ^b
pT3b	Брой	1	6	9	15

	%	5,9 ^a	14,0 ^a	17,6 ^a	41,7 ^b
Общо	Брой	17	43	51	36
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

От табл. 12 става ясно, че съществува сигнификантна връзка между следоперативното стадиране pTNM и наличието на локален рецидив – всичките 5 случая на локален рецидив са при пациентите със стадий pT3b.

Таблица 12: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и наличието на локален рецидив

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Локален рецидив		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	3	0	3
	%	2,1 ^a	0 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	20	0	20
	%	14,1 ^a	0 ^b	13,6
pT2b, c	Брой	65	0	65
	%	45,8 ^a	0 ^b	44,2
pT3a	Брой	28	0	28
	%	19,7 ^a	0 ^b	19,0
pT3b	Брой	26	5	31
	%	18,3 ^a	100,0 ^b	21,1
Общо	Брой	142	5	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

- Gleason score е хистологична оценка на препарата, предоперативно от биопсичния материал, чрез който е доказан карцинома и следоперативно от трайния хистологичен материал. Важна е разликата в стойността на Gleason score пред- и следоперативно и също така дали предоперативните стойности на Gleason score имат отношение към наличието на позитивни резекционни линии, позитивни лимфни възли, pTNM, ранни и късни усложнения.

Gleason score

На табл. 13 се вижда, че няма статистически достоверна разлика между пред- и следоперативния Gleason score.

От табл. 14 става ясно, че наличието на позитивни резекционни линии е свързано със сигнификантно по-високи стойности на Gleason score. В детайлен план статистическият анализ установява, че със значимо най-висока средна стойност са пациентите имащи ангажиране на база (табл. 15).

Резултатите, показани на табл. 16 сочат, че при пациентите с позитивни лимфни възли средната стойност на предоперативния Gleason score е сигнификантно по-висока от тази на нямащите такива.

Таблица 13: Сравнителен анализ на пред- и следоперативния Gleason score

n	Предоперативно		Следоперативно		p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
147	6,70	1,27	6,73	1,73	0,153

Таблица 14: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според наличието на позитивните резекционни линии

Позитивни резекционни линии						p
Не			Да			
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
102	6,48	1,21	45	7,20	1,27	0,002

Таблица 15: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според вида на позитивни резекционни линии

Позитивни резекционни линии	n	\bar{X}	SD
Няма	102	6,48 ^a	1,21
Апекс	12	6,83 ^{aс}	0,83
База	17	7,65 ^{bc}	1,22
Апекс и база	16	7,00 ^{ac}	1,51

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 16: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според наличието на позитивни лимфни линии

Позитивни лимфни линии						p
Не			Да			
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
104	6,75	1,13	12	7,67	1,92	0,019

На табл. 17 се наблюдава сигнификантно изразена тенденция на еднопосочно нарастване на стойностите на предоперативния Gleason score и следоперативния стадий pTNM.

От табл. 18 и 19 става ясно, че наличието на ранни и късни постоперативни усложнения е статистически значимо свързано с по-високи стойности на предоперативния Gleason score.

На фиг. 5 се вижда, че на всички пациенти е направена костна сцинтиграфия, като при 86% от тях е с КТ, а на останалите 14% - с ЯМР.

Таблица 17: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според следоперативното стадиране pTNM

Следоперативно стадиране pTNM	n	\bar{X}	SD
Няма карцином	3	5,67	2,08
pT1 – pT2a	20	6,10 ^a	1,33
pT2b, c	65	6,40 ^a	0,93
pT3a	28	6,93 ^b	1,05
pT3b	31	7,61 ^c	1,45

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията Няма карцином не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

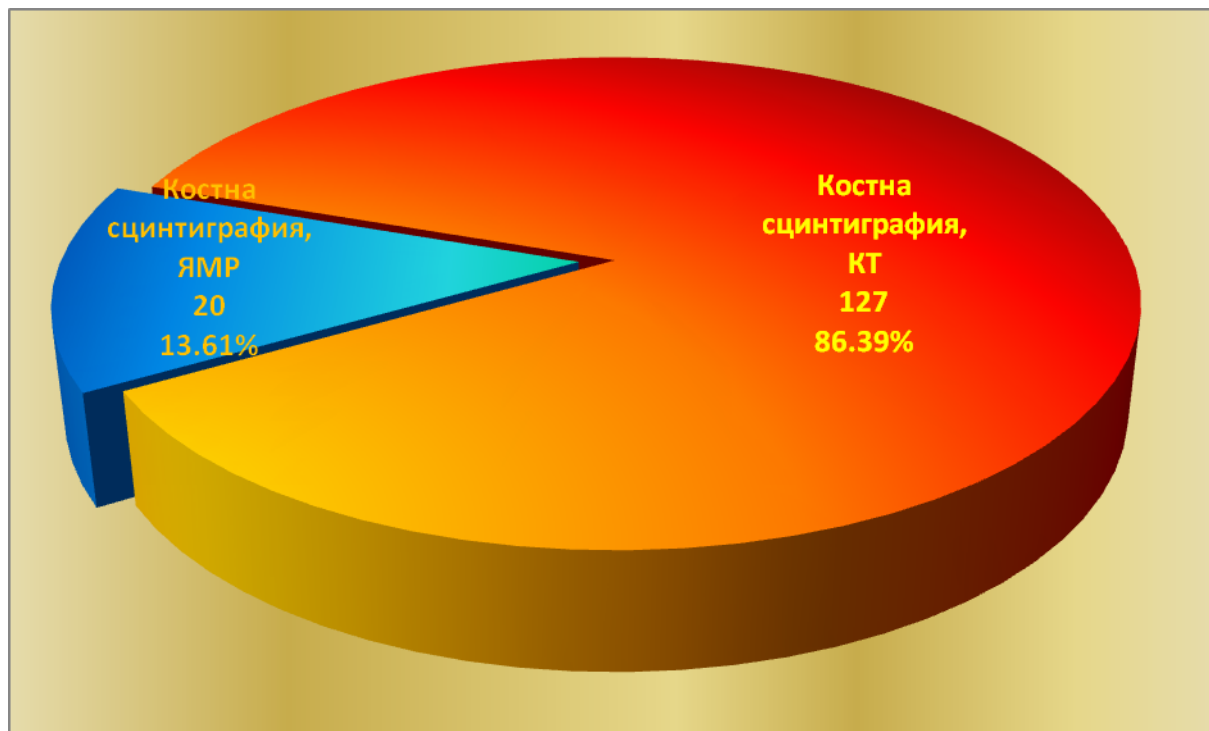
Таблица 18: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според наличието на ранни следоперативни усложнения

Ранни следоперативни усложнения						p
Не			Да			
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	

133	6,64	1,18	14	7,29	1,86	0,053
-----	------	------	----	------	------	-------

Таблица 19: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според наличието на късни следоперативни усложнения

Късни следоперативни усложнения						
Не			Да			p
n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
126	6,62	1,25	21	7,19	1,29	0,047



Фигура 5: Разпределение на пациентите по вида на предоперативната сцинтиграфия

PSA

От табл. 20 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между обема на простата и показателите PSA, и позитивни резекционни линии.

На табл. 21 се вижда, че:

- Има статистически значима зависимост между обема на простата и показателите PSA, и предоперативния Gleason score;
- Връзката се изразява в значимо по-високи стойности на тези признаци при по-големите обеми на простатата;

- При следоперативния Gleason score статистически достоверна разлика при различните обеми на простатата не се установяват.

Таблица 20: Сравнителен анализ на показателите PSA и положителни резекционни линии според установеният от образните изследвания обем на простатата

Показател	Обем на простатата (см ³)					
	< 50		50 – 70		> 70	
	n	%	n	%	n	%
PSA						
До 10	43	44,3 ^a	16	38,1 ^a	0	0
> 10 и < 20	34	35,1 ^a	13	31,0 ^a	1	50,0
20+	20	20,6 ^a	13	31,0 ^a	1	50,0
Положителни резекционни линии						
Няма	74	73,3 ^a	28	63,6 ^a	0	0
Апекс	8	7,9 ^a	3	6,8 ^a	1	50,0
База	11	10,9 ^a	5	11,4 ^a	1	50,0
Апекс и база	8	7,9 ^a	8	18,2 ^a	0	0
Положителни резекционни линии						
Няма	74	73,3 ^a	28	63,6 ^a	0	0
Има	27	26,7 ^a	16	36,4 ^a	2	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 21: Сравнителен анализ на показателите PSA, Gleason score пред- и следоперативно според установеният от образните изследвания обем на простатата

Показател	Обем на простатата (см ³)								
	< 50			50 – 70			> 70		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
PSA	101	12,91 ^a	9,55	44	17,25 ^b	11,02	2	21,43	2,23
Gleason score предоперативно	101	6,42 ^a	1,21	44	7,32 ^b	1,16	2	7,50	2,12
Gleason score следоперативно	101	6,61 ^a	1,70	44	6,98 ^a	1,81	2	7,50	2,12

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - групата с обем на простата > 70 см³ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

- % разпределение на пациентите на базата на предоперативните PSA,

Показано е на фиг. 4

Gleason score,

Показан е на табл. 13

TNM,

На табл. 22 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (60%) са пациентите със TNM стадий T1 – T2a, следвани от тези с T2b, c(35%);
- Най-малко са имащите T3b – един или 0,7%.

Таблица 22: Честотно разпределение на пациентите по TNM

Клиничен стадий TNM	Брой	Относителен дял (%)	Sp
T1 – T2a	89	60,5	4,0
T2b, c	51	34,7	3,9
T3a	6	4,1	1,6
T3b	1	0,7	0,7
Общо	147	100,0	

увеличени лимфни възли - няма!

наличие на костни метастази от костната сцинтиграфия. – само 2 (1,4%).

- % разпределение на пациентите според международния индекс за еректилна дисфункция(ИЕФ – 5) пред- и следоперативно.

Еректилна дисфункция (ИЕФ – 5) пред- и следоперативно

За да се направи анализ на динамиката на еректилната функция в количествен план на категориите ѝ бяха присвоени следните числа:

- Лека – 1;
- Лека към умерена – 2;
- Умерена – 3;
- Тежка – 4;
- Липса – 0.

От табл. 23-24 и фиг. 6-7 става ясно, че:

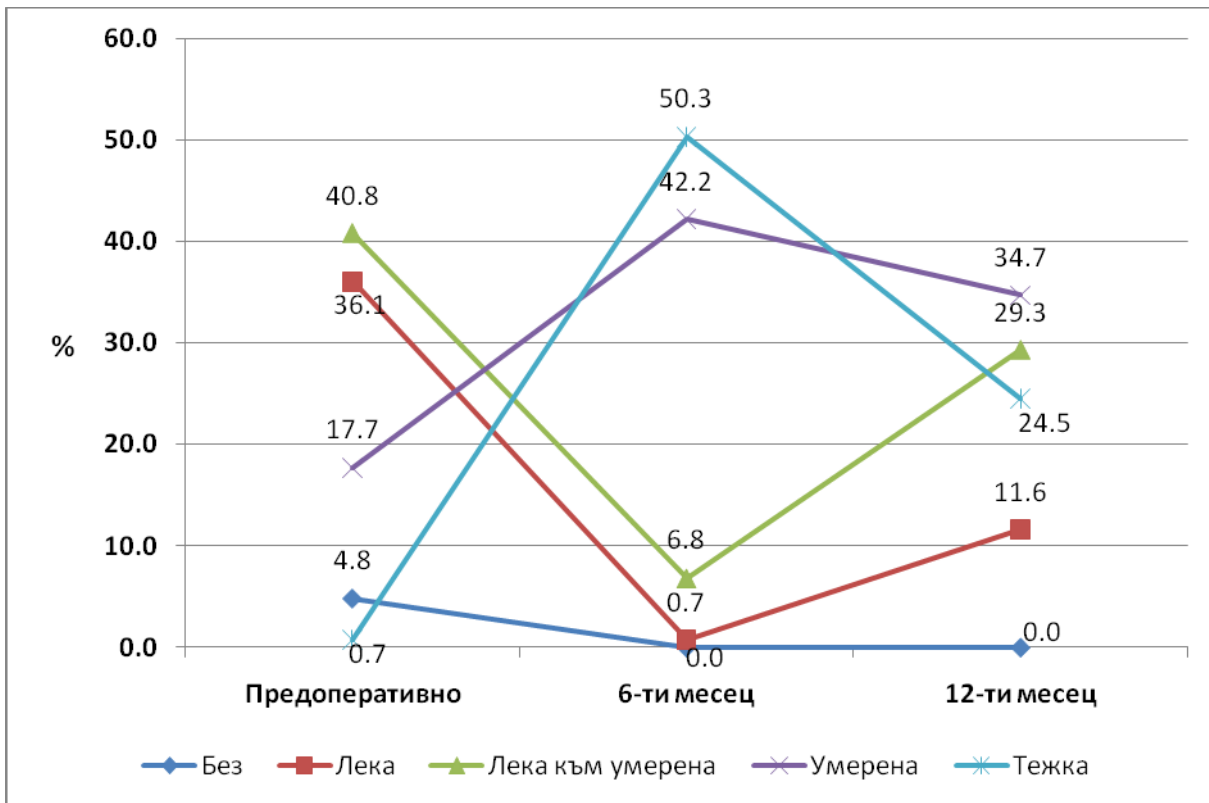
- Има ясно изразена тенденция на увеличаване на еректилната дисфункция след операцията (по данни от 6-тия месец) и на намаление след това (по данни от 12-тия месец) до ниво статистически значимо по-високо от предоперативното;

- На табл. 23 се вижда, как пациентите без и с лека еректилна дисфункция практически изчезват на контролния преглед след 6 месеца, „Лека към умерена“ също намалява сигнификантно, а умерената и тежката нарастват драстично. След 12 месеца пациенти без еректилна дисфункция няма, тези с лека и „Лека към умерена“ се увеличават сигнификантно, а умерена и тежка намаляват, но намалението е статистически значимо само при тежките случаи.

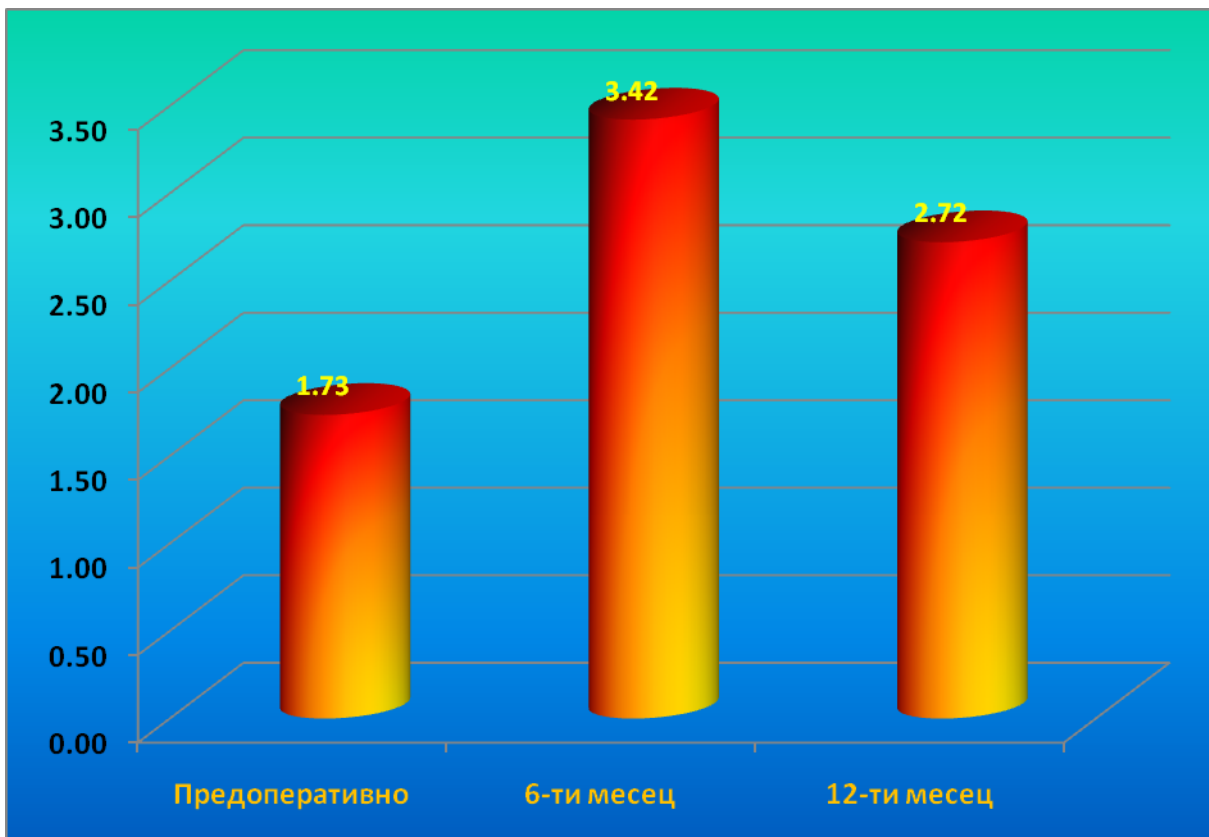
Таблица 23: Динамика на еректилната дисфункция

Еректилна дисфункция	Предоперативно		След 6 месеца		След 12 месеца	
	n	%	n	%	n	%
Без	7	4,8 ^a	0	0 ^b	0	0 ^b
Лека	53	36,1 ^a	1	0,7 ^b	17	11,6 ^c
Лека към умерена	60	40,8 ^a	10	6,8 ^b	43	29,3 ^c
Умерена	26	17,7 ^a	62	42,2 ^b	51	34,7 ^b
Тежка	1	0,7 ^a	74	50,3 ^b	36	24,5 ^c

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фигура 6: Динамика на еректилната дисфункция по категории



Фигура 7: Динамика на еректилната дисфункция в количествен план

Таблица 24: Динамика на еректилната дисфункция в количествен план

Брой	Предоперативно		След 6 месеца		След 12 месеца	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
147	1,73 ^a	0,830	3,42 ^b	0,651	2,72 ^c	0,964

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Има ли влияние TNM, pTNM, PSA, Gleason score, позитивни резекционни линии, запазване на съдовонервния сноп, кръвозагубата върху влошаването на еректилната функция.

