

Медицински Университет „Професор. Д-р Параскев Стоянов” Варна
Медицински факултет УНС Урология

Д-р Николай Тодоров Евтимов

**СИСТЕМЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН ОТГОВОР ПРИ ЛАПАРОСКОПСКА
И КЛАСИЧЕСКА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ
ПРИ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА.
ХИРУРГИЧНО И ФУНКЦИОНАЛНО СРАВНЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
”доктор”
Научна специалност **Урология**

Научни ръководители:

Доц. Д-р Лидия Петкова, дм
Клиника по урология, Варна

Проф. Д-р Паулло Форнара, дм
Клиника по Урология

Университет Мартин-Лутер, Халле - Витенберг, Германия

Официални рецензенти:

Проф. Д-р Димитър Динков Младенов, дм

Доц. Д-р Цветин Трифонов Генадиев, дм

Варна 2012

Дисертационния труд съдържа 160 стандартни страници, 27 фигури. Цитирани са 248 литературни източника, от които 17 на кирилица и 231 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и предложен за официална защита на катедрен съвет на Катедрата по Хирургични болести, УНС по Урология, Факултет по Медицина при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов” - Варна.

Научна специалност: 03.01.42. „Урология”

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на

От ч. в Аудитория „Владимир Иванов” на територията на МБАЛ „Св Марина” на открито заседание на научното жури

Съдържание:

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение	5
Цел и задачи.....	6
Материал и методи	7
Резултат и обсъждане	21
Резултати.....	21
Обсъждане	41
Изводи	53
Приноси.....	54
Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд ..	54
Благодарности	58

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

КП	– карцином на простата
ЛРП	– лапароскопска радикална простатектомия
РРП	– ретропубична радикална простатектомия
BMI (Body mass index)	– боди мас индекс
APP (Acute phase proteins)	– протеини на острата фаза
CARS	– compensatory anti-inflammatory response syndrome
CRP (C-reactive protein)	– С-реактивен протеин
Gleason score (Gleason grading of G	– Gleason скор prostatic carcinoma)
LRP (Laparoscopic radical prostatectomy)	– лапароскопска радикална простатектомия
LRPVE(Laparoscopic,retropubic, prostatovesikuloectomy)	– Лапароскопска, радикална, простатовезикулоектомия
NVB (Nerve vasculare bundll)	– съдово нервен сноп
IL (Interleukin)	– интерлевкин
PSA (Prostate specific antigen)	– простатоспецифичен антиген
RRP (Retropubic prostatectomy)	– ретропубична радикална простатектомия
RRPVE Radical, retropubik, prostat, vesikuloectomy	– радикална ,ретропубична, простатовезикуло, ектомия.
SAA (Serum amyloid A)	– серумен амилоид А
SIR (произнася се “сър”; systemic inflammatory response)	– системен възпалителен отговор
SIRS	– синдром на системен възпалителен отговор
TNF- α	– тумор-некрозис фактор-алфа
TNM (classification of malignant Tumors (UICC International Union Against Cancer)	– международна класификация на малигнените тумори
pTNM	– хистологично доказани тумор близки метастази, далечни метастази
cTNM	– клиничен стадий, близки метастази, далечни метастази

ВЪВЕДЕНИЕ

От дълго време в оперативната медицина се търсят възможности за редуциране на инвазивността на хирургичната травма и с това да се намали въздействието, водещо до увреждане на организма. През 1910 г. Hans Christian Jacobaeus за първи път извършва диагностична лапароскопия на човек без да отваря коремната кухина и въвежда термина лапароскопия при оглед на корема и торакокопия при оглед на гръдния кош. (Schuessler et al. 1997). През следващите години лапароскопията се използва и усъвършенства предимно от гинеколозите. В урологията този вид манипулация навлиза по-късно. През 1991 г. Ralf Clayman извършва първото лапароскопско отстраняване на бъбрек. През 1992 г. следва първата ЛРП (лапароскопска радикална простатектомия), извършена от William Schüssler. (Fornara et al. 2004). През следващите години в кръговете на уролозите се сменят въодушевление, отхвърляне и повторно приемане на този метод. Ако през 1996 г. все още съществува мнението, че лапароскопското извършване на ЛРП е невъзможно, то в края на 90-те години се наблюдава промяна на начина на мислене по този въпрос. Gaston и Guillonpeau утвърждават през 1998 г. лапароскопското извършване на ЛРП, като стандартна хирургическа намеса. От 2001 г. извършването на лапароскопска радикална простатектомия се утвърждава като оперативна техника в урологията. Заедно с това и други урологични операции са се извършвали и се извършват рутинно по лапароскопски метод: пластика на бъбречното легенче, енуклеация или ексцизия на бъбречни тумори, пълно или частично отстраняване на бъбрек, стандартна и разширена лимфна дисекция, докато се стигна до момент, в който всички урологични операции могат да бъдат извършвани по лапароскопски метод. Най-големите проблеми в този вид хирургия са: сравнително по-малкия брой пациенти показани за лапароскопско извършване на лечението, изключително дълго обучение и съответно бавно трупане на опит. Това наложи конструирането на нови инструменти и усъвършенстване на старите, позволяващи на хирурга по-лесно да манипулира в коремната кухина, както и възможност за създаването на подробен триизмерен образ с помощта на 3DН технологиите.

Най-актуалното нововъведение в лапароскопията е робот асистираната техника или това е *da Vinci* системата, като в момента се използват трета генерация роботи, наречени *Intuitive system*. Чрез тези системи се постига триизмерен образ, 360⁰ свобода на движение на инструментите, по-висока прецизност и се избягва без контролния тремор на оператора по време на манипулациите, което гарантира добри резултати. Колкото повече се развиват роботите, толкова повече се усъвършенстват старите инструменти, като по този начин се оформя една междинна група лапароскопски техники, стоящи на прехода между конвенционалната лапароскопия и робот асистираната, която пък избягва недостатъците на *da Vinci Intuitive system*.

Последна новост в минимално инвазивната хирургия е създаването на моторизирани инструменти. Това са манипулатори в чиято дръжка се поставя електромотор, позволяващ девиация на инструмента, рутиране с различна скорост и свобода в движенията. Така се стигна до създаване на *Kymerax Terumo System*.

Друго направление, в което се развива лапароскопията са технологиите за ендоконтрол на камерата водещ до самостоятелно и управление от оператора. Това осъществява мечтаната от всички лапароскописти самостоятелност. *Solosurgery*

Постигането на тази идея е възможно, като се съчетават следните системи;

- Ендоконтрол на камерата
 - 3 DHD образ
 - Система за самостоятелно управление на камерата Viking System
 - Моторизирани инструменти Kumerax Terumo
- Kumerax + 3D + Viking System = Solosurgery*

Проведените до този момент научни изследвания показват, че операциите извършени лапароскопски имат следните предимства :

- Субективните оплаквания в следоперативния период са минимални.
- Асептично и антисептично това е „чиста” техника.
- По-малко загуба на кръв и телесни течности интраоперативно, запазване на телесната температура по време на операция.
- По-добър козметичен и естетичен резултат.
- По-кратък болничен престой.
- По-малка употреба на болкоуспокояващи .
- Не се налага употребата на антибиотици в следоперативния период .
- Сравними са онкологични резултати спрямо РРП (ретробубичната радикална простатектомия).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:

Цел

Да се определят предимствата на лапароскопската пред класическата радикална простатектомия, чрез анализ степента на възпалителния отговор, хирургичните и функционалните резултати.

Задачи:

1. Да се извърши подбор на пациенти с локализиран КП (карцином на простатата), Gleason < 7, PSA < 10, G < 3 и се разпределят в две групи – лапароскопски и класически оперирани .
2. Да се определят и проследят промените в серумните нива на избраните от нас медиаторите на SIR (IL-6, IL-10, CRP и SAA) при двете групи пациенти.
3. Да се изследват серумните нива на избраните от нас медиаторите на SIR според протокол за почасово вземане на периферна венозна кръв.
4. Да се направи сравнителен анализ на стойностите на серумните нива на медиаторите на SIR в двете оперативни групи.
5. Да се анализира, има или не, зависимост между SIR и стойностите на PSA < > 6,9 ng/ml в двете оперативни групи.
6. Да се анализира, има или не зависимост между SIR и клиничния стадий, в който са пациентите, < cT2a,b > cT2c в двете оперативни групи.
7. Да се анализира, има или не зависимост между SIR и обема на простатната жлеза $\leq, \geq 49g$ в двете оперативни групи.
8. Да се сравнят пациентите в двете оперативни групи чрез проследяване на:
 - клинични параметри
 - хирургични критерии

- пери- и постоперативни усложнения
- онкологични параметри

9. Въз основа на направения анализ на резултатите да се установи по-малката инвазивност на лапароскопския метод пред конвенционалния.

Анализ на литературния обзор

От направената литературна справка по проблема на хирургичната травма при радикалната простатектомия можем да обобщим следното:

Съществуват различни методи за лечение на КП. Избора на правилния оперативен такъв изисква определяне на стадия на заболяването, въз основа на което се определя и радикалността на използваната техника.

В стремежа към намаляване на оперативната травма се въвеждат и минимално инвазивните технологии, въведена за първи път от (Schussler et. al. 1992)

Дискутабилен е въпроса, коя от използваните оперативни техники е по-малко инвазивна спрямо друга и как може да бъде това обективно доказано. Обсъжда се и възможността, за по-добрите функционални резултати след използваните техники. Така се въвежда и концепцията за робот асистираната лапароскопска хирургия и нейното развитие (*da Vinci*).

Анализа на литературата поставя следните нерешени проблеми:

- Не е достатъчно проучена степента на оперативната травма, както при класическата така и при ЛРП.
- Не е достатъчно проучена ролята на цитокините при КП.
- Не са създадени критерии по стойностите, на които да се обективизира степента на SIR при оперативната травма.
- Не са достатъчно проучени функционалните и хирургичните резултати между двете оперативни техники.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

1. Собствен клиничен материал

Изследвани са 253 пациента с КП. След изключване на пациентите, не отговарящи на критериите, се определи окончателна извадка от 231 пациенти лекувани по двата оперативни метода.

Изследването е експериментално – теоретично. Преди събирането на данните има непосредствено въздействие върху пациента, извършена е оперативна намеса по две различни методики, отворена радикална простатектомия и лапароскопска радикална простатектомия.

По време на събиране на данните за анализ на кръвните проби такова въздействие нямаше.

По отношение на точния момент на събиране на данните изследването е ретроспективно.

По вид проучването е наблюдателно, аналитично, тип случай – контрола.

Всички пациенти бяха стадираны по следните еднакви критерии:

- диагностицираните тумори да съответстват на стадий pT2a.b по pTNM класификацията
- Gleason Score ≤ 7

- Хистологичен стадий < G3
- Общ PSA да е ≤ 10 ng/ml, в отделни случаи беше допуснато и стойности до 40 mg/ml. (Тези пациенти бяха равномерно разпределени в две групи).

Първата група включваше 106 пациента, при които беше извършена конвенционална радикална ретропубична простатектомия по Walsh. Всяка процедура започваше с пелвична лимфаденектомия добре утвърдена в нашата клиника и се извършваше от трима опитни хирурзи, при които нямаше разлика в оперативните резултати при нито един от пациентите. При 125 се извърши екстраперитонеална ЛПП, предлагана от няколко автора. При всеки пациент беше извършена пелвична лимфна дисекция от трима опитни хирурзи, като отново нямаше разлика в оперативните резултати на всички пациенти. Всички бяха информирани за проучването съгласно Хелзинкската декларация за правата на пациента.

Клиничните данни включваха следните критерии: продължителност на оперативната процедура, интраоперативна кръвозагуба, честота на хемотрансфузии, компликации, болничен престой, продължителност на катетеризацията.

От онкологична гледна точка, оценяваните критерии бяха: Gleason Score, патологичен стадий G; статус на маргиналия срез (резекционна линия).

Кръвта беше взимана от пациентите преди, по време и след операциите и се определяше нивото на CRP, SAA, IL-6, IL-10. Времето t0 – 24 h преди операцията; t1 (след поставяне на троакарите, респективно след кожният срез и проникване в екстра перитонеалното пространство. t2 – след завършване на уретеро-везикалната анастомоза и след това t3 t8 (6, 12, 18, 24, 36, 48 и 72 h) след радикалната простатектомия. Като този протокол беше променен 2007 г., като отпадна вземането на кръв преди операцията и започнаха да се изследват нивата на медиаторите на 96 h и 120 h след операцията.

От 2 епруветки x 4,5 ml кръв се отделяше серума чрез центрифугиране и се съхраняваше при -70° C, тъй като цитокините са нестабилни молекули и е необходимо серума да стои при стандартизирани условия.

Серумното ниво на IL-6 и IL-10 се измерваше като се използва хемилуминисцентен автоматичен имунометричен тест (Diagnostic Products, Los Angeles CA, USA). SAA и CRP се измерваше чрез турбидиметричен тест произведен от Behringwerke, Marburg Germany, като всичките тестове се употребяваха в зависимост инструкциите на производителя. Данните бяха обработени и анализирани със SPSS for Windows 07 (Statistical Package for Social Sciences).

Сравненията бяха статистически значими при $p < 0,05$ а различните резултати бяха закръглени към средни стойности (5%, 25%, 75% и 95%).

За сравняване двойките стойности в групите беше използван непараметричният тест на Frindman, а за оценки на статистическата достоверност на резултатите теста на Wilcoxon-Wilcox.

За сравнение на недвойните параметри в различните групи се използваше непараметричният тест на Kruskal-Wallis. При значителни отклонения от нормалното разпределение и наличие на силно изразени отдалечени наблюдения при $p < 0,05$ за дефиниране, като статистически значима стойност се използваше теста на Turkey-Kramaz, като за база се взимаше величината от 0,8 и сигнификантни стойности на $p < 0,05$, която беше налична при 50 пациенти. Между групите различията бяха при 10%, а статистически достоверна грешка (α) при 5%.