На табл. 25 се вижда, че:

- Няма сигнификантна разлика в количествените оценки на предоперативната еректилна дисфункция при пациентите с клинични стадии T1 – T2a и T2b, c;

- При пациентите с T3a и T3b тези оценки са по-високи в алгебричен план, но поради липса на статистическа представителност не могат да се направят достоверни статистически изводи.

От табл. 26 става ясно, че:

- Има сигнификантна зависимост между PSA предоперативно и предоперативната еректилна дисфункция;

- Зависимостта се изразява в значимо по-висока количествена оценка на предоперативната еректилна дисфункция в групата с най-големи стойности на PSA (> 20).

Резултатите от табл. 27 и 28 показват, че не може да се установи наличие на сигнификантна зависимост между категориите на предоперативната еректилна дисфункция и стойностите на

показателите предоперативен Gleason score и PSA. Допълнително проведеният корелационен анализ показва, че липсва корелация между тях(табл. 29).

Таблица 25: Сравнителен анализ на стойностите на предоперативната еректилна дисфункция според клиничния стадий TNM

Клиничен стадий TNM	n	\bar{X}	SD
T1 – T2a	89	1,70 ^a	0,79
T2b, c	51	1,71 ^a	0,90
T3a	6	2,33	0,52
T3b	1	3,00	.

*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

** - групите с T3a и T3b не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 26: Сравнителен анализ на стойностите на предоперативната еректилна дисфункция според PSA предоперативно

PSA предоперативно	n	\bar{X}	SD
< 10	59	1,68 ^a	0,75
10 – 20	48	1,56 ^a	0,85
> 20	34	2,06 ^b	0,89

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 27: Сравнителен анализ на стойностите на предоперативния Gleason score според предоперативната еректилна дисфункция

Предоперативна еректилна дисфункция	n	\bar{X}	SD
Без	7	6,29	0,76
Лека	53	6,57 ^a	1,26
Лека към умерена	60	6,80 ^a	1,31
Умерена	26	6,85 ^a	1,32
Тежка	1	7,00	.

*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

** - групите с „Без“ и „Тежка“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 28: Сравнителен анализ на стойностите на предоперативния PSA според предоперативната еректилна дисфункция

Предоперативна еректилна дисфункция	n	\bar{X}	SD
Без	6	12,85	4,01
Лека	50	12,24 ^a	8,73
Лека към умерена	55	14,80 ^a	10,02
Умерена	24	17,23 ^a	13,18
Тежка	1	26,00	.

*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

** - групите с „Без“ и „Тежка“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 29: Корелационен анализ на предоперативната еректилна дисфункция и показателите PSA и Gleason score

Показатели	Предоперативна еректилна дисфункция
PSA	0,129
Gleason score предоперативен	0,139

* - $p < 0,05$

Еректилна дисфункция 6-и и 12-и месец

На табл. 30 се вижда, че:

- Съществува сигнификантна зависимост между стadiите по pTNM и еректилната дисфункция на 6-ти месец;

- При пациентите с pT2b, с се установява значимо по-висок процент на „Умерена“ спрямо „Тежка“ еректилна дисфункция, докато при по-високия стадий pT3a категориите „Тежка“ и „Умерена“ са със

значимо по-високи относителни дялове спрямо категориите „Лека“ и „Лека към умерена“.

- Това дава основание да се направи извода, че има еднопосочна зависимост между стадия по рTNM и еректилната дисфункция на 6-ти месец, т.е че по-високият стадий е свързан с по-сериозна еректилна дисфункция.

От табл. 31 става ясно, че аналогична тенденция се установява и за еректилната дисфункция на 12-ти месец:

- Има сигнификантна зависимост между следоперативно стадиране рTNM и еректилна дисфункция 12-ти месец;
- При стадий T1 – T2a със значимо най-висок относителен дял спрямо останалите категории е леката еректилна дисфункция;
- При стадий T2b, c – „Лека към умерена“;
- При рT3a - „Тежка“ и „Умерена“ са със значимо по-високи относителни дялове спрямо категориите „Лека“ и „Лека към умерена“, а при рT3b със значимо най-висок относителен дял спрямо останалите категории е тежката еректилна дисфункция.

Резултатите от табл. 32 показват, че:

- Има сигнификантна зависимост между PSA и еректилната дисфункция на 6-ти месец;
- При PSA до 10 със значимо най-висок относителен дял спрямо останалите категории е умерената еректилна дисфункция;
- При PSA20+ - „Тежка“ еректилна дисфункция.

При анализа на зависимостта между PSA и еректилната дисфункция 12-ти месец се установиха аналогични резултати с тази разлика, че при PSA до 10 със значимо най-висок относителен дял

спрямо останалите категории е „Лека към умерена“ еректилна дисфункция (табл. 33).

Таблица 30: Анализ на връзката между следоперативното стадиране и еректилната дисфункция 6-ти месец

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Няма карцином	Брой	0	1	1	1
	%	0	10,0	1,6	1,4
pT1 – pT2a	Брой	0	3	10	7
	%	0	30,0 ^a	16,1 ^a	9,5 ^a
pT2b, c	Брой	1	5	34	25
	%	100,0	50,0 ^{ac}	54,8 ^a	33,8 ^{bc}
pT3a	Брой	0	0	10	18
	%	0	0 ^a	16,1 ^b	24,3 ^b
pT3b	Брой	0	1	7	23
	%	0	10,0 ^a	11,3 ^a	31,1 ^a
Общо	Брой	1	10	62	74
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - групите „Лека“ и „Няма карцином“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 31: Анализ на връзката между следоперативното стадиране и еректилната дисфункция 12-ти месец

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Няма карцином	Брой	0	3	0	0
	%	0	7,0	0	0
pT1 – pT2a	Брой	7	5	6	2
	%	41,2 ^a	11,6 ^b	11,8 ^b	5,6 ^b
pT2b, c	Брой	8	25	24	8
	%	47,1 ^{ac}	58,1 ^a	47,1 ^{ac}	22,2 ^{bc}
pT3a	Брой	1	4	12	11
	%	5,9 ^a	9,3 ^a	23,5 ^b	30,6 ^b
pT3b	Брой	1	6	9	15
	%	5,9 ^a	14,0 ^a	17,6 ^a	41,7 ^b
Общо	Брой	17	43	51	36
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията „Няма карцином“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 32: Анализ на връзката между PSA и еректилната дисфункция 6-ти месец

PSA	Статистика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
До 10	Брой	1	5	32	21
	%	100,0	50,0 ^{ac}	55,2 ^{bc}	29,2 ^a
> 10 & < 20	Брой	0	3	21	24
	%	0	30,0 ^a	36,2 ^a	33,3 ^a
20+	Брой	0	2	5	27
	%	0	20,0 ^{ac}	8,6 ^{bc}	37,5 ^a
Общо	Брой	1	10	58	72
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията „Лека“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 33: Анализ на връзката между PSA и еректилната дисфункция 12-ти месец

PSA	Статистика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
До 10	Брой	9	25	16	9
	%	52,9 ^{ac}	61,0 ^a	33,3 ^{bc}	25,7 ^{bc}
> 10 & < 20	Брой	6	14	18	10
	%	35,3 ^a	34,1 ^a	37,5 ^a	28,6 ^a
20+	Брой	2	2	14	16
	%	11,8 ^{ac}	4,9 ^a	29,2 ^{bc}	45,7 ^b
Общо	Брой	17	41	48	35
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

За търсенето на зависимост между позитивни резекционни линии и еректилната дисфункция 6-ти и 12-ти месец се наложи обединяването на позитивните резекционни линии в две категории („има„ и „няма„), тъй като иначе се получават множество клетки в кръстосаната таблица с абсолютна честота под петица, което не позволява направата на достоверни статистически изводи.

От табл. 34 става ясно, че:

- Има сигнификантна зависимост между позитивните резекционни линии и еректилната дисфункция на 6-ти месец;
- При тяхната липса със значимо най-висок относителен дял спрямо останалите категории е умерената еректилна дисфункция;
- При тяхното наличие – тежката еректилна дисфункция.

При анализа на зависимостта между позитивните резекционни линии и еректилната дисфункция на 12-ти месец се установиха аналогични резултати с тази разлика, че при липсата на позитивни резекционни линии със значимо най-висок относителен дял спрямо останалите категории е „Лека“ еректилна дисфункция (табл. 35).

Таблица 34: Анализ на връзката между позитивни резекционни линии и еректилната дисфункция 6-ти месец

Позитивни резекционни линии	Статистика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Не	Брой	1	8	52	41
	%	100,0	80,0 ^{ac}	83,9 ^a	55,4 ^{bc}
Да	Брой	0	2	10	33
	%	0	20,0 ^{ac}	16,1 ^{bc}	44,6 ^a

Общо	Брой	1	10	62	74
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията „Лека“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 35: Анализ на връзката между позитивни резекционни линии и еректилната дисфункция 12-ти месец

Позитивни резекционни линии	Статистика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Не	Брой	16	34	38	14
	%	94,1 ^a	79,1 ^{ad}	74,5 ^{bd}	38,9 ^c
Да	Брой	1	9	13	22
	%	5,9 ^a	20,9 ^{ad}	25,5 ^{bd}	61,1 ^c
Общо	Брой	17	43	51	36
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Резултатите от табл. 36 и 37 показват, че:

- Има сигнификантна зависимост между запазването на съдонервния сноп и еректилната дисфункция на 6-ти и 12-ти месец;
- При запазването на съдонервния сноп със значимо най-висок относителен дял спрямо категория „Тежка“ е еректилната дисфункция „От лека до умерена“;
- При незапазване - „Тежка“ еректилна дисфункция.

При анализа на зависимостта между кръвозагубата и еректилната дисфункция 6-ти и 12-ти месец се установиха следните резултати (табл. 38 и 39):

- При кръвозагуба над 1 л със сигнификантно най-висок относителен дял е тежката еректилна дисфункция;
- По-малките по обем кръвозагуби не се отразяват статистически значимо на степените на еректилната дисфункция на 6-ти месец, докато при еректилната дисфункция на 12-ти месец се наблюдава сравнително

добре изразена тенденция на влошаване на еректилната функция с увеличаване обема на кръвозагубата.

Таблица 36: Анализ на връзката между запазването на съдонервния сноп и еректилната дисфункция 6-ти месец

Запазване на съдонервния сноп	Статистика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Не	Брой	0	0	0	11
	%	0	0 ^a	0 ^a	14,9 ^b
Да	Брой	1	10	62	63
	%	100,0	100,0 ^a	100,0 ^a	85,1 ^b
Общо	Брой	1	10	62	74
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията „Лека“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 37: Анализ на връзката между запазването на съдонервния снопи еректилната дисфункция 12-ти месец

Запазване на съдонервния сноп	Статистика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Не	Брой	0	0	0	11
	%	0 ^a	0 ^a	0 ^a	30,6 ^b
Да	Брой	17	43	51	25
	%	100,0 ^a	100,0 ^a	100,0 ^a	69,4 ^b
Общо	Брой	17	43	51	36
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 38: Анализ на връзката между кръвозагуба и еректилната дисфункция 6-ти месец

Кръвозагуба (мл)	Статистика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
До 300	Брой	0	2	8	5
	%	0	20,0 ^a	12,9 ^a	6,8 ^a
300 - 800	Брой	1	5	37	43
	%	100,0	50,0 ^a	59,7 ^a	58,1 ^a
801 – 1000	Брой	0	3	14	18
	%	0	30,0 ^a	22,6 ^a	24,3 ^a
Над 1000	Брой	0	0	3	8
	%	0	0 ^a	4,8 ^{ac}	10,8 ^{bc}
Общо	Брой	1	10	62	74
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията „Лека“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 39: Анализ на връзката между кръвозагуба и еректилната дисфункция 12-ти месец

Кръвозагуба (мл)	Статистика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
До 300	Брой	5	5	4	1
	%	29,4 ^a	11,6 ^{ac}	7,8 ^{ac}	2,8 ^{bc}
300 - 800	Брой	11	20	36	19
	%	64,7 ^{ac}	46,5 ^a	70,6 ^{bc}	52,8 ^{ac}
801 – 1000	Брой	1	16	8	10
	%	5,9 ^a	37,2 ^b	15,7 ^{ac}	27,8 ^{bc}
Над 1000	Брой	0	2	3	6
	%	0 ^a	4,7 ^{ac}	5,9 ^{ac}	16,7 ^{bc}
Общо	Брой	17	43	51	36

% 100,0 100,0 100,0 100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Резултатите от табл. 40 и 41 показват, че:

- Има сигнификантна зависимост между предоперативния Gleason score и еректилната дисфункция на 6-ти и 12-ти месец;
- Статистически значимо най-висока средна стойност на Gleason score се наблюдава при „Тежка“ еректилна дисфункция.

Аналогични резултати се получават и при анализа на зависимостта между следоперативния Gleason score и еректилната дисфункция на 6-ти и 12-ти месец (табл. 42-43).

Таблица 40: Сравнителен анализ на стойностите на предоперативния Gleason score според еректилната дисфункция 6-ти месец

Еректилна дисфункция 6-ти месец	n	\bar{X}	SD
Лека	1	6,00	.
Лека към умерена	10	6,20 ^a	0,79
Умерена	62	6,45 ^a	1,30
Тежка	74	6,99 ^b	1,24

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 41: Сравнителен анализ на стойностите на предоперативния Gleason score според еректилната дисфункция 12-ти месец

Еректилна дисфункция 12-ти месец	n	\bar{X}	SD
Лека	17	6,35 ^a	1,22
Лека към умерена	43	6,42 ^a	1,18
Умерена	51	6,75 ^{ac}	1,20

Тежка	36	7,14 ^{bc}	1,40
-------	----	--------------------	------

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 42: Сравнителен анализ на стойностите на следоперативния Gleason score според еректилната дисфункция 6-ти месец

Еректилна дисфункция 6-ти месец	n	\bar{X}	SD
Лека	1	7,00	.
Лека към умерена	10	5,90 ^a	2,13
Умерена	62	6,52 ^a	1,50
Тежка	74	7,03 ^b	1,83

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 43: Сравнителен анализ на стойностите на следоперативния Gleason score според еректилната дисфункция 12-ти месец

Еректилна дисфункция 12-ти месец	n	\bar{X}	SD
Лека	17	6,53 ^a	0,94
Лека към умерена	43	6,19 ^a	2,07
Умерена	51	6,88 ^{ac}	1,41
Тежка	36	7,28 ^{bc}	1,85

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Оценкана придружаващите и минали заболявания на пациентите

От табл. 44 става ясно, че:

- С най-голям относителен дял (40%) са пациентите с артериална хипертония, следвани от тези със захарен диабет (11%);

- На трето място при придружаващите заболявания се нарежда исхемичната болест на сърцето с 8%, а останалите заболявания са представени с единични случаи.

Таблица 44: Разпределение на пациентите по придружаващи заболявания

Придружаващи заболявания	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Без	62	42,2	4,1
Артериална хипертония	59	40,1	4,0
Захарен диабет	16	10,9	2,6
Исхемична болест на сърцето	12	8,2	2,3
Мозъчно съдова болест	2	1,4	1,0
Холелитиаза	2	1,4	1,0
Аневризма на аортата	1	0,7	0,7
Улцерозен колит	1	0,7	0,7
Хепатит	1	0,7	0,7
Ревматоиден артрит	1	0,7	0,7
Псориазис	1	0,7	0,7
Подагра	1	0,7	0,7

Забележка: сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите са имали повече от едно придружаващо заболяване

На табл. 45 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (9%) са пациентите с извършена апендектомия, следвани от тези с херниопластика със 7%;
- На трето място се нарежда Язва на стомах, дванадесетопръстник с 5,4%, а по-голямата част от останалите заболявания и операции са представени най-често с единични случаи.

Таблица 45: Разпределение на пациентите по минали заболявания и операции

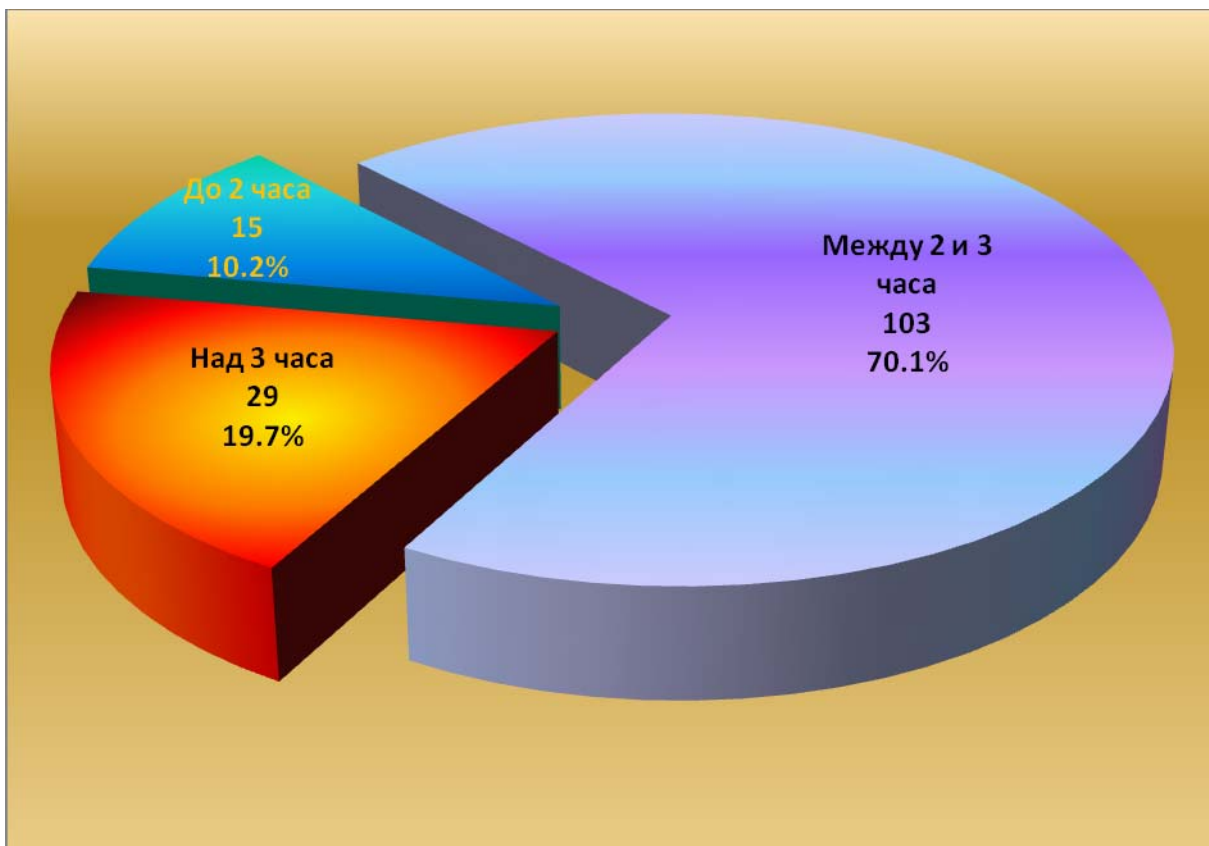
Минали заболявания и операции	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Без	93	63,3	4,0
Апендектомия	13	8,8	2,3
Херниопластика	10	6,8	2,1
Язва на стомах, дванадесетопръстник	8	5,4	1,9
Трансуретрална резекция на простатата	5	3,4	1,5
Мозъчен инсулт	3	2,0	1,2
Коронарно стентиране	2	1,4	1,0
Клапно протезиране	2	1,4	1,0
Холецистектомия	2	1,4	1,0
Нефректомия	2	1,4	1,0
Тромбофлебит	1	0,7	0,7
Операция по повод на карцином на ректум	1	0,7	0,7
Двустранна орхиектомия	1	0,7	0,7
Гръбначномозъчни операции	1	0,7	0,7
Операция за хидроцеле	1	0,7	0,7
Черепномозъчна травма	1	0,7	0,7
Кардиостимулатор	1	0,7	0,7
Общо	147	100,0	

- % разпределение на пациентите в зависимост от оперативното време

Оперативно време

На фиг. 8 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (70%) е оперативното време между 2 и 3 часа, следвано от над 3 часа с 20%;
- С най-малък процент са операциите под два часа – 15 или 10,2%.



Фигура 8: Разпределение на пациентите в зависимост от оперативното време

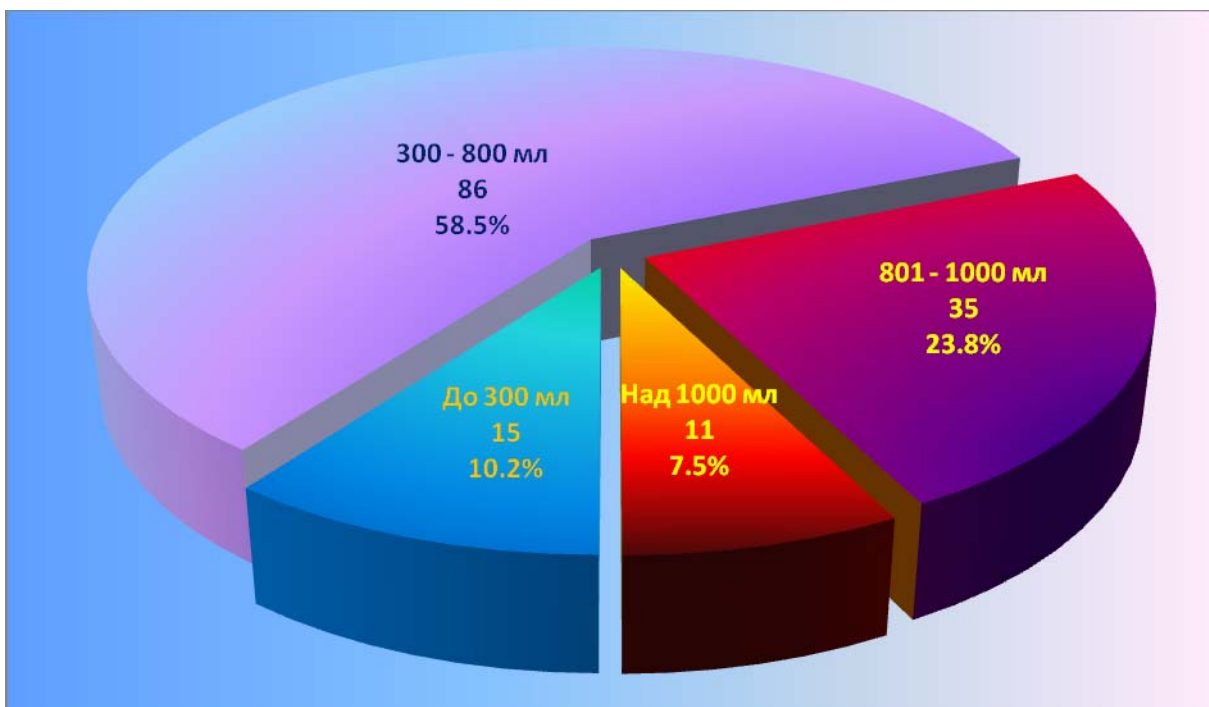
Интраоперативни показатели:

- Кръвозагуба в три категории, % разпределение на пациентите. Зависимост на кръвозагубата от TNM, Gleason score, PSA, извършване на лимфна дисекция.

Кръвозагуба

От фиг. 9 става ясно, че:

- Най-много (86 или 58%) са пациентите с кръвозагуба между 300 и 800 мл, следвани от тези с 801-1000 мл (24%);
- Най-малко са пациентите с кръвозагуба над 1000 мл – 11 или 7,5%.



Фигура 9: Разпределение на пациентите по кръвозагуба

Резултатите от табл. 46 показват, че:

- Има сигнификантна зависимост между предоперативното стадиране TNM и кръвозагубата;
- По-ниските стадии са свързани с по-малки обеми на кръвозагубата, а по-високите – с по-големи.

От табл. 47 става ясно, че:

- Има сигнификантна зависимост между извършването на лимфна дисекция и кръвозагубата;
- Неизвършването на лимфна дисекция е свързано със значимо по-малки обеми на кръвозагубата, а извършването – със значимо по-големи.

Таблица 46: Анализ на зависимостта между предоперативното стадиране TNM и кръвозагубата

Предоперативно стадиране TNM	Статис- тика	Кръвозагуба (мл)			
		До 300	300 - 800	801 - 1000	Над 1000
T1 – T2a	Брой	15	52	18	4
	%	100,0 ^a	60,5 ^b	51,4 ^b	36,4 ^b
T2b, c	Брой	0	33	13	5
	%	0 ^a	38,4 ^b	37,1 ^b	45,5 ^b
T3a	Брой	0	1	4	1
	%	0 ^a	1,2 ^{ac}	11,4 ^{bc}	9,1 ^{ac}
T3b	Брой	0	0	0	1
	%	0	0	0	9,1
Общо	Брой	15	86	35	11
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** - групата със стадий T3b не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

Таблица 47: Анализ на връзката между извършването на лимфна дисекция и кръвозагубата

Извършване на лимфна дисекция	Статис- тика	Кръвозагуба (мл)			
		До 300	300 - 800	801 - 1000	Над 1000
Не	Брой	7	21	5	0
	%	46,7 ^a	24,4 ^{ad}	14,3 ^{bd}	0 ^c
Да	Брой	8	65	30	11
	%	53,3 ^a	75,6 ^{ad}	85,7 ^{bd}	100,0 ^c
Общо	Брой	15	86	35	11
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

На табл. 48 се вижда, че:

- Има сигнификантна зависимост между предоперативния Gleason score и големината кръвозагубата;
- По-ниските стойности на Gleason score са сигнификантно свързани с по-малки обеми на кръвозагубата, а по-високите – със значимо по-големи.

От табл. 49 става ясно, че няма статистически достоверна зависимост между предоперативния PSA и големината на кръвозагубата.

Таблица 48: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според големината на кръвозагубата

Кръвозагуба (мл)	n	\bar{X}	SD
До 300	15	5,80 ^a	0,94
300 – 800	86	6,74 ^b	1,28
801 – 1000	35	6,97 ^b	1,10
Над 1000	11	6,73 ^b	1,68

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 49: Сравнителен анализ на предоперативния PSA според големината на кръвозагубата

Кръвозагуба (мл)	n	\bar{X}	SD
До 300	15	11,80 ^a	9,54
300 – 800	80	14,74 ^a	10,84
801 – 1000	30	14,88 ^a	9,27
Над 1000	11	12,71 ^a	7,87

*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

- Лимфна дисекция - % разпределение на пациентите с и без лимфна дисекция.

Лимфна дисекция

На табл. 50 се вижда, че:

- Лимфна дисекция е правена на 114 или близо 78% от пациентите;
- Почти при всички от тях (113) тя е двустранна, докато едностранната е при само един от пациентите.

Таблица 50: Честотно разпределение на пациентите по лимфна дисекция

Лимфна дисекция	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Не	33	22,4	3,4
Да, двустранно	113	76,9	3,5
Да, едностранно	1	0,7	0,7
Общо	147	100,0	

- Запазване на съдовонервния сноп, % разпределение, влошаване на еректилната функция при пациенти, при които не е съхранен съдовонервния сноп.

Запазване на съдовонервния сноп

От табл. 51 става ясно, че:

- Запазванена съдовонервния сноп има при 136 или 93% от пациентите;
- Почти при всички от тях (134) то е двустранно, докато едностранното е при само двама от пациентите.

Таблица 51: Честотно разпределение на пациентите по запазване на съдовонервния сноп

Запазване на съдовонервния сноп	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Не	11	7,5	2,2
Да, двустранно	134	91,2	2,3
Да, едностранно	2	1,4	1,0
Общо	147	100,0	

Анализа на връзката между Запазване на съдовонервния сноп и еректилната функция е показан на табл. 36 и 37.

- % разпределение на пациентите в зависимост от хемотрансфузията. Дали хемотрансфузии са по чести при пациенти с висок PSA, Gleason score, pTNM, извършена лимфна дисекция.

Хемотрансфузия

Резултатите от табл. 52 показват, че:

- С най-голям относителен дял (52%) са пациентите с интраоперативна хемотрансфузия, следвани от тези имали интраоперативно и следоперативно с 5,4%;
- Най-малко са със следоперативна хемотрансфузия – 4 или 2,7%.

На табл. 53 се вижда, че няма сигнификантна зависимост между стойностите на предоперативните PSA, Gleason score и хемотрансфузията. Липса на подобна зависимост се наблюдава и при показателите следоперативно стадиране pTNM и извършена лимфна дисекция с хемотрансфузията (табл. 54 и 55).

Таблица 52: Честотно разпределение на пациентите по хемотрансфузия

Хемотрансфузия	Брой	Относителен дял (%)	Sp
----------------	------	---------------------	----

Без	59	40,1	4,0
Интраоперативно	76	51,7	4,1
Следоперативно	4	2,7	1,3
Интраоперативно и следоперативно	8	5,4	1,9
Общо	147	100,0	

Таблица 53: Сравнителен анализ на предоперативните PSA и Gleason score според хемотрансфузията

Показател	Хемотрансфузия						p
	Не			Да			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
PSA	56	13,60	9,37	80	14,76	10,64	0,779
Gleason score	59	6,59	1,19	88	6,77	1,32	0,215

Таблица 54: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и хемотрансфузия

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Хемотрансфузия		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	1	2	3
	%	1,7 ^a	2,3 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	7	13	20
	%	11,9 ^a	14,8 ^a	13,6
pT2b, c	Брой	31	34	65
	%	52,5 ^a	38,6 ^a	44,2
pT3a	Брой	11	17	28
	%	18,6 ^a	19,3 ^a	19,0
pT3b	Брой	9	22	31
	%	15,3 ^a	25,0 ^a	21,1
Общо	Брой	59	88	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 55: Анализ на зависимостта между извършена лимфна дисекция и хемотрансфузия

Извършена лимфна дисекция	Статистика	Хемотрансфузия		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	15	18	33
	%	25,4 ^a	20,5 ^a	22,4
Да	Брой	44	70	114
	%	74,6 ^a	79,5 ^a	77,6
Общо	Брой	59	88	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

- % разпределение на пациентите от болничния престой. Зависи ли от PSA, Gleason score, pTNM, кръвозагуба

Болничен престой

Средният болничен престой е $9,51 \pm 3,16$ дни в интервала от 5 до 28 дни. Неговата величина не зависи статистически значимо от PSA, Gleason score и pTNM (табл. 56 и 57), но зависи сигнификантно от големината на кръвозагубата (табл. 58). Средният престой на имащите кръвозагуба под 300 мл е около 8 дни, докато на пациентите с кръвозагуба от 300 и повече мл средният престой е значимо по-голям (достига до над 11 дни).

Таблица 56: Корелационен анализ на болничния престой и показатели PSA и Gleason score

Показатели	Болничен престой
PSA	-0,017
Gleason score предоперативен	0,119
Gleason score следоперативен	0,050

* - $p < 0,05$

Таблица 57: Сравнителен анализ на болничния престой според следоперативното стадиране pTNM

Следоперативно стадиране pTNM	n	\bar{X}	SD
Няма карцином	3	9,00	1,00
pT1 – pT2a	19	9,32 ^a	3,61
pT2b, c	57	9,56 ^a	2,62
pT3a	27	9,19 ^a	2,69
pT3b	30	9,87 ^a	4,27

*- еднаквите букви по вертикалите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

** - категорията с „Няма карцином“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 58: Сравнителен анализ на болничния престой (в дни) според размера на кръвозагубата

Кръвозагуба (мл)	n	\bar{X}	SD
До 300	13	7,92 ^a	2,43
300 – 800	80	9,48 ^b	2,89
801 – 1000	32	9,59 ^b	2,39
Над 1000	11	11,36 ^b	6,04

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Следоперативни показатели:

- Gleason score, следоперативно – по – високите стойности имат ли отношение към наличието на положителни лимфни възли, развитието на ранни и късни усложнения.

СЛЕДОПЕРАТИВНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Gleason score, следоперативно

Резултатите от табл. 59 показват, че:

- Има сигнификантна зависимост между Gleason score, следоперативно и наличието на положителни лимфни възли и ранни усложнения, но липсва такава с късните следоперативни усложнения;
- Наличието на тези два показателя е свързано със значимо по-високи стойности на Gleason score, следоперативно.

Таблица 59: Сравнителен анализ на постоперативния Gleason score според наличието на положителни лимфни възли, ранни и късни усложнения

Показател	Не			Да			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Положителни лимфни възли	104	6,69	1,73	12	8,33	0,89	<0,001
Ранни усложнения	133	6,64	1,76	14	7,64	1,22	0,032

Късни усложнения	126	6,72	1,68	21	6,81	2,06	0,405
------------------	-----	------	------	----	------	------	-------

- Положителни лимфни възли – зависи ли от по – високите стойности на предоперативните PSA и Gleason score.

Положителни лимфни възли

На табл. 60 се вижда, че наличието на положителни лимфни възли е свързано сигнификантно със значимо по-високи стойности на предоперативните PSA и Gleason score. При PSA това твърдение е с гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

Таблица 60: Сравнителен анализ на PSA и Gleason score според наличието на положителни лимфни възли

Показател	Положителни лимфни възли						p
	Не			Да			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
PSA	96	14,26	10,58	10	18,94	8,71	0,076
Gleason score предоперативен	104	6,75	1,13	12	7,67	1,92	0,019

- Положителни резекционни линии - % разпределение на пациентите в четирите категории. Зависят ли те от по – високите стойности на предоперативните PSA, Gleason score и обем на простатата. Влияние на положителните резекционни линии върху следоперативната терапия, развитието на склероза на мехурната шийка, стриктура на уретрата, локален рецидив и биохимична прогресия.

Положителни резекционни линии

От фиг. 10 става ясно, че:

- Най-много (17 или 12%) са пациентите с ангажиране на база, следвани от тези с ангажиране на апекс и база (11%);

- Най-малко са с ангажиране на апекс– 12 или 8%.