Общия брой пациенти е показан на (Табл. 1)

Таблица 1. Характеристика на пациентите преди, по време и след LRP и RRP

	Лапароскопска	Ретропубична	P
Брой пациенти	125	106	
Средни стойности години	62.9 (42 - 74)	64.8 (52 - 76)	
Средна стойност и преоперативно PSA	7.9 (2.4 – 10.2)	7.25 (4,4 - 11,3)	
Gleason score (биопсична)	5,7	5,3	
Преоперативен клиничен стадий			
T1a	0	6	
T1c	79	75	
T2a	14	12	
T2в	7	7	
Средни стойности на продължителност в	180 (120 - 240)	120 (80 - 190)	< 0.05
Загуба на кръв/ml	200 (100 - 700)	550 (200 - 1900)	< 0.05
Трансфузи в%	3%	9%	
Усложнения в%			
лезия на ректум	1,8	1,6	
лимфоцеле	3,2	2,9	
супорация	3,1	3,4	
ревизия	1,25	2,5	
Продължителност на катетеризация в дни	8,9	10,2	< 0.05
Обезболяване	33	35	
Среден болничен престой	9,4	11,2	
Хистологични параметри			
Средна тегло на простатата, гр.	37 (18 - 72)	42,3 (20 - 120)	
Средни стойности на Gleason	6,4	5,7	
Патологичен стадий в%			
pT2a	16%	19%	
pT2в	27%	22%	
pT2c	23%	25%	
pT3/а/в	33%	34%	
Позитивни лимф. възли%	0	1,67	
Позитивна резекционна линия%			
pT2 а/в/с	9,8	12,6	
pT3а/в	29	31	

2. Методи на изследване

2. 1. Клинични методи на изследване

Анамнеза – обхваща симптоми, привличащи вниманието на пациента; субективни оплаквания, като болки и парене при уриниране; чести позиви за уриниране, никтурия.

Клиничен преглед включващ:

- Ректално туширане определящо палпаторно големината и наличие на променени участъци в простатната жлеза.
- Ехографско изследване в две различни проекции: сагитална и трансверзална, чрез която се измерваше обем на простатата и наличието на хетерогенни зони.
- Трансректална TRU – CUT биопсия под ехографски контрол;

Беше извършвана по строго определена схема на вземане на материала, като всеки номер на „цилиндър“ означава точно определена зона от жлезата, което позволяваше предварително прецизиране на оперативната техника.

Простатната биопсия се вземаше стандартно: по 10 биопсични „цилиндъра“ + 2 от съмнителните участъци, а при ребиопсия – по 10 биопсични „цилиндъра“ + 4 трансверзално + 2 „цилиндъра“ от съмнителните участъци.

Преимуществено е ползван документален метод за регистриране на данните на пациентите, като са взети от клиничната история на заболяването на пациентите в Клиниката по Урология към Мартин – Лутер Уневерситет Халле – Заале Германия. Основния документален източник е история на заболяването на пациентите, оперативния протокол и лабораторните изследвания на медиаторите на острия фазов отговор, изследвани в клиничната лаборатория.

Документалния метод е съчетан с метода на клиничното интервю и наблюдение, осъществено от лекуващия лекар с цел потвърждаване на достоверността.

2. 2. Хистологични методи на изследване

За морфологична диагноза (типизиране, определяне на дълбочината на инфилтрация и хистологичния грейдинг G, васкуларна и периневрална инвазия) изследвания материал се фиксираше в 10% буфериран разтвор на формалин, както и материала взет за изследване на резекционната линия. Резултатите са изследвани от Института по Патоанатомия към Мартин Лутер Университете, Халле, Витенберг, Германия и се намират там.

2. 3. Имунологични методи на изследване

С хемилуминисцентен имунометричен автоматичен тест се измерваха серумните нива на IL-6 и IL-10 производител (Diagnostic products. Los Angeles CA, USA), а чрез турбидиметричен автоматичен тест се определяха серумните нива на CRP и SAA производител (Behringwerke, Marburg, Germany), като всичките тестове се употребяваха в зависимост от инструкциите на производителя.

2. 4. Статистически методи за обработка на данните

Вариационен анализ – за тестване на нормалността на разпределението. Използван е теста на Kolmogorov-Smirnov за описване на количествени показатели с нормално или близко до нормалното разпределение.

Алтернативен анализ – метод за оценка честотата на поява и относителния дял при качествени признаци, метод на Wan der Warden за оценка на малообемни извадки.

T – критерий за оценка на хипотезата за наличие на статистически значимо различие между изследваните показатели. Използван е уровен на значимост на нулевата хипотеза $P < 0.05$. Критичната област за посочените стойности на P е с двустранно разпределение на данните.

Непараметричен анализ – при съпоставка на дадено емпирично и очакваното теоретично разпределение на данните. При тестване на хипотезите за несъществено случайно влияние на даден фактор са използвани теста на (Fischer exact test) при четирикратни таблици и критерият χ^2 при многократни таблици.

За сравняване двойките стойности в групите беше използван непараметричният тест на Frindman

Доказване на причинната връзка:

За доказване на причинната връзка се ползва Chi-Square. Емпиричната характеристика е представена като Chi-Square Pearson.

Когато изследваната връзка е статистически значима се използва корелационния коефициент на Спирман, измерващ степента на връзката между отворената и лапароскопска простатектомия и дали е статистически значима.

Класифициране на единиците за изследване.

За сравнение на двойките стойности в групите и достоверността на резултатите се използва теста за вероятност.

За оценка на влиянието на отделните предиктори, при класифициране на единиците в групи е ползван теста на т. нар. коефициент на Wilcoxon-Wilks Lambda.

При по-ниски стойности на коефициента се приема, че съответният предиктор има по-голям принос при диференциране на единиците в двете групи.

Резултатите от класифицирането на единиците е представено в т. нар. Кръстосана таблица (матрица за объркването – confusion matrix). За коригиране на грешката за диференциране на правилата за класификация е използван метод на последователно изключване на единиците Cross – Validation Method, U-Method.

Средни оценки

За характеристика на центъра на емпиричното разпределение на изследваните променливи са определени следните обобщаващи характеристики:

- Средна аритметична величина (Mean)
- Медианна или средна стойност (Median) и
- Мод (Mo).

При по-значителни отклонения от нормалното разпределение и при наличие на отдалечени наблюдения, като алтернатива на обикновенната средна и медианна стойности са определени и т. нар. претеглена устойчива оценка (M – оценки). Отдалечените наблюдения са установени с методите на числовата диаграма.

Когато разпределението е близко до нормалното и отдалечените наблюдения са силно изразени за определяне на претеглената средна е използван метода на Huber's M-Estimator.

При значителни отклонения от нормалното разпределение и наличие на силно изразени отдалечени наблюдения за определяне на претеглената средна са използвани методите на Tukey's Wiweight, Hampel's M-Estimator Andrew's Wave.

Средните оценки са определени, като за база се вземаше величината 0,8 и сигнификантните стойности $p < 0,05$, което беше налично при 50% от пациентите, между групите бяха при 10%, статистически достоверна грешка беше налична при 5% от случаите.

2. 5. Графични методи за представяне на данните

Данните са обработени и анализирани с помоща на програмния пакет SPSS v 07. for (Statistical Package for Social Sciences) SPSS inc графичното им представяне с Windows Excel, 2007.

Разпределението на пациенти в терапевтични групи беше извършено на принципа на случайния подбор. Разпределението на пациентите в двете групи на извършване на лапароскопска или отворена радикална простатектомия ставаше също на случаен принцип.

3. Начин на действие

Всички участващи пациенти са информирани за вида на научното изследване и след изясняване на всички въпроси от страна на пациентите се включиха в него. Диагностицираният при пациентите простатен карцином бе патологично определен посредством биопсия и пациентите класифицирани според TNM класификацията, хистопатологичния стадий G и Gleason-Score.

Отчасти това бе извършено в нашата клиника, но отчасти и от външни уролози/патолози работещи в доболнични урологични практики. Бе определена стойността на простатоспецифичния антиген преди операцията.

Преди, по време и след операцията, в 11 определени момента от пациентите бяха взети по 2 серумни проби с по 4,5 ml кръв и бяха изпратени в централната изследователска лаборатория на Университет "Мартин Лутер" в Halle – Saale Germany за определяне на възпалителните параметри.

Радикалната простатовезикулоектомия на простатния карцином се извършваше лапароскопски преперитонеално или отворено ретропубично. Оперативният подход беше строго екстраперитонеално. След операцията в института по патология към Университета "Мартин Лутер" в Halle – Saale бяха определяни големината на простатата и патологичния стадий.

3. 1. Набиране на пациенти

Набирането на стационарно приетите пациенти от I. II. и III. Стационар на Урологичната Клиника към Университета "Мартин Лутер" в Хале – Витенберг започна през април 2005 г. и завърши през януари 2009 г. В този период в изследването бяха включени 231 пациенти.

Първият критерий за включване беше доброволното участие на пациентите в изследването. Освен това се обърна внимание и на:

- диагностицираните тумори да съответстват на стадий pT2
- установената посредством TRU-CUT биопсия Gleason Score ≤ 7

- хистопатологичния стадий < G3
- вътрешно установената гранична (cut-off) стойност на общия простатоспецифичен антиген да е около 3,7 ng/ml (всички пациенти, при които стойността на простатоспецифичния антиген $\geq 3,7$ ng/ml будят подозрение за потенциален малигном).
- гранична (cut-off) стойност от 3,0 ng/ml за всички пациенти, които още не са навършили 50 години
- общата стойност на простатоспецифичен антиген да е ≤ 10 ng/ml (само в отделни случаи бе допускана обща стойност на простатоспецифичния антиген до 40 ng/ml).

Тези пациенти бяха равномерно разпределени в двете групи.

Разпределянето на пациентите в лапароскопска или отворена операционна техника бе извършвано на принципа на случайния подбор.

Нямаше критерии, по които да бъдат разделени пациентите в двете от горепосочени групи.

Общо бяха изследвани 231 пациента, които бяха разпределени в две оперативни групи

- ✓ LRPVE – Laparoscopic retropubic vesikuloectomy. (Лапароскопска радикална простатовезикулоектомия).
- ✓ RRPVE – Radical, retropubic, prostat, vesikuloectomy (Радикална, ретропубична, простато везикулоектомия).

Към групата, ориентирана към лапароскопска преперитонеална техника, първоначално спадаха 125 пациента. Петнадесет пациента бяха изключени поради Gleason Score > 7, TNM класификация \geq pT3, хистопатологичен стадий > G3.

Трима пациента отпаднаха, защото отказаха да им бъде взета кръв или защото поради лоши вени вземането на кръв не бе възможно.

При двама пациенти постоперативно се появиха възпаления с неясен произход, поради което и те трябваше да бъдат изключени от изследването.

Други двама пациенти бяха изключени от изследването поради диагностициран улцерозен колит – хронично чревно заболяване.

Други двама пациенти трябваше да бъдат изключени от проучването, защото по време на операцията трябваше да се премине от лапароскопска към отворена операционна техника.

Петима пациенти трябваше да бъдат изключени по време на изследването поради лезия на ректума.

Така в лапароскопската група останаха 96 участници.

От групата, ориентирана към отворена ретропубична операционна техника, която първоначално се състоеше от 106 пациента, трябваше да бъдат изключени двадесет пациенти поради погрешно определен периоперативен туморен стадий, който не съответстваше на постоперативния pTNM.

Трима други пациенти отпаднаха поради отказ да им бъде взета кръв, поради наличие на повече от един вид карцином или повлияващо резултатите автоимунно заболяване. 83 пациенти съставляват групата, подложеща на отворена оперативна техника.

Така в изследването участваха общо 179 пациенти.

3. 2. Критерии за изключване

Критерий за изключване бе наличието на мултиморбидитет или ако пациентът преди е имал повече от три различни видове карцинома.

Исключени от изследването бяха и пациенти с болеста на Крон и други улцерозни колити. Ако в резултат на преоперативна биопсия се установеше, че става дума за тумор в стадий T3, хистопатологичен стадий > G3 или Gleason Score > 7 пациентът също беше изключван от изследването.

Исключени от поручването бяха и пациенти с положителен статус на лимфните възли или наличие на далечни метастази.

Освен това всички пациенти, които бяха с тежки възпалителни процеси бяха оперирани в един по-късен момент след преодоляване на възпалението.

Пациенти с тежки кардиални заболявания, като напр. малигнена хипертония сърдечно съдова недостатъчност тежка аритмия не бяха подложени на лапароскопска оперативна техника.

Протокол за почасовото вземане на кръв за определяне на серумните нива на медиаторите на SIR

Вземане на кръв за проучването „За сравняването на инвазивността между лапароскопската и отворена радикална простатектомия и въз основа на избраните от нас Лабораторни параметри.

Пациент:

Дата на раждане:

Стационар:

RPWE

Туморна нефлектомия

Операция:

отворен

отворен

лапароскопски

лапароскопски

Време на вземане на кръв

Дата

Час

T0 (преди операция)

.....

.....

T1 (по време на поставяне на Троакари)

.....

.....

T2 (след анастомозата или след лигиране на съдовете)

.....

.....

Оперативно време:

T3 (6 h след операция)

.....

.....

T4 (12 h след операция)

.....

.....

T5 (24 h след операция)

.....

.....

T6 (36 h след операция)

.....

.....

T7 (48 h след операция)

.....

.....

T8 (72 h след операция)

.....

.....

T9 (96 h след операция)

.....

.....

T10 (120 h след операция)

.....

.....

По отношение на гарантиране на качеството трябва да се спомене, че внимавахме да не бъдат забравени или пропуснати изследвания. Въпреки това се стигаше до грешни такива.

Други погрешни изследвания се дължаха на неизползваеми проби поради съсирване на кръв.

Общо при четирима пациенти поради променена жлезиста тъкан на простатната жлеза не можа да бъде определен хистопатологичен стадий. В тази връзка от лапароскопски

оперираната група отпаднаха трима пациенти, а от подлежащите на отворена операция един пациент.

3. 3. Събиране на клинични данни

Всички клинични параметри са взети от досиетата на пациентите. Там са отбелязани всички данни във връзка с възрастта на пациентите, налични съществени, предишни заболявания, операции и т.н.

От досиетата на пациентите бяха взети и всички данни, които се отнасят до туморния стадий. Това се отнася и до cTNM – класификацията, Gleason Score и хистопатологичния стадий pTNM. Получените данни се отнасят както към преоперативния стадий посредством биопсия на простатата, така също и до постоперативната хистологична експертиза.

Тук спадат и измерване на големината на жлезата включително семенните мехурчета в грамове. В досиетата присъстват и регистрираните данни от Института по патология "Мартин Лутер" в Halle – Saale, във връзка със статуса на отстранените лимфни възли и установяване на състоянието на резекционната линия.

От оперативния протокол, който е приложен към досиетата на пациентите може да се види продължителността на операцията.

3. 4. Събиране на имунологични данни

За предоперативното, оперативното и постоперативното определяне на възпалителните параметри е разработен протокол с посочване на часовете на вземане на кръв.

Посочено е, че е взета кръв в две серумни епруветки с по 4,5 ml кръв в 11 определени часа от медицинските сестри в Клиниката по урология и се изпращаха в Клиничната лаборатория към Университета за по-нататъшна обработка.

Кръвните проби се вземаха в следните моменти:

T0 е предоперативно.