Резултатите от табл. 61 показват, че:

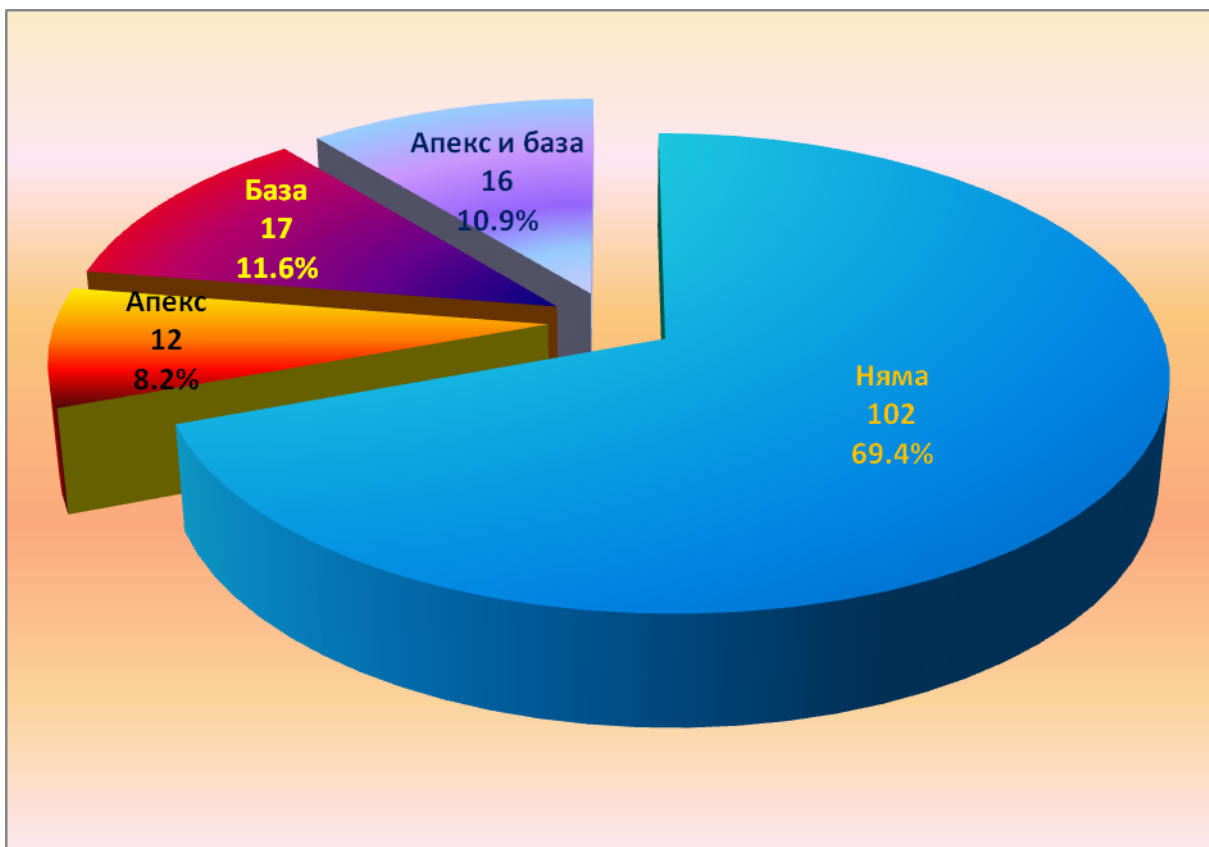
- Като цяло пациентите с наличие на положителните резекционни линии имат значимо по-високи стойности на PSA;

- Сигнификантно най-висока средна стойност на PSA имат пациентите с ангажиране на апекс, следвани от тези с ангажиране на апекс и база.

На табл. 62 се вижда, че:

- Като цяло пациентите с наличие на положителните резекционни линии имат значимо по-високи стойности на предоперативния Gleason score;

- Сигнификантно най-висока средна стойност на предоперативния Gleason score имат пациентите с ангажиране на база, следвани от тези с ангажиране на апекс и база.



Фигура 10: Положителни резекционни линиии - разпределение на пациентите в четирите категории

Таблица 61: Сравнителен анализ на PSA според положителните резекционни линии

Положителни резекционни линии	n	\bar{X}	SD
Няма	98	12,66 ^a	8,83
Апекс	11	21,67 ^{bc}	12,26
База	13	15,44 ^{ac}	8,94
Апекс и база	14	18,76 ^a	14,22

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 62: Сравнителен анализ на предоперативния Gleason score според положителните резекционни линии

Положителни резекционни линии	n	\bar{X}	SD
Няма	102	6,48 ^a	1,21
Апекс	12	6,83 ^{ac}	0,83
База	17	7,65 ^{bcd}	1,22
Апекс и база	16	7,00 ^{ad}	1,51

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Връзката между положителните резекционни линии и обема на простатата е разгледана в табл. 20 – няма връзка.

От табл. 63 става ясно, че при липса на положителни резекционни линии най-често се прилага наблюдение, докато в останалите случаи комбинацията от лъчетерапия и антиандрогенна терапия. Зависимостта има сигнификантен характер. Наличието на положителни резекционни линии е статистически значимо свързано и с биохимичната прогресия (табл. 64).

На табл. 65 и 66 се вижда, че няма статистически достоверна зависимост между положителните резекционни линии и показателите

склероза на мехурната шийка, и стриктура на уретрата. Същевременно наличието на рецидив е свързано сигнификантно с наличието на положителни резекционни линии (табл. 67).

Таблица 63: Анализ на връзката между положителните резекционни линии и следоперативната терапия

Положителни резекционни линии	Статистика	Следоперативна терапия			
		Наблюдение	Лъчетерапия	Антиандрогенна терапия	Лъчетерапия и антиандрогенна терапия
Няма	Брой	80	0	7	15
	%	92,0 ^a	0	58,3 ^b	31,9 ^b
Апекс	Брой	2	1	0	9
	%	2,3 ^a	100,0	0 ^a	19,1 ^b
База	Брой	4	0	2	11
	%	4,6 ^a	0	16,7 ^{ac}	23,4 ^{bc}
Апекс и база	Брой	1	0	3	12
	%	1,1 ^a	0	25,0 ^{ac}	25,5 ^{bc}
Общо	Брой	87	1	12	47
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - Лъчетерапия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 64: Анализ на връзката между положителните резекционни линии и биохимичната прогресия

Положителни резекционни линии	Статистика	Биохимична прогресия		Общо
		Не	Да	
Няма	Брой	91	11	102
	%	80,5 ^a	32,4 ^b	69,4
Апекс	Брой	8	4	12
	%	7,1 ^a	11,8 ^a	8,2
База	Брой	7	10	17
	%	6,2 ^a	29,4 ^b	11,6
Апекс и база	Брой	7	9	16

	%	6,2 ^a	26,5 ^b	10,9
Общо	Брой	113	34	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 65: Анализ на връзката между положителните резекционни линии склероза на мехурната шийка

Положителни резекционни линии	Статистика	Склероза на мехурната шийка		Общо
		Не	Да	
Няма	Брой	92	10	102
	%	69,7 ^a	66,7 ^a	69,4
Има	Брой	40	5	45
	%	30,3 ^a	33,3 ^a	30,6
Общо	Брой	132	15	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 66: Анализ на връзката между положителните резекционни линии стриктура на уретрата

Положителни резекционни линии	Статистика	Стриктура на уретрата		Общо
		Не	Да	
Няма	Брой	100	2	102
	%	69,9 ^a	50,0 ^a	69,4
Има	Брой	43	2	45
	%	30,1 ^a	50,0 ^a	30,6
Общо	Брой	143	4	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 67: Анализ на връзката между положителните резекционни линии и локален рецидив

Положителни резекционни линии	Статистика	Локален рецидив		Общо
		Не	Да	
Няма	Брой	101	1	102
	%	71,1 ^a	20,0 ^b	69,4
Има	Брой	41	4	45
	%	28,9 ^a	80,0 ^b	30,6
Общо	Брой	142	5	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

- Хистологичен материал pTNM, разпределение на пациентите. Покачването на pTNM (в сравнение с TNM преди операцията) зависи ли от PSA и Gleason score – [виж \(табл. 3\)](#).

Хистологичен материал pTNM

На табл. 68 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (44%) са пациентите с pTNM стадий T2b, c, следвани от тези с pT3b (21%);
- Най-малко са имащите T1 – T2a – 20 или 14%.

Таблица 68: Честотно разпределение на пациентите по pTNM

Следоперативно стадиране pTNM	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Няма карцином	3	2,0	1,2
pT1 – T2a	20	13,6	2,8
pT2b, c	65	44,2	4,1
pT3a	28	19,0	3,2
pT3b	31	21,1	3,4

-
- Влияние на патологичното стадиране pTNM върху следоперативната терапия, развитието на склероза на мехурната шийка, стриктура на уретрата, локален рецидив (табл. 12) и биохимична прогресия.

От табл. 69 става ясно, че по-ниските стадии pTNM са свързани най-често с наблюдение, докато по-високите - pT3a и pT3b – с Антиандрогенна терапия и комбинацията Лъчетерапия и антиандрогенна терапия. Зависимостта има сигнификантен характер.

Резултатите от табл. 70 показват, че:

- Пациентите с наличие на нисък следоперативен стадий (pT1 – pT2a) имат значимо по-ниска вероятност за склероза на мехурната шийка;
- При по-високите стадии не се установява сигнификантна зависимост между двата показателя.

Пациентите със стриктура на уретрата са само 4, поради което не може да се направи достоверен статистически анализ.

От табл. 71 става ясно, че:

- Съществува статистически значима връзка между следоперативното стадиране pTNM и наличието на биохимична прогресия;
- При по-ниските стадии най-често се наблюдава отсъствие на биохимична прогресия, а при най-високия стадий pT3b - наличие.

Таблица 69: Анализ на връзката между патологичното стадиране pTNM и следоперативната терапия

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Следоперативна терапия			
		Наблю- дение	Лъчете- рапия	Антиандро- генна терапия	Лъчетерапия и антиандрогенна терапия
Няма карцином	Брой	3	0	0	0
	%	3,4	0	0	0
pT1 – pT2a	Брой	19	0	1	0
	%	21,8 ^a	0	8,3 ^{ac}	0 ^{bc}
pT2b, c	Брой	60	0	2	3
	%	69,0 ^a	0	16,7 ^b	6,4 ^b
pT3a	Брой	4	1	8	15
	%	4,6 ^a	100,0	66,7 ^b	31,9 ^c
pT3b	Брой	1	0	1	29
	%	1,1 ^a	0	8,3 ^a	61,7 ^b
Общо	Брой	87	1	12	47
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** - Лъчетерапия и Няма карцином не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 70: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и склероза на мехурната шийка

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Склероза на мехурната шийка		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	2	1	3
	%	1,5 ^a	6,7 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	20	0	20
	%	15,2 ^a	0 ^b	13,6
pT2b, c	Брой	57	8	65
	%	43,2 ^a	53,3 ^a	44,2
pT3a	Брой	26	2	28
	%	19,7 ^a	13,3 ^a	19,0
pT3b	Брой	27	4	31
	%	20,5 ^a	26,7 ^a	21,1
Общо	Брой	132	15	147

% 100,0 100,0 100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 71: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и биохимична прогресия

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Биохимична прогресия		Общо
		Не	Да	
Няма карцином	Брой	3	0	3
	%	2,7 ^a	0 ^a	2,0
pT1 – pT2a	Брой	20	0	20
	%	17,7 ^a	0 ^b	13,6
pT2b, c	Брой	61	4	65
	%	54,0 ^a	11,8 ^b	44,2
pT3a	Брой	22	6	28
	%	19,5 ^a	17,6 ^a	19,0
pT3b	Брой	7	24	31
	%	6,2 ^a	70,6 ^b	21,1
Общо	Брой	113	34	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

- Следоперативен болничен престой - % разпределение на пациентите

Болничен престой – среден 9,51±3,16 дни в интервала от 5 до 28 дни. Има го и на стр. 43.

- Следоперативна терапия - % разпределение на пациентите

Следоперативна терапия

На табл. 72 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (59%) са пациентите с наблюдение, т.е. без терапия, следвани от тези с лъчетерапия и антиандрогенна терапия (32%);

- Най-малко са пациентите с лъчетерапия – един или 0,7%.

Таблица 72: Честотно разпределение на пациентите по следоперативна терапия

Следоперативна терапия	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Наблюдение	87	59,2	4,1
Лъчетерапия	1	0,7	0,7
Антиандрогенна терапия	12	8,2	2,3
Лъчетерапия и антиандрогенна терапия	47	32,0	3,8
Общо	147	100,0	

Ранни следоперативни усложнения:

- % разпределение на пациентите
- Кои предоперативни фактори имат отношение към ранните усложнения – възраст, ASA, PSA, Gleason score – табл. 18, TNM – табл. 4,

Ранни следоперативни усложнения

От табл. 73 става ясно, че:

- С най-голям относителен дял (2,7%) са пациентите с изтичане на урина от анастомозата, следвани от тези с уроинфекция и хеморагия с по 2%;

- Останалите четирирани следоперативни усложнения са единични случаи.

Резултатите от табл. 74 показват отсъствие на статистически достоверна зависимост между ранните следоперативни усложнения и показателите възраст и PSA.

На табл. 75 се вижда, че:

- Липсата на ранни следоперативни усложнения се свързва най-често с ASAIV, докато тяхното наличие – с ASAII и ASAIII;

- Зависимостта има сигнификантен характер.

Таблица 73: Честотно разпределение на пациентите по ранни следоперативни усложнения

Ранни следоперативни усложнения	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Без	133	90,5	2,4
Изтичане на урина от анастомозата	4	2,7	1,3
Уроинфекция	3	2,0	1,2
Супурация	1	0,7	0,7
Белодробна тромбемболия	1	0,7	0,7
Лезия на ректум интраоперативно с извеждане на колостома	1	0,7	0,7
Орхиепидидимит	1	0,7	0,7
Хеморагия овладяна консервативно	2	1,4	1,0
Хеморагия налагаща ревизия	1	0,7	0,7
Общо	147	100,0	

Таблица 74: Сравнителен анализ на възрастта и PSA според наличието на ранни следоперативни усложнения

Показател	Ранни следоперативни усложнения						p
	Не			Да			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Възраст	133	64,90	6,58	14	65,14	6,07	0,896
PSA	124	14,03	9,96	12	16,94	11,73	0,388

Таблица 75: Анализ на зависимостта между ранните следоперативни усложнения и анестезиологичната оценка (ASA)

Ранни следоперативни усложнения	Анестезиологична оценка (ASA)					
	II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%
Не	9	90,0 ^{ac}	111	89,5 ^a	13	100,0 ^{bc}
Да	1	10,0 ^{ac}	13	10,5 ^a	0	0 ^{bc}

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Късни следоперативни усложнения:

- Еректилна дисфункция - % разпределение на пациентите в зависимост от еректилната функция предоперативно, на шестия месец и на първата година (табл. 23-24, фиг. 6-7). Връзката между нарушената еректилна функция и възрастта на пациентите, pTNM (табл. 30-31), Gleason score следоперативно (табл. 42-43), наличието на следоперативна терапия, запазване на съдовонервния сноп (табл. 36-37).

КЪСНИ СЛЕДОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Еректилна дисфункция

От табл. 76-78 става ясно, че съществува статистически достоверна връзка между нарушената еректилна функция и възрастта на пациентите изразяваща се в значимо по-висока средна възраст при пациентите с умерена и тежка еректилна дисфункция.

Таблица 76: Сравнителен анализ на стойностите на възрастта според предоперативната еректилна дисфункция

Предоперативна еректилна дисфункция	n	\bar{X}	SD
Без	7	51,57	2,57
Лека	53	60,91 ^a	4,69
Лека към умерена	60	66,82 ^b	3,69
Умерена	26	71,85 ^c	4,37
Тежка	1	78,00	.

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 77: Сравнителен анализ на стойностите на възрастта според еректилната дисфункция 6-ти месец

Еректилна дисфункция 6-ти месец	n	\bar{X}	SD
Лека	1	76,00	.

Лека към умерена	10	58,60 ^a	6,82
Умерена	62	62,16 ^a	5,54
Тежка	74	67,95 ^b	5,53

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категория „Лека“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 78: Сравнителен анализ на стойностите на възрастта според еректилната дисфункция 12-ти месец

Еректилна дисфункция 12-ти месец	n	\bar{X}	SD
Лека	17	60,53 ^a	5,16
Лека към умерена	43	62,14 ^a	5,97
Умерена	51	66,76 ^b	5,54
Тежка	36	67,72 ^b	6,81

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

На табл. 79 се вижда, че:

- Със сигнификантно най-висока средна възраст са пациентите, при които влошаване на еректилната функция на 6-ти месец е един бал, следвани от тези с два бала;

- Най-ниска е средната възраст на пациентите, при които влошаване на еректилната функция на 6-ти месец е три бала.

Резултатите от табл. 80 показват, че на дванадесетия месец със сигнификантно най-висока средна възраст са пациентите, при които влошаване на еректилната функция е един бал или нула, следвани от тези с два бала.

Таблица 79: Сравнителен анализ на стойностите на възрастта според влошаването на еректилната функция 6-ти месец

Влошаване на еректилната функция 6-ти месец (в балове)	n	\bar{X}	SD
-2	1	76,00	.
0	2	72,50	7,78
1	50	68,50 ^a	5,41
2	83	63,37 ^b	5,73
3	10	58,50 ^c	6,49
4	1	53,00	.

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категориите „-2“, „0“ и „4“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 80: Сравнителен анализ на стойностите на възрастта според влошаването на еректилната функция 12-ти месец

Влошаване на еректилната функция на 12-ти месец (в балове)	n	\bar{X}	SD
-1	1	67,00	.
0	38	66,03 ^a	6,27
1	75	66,27 ^a	5,83
2	29	61,10 ^b	6,61
3	3	57,67	7,09
4	1	53,00	.

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категориите „-1“, „3“ и „4“ не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

От табл. 81 става ясно, че:

- Съществува статистически достоверна зависимост между следоперативната терапия и еректилната дисфункция на 6-ти месец;
- Тежката и умерена еректилна дисфункция са свързани статистически значимо с антиандрогенна терапия и комбинацията лъчетерапия + антиандрогенна терапия.