T1 и T2 са кръвни проби, взети по време на операцията.

T1 е кръвна проба, която е взета по време на кожния разрез при отворената радикална простатна везиколектомия, съответно при позиционирането на троакара при лапароскопската радикална простатна везиколектомия.

T2 е взета по време на създаване на анастомоза между пикочните канали и пикочния мехур.

Всички други кръвни проби T3 – T10 са взети след операцията.

T3 – 6 часа след операцията,

T4 – 12 часа след операцията,

T5 – 24 часа след операцията,

T6 – 36 часа след операцията,

T7 – 48 часа след операцията

T8 – 72 часа след операцията.

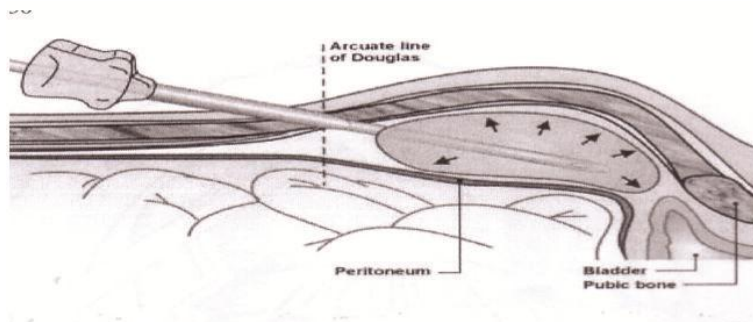
T9 – 96 часа след операцията

T10 – 120 часа след операцията.

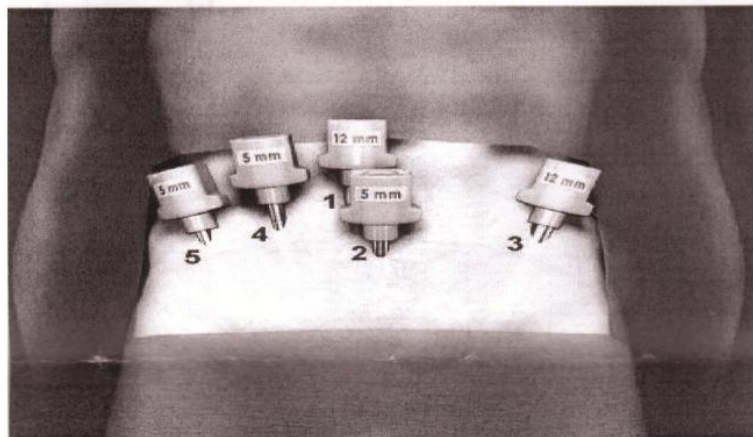
Този протокол е променен през февруари 2007 г. Кръвната проба в момент T0 отпада, на нейно място са взети T9 – 96 ч след операцията и T10 – 120 ч. след операцията.

4. Оперативна техника

Лапароскопската ретроперитонеална простатовезикулоектомия се извършваше по оригинална методика на Клиниката по урология UKH Martin – Lutter Halle Germany, която започваше с поставяне на експандер в екстраперитонеалното пространство (Фиг. 1а/б) след което се поставяха троакарите „под око” в така образуваното екстраперитонеално пространство (Фиг. 2).

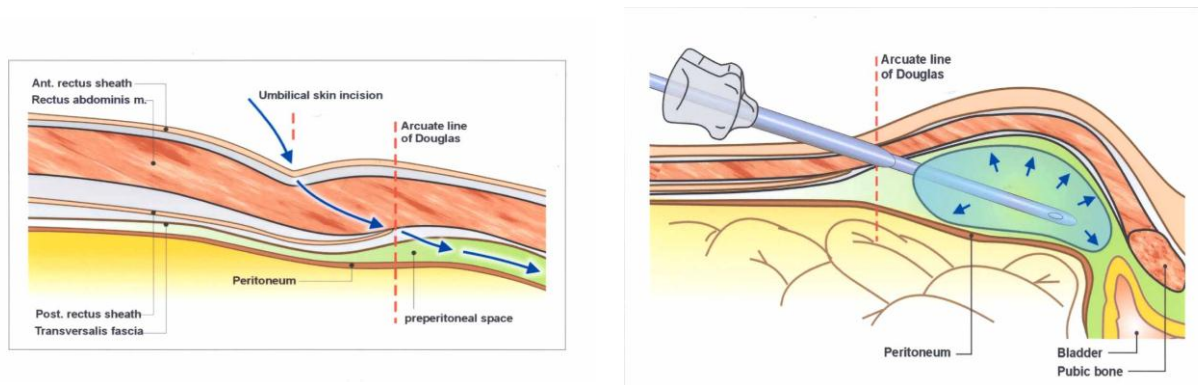


Фиг. 1а Лапароскопска радикална простатектомия
създаване на преперитонеално пространство с помощта на експандер



Фиг.1б Лапароскопска радикална простатектомия
поставяне на троакари

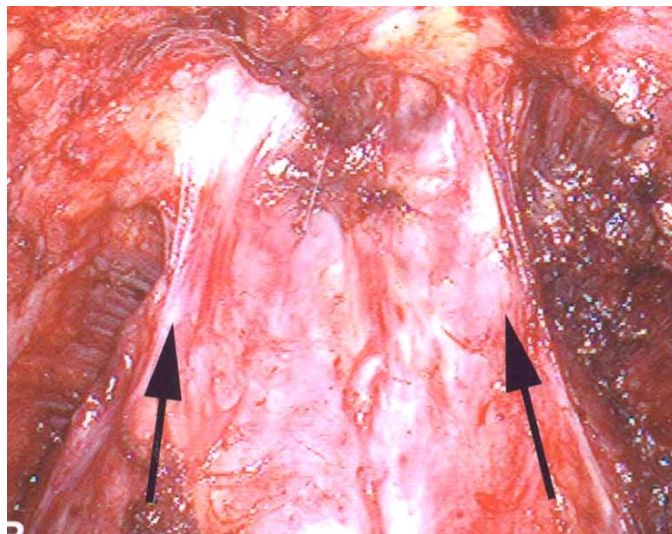
Фигура 1а-б. Лапароскопска радикална простатектомия:
Поставяне на експандер в екстраперитонеално пространство **и** позициониране на троакарите.



Фигура 2. Лапароскопска радикална простатектомия: Създаване на екстраперитонеално пространство под *m.rectus abdominis*.

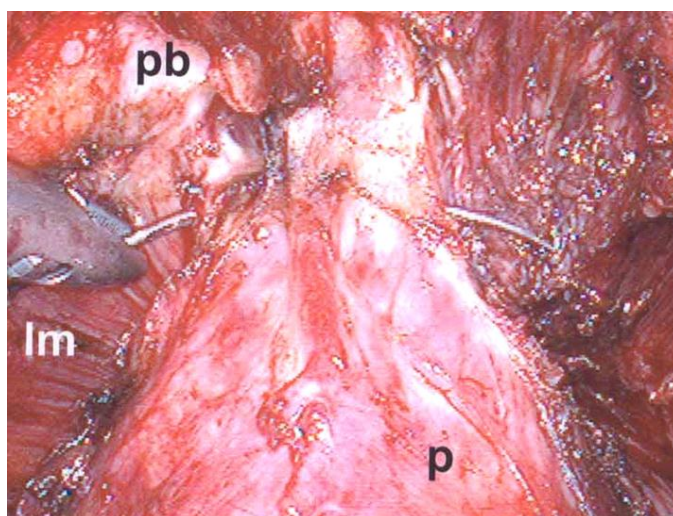
Това пространство е изключително важно за да има достатъчно разстояние до органа, както и да може да се манипулира спокойно с инструментариума.

След отдиференцирането на lig. Puboprostaticum и Fascia endopreivica двустранно (Фиг. 3)



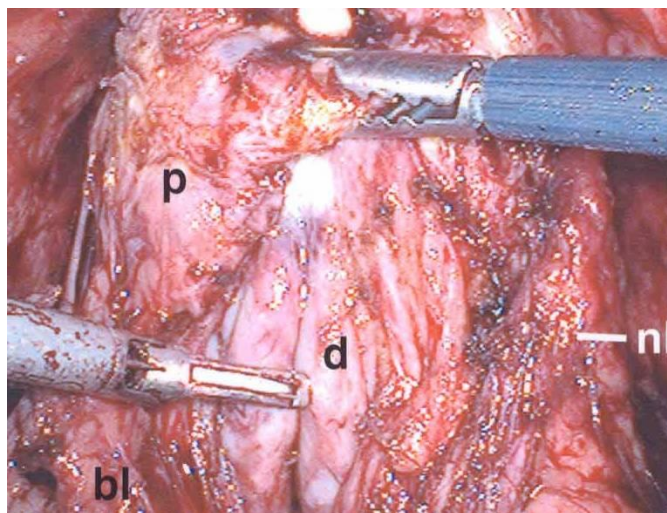
Фигура 3. Лапароскопска радикална простатектомия:
Анатомия на Lig. puboprostaticum.

се налагаше хемостатичен шев на Plex.Santurini .(Фиг. 4)



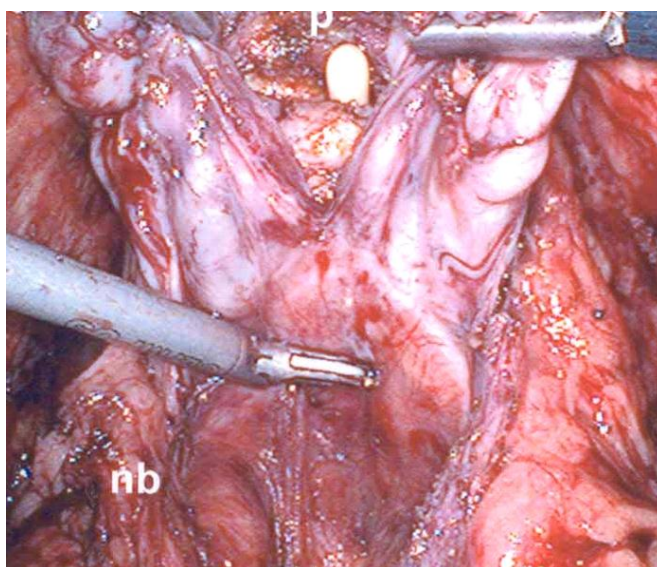
Фигура 4. Лапароскопска радикална простатектомия:
Налагане хемостатичен шев на Plex.Santuriniy. pb-os pubis, lm-musc. levator anni. p-prostata.

след което се прониква в пикочният мехур антеградно, отдиференцираха се уретералните остиуми и след преминаване през задната стена на пикочния мехур се навлизаше в *Spatium Recto-Vesicalis*, от там се идентифицираха ducti deferentis прерязват се двата, като се лигираха с помощта на Endoclip. Отпрепарирането на семенните мехурчета се извършваше с помощта на ултразвукова ножица. (Фиг. 5- 6)



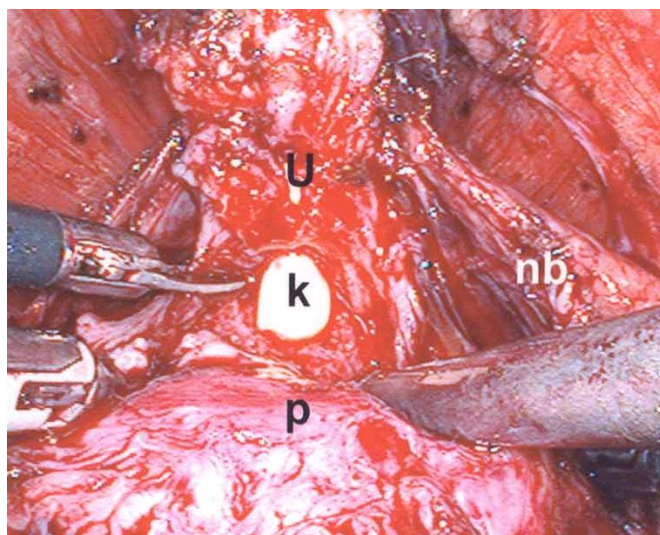
Фигура 5. Лапароскопска радикална простатектомия:
 Отпрепариране на семенни мехурчета с помощта на ултразвукова ножица. *p*-простата, *d*-
 дуктус деференс, *nb*-съдовонервен сноп, *bl*-пикочен мехур.

След достигане *Fascia Denonvillie* и периректалната мастна тъкан се достигаше параректално до апекса на простатата, след което се преминаваше супрапубично. (Фиг. 6)



Фигура 6. Лапароскопска радикална простатектомия:

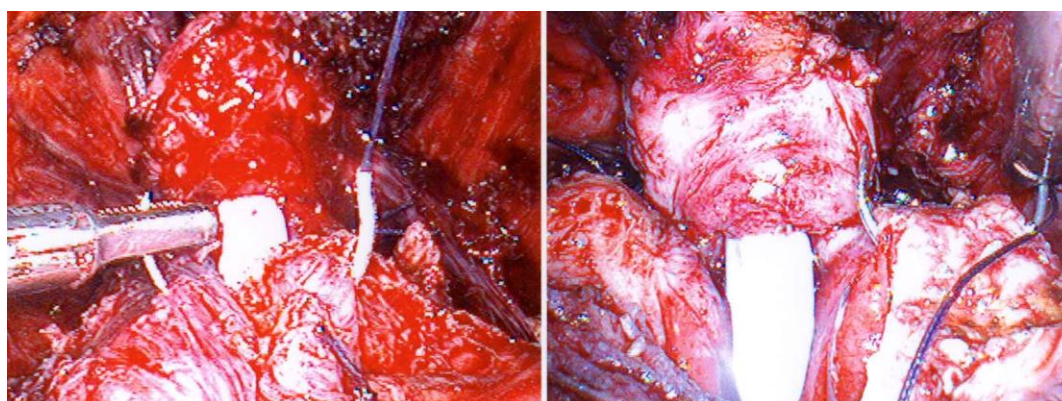
Отпрепариране на ректовезикалното пространство *nb*-съдовонервен сноп, *p*-простата.
 След отпрепариране на базалната част на простатата се преминаваше към апикалната, при което се прерязваше уретрата, като се идентифицираше *culliculus seminalis*, важен маркер за определяне на границата на външният сфинктер (Фиг. 7)



Фигура 7. Лапароскопска радикална простатектомия:

Прерязване на уретрата, и-урепра, к-катетър, р-простата, nb-съдовонервен сноп, който е запазен в дясно

След отстраняване на простатата и поставянето и в *Endo cach*, започваше възстановяването на уринния поток, чрез уретровезикална анастомоза, която се извършваше с налагнето на единични конци, (Vicryl 3-0). (Фиг. 8)



Фигура 8. Лапароскопска радикална простатектомия:

Извариване на уретеровезикална анастомоза с единични конци.

В последните години повечето автори предпочитат извършването на уретеровезикалната анастомоза с продължителен шев, тъй като тя осигурява по-добра хермитичност и възможност за сваляне на уретралния катетър още на 3-5 ден. Това предотвратява стриктурите, като е основна компликация, която е много по-рядко срещана в късния следоперативен период, използвайки този прием.

Друга важна част от тактиката за предотвратяване на инконтинентност е поставянето на фиксационен шев между пикочният мехур и os.pubiss, като по този начин се постига физиологичното възстановяване на уретеро-везикалния ъгъл (Janischek, Jeschke. 2011).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултати

1. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от клиничните параметри

Изследваните пациенти бяха разпределени в две групи в зависимост от вида на процедурата, както следва: 126 пациента в лапароскопската група и 106 пациента в групата на отворената радикална простатектомия и са представени на таблица (Табл. 2)

Таблица 2. Общ брой пациенти разпределени по групи.

231 изследвани пациенти	
125 пациенти с лапароскопска преперитонеали простатектомия	При 106 пациенти извършена отворена ретропубична простатектомия
Брой пациенти	Брой пациенти
-2	Конверсия
-15	Стадиране на Тумор -20
-3	Вземане кръв -1
-2	Чисти възпаления
-5	Лезия на Ректум
-2	Хронично възпаление на дебелото черво
	Автоимунно заболяване -1
	Мултинен карцином
96 пациента	83 пациенти
179 общо изследвани пациенти	

От лапароскопската група поради конверсия отпаднаха двама, 15 пациента поради стадий, несъответстващ на локализиран тумор, трима поради нежелание да им се взема кръв, двама поради наличие на възпалителен процес в жлезата, пет пациента поради интраоперативна лезия на ректума, двама поради наличие на ХУК. Така в групата останаха 96 пациента.

От отворено оперираните пациенти 20 отпаднаха поради по-висок стадий на болестта от G2, един поради нежелание да му се взема кръв и един поради наличие на колагеноза. Така в групата подлежаща на отворена техника останаха 83 пациента.

1. 1. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи по възраст (Табл. 3)

Таблица 3. Разпределение на пациентите по възраст

<i>Сравнение в години</i>	<i>Лапароскопски оперирани (n=96)</i>	<i>Отворена намеса (n=83)</i>
-50	2,00	1,00
51-55	5,00	8,00
56-60	21,00	13,00
61-65	34,00	31,00
66-70	27,00	17,00
71-75	6,00	13,00
76-80	1,00	-
Средни стойности	63,35 (5,48)	63,35 (5,67)
Минимум	46	49
Максимум	76	75

2. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от общата стойност на простатоспецифичния антиген

Разпределението на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от стойностите на PSA според възрастта беше както следва. (Табл. 4,5)

Таблица 4. Разпределение на пациентите по възраст спрямо PSA

< 50 Възраст	< 2,5 ng/ml
50-59 Възраст	< 3,4 ng/ml
60-69 Възраст	< 4,0 ng/ml
> 70 Възраст	< 6,0 ng/ml

Сравнение на общия PSA между двете оперативни групи.

Таблица 5. Разпределение на пациентите по стойността на PSA

<i>Общ PSA в ng/ml</i>	<i>Лапароскопски оперирани (n=93)</i>	<i>Отворени (n=75)</i>	<i>операции</i>
0,1-2	4,00	5,00	
2,1-4	9,00	7,00	
4,1-6	25,00	17,00	
6,1-8	24,00	13,00	
8,1-10	12,00	9,00	
10,1-20	15,00	17,00	
20,1-30	1,00	5,00	
30,1-40	3,00	2,00	
Отпаднали	3,00	8,00	
Средно	6,8 (6,28) ng/ml	7,0 (7,44) ng/ml	
Минимум	0,61	0,43	
Максимум	37	38,30	

3. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от Масата на простатната жлеза. (Табл. 6)

Сравнение в зависимост от масата на простатна жлеза между пациентите в двете оперативни процедури

Таблица 6. Разпределение на пациентите в зависимост от масата на простатната жлеза.

<i>Маса в грамове</i>	<i>Лапароскопски оперирани (n=96)</i>	<i>Отворени RpVE (n=83)</i>
20-39	17,00	19,00
40-59	50,00	30,00
60-79	21,00	11,00
80-99	3,00	4,00

100-119	.	2,00
120-139	.	1,00
Отпаднали	5,00	16,00
Средно	48 (14,09) g	50 (21,82) g
Минимум	21	22
Максимум	93	135

4. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според хирургични критерии.

4. 1. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според средното оперативно време. (Табл. 7)

Таблица 7. Разпределение на пациентите в зависимост от средното оперативно време.

Продължителност процедурата в минути	на Лапароскопски (n=96)	оперирани Отворени RpVE (n=83)
50-100	.	10,00
101-150	9,00	38,00
151-200	34,00	23,00
201-250	25,00	1,00
251-300	19,00	1,00
301-350	4,00	.
351-400	1,00	.
401-450	1,00	.
отпаднали	3,00	10,00
Средно	205,0 (59,8) min	135 (35,87) min
Минимум	112	70
Максимум	450	272

4. 2. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от интраоперативната кръвозагуба.

4. 3. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според необходимостта от хемотрансфузия. (Табл. 8)

Таблица 8. *Разпределение на пациентите в зависимост от кръвозагубата.*

Брой пациенти	125	106	p
Загуба на кръв	200 (100 - 700)	550 (200 - 1900)	< 0.05
Трансфузии в%	3%	9%	

4. 4. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според пери- и постоперативните усложнения. (Табл. 9)

Таблица 9. *Разпределение на пациентите в двете оперативни групи според вида на усложненията.*

Усложнения в%	eLRP	RRP	p
лезия на ректум	1.8%	1.6%	
лимфоцеле	3.2%	2.9%	
супорация	3.1%	3.4%	
ревизия	1,25%	2,5%	

4. 5. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според продължителността на уретралната катетеризация. (Табл. 10)

Таблица 10. *Разпределение на пациентите според броя дни катетеризация*

	eLRP	RRP	p
Продължителност на катетеризация в дни	8,9	10,2	< 0.05

4. 6. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според средния болничен престой. (Табл. 11)

Таблица 11. *Разпределение на пациентите според средния болничен престой*

	eLRP	RRP	p
Среден болничен престой	9,4	11,2	

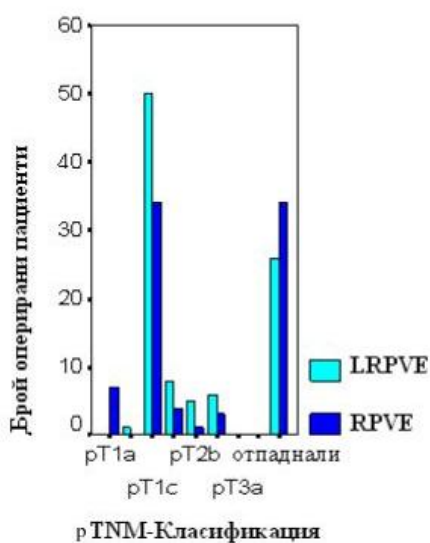
5. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според онкологичните параметри

5.1. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според pTNM стадия
(Табл. 12) и (Фиг. 9)

Сравняване в зависимост от pTNM класификацията между отворените и лапароскопски оперираните пре- и пост оперативно

Таблица 12. Разпределение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от патологичният стадий на болестта.

TNM-Класификация	Лапароскопски преоператив (n=70)	Лапароскопски постоператив (n=95)	Отворена преоператив (n=49)	Отворена постоператив (n=82)
pT1a	.	.	7,00	1,00
pT1b	1,00	.		1,00
pT1c	50,00	1,00	34,00	1,00
pT2a	8,00	9,00	4,00	11,00
pT2b	5,00	6,00	1,00	7,00
pT2c	6,00	74,00	3,00	49,00
pT3a	.	3,00		7,00
pT3b	.	2,00		5,00
Отпаднали	26,00	1,00	34,00	1,00
Средно	3,00 (1,37) -> pT1c	7,00 (0,95) -> pT2c	3,00 (1,24) -> pT1c	7,00 (1,42) -> pT2c



Фигура 9. Предоперативно представяне на пациентите в двете групи в зависимост от клиничния стадий.

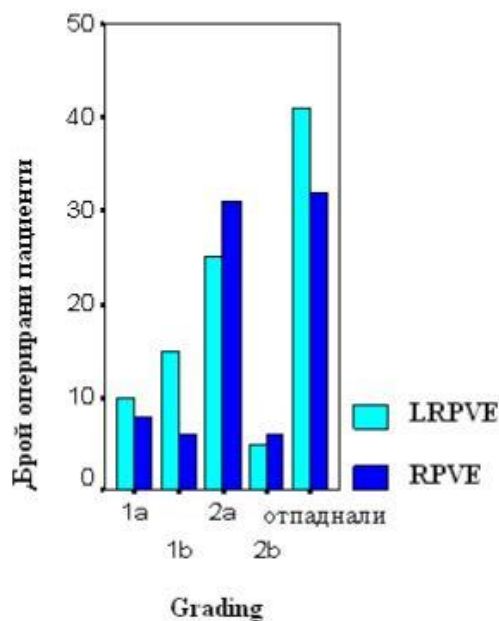
5. 2. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според Хистопатологична оценка на препаратата.

(Табл. 13)и (Фиг. 10)

Сравнение между лапароскопските и отворените групи в зависимост от Grading

Таблица 13. *Разпределение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от хистологичния Grading на болстта.*

Grading	Лапароскопск и преоператив (n=55)	Лапароскопск и постоператив (n=59)	Отворена преоператив (n=51)	Отворена постоператив (n=51)
G1a	10,00	.	8,00	
G1b	15,00	2,00	6,00	2,00
G2a	25,00	34,00	31,00	29,00
G2b	5,00	23,00	6,00	20,00
Отпаднали	41,00	37,00	32,00	32,00
Средно	4,00 (1,19) -> G2a	4,00 (0,55) -> G2a	4,00 (1,2) -> G2a	4,00 (0,56) -> G2a



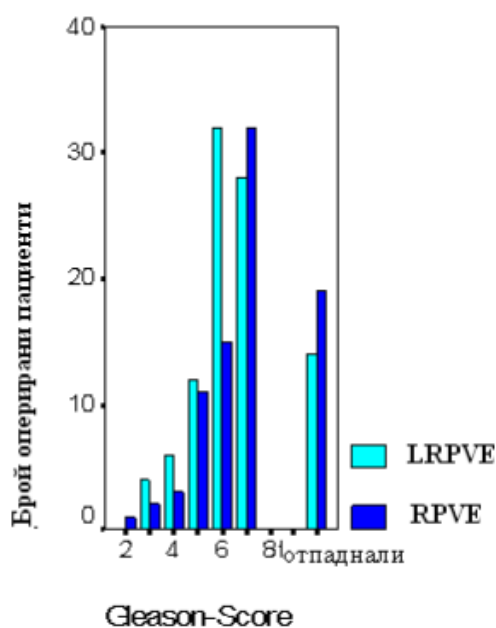
Фигура 10. *Предоперативно сравнение на оперираните пациенти в зависимост от хистологичния Grading*

5.3. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според Gleason – Score
(Табл. 14) и (Фиг. 11)

Сравнение според Gleason-Score между конвенционално и лапароскопски оперираните пациенти.

Таблица 14. Сравнение според Gleason-Score между конвенционално и лапароскопски оперираните пациенти

Gleason-Score	Лапароскопски преоператив (n=82)	Лапароскопски постоператив (n=95)	Отворена преоператив (n=64)	Отворена постоператив (n=81)
2	.	.	1,00	.
3	4,00	.	2,00	.
4	6,00	2,00	3,00	1,00
5	12,00	8,00	11,00	9,00
6	32,00	9,00	15,00	6,00
7	28,00	70,00	32,00	54,00
8	.	5,00		9,00
9	.	1,00		2,00
Отпаднали	14,00	1,00	19,00	2,00
Средно	6,0 (1,1)	7,0 (0,87)	6,5 (1,19)	7,00 (0,9)



Фигура 11. Предоперативно сравнение на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от Gleason скор.

5. 4. Сравнение между двете оперативни групи според статуса на резекционната линия (Табл. 15)

Таблица 15. Сравнение в зависимост от статуса на резекционната линия между двете оперативни групи

Резекционна линия	Лапароскопски оперирани (n=96)	Отворени RrWE (n=83)
До здрава тъкан	67,7%	62,7%
Патологично променена	32,3%	33,7%
Отпаднали		3,6%

5. 5. Статус на регионалните лимфни възли (Табл. 16)

Таблица 16. Сравнение в зависимост от статуса на сентинилните лимфни възли между двете оперативни групи.

Статус на възли	Лапароскопски оперирани (n=90)	Отворени RrWE (n=83)
Свободни от тумор лимфни възли	93,8%	90,4%
Метастази		2,4%
Липса на метастази	6,2%	7,2%

Цялостното разпределение на данните на оперираните пациенти в двете оперативни групи сравнени в зависимост от клиничните пери- и постоперативни хирургични и онкологични критерии е представена в (Табл. 17,18)

Таблица 17. Разпределение на пациентите в двете оперативни групи според хирургичните, онкологичните и функционални резултати

Брой пациенти	125	106	p
Средни стойности години	62,9 (42 - 74)	64,8 (52 - 76)	
Средна стойност и преоперативно PSA	7,9 (2,4 - 10,2)	7,25 (4,4 - 11,3)	
Gleason score (биопсична)	5,7	5,3	
Преоперативен клиничен стадий			

	T1a	0	6	
	T1c	79	75	
	T2a	14	12	
	T2в	7	7	
Средни стойности на продължителност в min		180 (120 - 240)	120 (80 - 190)	< 0.05
Загуба на кръв		200 (100 - 700)	550 (200 - 1900)	< 0.05
Трансфузии в%		3%	9%	
Усложнения в%		eLRP	RRP	p
	лезия на ректум	1.8	1.6	
	лимфоцеле	3.2	2.9	
	супорация	3.1	3.4	
	ревизия	1.25	2.5	
Продължителност на катетеризация в дни		8.9	10.2	< 0.05
Употреба на еквиваленти на Морфина		33	35	
Среден болничен престой		9.4	11.2	
Хистологични параметри				
	Средна тегло на простатата	37 (18 - 72)g.	42.3 (20 - 120)g.	
	Стойности на Gleason score	6.4	5.7	

Таблица 18. *Разпределение на пациентите по хистологични и онкологични критерии в зависимост от вида на операцията*

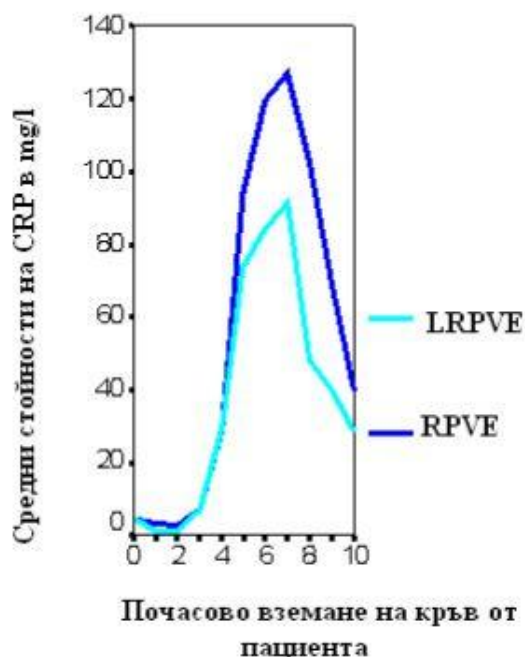
Патологичен стадий в%		eLRP	RRP
	pT2a	16%	19%
	pT2в	27%	22%
	pT2c	23%	25%

	pT3/a/v	33%	34%
Позитивни лимф. възли%		0	1,67
Позитивна резикционна линия %			
	pT2 a/v/c	9,8	12,6
	pT3a/v	29	31

6. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според имунологичните параметри.