На табл. 82 се вижда, че:

- Съществува статистически достоверна зависимост между следоперативната терапия и еректилната дисфункция на 12-ти месец;
- Наблюдението е свързано най-често с лека и лека към умерена еректилна дисфункция, докато лъчетерапия + антиандрогенна терапия – с тежката еректилна дисфункция.

Таблица 81: Анализ на връзката между следоперативната терапия и еректилната дисфункция 6-ти месец

Следоперативна терапия	Статистика	Еректилна дисфункция 6-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Наблюдение	Брой	1	7	47	32
	%	100,0	70,0 ^a	75,8 ^a	43,2 ^a
Лъчетерапия	Брой	0	0	0	1
	%	0	0	0	1,4
Антиандрогенна терапия	Брой	0	0	4	8
	%	0	0 ^a	6,5 ^b	10,8 ^b
Лъчетерапия и антиандрогенна терапия	Брой	0	3	11	33
	%	0	30,0 ^{ac}	17,7 ^a	44,6 ^{bc}
Общо	Брой	1	10	62	74
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - Лъчетерапия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 82: Анализ на връзката между следоперативната терапия и еректилната дисфункция 12-ти месец

Следоперативна терапия	Статистика	Еректилна дисфункция 12-ти месец			
		Лека	Лека към умерена	Умерена	Тежка
Наблюдение	Брой	15	33	28	11
	%	88,2 ^a	76,7 ^a	54,9 ^b	30,6 ^c
Лъчетерапия	Брой	0	0	0	1
	%	0	0	0	2,8
Антиандрогенна терапия	Брой	1	1	6	4
	%	5,9 ^a	2,3 ^a	11,8 ^a	11,1 ^a
Лъчетерапия и антиандрогенна терапия	Брой	1	9	17	20
	%	5,9 ^a	20,9 ^{ac}	33,3 ^{bc}	55,6 ^d
Общо	Брой	17	43	51	36
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - Лъчетерапия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

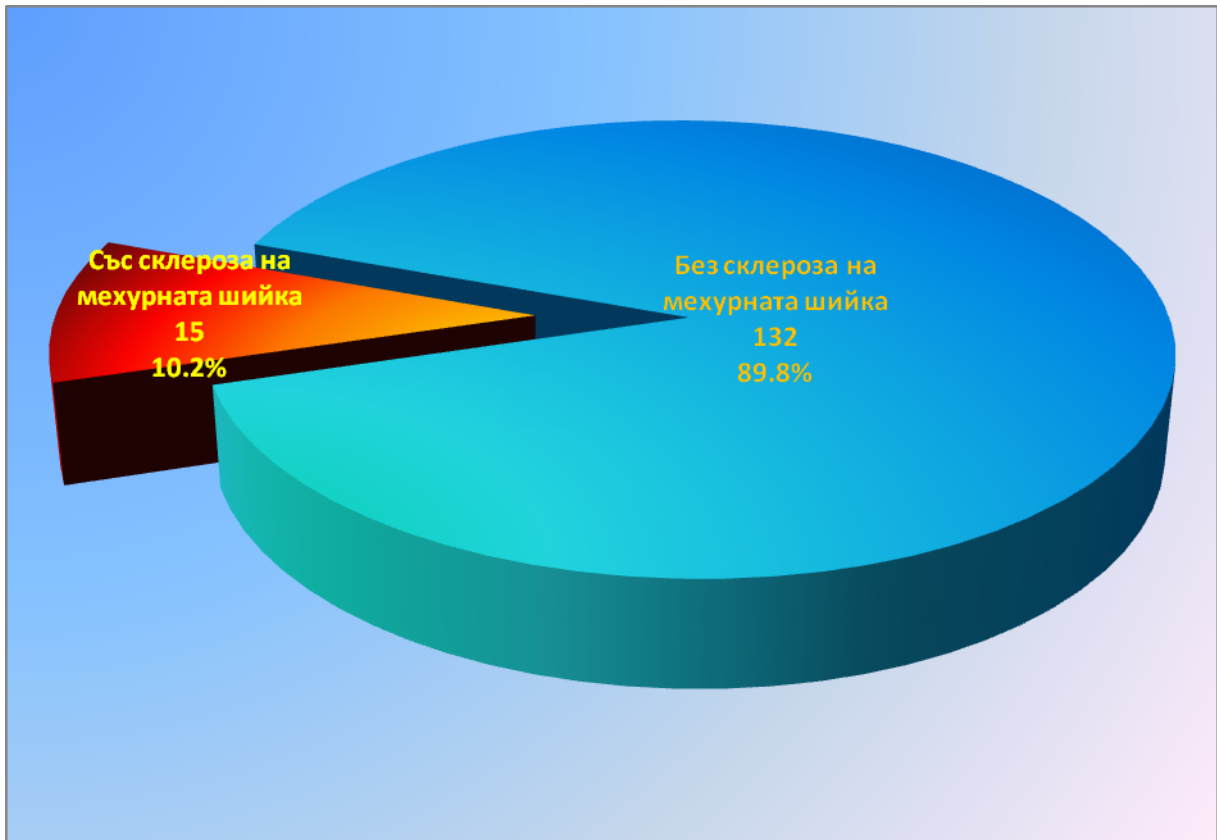
- Склероза на мехурната шийка – % разпределение на пациентите. Зависимост от pTNM (табл. 70), позитивни резекционни линии (табл. 65), следоперативна терапия (лъчетерапия), кръвозагуба

Склероза на мехурната шийка

От фиг. 11 се вижда, че 15 (10,2%) от пациентите са със склероза на мехурната шийка, а от табл. 83 става ясно, че няма сигнификантна връзка между следоперативната терапия и склерозата на мехурната шийка.

Резултатите от табл. 84 показват, че:

- По-малките по обем кръвозагуби са свързани най-често с липса на склероза на мехурната шийка, докато по-високите – с нейното наличие;
- Тази разлика е статистически достоверна само при кръвозагуба между 300 и 800 мл.



Фигура 11: Разпределение на пациентите по склероза на мехурната шийка

Таблица 83: Анализ на връзката между следоперативна терапия и склероза на мехурната шийка

Следоперативна терапия	Статистика	Склероза на мехурната шийка		Общо
		Не	Да	
Наблюдение	Брой	78	9	87
	%	59,1 ^a	60,0 ^a	59,2
Лъчетерапия	Брой	1	0	1
	%	0,8	0	0,7

Антиандрогенна терапия	Брой	10	2	12
	%	7,6 ^a	13,3 ^a	8,2
Лъчетерапия и антиандрогенна терапия	Брой	43	4	47
	%	32,6 ^a	26,7 ^a	32,0
Общо	Брой	132	15	147
	%	100,0	100,0	100,0

*- еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика ($p \geq 0,05$)

** - Лъчетерапия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 84: Анализ на връзката между кръвозагуба и склероза на мехурната шийка

Кръвозагуба (мл)	Статистика	Склероза на мехурната шийка		Общо
		Не	Да	
До 300	Брой	14	1	15
	%	10,6 ^a	6,7 ^a	10,2
300 – 800	Брой	81	5	86
	%	61,4 ^a	33,3 ^b	58,5
801 – 1000	Брой	29	6	35
	%	22,0 ^a	40,0 ^a	23,8
Над 1000	Брой	8	3	11
	%	6,1 ^a	20,0 ^a	7,5
Общо	Брой	132	15	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

- Стриктура на уретрата - % разпределение на пациентите

Стриктура на уретрата

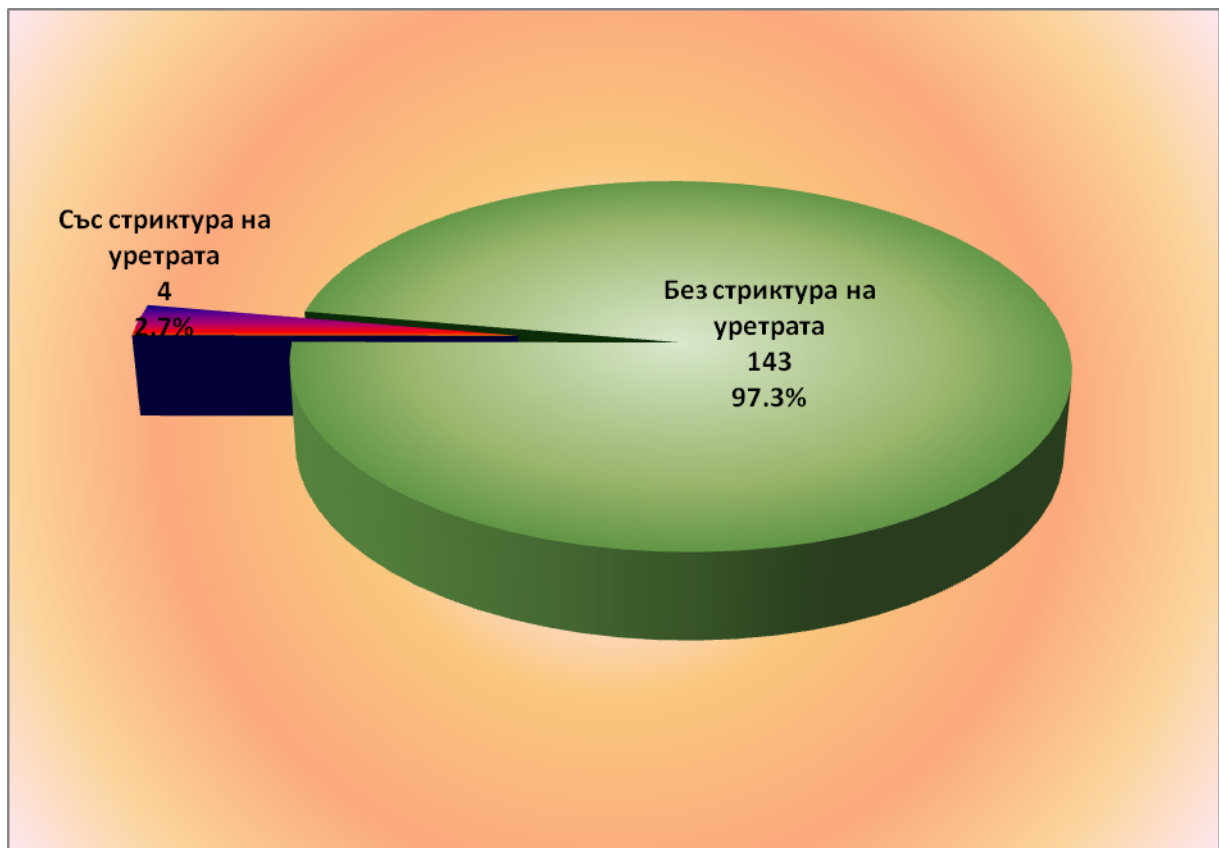
От фиг. 11 се вижда, че само четирима (2,7%) от пациентите са сстриктура на уретрата.

- Локален рецидив - % разпределение на пациентите. Зависимост от pTNM, PSA, Gleason score предоперативно.

Локален рецидив

От табл. 85 става ясно, че:

- С най-голям относителен дял (2,7%) са пациентите с локален рецидивна първата година, следвани от един с локален рецидивна третата година;
- Имащите локален рецидив са твърде малко, за да се направи достоверен статистически анализ дали това явление зависи от pTNM, PSA и Gleason score предоперативно.



Фигура 12: Разпределение на пациентите по стриктура на уретрата

Таблица 85: Честотно разпределение на пациентите по локален рецидив

Локален рецидив	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Не	142	96,6	1,5
Да, на първата година	4	2,7	1,3
Да, на третата година	1	0,7	0,7
Общо	147	100,0	

- Инконтиненция на урина на 6м и на 1 г - % разпределение на пациентите. Зависимост от pTNM, Gleason score предоперативно, оперативно време, наличие на следоперативна терапия.

Инконтиненция на урина на 6-месец и на 1 година

Резултатите от табл. 86 показват, че:

- Има ясно изразена тенденция на подобряване на състоянието на пациентите, свързано с инконтиненцията на урината;
- На 12-ия месец след операцията спрямо данни от 6-тия месец се е увеличил сигнификантно процентът на участниците в проучването без пелена или една за сигурност, а я намалял относителният дял на имащите инконтиненцията на урината при физическо натоварване и изтичане на урина;
- Единственото нежелано явление е появата на петима пациенти с постоянен уретерен катетър.

От табл. 87 става ясно, че и на 6-ти и на 12-ти месец сигнификантно по-високи стойности на Gleason score предоперативно се наблюдават при по-тежките степени на инконтиненция на урината.

От табл. 88 се вижда, че:

- Има статистически достоверна зависимост между следоператив-ното стадиране pTNM и инконтиненция на урината на 6-ия месец;

- Зависимостта се изразява в значимо по-големи относителни дялове на пациентите с по-леки степени на инконтиненция на урината при по-ниските стадии, както и сигнификантно по-висок процент на Изтичане на урина при най-високия стадий pT3b.

Таблица 86: Динамика на инконтиненцията на урината

Инконтиненция на урината	На 6-ия месец		На 12-ия месец		p
	n	%	n	%	
Без пелена или една за сигурност	57	38,8	113	76,9	<0,001
При физическо натоварване	78	53,1	28	19,0	<0,001
Изтичане на урина	12	8,2	1	0,7	<0,05
С постоянен уретерен катетър	0	0	5	3,4	<0,05

Таблица 87: Сравнителен анализ на Gleason score предоперативно според инконтиненцията на урината

Инконтиненция на урината	На 6-ия месец			На 12-ия месец		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Без пелена или една за сигурност	57	6,30 ^a	1,27	113	6,53 ^a	1,17
При физическо натоварване	78	6,92 ^b	1,09	28	7,32 ^b	1,25
Изтичане на урина	12	7,17 ^b	1,85	1	8,00	.
С постоянен уретерен катетър	0	.	.	5	6,80	2,49

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категориите „С постоянен уретерен катетър“ и „Изтичане на урина“ (само на 12-ти месец) не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 88: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и инконтиненция на урината на 6-ия месец

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Инконтиненция на урината на 6-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	При физическо натоварване	Изтичане на урина
Няма карцином	Брой	3	0	0
	%	5,3	0	0
pT1 – pT2a	Брой	11	9	0
	%	19,3 ^a	11,5 ^a	0 ^b
pT2b, c	Брой	26	37	2
	%	45,6 ^a	47,4 ^a	16,7 ^b
pT3a	Брой	11	16	1
	%	19,3 ^a	20,5 ^a	8,3 ^a
pT3b	Брой	6	16	9
	%	10,5 ^a	20,5 ^a	75,0 ^b
Общо	Брой	57	78	12

%	100,0	100,0	100,0
---	-------	-------	-------

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията с „Няма карцином“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Наличие на статистически значима връзка се наблюдава и между оперативното време и инконтиненция на урината на 6-ия месец – по-малкото оперативно време е свързано с по-леките, а по-голямото – с по-тежките степени на инконтиненция на урината (табл. 89).

Таблица 89: Анализ на зависимостта между оперативното време и инконтиненция на урината на 6-ия месец

Оперативно време (часове)	Статистика	Инконтиненция на урината на 6-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	При физическо натоварване	Изтичане на урина
До 2	Брой	8	6	1
	%	14,0 ^a	7,7 ^a	8,3 ^a
2 – 3	Брой	38	60	5
	%	66,7 ^{ac}	76,9 ^a	41,7 ^{bc}
Над 3	Брой	11	12	6
	%	19,3 ^{ac}	15,4 ^a	50,0 ^{bc}
Общо	Брой	57	78	12
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Резултатите от табл. 90 и 91 показват, че:

- Има статистически достоверна зависимост между следоперативната терапия и инконтиненцията на урината на 6-ия месец;

- По ниската изява на това явление е свързана най-вече с наблюдение, докато по-тежките – с по-сериозна следоперативната терапия.

Таблица 90: Анализ на зависимостта между следоперативната терапия и инконтиненция на урината на 6-ия месец

Следоперативната терапия	Статистика	Инконтиненция на урината на 6-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	При физическо натоварване	Изтичане на урина
Наблюдение	Брой	39	46	2
	%	68,4 ^a	59,0 ^a	16,7 ^b
Лъчетерапия	Брой	0	1	0
	%	0	1,3	0,0
Антиандрогенна терапия	Брой	6	5	1
	%	10,5 ^a	6,4 ^a	8,3 ^a
Лъчетерапия и антиандрогенна терапия	Брой	12	26	9
	%	21,1 ^a	33,3 ^a	75,0 ^b
Общо	Брой	57	78	12
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднакви букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - Лъчетерапия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 91: Анализ на зависимостта между следоперативната терапия и инконтиненция на урината на 6-ия месец

Следоперативна терапия	Статистика	Инконтиненция на урината на 6-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	При физическо натоварване	Изтичане на урина
Наблюдение	Брой	39	46	2
	%	68,4 ^a	59,0 ^a	16,7 ^b
Терапия	Брой	18	32	10
	%	31,6 ^a	41,0 ^a	83,3 ^b
Общо	Брой	57	78	12
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднакви букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Липсата на статистическа представителност на някои от категориите на инконтиненция на урината на 12-ия месец наложи редуцирането им до две категории - Без пелена или една за сигурност и Други.

На табл. 92 се вижда, че:

- Има статистически достоверна зависимост между следоперативното стадиране pTNM и инконтиненция на урината на 12-ия месец;

- Зависимостта се изразява в значимо по-големи относителни дялове на пациентите с по-леки степени на инконтиненция на урината при по-ниските стадии, както и в сигнификантно по-високи проценти на по-тежките степени при най-високия стадий pT3b.

Наличие на статистически значима връзка се наблюдава и между оперативното време и инконтиненция на урината на 12-ия месец – по-малкото оперативно време е свързано с по-леките, а по-голямото – с по-тежките степени на инконтиненция на урината (табл. 93).