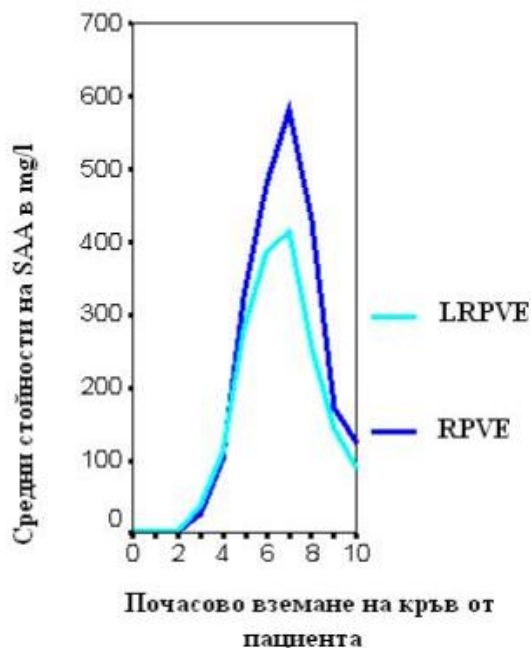
При разглеждане на имунологичните данни се сравняваха промените на дадения медиатор в 11 дефинирани момента, като се правеше сравнение на промените в нивата на цитокините между двете оперативни техники.

6. 1. Сравняване на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от промените в серумните нива на CRP. (Фиг. 12)



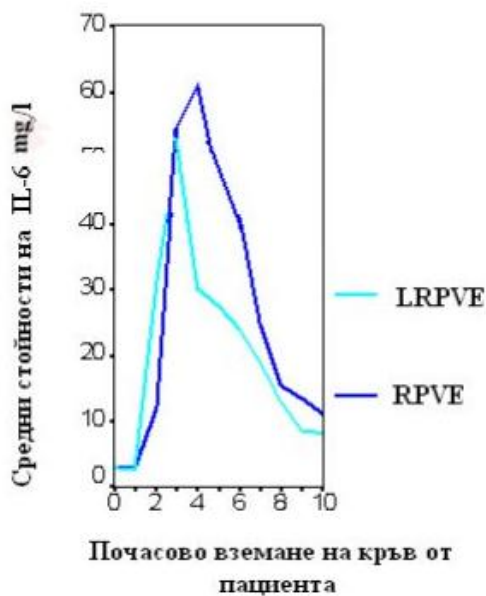
Фигура 12. Сравняване на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от промените в серумните нива на CRP.

6. 2. Сравняване на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от промените в серумните нива на SAA. (Фиг. 13)



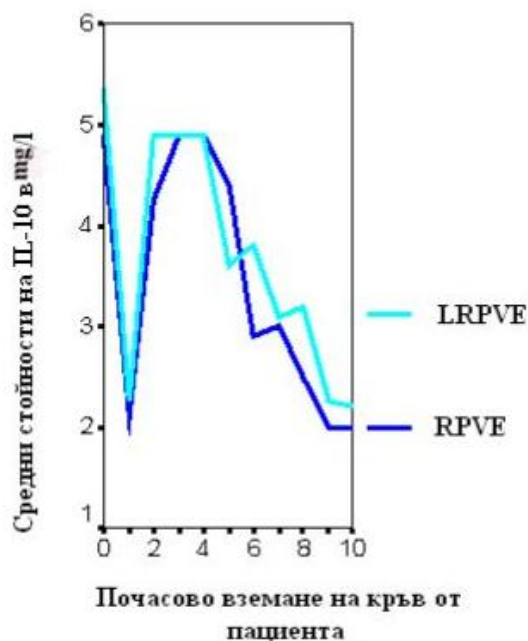
Фигура 13. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на SAA при двете оперативни групи.

6. 3. Сравняване на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от промените в серумните нива на IL-6 (Фиг. 14)



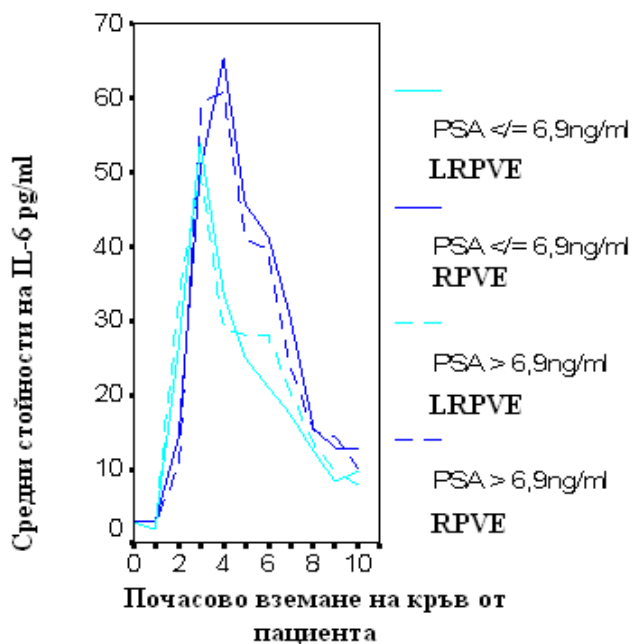
Фигура 14. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-6 при двете оперативни групи.

6. 4. Сравняване на пациентите в двете оперативни групи в зависимост от промените в серумнит нива на IL-10 (Фиг. 15)

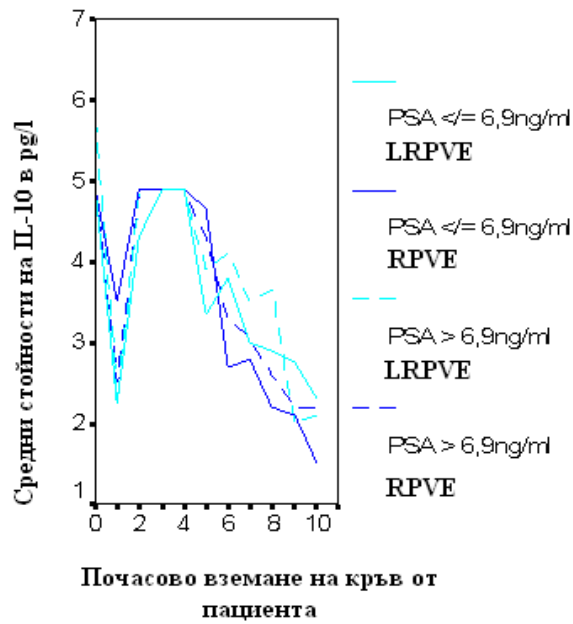


Фигура 15. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-10 при двете групи оперирани пациенти.

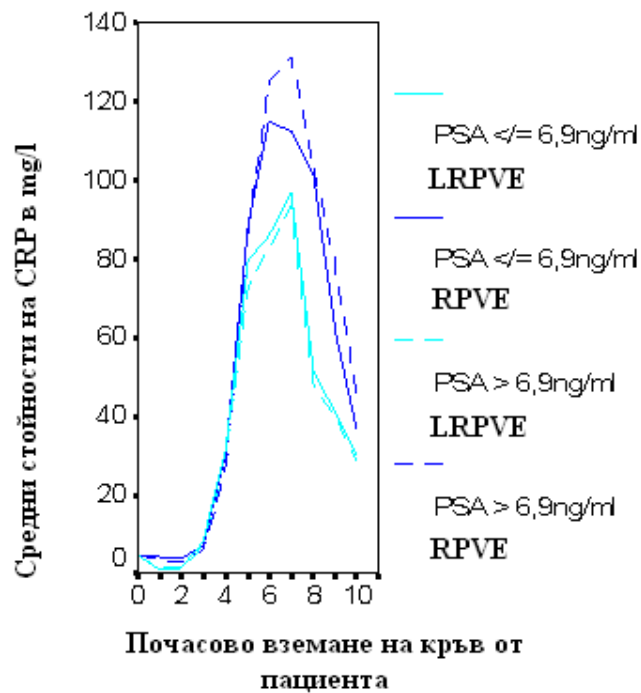
6. 5. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според промените на серумните нива на медиаторите на SIR в зависимост от Общата стойност на PSA (Фиг. 16)



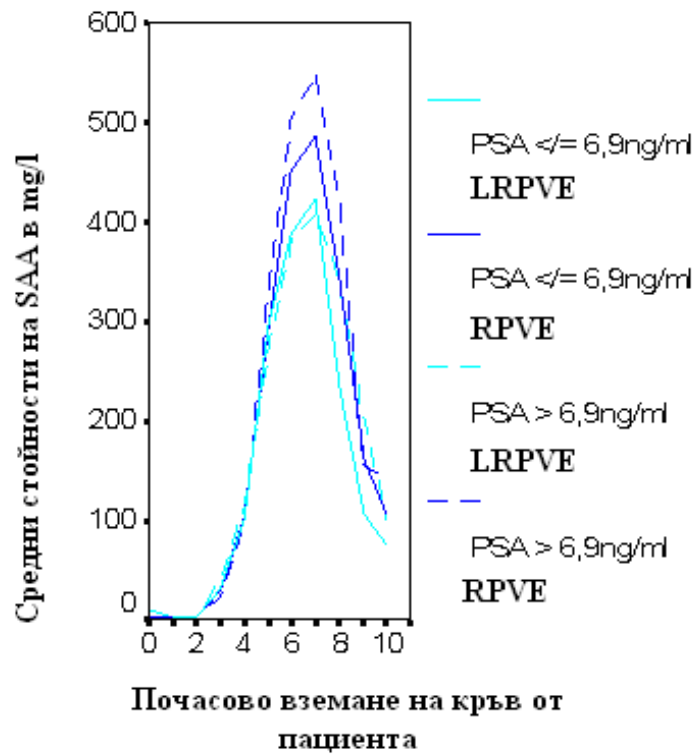
Фигура 16. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-6 в зависимост от стойностите на PSA $\leq/\geq 6.9$ mg/ml



Фигура 17. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-10 в зависимост от стойностите на PSA \leq/\geq 6.9 mg/ml



Фигура 18. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на CRP в зависимост от стойностите на PSA \leq/\geq 6.9 mg/ml



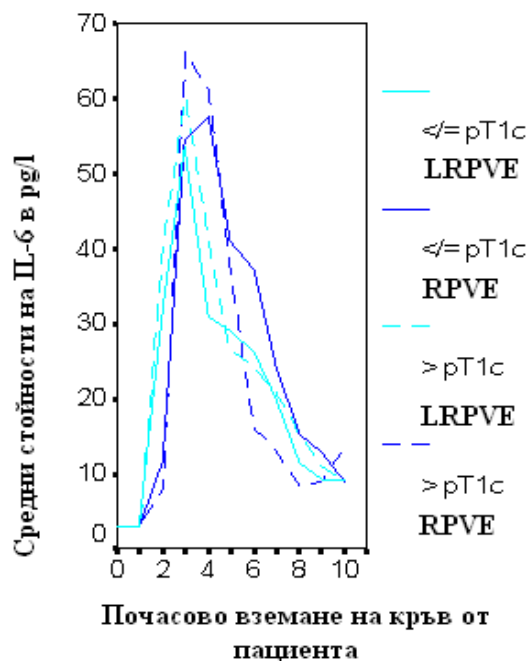
Фигура 19. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на SAA в зависимост от стойностите на PSA \leq/\geq 6.9 mg/ml

6. 6. Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според промените на серумните нива на медиаторите на SIR в зависимост от pTNM стадия на пациентите.

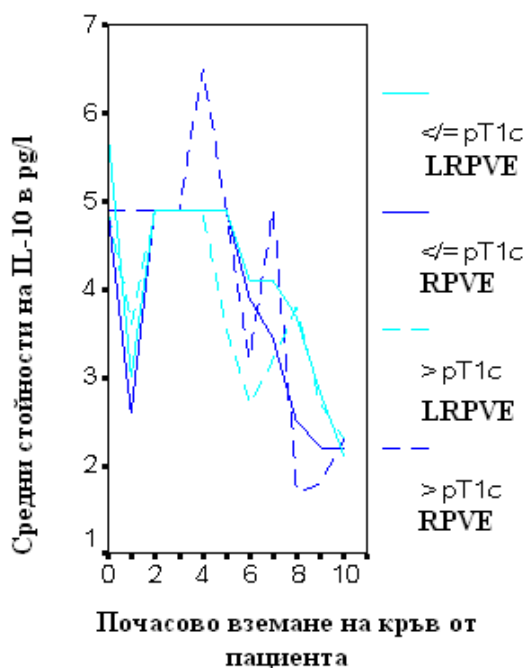
Тук конвенционално оперираната група и минимално инвазивно оперираната група се разделят преди операцията въз основа на биопсично установения туморен стадий според cTNM класификацията. (Фиг. 20, 21, 22, 23)

Така се получават следните групи:

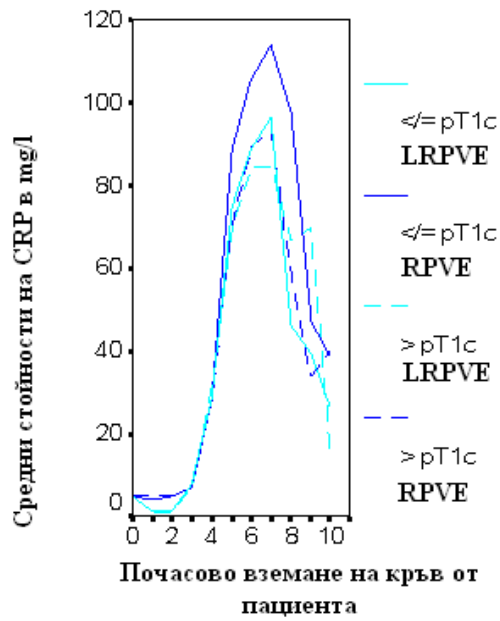
1. отворена операционна техника, pTNM – стадий \leq pT1c
2. отворена операционна техника, pTNM – стадий $>$ pT1c
3. лапароскопска операционна техника, pTNM – стадий \leq pT1c
4. лапароскопска операционна техника, pTNM – стадий $>$ pT1c



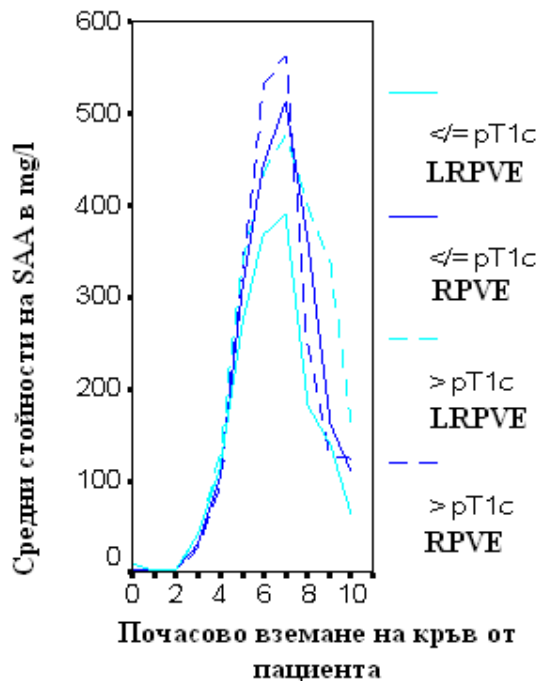
Фигура 20. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-6 в зависимост от клиничния стадий pTNM между двете групи оперирани пациенти



Фигура 21. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-10 в зависимост от клиничния стадий pTNM между двете групи оперирани пациенти



Фигура 22. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на CRP в зависимост от клиничния стадий pTNM между двете групи оперирани пациенти



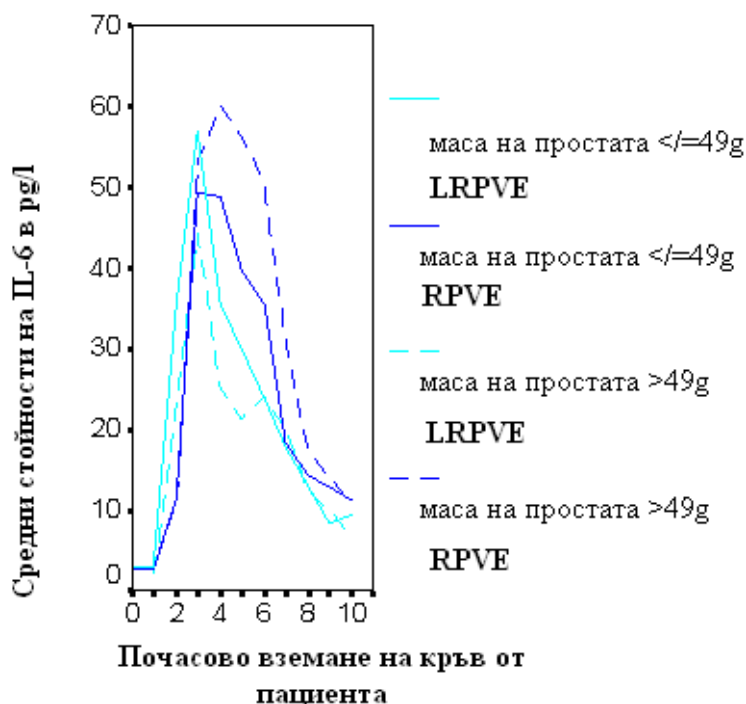
Фигура 23. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на SAA в зависимост от клиничния стадий pTNM между двете групи оперирани пациенти

Сравнение на пациентите в двете оперативни групи според промените на серумните нива на медиаторите на SIR в зависимост от масата на простатната жлеза.

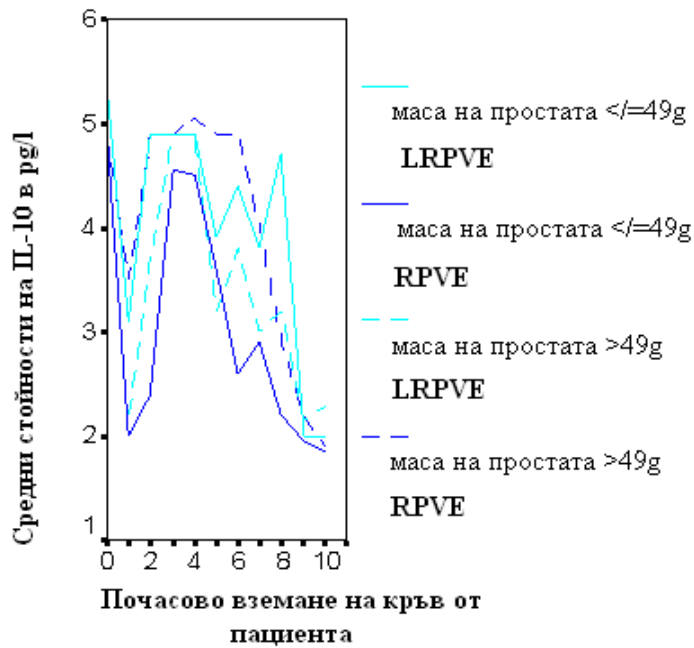
Тук се наблюдава връзката между масата на жлезата и възпалителната реакция.

Двете основни групи отново се разделят на по две подгрупи.

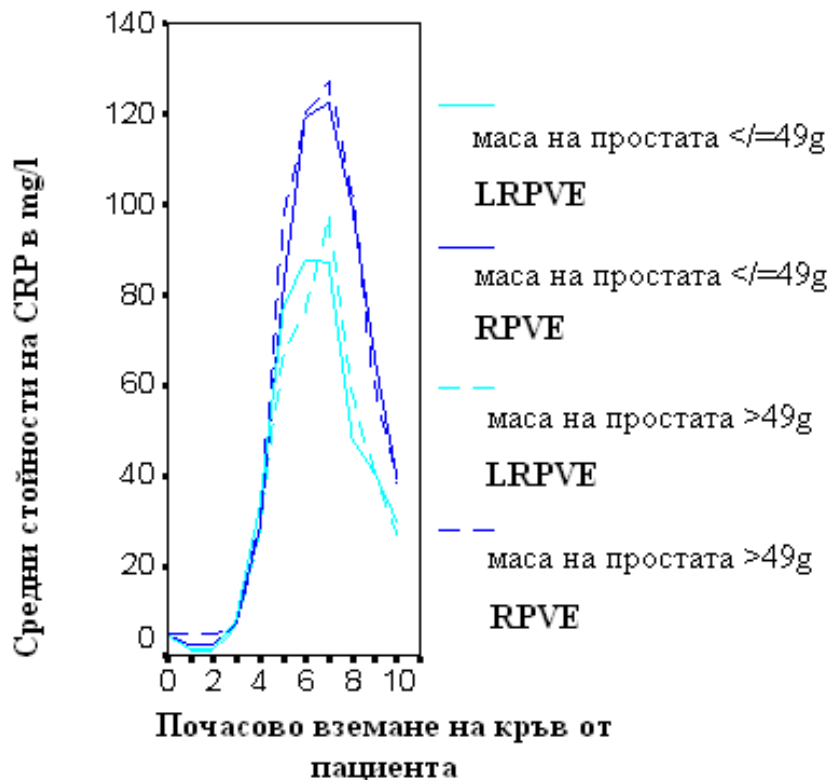
В първата група са разпределени всички пациенти с големина на простатата ≤ 49 г, а във втората влизат всички пациенти с големина на простатата > 49 г. Получават се четири подгрупи в зависимост от вида на оперативната техника. Промените на медиаторите са представени на (Фиг. 24, 25, 26, 27).



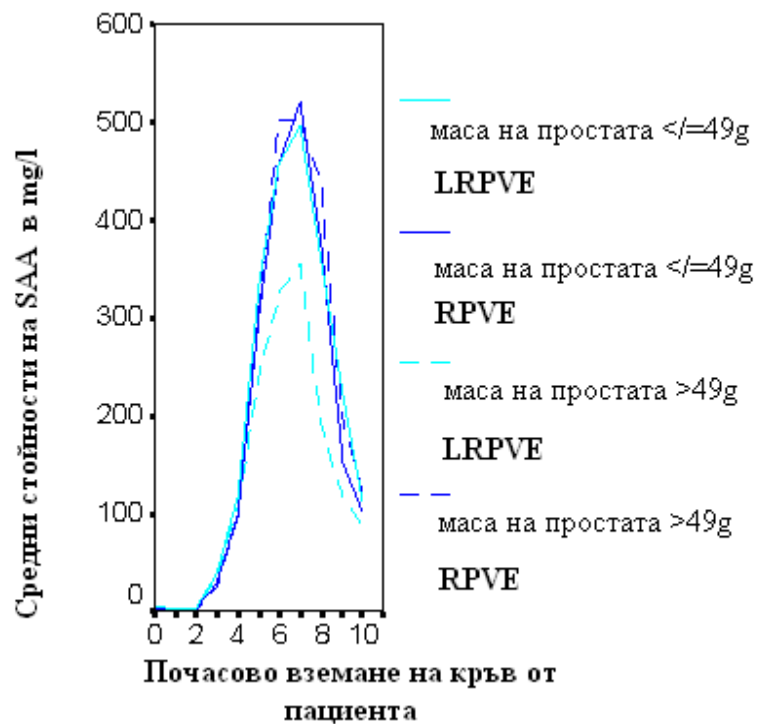
Фигура 24. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-6 в зависимост от масата на простатната жлеза \leq/\geq от 49 g между двете групи оперирани пациенти.



Фигура 25. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на IL-10 в зависимост от масата на простатната жлеза \leq/\geq от 49 g между двете групи оперирани пациен



Фигура 26. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на CRP в зависимост от масата на простатната жлеза \leq/\geq от 49 g между двете групи оперирани пациен



Фигура 27. Сравнение на почасовите промени в серумните нива на SAA в зависимост от масата на простатната жлеза $\leq \geq$ от 49 g между двете групи оперирани пациен

ОБСЪЖДАНЕ

1. Клинични критерии

Обсъдени са двете основни групи параметри, които бяха проследявани по време на проучването: клинични и имунологични.

След въвеждането на нерв-съхраняващата радикална простатектомия от (Walsh et al. 1980) тя става революция в лечението на локализирания рак на простатата. Независимо от предизвикателствата на новите технологии РРП издържа проверката на времето. Както казва Menon (виж Хинев, 2012) ”Радикалната простатектомия е като голфа, тя лесно се заучава, но трудно се овладява”. Тя и днес си остава една от най-трудните и предизвикателни оперативни техники, тъй като трябва да обедини две напълно противоположни една спрямо друга, основни цели: тя трябва да постигне най-добрия възможен онкологичен резултат (т.е. да премахне изцяло простатната жлеза заедно с тумора, без да има положителни хирургични граници) и същевременно да осигури най-добрите функционални резултати, преди всичко по отношение на контрола върху микцията и еректилната функция (Хинев 2012). Това обаче в съвременни условия е необходимо да бъде извършено и по минимално инвазивен начин. Ето защо е и въведена концепцията за лапароскопския подход и нейното развитие *da Vinci*. Тази концепция е привлекателна, тъй като съчетава хирургичната радикалност при отстраняване на КП с „минимално инвазивна” процедура (Menon et al 2004), което съчетава най-доброто от двата метода на лечение. Така сравнявайки нашите и резултатите на други европейски клиници можем да обобщим:

Относно проследяване на клиничните параметри поради случайното разпределение на пациентите трябва да се обърне внимание на възможността за размяна на пациентите вътре в групите. На базата на значителния брой проследени пациенти в проучването и на клиничните резултати може да е налична сравнимостта на пациентите в двете групи. Пациентите бяха еквивалентни по отношение на всички оказващи и не оказващи влияние фактори.

Към не оказващите влияние фактори спадат: фактора тютюнопушене, BMI (body mass index), Diabetes mellitus, хиперлиппротеинемия.

Към оказващите влияние фактори спадат: възраст, обща стойност на простатоспецифичния антиген, големина на простатата, мултиморбидитет, простатит, възпалителни чревни заболявания, наличие на други карциноми анамнестично установени. Подправянето на резултати е избегнато още при въвеждане на критериите за включване и изключване в проучването.

Първоначално бе разгледано възрастовото разпределение на пациентите.

В лапароскопската група средната възраст бе 63,35 години със стандартно отклонение от 5,48 години.

Средната възраст в групата, подложена на отворена операция, бе също 63,35 години със стандартно отклонение от 5,67 години.

Най-младият пациент в оперираната по лапароскопски метод група бе на 46 години, а в другата група на 49 години.

Най-възрастния пациент в групата, подложена на отворена операция бе 75 години, а в лапароскопската група 76 години. По този начин в групата, подложена на минимално

инвазивна техника, разликата между най-младия и най-възрастния пациент бе 30 години, а в групата, подложена на традиционна техника 26 години.

При разглеждане на общата стойност на простатоспецифичния антиген при лапароскопски оперираната група се установиха средни стойности на PSA от 6,8 ng/ml със стандартно отклонение 6,28 ng/ml., а стойност от 7,0 ng/ml на PSA бяха установени, като средна стойност в другата група. Тук стандартното отклонение бе 7,44 ng/ml.

Най-ниската предоперативна стойност на простатоспецифичния антиген в групата, подложена на отворена операционна техника бе 0,43 ng/ml.

Най-ниската предоперативна стойност на простатоспецифичния антиген в групата, подложена на отворена операционна техника бе 0,61 ng/ml.

В групата, подложена на минимално инвазивна техника, разликата между най-ниската и най-висока стойности на PSA бе 36,39 ng/ml. Така се получава максимална обща стойност на простатоспецифичния антиген в лапароскопската група 37,0 ng/ml.

В другата група се получи разлика от 37,87 ng/ml с максимална стойност на простатоспецифичния антиген 38,30 ng/ml.