Резултатите от табл. 94 и 95 показват, че:

- Има статистически достоверна зависимост между следоперативната терапия и инконтиненцията на урината на 12-ия месец;

- По ниската изява на това явление е свързана най-вече с наблюдение, докато по-тежките – с по-сериозна следоперативната терапия.

Таблица 92: Анализ на зависимостта между следоперативното стадиране pTNM и инконтиненция на урината на 12-ия месец

Следоперативно стадиране pTNM	Статистика	Инконтиненция на урината на 12-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	Други	Общо
Няма карцином	Брой	3	0	3
	%	2,7	0	2,0
pT1 – pT2a	Брой	20	0	20
	%	17,7 ^a	0 ^b	13,6
pT2b, c	Брой	50	15	65
	%	44,2 ^a	44,1 ^a	44,2
pT3a	Брой	24	4	28
	%	21,2 ^a	11,8 ^a	19,0
pT3b	Брой	16	15	31
	%	14,2 ^a	44,1 ^b	21,1
Общо	Брой	113	34	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категорията с „Няма карцином“ не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 93: Анализ на зависимостта между оперативното време и инконтиненция на урината на 12-ия месец

Оперативно време (часове)	Статистика	Инконтиненция на урината на 12-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	Други	Общо
До 2	Брой	13	2	15
	%	11,5 ^a	5,9 ^a	10,2
2 – 3	Брой	83	20	103
	%	73,5 ^a	58,8 ^a	70,1
Над 3	Брой	17	12	29
	%	15,0 ^a	35,3 ^b	19,7

Общо	Брой	113	34	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 94: Анализ на зависимостта между следоперативната терапия (детайлно) и инконтиненция на урината на 12-ия месец

Следоперативна терапия	Статистика	Инконтиненция на урината на 12-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	Други	Общо
Наблюдение	Брой	73	14	87
	%	64,6 ^a	41,2 ^b	59,2
Лъчетерапия	Брой	1	0	1
	%	0,9	0	0,7
Антиандрогенна терапия	Брой	9	3	12
	%	8,0 ^a	8,8 ^a	8,2
Лъчетерапия и антиандрогенна терапия	Брой	30	17	47
	%	26,5 ^a	50,0 ^b	32,0
Общо	Брой	113	34	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - Лъчетерапия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 95: Анализ на зависимостта между следоперативната терапия и инконтиненция на урината на 12-ия месец

Следоперативна терапия	Статистика	Инконтиненция на урината на 12-ия месец		
		Без пелена или една за сигурност	Други	Общо
Наблюдение	Брой	73	14	87
	%	64,6 ^a	41,2 ^b	59,2
Терапия	Брой	40	20	60
	%	35,4 ^a	58,8 ^b	40,8

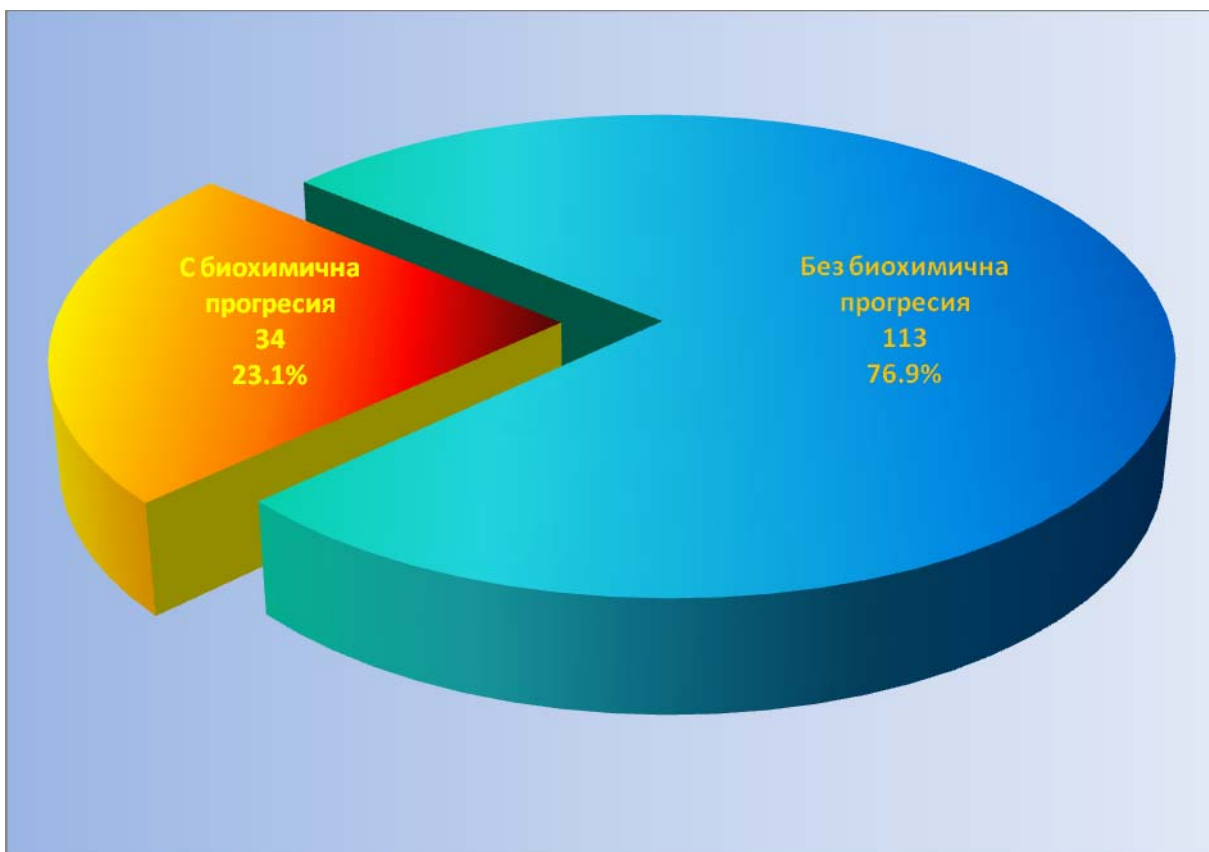
Общо	Брой	113	34	147
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

- Биохимична прогресия - % разпределение на пациентите, зависимост от предоперативните PSA, Gleason score, pTNM (табл. 74), наличие на позитивни лимфни възли, положителни резекционни линии (табл. 65).

Биохимична прогресия

На фиг. 13 се вижда, че при 34 (23%) от пациентите е регистрирано наличие на биохимична прогресия до третата година, а от табл. 96 става ясно, че наличието на това явление е свързано със сигнификантно по-високи стойности на предоперативните PSA и Gleason score. Статистически значима зависимост се наблюдава и между наличието на позитивни лимфни възли и биохимична прогресия. Зависимостта се изразява в по-голям процент на пациентите с биохимична прогресия при наличие на позитивни лимфни възли (табл. 97).



Фигура 13: Разпределение на пациентите по биохимична прогресия до третата година

Таблица 96: Сравнителен анализ на предоперативните PSA и Gleason score според наличието на биохимична прогресия

Показател	Биохимична прогресия						p
	Не			Да			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
PSA	106	13,28	9,92	30	17,82	10,18	0,011
Gleason score	113	6,41	1,13	34	7,68	1,22	<0,001

Таблица 97: Анализ на връзката между наличието на позитивни лимфни възли и биохимична прогресия

Наличие на позитивни лимфни възли	Статистика	Биохимична прогресия		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	83	21	104
	%	97,6 ^a	67,7 ^b	89,7
Да	Брой	2	10	12
	%	2,4 ^a	32,3 ^b	10,3
Общо	Брой	85	31	116
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

7. Обсъждане

Клиничното разпространение на простатния карцином продължава да нараства, като идентифицирането на пациентите, подходящи за извършване на оперативна интервенция и определянето на най – добрия терапевтичен подход, представляват сериозно предизвикателство за уролога. След 1986г. диагностика на простатния карцином навлиза в т. нар. „ера на простатспецифичния антиген” (Младенов Д. и стр. 2003, Младенов Д. и стр., 1997). Към настоящия момент съществуват множество опции за лечение на простатния карцином като брахитерапия, външна лъчетерапия, антиандрогенна терапия, и хирургично лечение. Дори при избора на оперативен метод са приложими няколко варианта – отворена, лапароскопска и робот – асистирана простатектомия. Всеки от тях има дългосрочно влияние върху здравословното състояние на болния и неговото качество на живот. Според Hammad FT, 2008, при много от пациентите, с очаквана дълга продължителност на живота, отворената радикална простатвезикулектомия остава ефективен подход с добър онкологичен успех и оптимално качество на живот. В исторически план първоначално се развива перинеалният достъп, който бързо отпада поради необходимостта от извършване на параилиачна лимфна дисекция на втори етап и тежките следоперативни усложнения. Според Holzbeierlein JM et al, 2004, перинеалната простатектомия още представлява опция при обезни пациенти, пациенти с предхождащи тазови оперативни интервенции или лъчетерапия. Лапароскопската простатектомия набира популярност поради възможността за лесен достъп до тазовите структури, намалената кръвозагуба и

необходимостта от интраоперативни хемотрансфузии (Kordan Y et al., 2010). Въпреки това, поради наличието на дългосрочни данни за ефективността върху онкологичния контрол, радикалната ретропубична простатвезикулектомия се счита за утвърден метод за хирургично лечение. Blute ML. et al. докладват нива за тумор – специфична преживяемост от 97% - 95% съответно на десетата и петнадесетата година от операцията.

Техниката за анатомичо съхраняване на съдовонервния сноп е докладвана за пръв път от Walsh et al., 1983. Така наречената анатомична техника включва дисекция на нервния сноп от апекса на простатата с предхождащо отпрепарирание на уретрата. Ruckle и Zinke предлагат алтернативна техника, при която нервния сноп първоначално се дисецира латерално от простатата и впоследствие е областта на уретрата. Преобладаващата част от авторите се обединяват около разбирането, че идеалният кандидат за нерво – съхраняваща операция отговарят на следните условия:

- запазена потентност предоперативно
- органо ограничено заболяване (T1 – T2a,b)

Cheng et al. намират връзка между стойностите на простат специфичния антиген и процентното участие на тумора в биопсичните материали, като я използват с цел предвиждане на риска от наличие на позитивни резекционни линии и селектиране на идеалните кандидати на нерво – съхраняваща операция. Ползата от използването на такива строги критерии се поставя под въпрос поради наблюдението, че при 78% от пациентите с унилатерални данни за положителен резултат от биопсията се установява двустранно засягане в трайния хистологичен препарат (Daniels GF et al. 1992). Walsh et al. оправдават ексцизията на

съдовонервния сноп от страната на биопсията, при наличие на палпируем тумор или перинеурална инвазия, но добавят и преценката на хирурга, направена интраоперативно, като най – точен индикатор. В с възприемането на анатомична радикална простатектомия, със запазване на кавернозната инервация, драстично нарастна посроперативното възстановяване на еректилната функция. Редица центрове докладват нива вариращи от 60 до 85% (Kundu SD, et al. 2004). В сравнение с билатералното съхраняване на нервния сноп, при унилатералното се влошава възстановяването на потентност при около 15% - 20% от пациентите. Briganti et al. разделят пациентите на три групи в зависимост от риска за еректилна дисфункция след билатерална невросъхраняваща операция по следния начин: с нисък риск(възраст под 65г, IIEF>26), среден риск(възраст 66 – 69г, IIEF 11 – 25), висок риск(възраст над 70г, IIEF<10). След три годишен период следопераивно те определят съответно 85%, 59% и 37% възстановяване на еректилната функция. Поради факта, че съдовонервния сноп лежи в непосредствена близост до простатата съществува реална опасност от позитивиране на резекционните линии при наличие на екстракапсулно разпространение. Преценката за извършване на нерво – съхраняваща операция трябва да балансира между необходимостта от пълна ерадикация на тумора и запазването на еректилната функция (Lerog H et al., 2010). Успешната техника комбинира високи нива на следоперативна потентност с ниска честота на позитивни резекционни линии, особено в областта на апекса и постеролатералната част на простатата. В наши дни невро – съхраняващата операция няма сигнификантна роля върху онкологичния контрол на заболяването, тъй като голяма част от пациентите са с клинично органично – ограничено

заболяване. Бъдещото усъвършенстване на диагностичните критерии би помогнало за по – добро идентифициране на пациентите с екстракапсулно разпространение, при които запазването на съдвонервния сноп може да прерасне в позитивни резекционни линии. Базирайки се на литературата съхраняването на съдвонервния сноп е сигурно средство за запазване на потентността при добре селектирани пациенти претърпели ретропубична радикална простатектомия(Nelles et al., 2009). Описана преди повече от 20 години, техниката се прилага рутинно по целия свят.

SM+ се определят при наличие на инфилтрация в зоната, маркирана като резекционна повърхност. Въпреки разбирането, че радикалната простатектомия се прилага при пациенти без локално или дистантно разпространение на карцинома, нива на положителни резекционни линии продължават да са от значение. Десет годишната преживяемост при пациенти, претърпели радикална простатектомия с органо ограничено заболяване и неоткриваеми нива на PSA е около 85%, като този процент спада до 55% при пациенти с положителни резекционни линии(Roehl KA et al., 2004). Swindle et al. докладват 1389 случая на пациенти, претърпели радикална простатектомия в стадий T1 – 3. Те съобщават за наличие на позитивни резекционни линии при 6.8% от пациентите в стадий T2 и 23% в T3. Проучване, проведено между юли 2002 и декември 2006 сравнява резултатите, получени след лапароскопска и ретропубична радикална простатектомия, като докладва нива на позитивни резекционни линии съответно 9.4% срещу 24.1% при пациенти в стадий pT2 и 50% срещу 60% в стадий pT3(Smith JA et, al., 2007.). Съществуват множество доклади, определящи положителните резекционни линии като самостоятелен предиктоен

фактор за биохимична прогресия (Ohori M, et al, 1995). Oriveto et al. и Blute et al. съобщават за биохимична прогресия за 5 годишен период между 29.4% и 33%. Множествените положителни резекционни линии са показател за по лоша прогноза при почти всички изследвания. Han M, et al., 2004 доказват сигнификантно по - висок риск от рецидив при пациенти с повече от една позитивни резекционни линии. Barocas et al. сравняват периода без биохимична прогресия при пациенти с извършена радикална ретропубична и лапароскопска простатектомия, като не откриват съществена разлика в зависимост от вида на оперативната интервенция. Пациентите, претърпели RRP без данни за биохимична прогресия за три годишен период от време са 96.6%(SM-) и 83.1%(SM+) в стадий pT2 и съответно 69.6%(SM-) и 51.6%(SM+) в стадий pT3. Както става ясно, пациентите с положителни резекционни линии се намират в група с повишен риск от прогресия на заболяването, намалена преживяемост без метастази и намалена тумор – специфична преживяемост.

Друга критична стъпка, полияваща честотата на следоперативни усложнения, е извършването на анастомозата между мехурната шийка и уретрата. Основния принцип според анатомичния модел е подходящото прерязване на уретрата, постигане на херметична анастомоза с прилепване на мукоза към мукоза и липса на тракционни сили. В исторически план Walsh използва 6 сутури за извършване на анастомозата, като в клиничната практика се използват техники с четири, два сутури, както и продължителен шев. Gallo et al., 2007 сравняват три групи пациенти, при които са използвани съответно шест, четири и две сутури за извършване на везикоуретралната анастомоза. Те доказват, че намаляването на броя на шевове скъсява

оперативното време, не влияе върху пери- и интраоперативните параметри и дава отлични функционални резултати. Георгиев М и стр сравняват продължителна сатура (Velthoven) със стандартна техника от пет шева(контролна група) при 57 пациенти (11 към 46). Те не установяват наличие на уринен теч или склероза в областта на шийката в основната група за разлика от контролната, при която наблюдават ниво от 6.5% на възникване на склероза в областта на шийката. Необходимостта от реконструкция в областта на мехурната шийка и обръщане на лигавицата с цел намаляване на склеротичните промени в следоперативно остава дискутабилна. Srouti et al. 2005 заключват, че обръщането на мукозата при моделирането на мехурната шийка не само не е нужно, но може да бъде и вредно ако увеличава възможността за фистулизиране или развитие на склеротични промени. Те не откриват разлика в наблюдаваната честота на теч от анастомозата, склероза на мехурната шийка и инконтиненция за период от една година. Още повече лапароскопската простатектомия без обръщане на мехурната лигавица демонстрира сравнителни ниски нива на следоперативна склероза в областта на лийката в сравнение с отворените серии. Поради това съществуват множество вариации при извършване на везикоуретралната анастомоза (с прекъснат и непрекъснат шев) и моделиране на мехурната шийка. Според Msezane LP et al., 2008 от значение е и времето до сваляне на уретралния катетър, което е значително по дълго при отворените серии 10 – 14 дни в сравнение с лапароскопските (4 – 7 дни). Наличието на уретрален катетър се асоциира и с възникване на стриктури на уретрата. Като основна причина за възникване на стриктурите на уретрата се считат травмата и наличието на инфекция (Панчев П., 1997). До скоро

уретралния катетър по правило се сваляше между 2 и 3 седмици след радикалната простатектомия. Lerog et al. откриват, че уретралния катетър представлява сериозно притеснение за пациентите след радикална простатектомия. Тяханта цел е установяване на оптималния момент за сваляне на катетъра и намаляване както на дискомфорта на пациентите, така и честотата на усложненията. Теоретично при ранното премахване на катетъра могат да бъдат наблюдавани остра ретенция на урина, стриктура в областта на анастомозата или усложнения, свързани с повторното поставяне на катетър. Lerog et al. първи описват ранното премахване на катетъра на седмия постоперативен ден след предхождаща цистография, без данни за екстравазация. Като се изключи високата честота на остра ретенция на урина 15.2%, те не установяват други асоциирани усложнения. В случай на задържане на катетъра не повече от три дни Lerog et al. правят следните наблюдения. При приблизително 80% от пациентите не се доказва екстравазация на извършените на 3 – ти и 4 – ти ден цистографии, което позволява последващо незабавно премахване на катетъра. При 20% се установява остра ретенция на урина, а при 1.5% се налага реоперация свързана с разкъсване на анастомозата при повторното поставяне на катетър. Като резултат те приемат ранното премахване на катетъра (на трети ден) за неподходящо поради високия ръст на усложнения. С цел намаляване на следопераивната остра ретенция на урина някои автори предлагат включването на терапия с а-блокери. Рутинното извършване на цистография на осми постоперативен ден и последващо сваляне на катетъра редуцира процента на следоперативна задръжка на урина до 2.6%. При лапароскопската простатектомия добрата видимост и

възможността за извършване на херметична анастомоза с продължителен шев скъсява значително този период.