В групата, подложена на отворена операционна техника при 24 пациента общата стойност на простатоспецифичния антиген бе над 10 ng/ml, а при 7 пациента общата стойност на простатоспецифичния антиген бе по-висока от 20 ng/ml.

В лапароскопската група при 19 пациента общата стойност на простатоспецифичния антиген бе над 10 ng/ml., а при 4 пациента общата стойност на простатоспецифичния антиген бе по-висока от 20 ng/ml.

При 12 пациента от групата, подложена на минимално инвазивна процедура PSA беше под cut-off стойността (4 ng/ml) на общия простатоспецифичен антиген в серума. В другата група имаше 10 пациента, които бяха под (cut-off) стойността от 3,7 ng/ml на PSA. Тези резултати са съпоставими спрямо резултатите анализирани от (Ficarra et al. 2009)

Средният обем на простатната жлеза включително и семенните мехурчета в лапароскопската група бе 48 g със стандартно отклонение 14, 09 g.

В групата, подложена на отворена оперативна техника тази средна стойност бе 50 g със стандартно отклонение от 21,82 g.

Най-малката простатна жлеза в групата, подложена на отворена оперативна техника бе 22 g, а най-голямата жлеза беше 135 g.

В другата група минималната маса на простатанта жлеза бе 21 g, а максималната маса 93 g.

Така в групата, подложена на отворена операционна техника разликата между най-голямата и най-малката жлеза беше от 113 g, а в групата, подложена на лапароскопска операционна техника тази разлика бе от 72 g.

За да се сравни продължителността на операцията, са установени средни стойности на оперативното време при двете оперативни групи.

В лапароскопската група средната продължителност на операцията бе 205 минути със стандартно отклонение 59,8 минути. При конвенционално използваната техника стандартно отклонение бе 38,87 при средна продължителност на операцията 135 минути. Разликата между най-продължителната и най-кратката операция в групата, подложена на отворена операционна техника бе 202 минути, най-кратката операция продължи 70 минути, а най-дългата 272 минути.

Най-кратката операция в лапароскопски оперираната група бе 112 минути, а най-дългата 450 минути, при което се получи разлика от 338 минути.

Тук статистическият резултат също е значим, тъй като $p < 0,05$.

Това показва че средното оперативното време при двете използвани техники са сравними и иновативната техника в нашата Клиника е утвърдена и може да се счита за рутинна. Сравнението на оперативното време е представено в Таблица 6.

Следващия критерий, по който бяха сравнявани двете оперативни техники беше кръвозагубата. Интраоперативно това е един от най-важните критерии, по които се контролира предимството на използваната техника.

В лапароскопската група средната загуба на кръв е 200 ml, като най-малкото количество беше 100 ml а най-голямото 700 ml.

В другата група това количество беше средно 120 ml, като минималното количество беше 80 ml, а максималното 900 ml от направения параметричен анализ се установиха стойности на $p < 0.05$, което е статистически значимо и говори в полза на лапароскопската техника.

За да се сравни необходимостта от трансфузиите беше изчислен процента на пациентите, при които се наложи такава. По този начин в лапароскопската група се наложи кръвопреливане при 3% от пациентите а при отворено оперираните при 9%, което също говори в полза на лапароскопската техника. Тука трябва да отбележим, че спрямо РРП времетраенето на операцията особено в началния период на убочението е значително по-дълъг, но постепенно с натрупване на опит средното оперативни време и при двете техники се изравнява, но спрямо интраоперативната кръвозагуба, кръвопреливания време на катетеризация, продължителност на хоспитализация, както и оперативните усложнения, резултатите са ни сравними спрямо други мулти клинични проучвания (Ficarra et al. 2009).

Усложненията в разгледаните групи бяха изразени в проценти, спрямо общия брой на оперираните.

Лезия на ректума имаше при 1,8% процента от пациентите в лапароскопската група спрямо 1,6% при другата. Супорация на раната беше наблюдавана при 3,1% в лапароскопската група и при 3,4% в отворената такава. Лимфоцеле се образува в постоперативния период при 3,2% от лапароскопската група и при 3,4% от конвенционалната.

Релапаротомия поради уриноми или кървене се наложи при 1,25% при пациентите с лапароскопска операция спрямо 2,5% при тези оперирани ретропубично. И при двете оперативни техники случаите на компликации са сравними.

Продължителността на уретралната катетеризация е може би най-важния критерий за оценка на оперативните резултатаи, поради изключително неприятното чувство, което създава в постоперативния период.

В лапароскопската група средната продължителност на катетеризация беше 8,9 дена, а в тази на отворената 10,2 дена. Тези стойности са също статистически значими при $p < 0,05$ и говори в полза на лапароскопската техника.

За определяне на икономическия ефект от лечението на пациента важна роля играе средния болничен престой и броят пролежани дни от пациента.

Според този критерий, средния болничен престой в лапароскопската група е 9,4 дена, а при пациентите оперирани конвенционално престоят е 11,2 дена. Това също говори в полза на минимално инвазивната техника, чрез употребата на която се стига до по-добри финансови резултатати.

При проследяване на онкологичните критерии при разглеждане на пациентите от двете оперативни групи според рTNM класификацията в лапароскопската група се получи средна стойност 3 със стандартно отклонение от 1,37 предоперативно и 7 със стандартно отклонение 0,95 постоперативно. Това е пре- и постоперативния стадий на лапароскопски оперираните болни, който показва тенденция към промяна на стадия в по-напреднал стадий на болестта, в сравнение с установеният с 10-кратна биопсия стадий преди оперативното. Пациентите в рT1c показва тенденция за промяна към по-недиференциран стадий установен постоперативно патологично в стадий рT 2c.

Разпределението на стадия в групата, подложена на отворена оперативна техника бе предоперативно предимно в рT1c, а постоперативно в стадий рT2c. В тази група получените резултати от биопсичното изследване се установи средната стойност 3 със стандартно отклонение 1,24 при патологичен стадий рT1c. При изследване на препаратите патологично стадия се променяше в рT2c при средна стойност 7 със стандартно отклонение 1,42. Постоперативно в оперираната по традиционен начин група при 12 пациенти беше установен патологичен стадий над границата за включване в проучването, стадий рT3a/b, поради което бяха изключени от изследването.

В групата, подложена на лапароскопска оперативна процедура това се наблюдаваше при 5 пациента.

Средната стойност на хистопатологичната оценка в групата, подложена на отворена оперативна техника беше 4 със стандартно отклонение 1,19, при което тези пациенти се стадират в стадий G2a периперативно. Постоперативно средната стойност бе 4, при стандартното отклонение 0,55, което показва че няма промяна в хистопатологичният пери- и постоперативен грейдинг, който оставаше в стадий G2a.

Лапароскопската група също показва пред- и постоперативно еднакъв стадий G2a. Получените стойности преди операцията бяха 4, при стандартно отклонение 1,2, а след операцията отново 4, и стандартно отклонение 0,56. Което говори, че също не се променяше стадият на болестта. Таблица 8 и Фигура 10.

В настоящото проучване Gleason Score бе сравняван пери- и постоперативно.

В лапароскопската група средната стойност на Gleason Score предоперативно е 6,00 със стандартно отклонение от 1,1. Постоперативно стойността оставаше в границата на предварително определените стойности на Gleason = 7,00, при което стандартното отклонение беше 0,87, поради което всички пациенти от лапароскопската група останаха в проучването.

В другата група биопсично установеният Gleason Score преоперативно средно е 6,5, стандартно отклонение 1,2 и постоперативен Gleason = 7,00 със стандартно отклонение 0,96.

При 11 от пациентите, подложени на конвенционална оперативна техника постоперативния Gleason беше над границата > 7 за включване в проучването, поради което тези пациенти бяха изключени от проучването и подложени на конвенционалната оперативна техника. При патологоанатомичната обработка на препаратите заедно с туморния стадий се определяше и състоянието на маргиналният срез за доказване на радикалността на оперативната техника. Резултатите показаха, че при лапароскопски оперираната група при 67,7% се достигаше радикалност на оперативната техника поради липса на туморни клетки в маргиналната оперативна линия и достигане в здрава тъкан, а при 32,3% от лапароскопски оперираните

пациенти резекционната линия беше позитивна R1. В другата група при 3,6% от пациентите не можеше да бъде преценен статуса на маргиналният срез.

При 33,7% резекционната линия бе инфилтриран с туморна тъкан, а при 62,7% бе установена липса на инфилтрация в резекционната линия R0.

За определяне на биохимичната активност на тумора изключително важно беше да се определи състоянието на обтuratorните и илиачните лимфни възли. Това са бариерните или сентинилни колектори от инвазията, от които зависи развитието на болестта.

След операцията се извършваше оценка на състоянието им.

В групата, подложена на отворена операционна техника, липсваха данни при 7,2% от пациентите, а в лапароскопската група при 6,2%. от изследваните.

При 90,4% от препаратите на лимфните възли в групата, подложена на отворена оперативна техника, не бе установена туморна инфилтрация, а при 2,4% лимфните възли бяха инфилтрирани от туморни клетки.

В другата група подложена на лапароскопска процедура при 93,8% от изследваните лимфни възли не бе установена туморна лезия.

В заключение: Средната възраст в лапароскопски оперираната група е 63,4 години, а в групата, подложена на отворена операция е 63,5 години, с разлика от 0,1 години двете групи са почти еднакви.

Общата стойност на простатоспецифичния антиген в традиционно оперираната група е 7,0 ng/ml. В групата, подложена на минимално инвазивна техника тази стойност е 6,8 ng/ml, което показва, че и по отношение на този параметър двете групи са почти еднакви.

Големината на простатата в групата, подложена на отворена операция е 50 г, а в лапароскопски оперираната група е 48 г.

По отношение на оперативното време – 205 минути продължава операцията в групата подложена на минимална инвазивност. В сравнение с нея операцията в традиционно оперираната група продължава около 135 минути. Тука отвореният подход все още показва предимство.

По отношение на функционалните параметри РРП и ЛРП показват подобни резултати. Проучването, показва предимства на ЛРП по отношение на болничния престой, продължителността на катетеризация, интраоперативната кръвозагуба, както и по необходимостта от употреба на аналгетици в следоперативния период. Наличните данни не са достатъчни да докажат превъзходството на този вид хирургия над отворената, по отношение на функционалните и онкологични резултати.

Сравнени нашите резултати спрямо резултатите от мулти центрични проучвания каквото е направено от (Rassweiler et al. 2006) направено на базата на анализ на съвременната литература, както и сравнени със собствени резултати от 500 пациент с ЛРП, анализирани еректилната дисфункция, положителните маргинални срезове, PSA, както и клиничната прогресия в продължение на една година, не установяват значими разлики между лапароскопски и отворен подход. По отношение на средна възраст при тяхното проучване е 57 г. спрямо нашите 63,35. Продължителност на катетеризация 7,8 РРП спрямо 5,8 ЛРП $P < 0,0006$ сравнени с нашите 10,2 РРП спрямо 8,9. Преди операция континентни са 98,7% след оперативно 96,6%. При всички проучвания в продължение на една година се променя потентността, като в края на периода 66,7% ($p > 0,05$) от пациентите имат потентност.

Според (Stolzenburg et al. 2007), чието проучване е на базата на 1300 пациента при средна възраст на пациентите от 63,3 г. предоперативно PSA 10,1 ng/ml. работил без никакви специални критерии за подбор, докладва средно оперативно време 153 минути (50-320) ЛРП спрямо нашите 205 мин. ЛРП (112-450) като средното оперативно време включва и лимфната дисекция. Усложнения 91 интраоперативно и 4 късни спрямо нашите 17 интраоперативно. Среден брой дни на катетеризация 6,2 дена, Кръвопреливане 0,9%, 91% са потентни, при едностранно съхраняване на съдово нервният сноп, положителни маргинални срезове при 9,8% при стадй pT2 и 34,3% при стадй pT3 сръвнено с нашите 12,6%pT2 и 31% при pT3. Резултатите от тази голяма серия пациенти са обещаващи, особено след въвеждането на интрафасциалната техника за запазване на съдово-нервният сноп.

Тези резултати от експертни центрове сравнени с нашите са подобни. Те показват, че ЛРП е в състояние да представят сравними функционални и онкологични резултати спрямо РРП .

2. Имунологични параметри

При CRP и в двете групи се наблюдаваше повишаване на стойностите на медиатора на възпалението CRP, който е изключително чувствителен проинфламаторен параметър.

В момент T0 нивото на CRP в серума в групата, подложена на отворена операция е средно 4,9 mg/l. В другата група също се установяват нива на CRP 4,9 mg/l.

Повишаването на отделянето на протеина на SIR започва в момент T3 и достига своята най-висока стойност в 48 час след операцията, в момент T7.

Отделянето му в този момент в групата, подложена на отворена операция, е средно 127 mg/l срещу 91,4 mg/l в лапароскопската група (30% по-ниски стойности).

Отделянето му в конвенционално оперираната група е средно два пъти по-високо отколкото в групата, подложена на минимално инвазивна техника.

След това стойностите и в двете групи спадат.

В момент T10 – 98 часа след операцията, средната стойност в групата, подложена на отворена операция е 39,7 mg/l, а в лапароскопски оперираната група 28,5 mg/l. Кое то отново показва, че и във възстановителния период лапароскопската техника показва предимства измерено обективно с нивата на CRP.

Серумното ниво на разглеждания тук протеин на SIR в началото на измерванията и в двете групи е около 3 mg/l.

И при двете разглеждани групи в хода на проучването се наблюдава повишено отделяне на CRP поради развитието на възпалителна реакция.

Отделянето му в групата, подложена на минимално инвазивна операция е около 30% по-ниско отколкото в традиционно оперираната група, което показва намаления отговор на SIR в лапароскопски оперираната група.

Най-високото серумно ниво на SAA е измерено в 48 часа след операцията в момент T7. В този момент нивото в лапароскопската група на SAA е 413,5 mg/l., а в другата група се установява средна стойност от 582 mg/l.

Отново се вижда, че възпалителния отговор на организма при пациентите подложени на минимално инвазивна техника е много по-малък. В хода на проучването се наблюдава обратно развитие на отделянето на SAA.

В края на периода, в който се определяха серумните нива на SAA нивото в групата, подложена на отворена операция е 124 mg/l срещу 87,9 mg/l в групата, подложена на минимална инвазия.

В момент T0 и T1 цитокинът в двете разглеждани групи е в приблизително еднаква концентрация (групата подложена на отворена операционна техника: 2,85 ng/ml срещу лапароскопска група: 2,85 ng/ml).

И при двете групи в момент T3, т.е 6 часа след операцията се наблюдава увеличено образуване на посочения проинфламаторен параметър.

Най-високата стойност на IL-6 в лапароскопската група се наблюдава в момент T4 – 12 часа след операцията (51,48 ng/ml).