Уринарната инконтиненция може да бъде обезкуражаващо усложнение в следствие на радикалната простатектомия. Нейната честота варира в широки граници при различните автори, което се дължи от части и на липсата на количествен показател за нейното измерване. Тук важна роля играят и индивидуалните характеристики на пациента. Хипопластичен или слаборазвит напречноабразден мускул с натрупване на високи нива на колаген, особено при по – възрастните. Още повече при някои пациенти е налице детрузорна хипертрофия и намален детрузорен кълмплайнс.

Повечето центрове докладват нива на континентност между 84% и 96%, като се наблюдава значително подобрене при по – продължителен период от време. Matsubara et al. 2005 докладват възстановяване на континентност до предоперативните нива след 6 месечен период. Boris et al. сравняват нивата на континентност (една пелена или по – малко) на дванадесетия месец след RRP, RPP и RALP, при което не установяват сигнификантна разлика в завиимост от оперативната интервенция. При друго проучване се установява възстановяване на континентност след RRP 88% в сравнение с 97% след RALP.

В техническо отношение противоречив момент се явява тазовата лимфна дисекция. Използването на PSA за рутинно скринингово изследване в последните години доведе до миграция в стадия на простатния карцином и увеличаване на броя на новодиагностицирани случаи с органо – ограничено заболяване. Свалянето на туморния стадий доведе до намаляване на честотата на засягане на

параилиачните лимфни възли от туморния процес. На базата на предикторни модели са дефинирани точните индикации за извършване на лимфна дисекция. Цели се избягване на усложненията, свързани с манипулацията. Към тях спадат неврологични и съдови лезии, формиране на лимфоцеле, фебрилитет, дълбока тромбоза на крайниците. Генадиев Цв. сравнява стойностите на PSA и Gleason score с цел установяване честотата на лимфно метастазиране, като при пациенти със сбор по Gleason ≤ 5 не открива лимфни метастази, при Gleason scor ≤ 6 – в 5% от случаите се установяват такива, докато при Gleason score ≥ 7 този процент е съответно 30%. Неврологичните увреждания най – често се дължат на засягане на obturatorния нерв и последващата слабост в аддукторната мускулатура на крака. С тази цел е необходима визуална идентификация на obturatorния нерв преди лигирането ирезецирането на регионалния лимфен пакет. Налични лигарури или клип върху obturatorния нерв също трябва да бъдат отстранени поради възможността от компресивно нараняване. Лезия на нерва може да бъде възстановена с чрез приближаване на обвивката и полагане на сутури (Hu JC, 2006), използвано основно в лапароскопската и роботизираната хирургия. Лезиите на тънки и дебели черва след радикална ретропубична простатектомия (с изключение на ректалните лезии) са рядко срещани поради екстраперитонеалния оперативен достъп. При лапароскопските техники са вариат в рамките на (0,5% – 1,5%) и могат да настъпят по време на поставянето на троакарите, при смяната на инструментите или по време на тъканната дисекция, както и от топлинна травма при електрокоагулацията (Bishoff JT, 1999). Особена опасност за нараняване на сигмуидния колон и цекума има при поставянето на

латералните портове. Най – важния аспект за избягване на подобни лезии при лапароскопските интервенции е необходимостта структурите да бъдат разпознати интраоперативно.

Ректалните лезии са специфичен тип чревни увреждания, които трябва да бъдат разгледани самостоятелно. Честотата им варира от 0,3% до 3,8% според Schraudenbach P et al. При ретропубичната радикална простатектомия, най – често ректални наранявания възникват по време на дисекцията на задната повърхност на простатата и апекса, както и в резултат на термични наранявания на ректума. Необходимо е своевременно разпознаване на лезията интраоперативно с цел намаляване на следоперативни усложнения и смъртност. Веднъж установени, ръбовете на дефекта трябва да бъдат ясно идентифицирани и затворени на два етажа (Katz R., 2003). Въпреки че няма категорични доказателства, извеждането на колостома може да бъде обмислено при следните случаи (Häggman M et al. 1996, Borland RN et al., 1992):

- наличие на голям дефект
- предходна лъчетерапия
- уретровезикална анастомоза под напрежение
- пациенти на терапия с кортикостероиди

Последиците при пропусната лезия или неадекватно възстановяване на стената водят до сигнификантно увеличаване на смъртността (Katz R et al. 2003).

Дълбоката венозна тромбоза и белодробната емболия не са чести, но сериозни усложнения след радикална простатектомия. Тяхната честота може да бъде намалена чрез периоперативното прилагане на нискомолекулни хепарини, използването на компресивни превръзки на крайниците и ранното раздвижване на пациентите. По – ранни

проучвания докладваха честота на тези усложнения в до 5% от случаите след ретропубична радикална простатектомия (Lieskovsky G et al. 1980). В наши дни честотата им е сведена до 0% - 1%. Най – често възникват вторично при пациенти, принудени да спазват постелен режим поради друго усложнение – кървене, теч от анастомозата, симптоми на перитонеално дразнене.

Известно количество кръвозагуба е допустимо както при всеки вид оперативна интервенция, така и по време на радикална простатектомия. Дали кръвозагубата да се рзглежда като усложнение е предмет на дебат. При всички случаи нежелана или неразпозната лезия на кръвоносен съд, изискваща допълнителни интервенции извън планираните в рамките на оперативния протокол, представлява усложнение. Съществува теоритично предимство по отношение на кървенето при минимално инвазивните манипулации. При лапароскопските техники нараняванията възникват по време на поставяне на троакарите и лимфната дисекция. Като цяло нивата на кръвозагуба и хемотрансфузия варират в широки граници - от 150 до 1100мл и съответно кръвопреливане при 0% до 31% (Guillonneau B, et al. 2002, Salomon L et al., 2004.). Още повече се установява корелация между кръвозагубата и опита на хирурга (Guillonneau B, et al. 2002). Двете основни причини за кървене по време на радикална простатектомия са дорзалния венозен плексус и простатните педикули. Чрез адекватно лигиране и хемотаза може да се избегне сериозна кръвозагуба, образуването на тазов хематом и последиците от това в следоперативния период. Davidson PJ, et al. (1996) и Hedican SP, et al. (1994) описват следните клинични белези:

- Рецидивиращ фебрилитет

- инфекция
- тазова болка
- симптоми на долните пикочни пътища и ретенция на урина
- компроментиране на анастомозата и образуване на склероза на мехурната шийка

Въпреки че не се смята за кървене, лимфоцеле като резултат от извършената лимфаденектомия се среща при 0.1% - 1% от пациентите. Най – често то е безсимптомно, но може да бъде придружено от тазова болка или температура.

Усложненията, свързани с уретерални лезии се наблюдават при 0% до 1% от пациентите преъртпели лапароскопса простатектоия и са дори по рядко срещай при отворените оперативни интервенции. Уретерално увреждане трябва да бъде разпознато интраоперативно със затваряне на дефекта по хода на уретерален стент или извършване на реимплантация на уретера при необходимост. Неразпознатата увреда или стеснение в областта на орифициума може да е причина за извършване на ревизия на оперативната рана или поставянето на перкутанна нефростома. Клиничната картина зависи от големината на уретералната лезия и може да е съпроводена от неспецифични симптоми, като гадене и повръщане, фебрилитет, абдоминална болка, перитонеално дразнене и уринозен перитонит с азотемия от перитонеалната абсорбция и повишена секреция от дренажите. Последната може да бъде изследвана за креатинин. и при нива два пъти или по високи от серумните да се подозира наличие на урина. Лигиране на уретера с данни за обструкция води до лумбална болка, намаляване на диурезата и азотемия (при двустранен процес или единствен бъбрек).

8. Изводи

1. По-високите стадии на pTNM са свързани статистически достоверно с наличие на позитивни резекционни линии, по-тежки степени на еректилна дисфункция и наличие на локален рецидив.

2. По-високите стойности на предоперативния Gleason score са свързани сигнификантно с наличието на позитивни резекционни линии, позитивни лимфни възли, по-висок стадий pTNM, ранни и късни следоперативни усложнения.

3. Установена е ясно изразена тенденция на увеличаване на еректилната дисфункция до 6-ия месец след операцията и на нейното намаляване след 12-ия до ниво статистически значимо по-високо от предоперативното.

Установена е статистически значима правопрпорционална зависимост между стадия по pTNM и еректилната дисфункция на 6-ти и 12-ти месец, т.е по-високите стадииса свързани с по-тежка еректилна дисфункция.

Тежестта на еректилната дисфункция на 6-ти и 12-ти месец е свързана статистически достоверно, сигнификантно и правопрпорционално с показателя PSA, наличието на позитивни резекционни линии и увреждането на съдовонервния сноп.

4. Съществува сигнификантна правопрпорционална зависимост между еректилната дисфункция на 6-ти и 12-ти месец и стойностите на пред- и следоперативния Gleason score, антиандрогенната терапия и комбинацията лъчетерапия + антиандрогенна терапия.

5. Доказана е статистически значима зависимост между предоперативното стадиране TNM и кръвозагубата, като по-ниските

стадии са свързани с по-малки обеми на кръвозагубата, а по-високите – с по-големи.

По-големи обеми на кръвозагубата са свързани статистически достоверно с извършването на лимфна дисекция, както и със следоперативното развитие на склероза на мехурната шийка.

6. Средният следоперативен болничен престой е $9,51 \pm 3,16$ дни в интервала от 5 до 28 дни. Неговата величина не зависи статистически значимо от PSA, Gleason score и pTNM, но зависи сигнификантно от големината на кръвозагубата.

7. Наличието на положителни лимфни възли и резекционни линии са свързани сигнификантно със значимо по-високи стойности на предоперативните PSA и Gleason score. Наличието на положителни резекционни линии е статистически значимо свързано с биохимичната прогресия и наличието на рецидив.

8. При по-ниските стадии pTNM най-често не се наблюдава биохимична прогресия, но при най-високия стадий pT3b – такава е налице.

9. На 12-ия месец след операцията инконтиненцията намалява сигнификантно спрямо тази на 6-ия месец. Налице е статистически достоверна зависимост между следоперативното стадиране pTNM, оперативното време и инконтиненцията на урина.

10. Наличието на биохимична прогресия до третата година е свързано със сигнификантно по-високи стойности на предоперативните PSA и Gleason score. Статистически значима зависимост се наблюдава и между наличието на позитивни лимфни възли и биохимична прогресия.

9. Библиография

1. Dimitrov Pl., Panchev P., Simeonov P., Ormanov D., Bonev K., Vasilev V., Georgiev M., Yanev K., Zaimov Al., “Prostate carcinoma – staging and possibilities for operative treatment”, Medical science, 2/2008, 51-55
2. Georgiev M, Ormanov D, Vasilev V, Yanev K, Simeonov P, Panchev P
Comparison of anastomotic stricture rate after RRP between standard technique and Velthoven`s running suture
3. Бакърджиев И., Дечев И., Давчева Д., Младенова М. Роля на свързания и свободния ПСА в диагностиката на простатния кациеном. 19-ти Национален симпозиум по урология, 2014г.
4. Генадиев Цв. Лапароскопска тазова лимфна дисекция в диагностиката, стадиране и определяне на показанията за радикална простатектомия при карцином на простатата София, 2006г.
5. Младенов Д, Грозев Г, Гешева Д, Цветков М Определяне на простатспецифичния антиген (ПСА) при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) и хроничен простатит Урология, т. 2, брой 4, 105 – 109. 2003
6. Младенов Д., Цветков М., Куманов Хр. ПСА – критерии при заболявания на простатната жлеза Урология, т. 3, брой 2, 52 – 57;1997

7. Младенова А. Хемостазни показатели при локализиран карцином на простатната жлеза – обзор Урология, 37 – 45 2013
8. Орманов Д, Димитров П, Георгиев М, Панчев П Трансректална пункционна биопсия на простатната жлеза като метод за предсказване на позитивни лимфни възли при болни с карцином на простатата Уронет 3/2007 12 – 14
9. Панчев П., Куманов Хр., Славов Ч., Кирилов С., Орманов И., Филев А., Нейков К., Янев К, Георгиев М. The treatment of severe and complicated urethral strictures Хирургия, 1997;50(1):53-6
10. Попов Е., Диагностична и прогностична роля на туморните маркери при аденокарцином на простатната жлеза. 2013.
11. Салтиров И, Петков Ц, Петкова К Трансректална биопсия на простатата под ехографски контрол в диагностиката на простатния карцином Урология 3/2010, 66 – 72
12. Симеонов П., Орманов Д., Бонев Кл., Георгиев М., Панчев П., „ Хирургични аспекти на тазовата лимфна дисекция”, Сп. УРОНЕТ, бр.2, 2006, стр 19-22
13. Симеонов П., „Рак на простатната жлеза”, Обща медицина – принципи и практика под редакцията на Жени Милева и Гео Нешев, 2009, стр.387

14. Смилов Н, Александров Е, Лозев П, Диагностична роля на простатната сатурационна биопсия при пациенти с негативна поредна трансректална биопсия Урология 1/2010, 8 – 12.

15. Смилов Н., Киров Г., Лозев И, Александров Е., Лозев П. Усложнения при разширена тазова лимфна дисекция извършена по повод на карцином на простатата или пикония мехур Урология 3 61 – 65, 2010г..

16. Abou-Elela A, Reyad I, Torky M, et al. Laparoscopic marsupialization of postrenal transplantation lymphoceles. J Endourol. 2006;20:904–909. [PubMed]

17. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172(5 pt 1):1840–1844. [PubMed]

18. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute, Bethesda, Md. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/ 2010.http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/ based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site.

19. Anger JT, Raj GV, Delvecchio FC, Webster GD. Anastomotic contracture and incontinence after radical prostatectomy: a graded approach to management. J Urol. 2005;173:1143–6. [PubMed]

20. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R et al. Disease progression and survival of patient with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003. Mar. 169(3):849 – 54

21. Barocas DA, Salem S, Kordan Y, et al. Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. *Journal of Urology*. 2010;183(3):990–996. [PubMed]

22. Basinger GT, Gittes RF. Lymphocyst: ultrasound diagnosis and urologic management. *J Urol*.1975;114:740–745. [PubMed]

23. Bauer JJ, Schulam PG, Kaufman HS, et al. Laparoscopy for the acute abdomen in the postoperative urologic patient. *Urology* 1998;51:917–919. [PubMed: 9609626]

24. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, et al. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2007;177:526–529. [PubMed]

25. Bill-Axelson A. Holmberg L. Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977–1984. [PubMed]

26. Billroth T. Discussion: Von Dittel's paper. *Wien Med Bl*. 1885.

27. Bishoff JT, Allaf ME, Kirkels W, et al. Laparoscopic bowel injury: incidence and clinical presentation. *J Urol*. 1999;161:887–890. [PubMed]

28. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *Journal of Urology*. 2001;165(1):119–125. [PubMed]

29. Blute ML. No proof of inferiority: open radical retropubic prostatectomy remains state-of-the-art surgical technique for localized prostate cancer. *Journal of Urology*. 2009;181(6):2421–2423.[PubMed]

30. Boccon – Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr;57(3): 187 – 94

31. Bollens R, Vanden Bossche M, Roumeguere T, et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. *Eur Urol* 2001;40:65–69. [PubMed: 11528178]

32. Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL, Amling CL. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56:96–100.

33. Boris RS, Kaul SA, Sarle RC, Stricker HJ. Radical prostatectomy: a single surgeon comparison of retropubic, perineal, and robotic approaches. *The Canadian journal of urology*. 2007;14(3):3566–3570.

34. Borland RN, Walsh PC. The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1992;147:905–907. [PubMed: 1538494]

35. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G., Venable DD, Eastham JA 2005 Prostate cancer in patients with an abnormal DRE and serum PSA less than 4ng/ml. *Urology* 66: 803 – 807.

36. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50:1006–1013. [PubMed]

37. Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. *Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(7):2521–2531. [PubMed]

38. Briganti A, Larcher A, Abdollah F et al Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012 Mar; 61(3):480 – 7

39. Burova RA, Tronin RIu, Nesterenko IuA, Grinberg AA. Laparoscopy in the differential diagnosis of acute abdomen [in Russian]. *Khirurgiia (Mosk)* 1994;3:16–20. [PubMed: 8007605]

40. Cadeddu JA, Regan F, Kavoussi LR, Moore RG. The role of computerized tomography in the evaluation of complications after laparoscopic urological surgery. *J Urol* 1997;158:1349–1352. [PubMed: 9302117]

41. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology*. 1995;46:352–355. [PubMed]

42. Catalona WJ, Kadmon D, Crane DB. Effect of mini-dose heparin on lymphocele formation following extraperitoneal pelvic lymphadenectomy. *J Urol*. 1980;123:890–892. [PubMed]

43. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation – recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012 May;61(5): 961 – 71

44. Chan J. M., Stampfer M. J., Giovannucci E et al Plasma insulin like growth factor – 1 and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 279: 563 – 566, 1998.

45. Chandler JG, Corson SL, Way LW. Three spectra of laparoscopic entry access injuries. *J Am Coll Surg* 2001;192:478–490. [PubMed: 11294405]

46. Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(15):2862–2868. [PubMed]

47. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrah EJ, Oesterling JE, Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newlydiagnosed untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145(2):313 – 318, 1991.

48. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*.2003;169:145–147. [PubMed]

Cook LS, Goldoft M Schwartz SM et al, Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 161: 152 – 155, 1999.

49. Cookson MS, Chang SS. Margin control in open radical prostatectomy: what are the real outcomes? *Urologic Oncology*. 2010;28(2):205–209. [PubMed]

50. D’Amico AV, Renshaw AA, Cote K, et al. Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with

low or favorable intermediate-risk disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3726–3732. [PubMed]

51. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969–974. [PubMed]

52. Dafnis G, Wang YH, Borck L. Transsphincteric repair of rectourethral fistulas following laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol* 2004;11:1047–1049. [PubMed: 15509218]

53. Dahl DM, L'Esperance JO, Trainer AF, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial 70 cases at a U.S. university medical center. *Urology* 2002;60:859–863. [PubMed: 12429316]

54. Dahnert WF, Hamper UM., Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC, .(1986) Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echogenic appearance of early carcinoma. *Radiology*; 158:97 – 102.

55. D'Amico AV, Renshaw AA, Schultz D, et al. The impact of the biopsy Gleason score on PSA outcome for prostate cancer patients with PSA < or = 10 ng/ml and Tlc,2a: implications for patient selection for prostate-only therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:847-51.

56. Daniels GF, Jr., McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *Journal of Urology*. 1992;147(3):870–874. [PubMed]

57. Danziger M, Shevchuk M, Antonescu C, et al. Predictive accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: correlations to matched prostatectomy specimens. *Urology* 1997;49:863-7.

58. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol*. 1996;29:168–173. [PubMed]

59. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;29:168–173. [PubMed: 8647142]

60. Davis GL: Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer*. 76: 661 – 668. 1995..

61. Demarquay JN. De l'ablation partielle ou totale de l'intestine rectum avec ablation partielle ou totale de la prostate. *Gaz Med Paris*.1873

62. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol*. 1996;156:1707–13.

63. Eggener SE, Roehl KA, Smith ND, Antenor JAV, Han M, Catalona WJ. Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients

with node negative seminal vesicle invasion following radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2005;173(4):1150–1155. [PubMed]

63. Eggleston JC, Walsh PC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol* 134:1146 – 1148 1985

64. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one european institution. *BJU International*. 2009;104(4):534–539.

65. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. Prostate. In: 5th ed. Philadelphia, PA:

66. Fowler JE , Jr, Whitmore WF., Jr The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. *Cancer*. 1981;47:2941–2945. [PubMed]

67. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific-antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2005;174(4, part 1):1276–1281. [PubMed]

68. Freiha FS Radical retropubic prostatectomy. In Crawford ED, Das S(eds): *Cancer of the Prostate*. New York, Marcel Dekker, 1993 pp 189 – 223

69. Freyer P. J. A clinical lecture on total extirpation of the prostate for radical cure of enlargement of that organ: Four successful cases. *BMJ*. 1901

70. Fuller E. The operative procedure in cancer of prostate. *Ann Surg* 1912.

Gallo L, Perdonà S, Autorino R, et al. Vesicourethral anastomosis during radical retropubic prostatectomy: does the number of sutures matter? *Urology*. 2007;69(3):547–551. [PubMed]

71. Gallo L, Perdonà S, Autorino R, et al. Vesicourethral anastomosis during radical retropubic prostatectomy: does the number of sutures matter? *Urology*. 2007;69(3):547–551

72. Garzotto M, Wajsman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a five – year follow up. *J Uro* 1998 Mar; 159(3): 950 – 4; discussion 954 – 5.

73. Gleason DF. Histologic grading and staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urologic pathology: the prostate*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1977:171-97.

74. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Trock BJ, et al. Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174:135–139. [PubMed: 15947598]

75. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Trock BJ, et al. Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;174:135–139. [PubMed]

76. Goodfellow G. Median perineal prostatectomy. *JAMA*. 1904.

77. Gronberg H.: Prostate cancer. *Epidemiology Lancet* 361. 2003.

78. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the capture database. *Journal of Urology*. 2000;163(4):1171–1177.

79. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43:123–133. [PubMed: 12191734]

80. Guillonneau B, Gupta R, El Fettouh H, et al. Laparoscopic [correction of laproscopic] management of rectal injury during laparoscopic [correction of laproscopic] radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:1694–1696. [PubMed: 12686810]

81. Haas G. P. and Sakr W. A.: Epidemiology of prostate cancer. *CA cancer J Clin* 1997.

82. Häggman M, Brändstedt S, Norlen BJ. Rectal perforation after retropubic radical prostatectomy: occurrence and management. *Eur Urol* 1996;29:337–340. [PubMed: 8740020]

83. Hammad FT. Radical prostatectomy. *Annals of the New York Academy of Sciences*.2008;1138:267–277. [PubMed]

84. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *Journal of Urology*. 2004;171(1):23–26.[PubMed]

85. Hashimoto K, Masumori N, Takei F, et al. Prognostic value of surgical margin status for biochemical recurrence following radical prostatectomy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*.2008;38(1):31–35.

86. Hedican SP, Walsh PC. Postoperative bleeding following radical retropubic prostatectomy. *J Urol*.1994;152:1181–1183. [PubMed]

87. Hedican SP, Walsh PC. Postoperative bleeding following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1181–1183. [PubMed: 8072090]

88. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European Urology*. 2011;59(1):61–71.

89. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer, 2011

90. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol*. 2002;167:1681–1686. [PubMed]

91. Herr HW. Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. *J Urol*. 1994;151:652–4

92. Hinev AI. The pros and cons of prostate-specific antigen testing. *Biomedical Reviews*. 2001;12(1):57–63.

93. Holzbeierlein JM, Porter HJ, Thrasher JB. The craft of urologic surgery: modern radical perineal prostatectomy. *Urologic Clinics of North America*. 2004;31(3):629–641. [PubMed]

94. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. Cost-analysis of staging methods for lymph nodes in patients with prostate cancer: MRI with a lymph node-specific contrast agent compared to pelvic lymph node dissection or CT. *Eur Radiol*. 2004;14:1707–1712. [PubMed]

95. Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. The Créteil experience. *Eur Urol* 2001;40:38–45. [PubMed: 11528175]

96. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-7.

97. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, et al. Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *Journal of Urology*. 2004;171(2):703–707. [

98. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon Volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol*. 2003;21:401–5.

99. Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2006;175:541–546.

100. Kao TC, Cruess DF, Garner D, et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000;163:858–64.

101. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*. 2005;66(6):1245–1250. [PubMed]

102. Katz R, Borkowski T, Hoznek A, et al. Operative management of rectal injuries during laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2003;62:310–313. [PubMed: 12893341]

103. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer*. 2002;95(6):1215–1219.

104. Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P, et al. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J Urol*. 1993;149:322–325. [PubMed]

105. Kawakami J, Meng MV, Sadetsky N, et al. Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2006;176(4 pt 1):1382–1386. [PubMed]

106. Klein EA, Kattan M, Stephenson A, Vickers A. How many lymphadenectomies does it take to cure one patient? *Eur Urol*. 2008;53:13–15. [PubMed]

107. Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO, et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*. 2010;106(7):1036–1040. [PubMed]

108. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JAV, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *Journal of Urology*. 2004;172(6):2227–2231

109. Lang GS, Ruckle HC, Hadley HR, et al. One hundred consecutive laparoscopic pelvic lymph node dissections: comparing complications of the first 50 cases to the second 50 cases. *Urology* 1994;44:221–225. [PubMed: 8048197]

110. Lassen PM, Kearsse WS Jr. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy. *Urology* 1995;45:266–269. [PubMed: 7855975]

111. Lee HM, Solan MJ, Lupinacci P, Gomella LG, Valicenti RK. Long-term outcome of patients with prostate cancer and pathologic seminal vesicle invasion (pT3b): effect of adjuvant radiotherapy. *Urology*. 2004;64(1):84–89. [PubMed]

112. Lein M, Stibane I, Mansour R, et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol*. 2006;50:1278–1282. [PubMed]

113. Lepor H, Kaci L, Xue X. Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. *J Urol*. 2004;171:1212–1215.

114. Lepor H, Nieder AM, Frainman MC. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology*. 2001;58:425–429

115. Lepor H, Tareen B. Neurovascular bundle resection: does it improve the margins? *Urologic Oncology*. 2010;28(2):215–218. [PubMed]

116. Lieskovsky G, Skinner DG, Weisenburger T. Pelvic lymphadenectomy in the management of carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1980;124:635–638. Lippincott-Raven, 1997:219-24.

117. Lunenfeld B: The ageing male: demographics and challenges. *World J Urol* 2002.

118. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer, given prostate – specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun; 69(6):1095 – 101

119. Matsubara A, Yasumoto H, Mutaguchi K, et al. Impact of radical perineal prostatectomy on urinary continence and quality of life: a longitudinal study of Japanese patients. *International Journal of Urology*. 2005;12(11):953–958. [PubMed]

120. Matsubara A, Yasumoto H, Mutaguchi K, et al. Impact of radical perineal prostatectomy on urinary continence and quality of life: a longitudinal study of Japanese patients. *International Journal of Urology*. 2005;12(11):953–958.

121. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008;53:118–125. [PubMed]

122. Memmelaar J. Total prostatovesiculectomy: retropubic approach. *The Journal of Urology*. 1949;62(3):340–348

123. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, DuChane J, Carroll PR. Treatment of patients with high risk localized prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE) Journal of Urology. 2005;173(5):1557–1561.

123. Meng MV. Elkin EP. Harlan SR, et al. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: Results from CaPSURE. J Urol. 2003;170:2279–2283. [PubMed]

124. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med. 1999;341:1781–1788. [PubMed]

125. Mettlin C., Lee F., Draep J., Murphy G.P. 1991 The American Cancer Society National Prostate Cancer Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer 67: 2949 – 2958.

126. Michaelson D, Cotter S, Gargollo P, MD,* Zietman A, Dahl D, Smith M, Management of Complications of Prostate Cancer Treatment PubMed..

127. Millin T. Carcinoma of the prostatae: radical retropubic prostatectomy. Retropubic urinary surgery. Baltimore: Williams and Wilkins. 1947.

128. Msezane LP, Reynolds WS, Gofrit ON, Shalhav AL, Zagaja GP, Zorn KC. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical

prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. *Journal of Endourology*. 2008;22(1):97–104.

130. Murphy LJT, Desnos E. *The history of urology*. Springfield: Thomas CC; 1972.

131. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol*. 2008;179:923–928. [PubMed]

132. Narayan P, Konety B, Aslam K, Aboseif S, Blumenfeld W, Tanagho E. Neuroanatomy of the external urethral sphincter: implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. *J Urol*. 1995;153:337–41.

133. Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian Rj, 2004 A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J Urol* 171:2203 – 2208.

134. Nelles JL, Freedland SJ, Presti JC, et al. Impact of nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence: results from the SEARCH database. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2009;12(2):172–176. [PMC free article] [PubMed]

135. Oelrich TM. The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat*. 1980;158:229–246. [PubMed]

136. Ogura K, Maekawa S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Oda K, Watanabe Y, Tsukayam C, Arai Y Dynamic endorectalmagnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: Corelation with histopathologic results. *Urology* 57:721 – 726, 2001.

137. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *Journal of Urology*. 1995;154(5):1818–1824.[PubMed]

138. Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL, et al. Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. *BJU International*. 2006;98(6):1199–1203

139. Park EL, Dalkin B, Escobar C, Nagle RB. Site-specific positive margins at radical prostatectomy: assessing cancer-control benefits of wide excision of the neurovascular bundle on a side with cancer on biopsy. *BJU International*. 2003;91(3):219–222.

140. Park R, Martin S, Goldberg JD, Lepor H. Anastomotic strictures following radical prostatectomy. insights into incidence, effectiveness of intervention, effect on continence, and factors predisposing to occurrence. *Urology*. 2001;57:742–6.

141. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.

142. Pisters LL, Wajzman Z. A simple test for the detection of intraoperative rectal injury in major urological pelvic surgery. *J Urol* 1992;148:354. [PubMed: 1635133]

143. Quinn M., Babb P.: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part 1: International comparisons. *BJU* 2002.

144. Raboy A, Adler H, Albert P. Extraperitoneal endoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 125 patients. *J Urol*. 1997;158:2202–2204. [PubMed]

145. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1997;50:849–853. [PubMed: 9426712]

146. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001;166:2101–2108. [PubMed: 11696715]

147. Reiner W. G., Walsh P. C. 1979 An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979)

148. Reiner WG, 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. [PubMed]

149. Riches E. Posterior capsulectomy in routine retropubic prostatectomy, *J Urol* 1961,)

150. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology*. 2004;172(3):910–914. [PubMed]

151. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology*. 2004;172(3):910–914.

152. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005;174:908–911. [PubMed: 16093985]

153. Ruckle HC, Zincke H. Potency-sparing radical retropubic prostatectomy: a simplified anatomical approach. *Journal of Urology*. 1995;153(6):1875–1877. [PubMed]

154. Salomon L, Sèbe P, De la Taille A, et al. Open versus laparoscopic radical prostatectomy: part I. *BJU Int* 2004;94:238–243. [PubMed: 15217416]
155. Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ, et al.: Prostate cancer. In Abeloff MD, Armitage Jo, Lichter AS et al (Eds), *Clinical Oncology*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000, pp 1823 – 1884.
156. Schraudenbach P, Bermejo CE. Management of the complications of radical prostatectomy. *Curr Urol Rep*. 2007;8:197–202.
157. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854–857. [PubMed: 9426713]
158. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008Aug; 54(2):344 – 52
159. Sedelaar JP., Vijverberg PL, De Reijke TM, de la Rosette JJ, Kil PJ, Braeckman JG, Hendrikx AJ. 2001 Transrectal ultrasound in the diagnostics of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol* 40:275 – 284.
160. Shimizu H. Ross RK, Pike MC, et al. Cancer of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br. J. Cancer* 63: 963 – 966, 1991.

161. Shinohara K., Wheeler TM, Scardino PT (1989) The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 142:76 – 82.

162. Shirai T., Asamoto M., Takahashi S., et al.: Diet and prostate cancer. *Toxicology* 2002.

163. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. 2004 Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12 – core biopsy. *J Urol* 171:1089 – 1092.

164. Smith JA, Chan RC, Chang SS, et al. A Comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *Journal of Urology*. 2007;178(6):2385–2390. [PubMed]

165. Sogani PC, Watson RC, Whitmore WF., Jr Lymphocele after pelvic lymphadenectomy for urologic cancer. *Urology*. 1981;17:39–43. [PubMed]

166. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, et al. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37:218–221. [PubMed]

167. Spencer JA, Chng WJ, Hudson E, et al. Prostate specific antigen level and Gleason score in predicting the stage of newly diagnosed prostate cancer. *Br J Radiol* 1998;71:1130-5.

168. Spring DB, Schroeder D, Babu S, et al. Ultrasonic evaluation of lymphocele formation after staging lymphadenectomy for prostatic carcinoma. *Radiology*. 1981;141:479–483. [PubMed]

169. Srougi M, Paranhos M, Leite KM, Dall'Oglio M, Nesrallah L. The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. *BJU International*. 2005;95(6):757–760.

170. Steinberg GD, Cater BS, Beaty TH, et al.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17: 337 – 347, 1990.

171. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, et al. Categorisation of complications of endoscopic extraperitoneal and laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy. *World J Urol* 2006;24:88–93. [PubMed: 16397815]

172. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol*. 1997;158:1891–1894. [PubMed]

173. Surya BV, Provet J, Johanson KE, Brown J. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management. *J Urol*. 1990;143:755–8.

174. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *Journal of Urology*. 2005;174(3):903–907. [PubMed]
175. Thurai Raja R, Osborn J, McFarlane J, Bahl A, Persad R. Radical prostatectomy with positive surgical margins: How are patients managed? *BJU International*. 2006;97(3):445–450.
176. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP: Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 53(2):367 – 371, 1999.
177. Trabulsi EJ, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:1072–1079. [PubMed: 15758704]
178. Türk I, Deger S, Winkelmann B, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. *Eur Urol* 2001;40:46–52. [PubMed: 11528176]
179. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000 Dec; 164(6):1998 – 2001.
180. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *European Urology*. 2008;53(2):253–259.

181. Voelker F. Die prostatectomie als gut übersichtliche operation. Z Urol Chir. 1919.

182. Walsh P. C. et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol.1982

183. Walsh P. C., Lepor H., Egglestone J. C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. 1983.

184. Walsh PC Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control: the controversy. Urol Clin North Am 14:663 – 673,1987

185. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. Journal of Urology. 1982;128(3):492–497.

186. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983;4(5):473–485.

187. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol.1998;160:2418–24.

188. Watanabe H., 1989History and applications of transrectal sonography of the prostate. Urol Clin North Am 16:617 – 622.

189. Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, et al. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology*. 2008;71:141–145. [PubMed]

190. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 87: 652 – 661, 1995.

191. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of Urology*. 1998;160(2):299–315

192. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *European Urology*. 2008;53(5):950–959.