В групата подложена на отворена операционна техника, най-високата стойност се констатираше на 24 часа след операцията, в момент T5 (60,9 ng/ml). Повишението на кръвните нива на IL -6 в групата, подложена на отворена операционна техника е също с около 30% по-голямо отколкото в групата, оперирана по лапароскопски подход.

И в двете оперативни групи стойностите на IL-6 в следващите периоди постепенно намаляваше, което се обяснява и с намаляване на действието на оперативната травма.

В момент T10 стойността на възпалението в групата, подложена на отворена операционна техника е 11,05 ng/ml., а в групата, подложена на минимално инвазивна техника е 8,2 ng/ml.

В конвенционално оперираната група при първото измерване, преди операцията, стойността на IL- 10 е 4,9 pg/ml. В другата група установената стойност е 5,35 pg/ml.

При второто измерване и в двете групи се наблюдава спадане до стойности около 2 pg/ml.

По-нататък и в двете групи се наблюдава покачване на нивата на цитокина. Максимални стойности в лапароскопски оперираната група се установяват в момент T3 – T5 (12 – 24h след оперативната намеса) – 4,9 pg/ml. Максимално отделяне на IL -10 в групата, подложена на отворена операция се установява в момент T4 – T5 (също 4,9 pg/ml). По-нататък отново се наблюдава спадане на отделянето на цитокин.

В хода на наблюдението и в двете групи не се наблюдава разлика в стойностите на IL-10.

При сравнението направено въз основа на общата стойност на простатоспецифичния антиген двете разглеждани групи се разделят съответно на по две подгрупи. Това е продиктувано от факта, че PSA е отговорен за проследяване на химическата активност на тумора. Разделението се извършваше въз основа на установената средна стойност на общия простатоспецифичен антиген периоперативно. Всички пациенти с предоперативна стойност на общия простатоспецифичен антиген $\leq 6,9$ ng/ml бяха разпределени в първата подгрупа. Пациентите, чиято стойност на простатоспецифичен антиген беше $> 6,9$ ng/ml бяха във втора подгрупа. Така се получиха 4 групи, които трябваше да отхвърлят или потвърдят зависимост между степента на SIR и туморният маркер.

Изследвайки промените в серумните нива на IL- 6 се получиха следните резултати:

При сравняване стойностите на медиатора на възпалението IL-6 в получените подгрупи се наблюдаваше, както е описано по-горе, увеличено отделяне от момент T3 до T4 с последващо обратно развитие. Тази тенденция се запазваше при всички пациенти разпределени в отделните подгрупи.

Промените на стойностите на IL-6 в групата, подложена на отворена операция е малко по-високо в сравнение с лапароскопски оперираните. Разделянето на подгрупи на пациентите във връзка с общата стойност на PSA в отделните подгрупи не установи корелативни

разлики в зависимост от количеството PSA спрямо отделянето на цитокина в хода на измерването му.

Максималното отделяне в лапароскопски оперираната група с обща стойност на простатоспецифичен антиген $\leq 6,9$ ng/ml е 53,7 pg/ml. При същите лапароскопски оперирани пациенти, но с обща стойност на простатоспецифичен антиген $> 6,9$ ng/ml се установява максимално отделяне от 49,7 pg/ml. също в момент Т3.

В групата, подложена на отворена операция, максималното отделяне на цитокина е 65,25 pg/ml (в групата с обща стойност на простатоспецифичния антиген $\leq 6,9$ ng/ml) и 60,75 pg/ml (в групата с обща стойност на простатоспецифичен антиген $> 6,9$ ng/ml) IL- 10.

Както споменахме по-горе по отношение на IL-10 не се наблюдава съществена промяна в хода на възпалителната реакция по време на оперативната травма, както и в реконвалесцентния период. Това се установява и при четирите подгрупи пациенти, при които промените в серумните нива на IL-10 е приблизително еднакво.

С – реактивен протеин

Увеличаването на отделянето на протеина на SIR започва в момент Т3 и достига своя максимум в момент Т7, 48 часа след операцията. Разделени в подгрупи промените са както следва при обща стойност на простатоспецифичен антиген $> 6,9$ ng/ml. и отворена операционна техника най-високо стойности на CRP е 131 mg/l. За разлика в сравнение с традиционно оперираната група с обща стойност на простатоспецифичния антиген $\leq 6,9$ ng/ml е 18,7 mg/l., а установената тук максимална стойност е 112,3 mg/l.

В лапароскопски оперираната група най-високо отделяне на медиатора се установява в момент Т7 96,5 mg/l в подгрупата с обща стойност на простатоспецифичния антиген $\leq 6,9$ ng/ml. Подгрупата с обща стойност на простатоспецифичен антиген $> 6,9$ ng/ml достига максимално отделяне от 93,4 mg/l също в момент Т7. След това серумните стойности на CRP във всички групи спадаха. При този параметър повишаването на CRP в отворено оперираната група е с 20 ng/ml повече, но не показва статистически значима разлика в сръвнение с конвенционално оперираните.

Серумен амилоид А

При определяне на медиатора в подгрупите според различните стойности на PSA се установяваше повишение на SAA от момент Т3 с максимум в момент Т7.

Най-висока стойност на SAA 548,5 mg/l се установява в групата, подложена на отворена операция с обща стойност на простатоспецифичен антиген $> 6,9$ ng/ml. а при отворено оперираните пациенти с обща стойност на простатоспецифичния антиген $\leq 6,9$ ng/ml, SAA достигнаха стойности до 485,5 mg/l;

При лапароскопски оперираните със стойности на общия PSA $\leq 6,9$ ng/ml SAA достигна нива до – 422 mg/l а в лапароскопски оперирана група с обща стойност на простатоспецифичен антиген $> 6,9$ ng/ml максималната стойностите на SAA бе 407 mg/l.

Това показва че SAA от момент Т8 започва да намалява и в двете оперативни групи почти с еднакви темпове.

От направеното сравнение можем да направим следния извод: При лапароскопската група отделянето на проинфламаторния медиатор на SIR в момента на операция е с 1/3 по- малко, но не се променя в зависимост от стойностите на PSA, т.е възпалителния отговор не корелира с химическата активност на тумора, въпреки че синтеза на PSA зависи от количеството на туморната тъкан.

При проследяване на промените на медиаторите в зависимост от TNM стадия се получиха следните резултати.

Интерлевкин-6

При разглеждане на стойностите на SIR медиатора IL-6 се наблюдава, както вече споменахме, увеличаване на серумните му нива от момент T2. Максималното отделяне във всички подгрупи е в момент T3 и T4.

При традиционно оперираната група, с pTNM – стадий \leq pT1c стойността е 57,67 pg/ml. В същия стадий но отворено оперирана група, при pTNM – стадий $>$ pT1c се установява стойност от 53,47 pg/ml.

Стойностите на IL-6 при лапароскопски оперираната група пациенти показват незначителни разлики. При лапароскопски приложената операционна техника, pTNM – стадий \leq pT1c серумното ниво на протеина е – 53,47 pg/ml. в същата група но, в pTNM – стадий $>$ pT1c това количество е – 60,10 pg/ml.

Във всички подгрупи по-нататък се наблюдава намаляване на отделянето на този възпалителен параметър от T4 момента, като към края на наблюдението стойностите почти достигат своето изходно ниво, т.е няма корелация между промените в нивата на IL- 6 и стадия на болестта.

Интерлевкин-10

По отношение на IL-10 и при наблюдението, свързано с pTNM стадия на болестта не се наблюдаваше съществена промяна в отделянето на този медиатор и при четирите образувани подгрупи.

C – реактивен протеин

Стойностите на протеина на SIR при съблюдаване на подгрупите в зависимост от pTNM стадия показва подобна крива, както при промените му без разглеждане на съпровождаща променлива.

Изходната стойност преди оперативната намеса във всички разглеждани групи е 4,9 mg/l. на 6 часа следоперативно, след момент T4 във всички групи се наблюдаваше увеличено отделяне на проинфламаторния медиатор.

Най-висока стойност е отчетена в групата, подложена на отворена операция, pTNM – стадий \leq pT1c CRP – 114 mg/l.

В лапароскопски оперираната група с по-нисък туморен стадий се отчита втората по големина стойност на CRP – 96,5 mg/l.

В групите с по-висок туморен стадий $>$ pT1c максималната стойност при традиционната техника CRP е – 92,65 mg/l срещу стойности на CRP – 84,7 mg/l при минимално инвазивната техника.

От момент T8 всички подгрупи показват обратно развитие на възпалителната реакция.

Това отново показва, че имаме по-малък възпалителен отговор при лапароскопската оперативна група независимо от стадия и не корелира с неговата степен.

Серумен амилоид А

Промените на серумните нива на SAA при описаните групи показват, че и при този медиатор на SIR след интервенцията се наблюдава увеличено отделяне.

Най-високото серумно ниво се наблюдаваше в момент T7- 48 часа след операцията. Повишаването му в групата, подложена на отворена операция, е малко по-голямо отколкото в лапароскопски оперираната група и то е както следва:

При групата подложена на отворена операционна техника, TNM – стадий \leq pT1c SAA е – 511,5 mg/l максимално, а при тези оперирани конвенционално, TNM – стадий $>$ pT1c стойността на SAA е – 562 mg/l максимално.

При лапароскопски оперираните в, TNM – стадий \leq pT1c стойностите на SAA е – 390 mg/l максимално. Оперираните по същия начин но в, TNM – стадий $>$ pT1c – SAA е 476 mg/l максимално.

В по-нататъшните периоди на проучването и при този параметър се наблюдава спадане на серумното му ниво. Трябва да отбележим, че също се забелязваше с една трета по-ниски стойности на този медиатор в лапароскопската група спрямо конвенционалната, което доказва предимствата на минимално инвазивната техника поради наличие на по-малък SIR отговор.

Сравняването на оперираните пациенти според масата на простатата спрямо промените в серумните нива на SIR медиаторите показва следните особености:

Интерлевкин-6

Изходната стойност преди операцията във всички подгрупи на IL-6 е 2,85 pg/ml.

След интервенцията във всички групи се увеличило отделянето на цитокина.

Най-високите стойности бяха измерени в момент T3 и T4. В лапароскопски оперираната група, големина на простатата \leq 49 г измерената стойност на IL-6 е 56,8 pg/ml. В групата, подложена на отворена операционна техника, където са разпределени пациентите със същия обем на простатата, е отчетена стойност от 49,25 pg/ml. Стойността на IL-6 максимално достигаше стойности до 44,2 pg/ml в групата, подложена на минимално инвазивна техника и с големина на простатата $>$ 49 г. И 60 pg/ml в конвенционално оперираната група с обем на простатата $>$ 49 г. По-нататъшният ход на възпалителната реакция съответстваше на хода на възпалението без съблюдаване на придружаващ фактор.

В края от периода на изследването се отчитаха стойности на IL-6 между 6,65 – 11,2 pg/ml. и в четирите подгрупи.

Интерлевкин-10

При разглеждане промените на IL-10 показва спад на серумното му ниво във всички подгрупи в момент T1. При следващото измерване, направено по време на операцията, във всички разглеждани групи се наблюдава покачване на имунологичния параметър. По-нататък серумната концентрация остава почти константна.

C – реактивен протеин

Този параметър на възпалението показва във всички подгрупи максимална серумна концентрация в момент T7. След това стойностите на CRP са съпоставими във всички групи, като от момент T2 се наблюдаваше покачването му.

Максималната стойност в лапароскопски оперираната група, с големина на простатата \leq 49 г е 87,8 mg/l. В групата, подложена също на минимална инвазивност, но с по-голяма маса на простатата, тази стойност е 97,5 mg/l. Отделянето в групата, подложена на отворена операция е малко по-високо. Подгрупата с по-малка големина на простатата достига максимална стойност от 122,2 mg/l, докато в групата с по-голям размер на простатата се отчита максимална стойност от 127,1 mg/l. Спадането на серумното ниво на CRP е еднакво във всички групи.

Серумен амилоид-А

Промените на кръвните нива на серумен амилоид А при анализа на подгрупите е еднакъв при диференцираното му раглеждане, като при групите без зависимост от наблюдавания фактор.

Най-високо отделяне на проинфламаторния параметър във всички подгрупи се измери в момент Т7, или 48 часа след операцията.

Максималните стойности в лапароскопски оперираната група, големина на простатата ≤ 49 г. SAA е 496 mg/l и е съпоставима с тези в групите подложени на отворена операционна техника, при големина на простатата > 49 г. стойностите на SAA е – 521 mg/l при подложените на отворена операция, и големина на простатата > 49 г стойностите на SAA е – 502 mg/l.

Максималната стойност на SAA беше 355 mg/l в лапароскопски оперираната група, а при големина на простатата > 49 г стойностите на SAA е малко по-ниска отколкото в другите групи. При по-нататъшното наблюдение серумните нива на медиатора намаляват и са съпоставими в различните подгрупи.

По отношение на имунологичните параметри, които бяха основната цел на изследването данните показват, че при проследяване на проинфламаторните медиатори SIR отговора е с около 30% по-малък при пациентите подложен на минимално инвазивна техника в сръвненени с конвенционално използваната.

Що се отнася до проследяването на антиинфламаторния медиатор IL-10, този параметър не се променя, независимо от вида на оперативната техника. Това се дължи най-вероятно на факта че SIR е минимален благодарение на това, че оперативната травма се провежда при контролирани условия. Проследяването на възпалителните медиатори в зависимост от стадия на заболяването, обема на жлезата, и PSA не показаха корелационна зависимост. Ние знаем, че обема на жлезата е пропорционален на количеството туморна тъкан. Тумора е по-агресивен колкото е по-недиференциран, а количеството синтезирано PSA е пропорционално на туморната тъкан, от която се синтезира протеина. От тук можем да направим заключението, че за да няма зависимост между въведените от нас критерии спрямо изследваните медиатори на SIR най-вероятно това се дължи на локализираността на процеса, което се изразява с ниската биохимична активност на тумора в този стадий на заболяването, а от там и по-малко изразен SIR.

Може би, ако се проведе проучване, обхващащо пациенти с нелокализиран простатен карцином тези медиатори ще покажат корелативна връзка, свързваща ги с факторите проследени в нашето проучване.

В заключение, в настоящата работа потвърждаваме, че серумните нива на CRP; IL-6; SAA; се увеличават между 6 – 12 ч., като при лапароскопски оперираните тяхното серумно ниво е с една трета по-малък в сравнение с конвенционалния, но не се променя нивото на антиинфламатора IL-10 в целия пери- постоперативен и реконвалесцентен период; няма разлика между промените на серумните нива на IL-10 в двете оперативни групи по време на изследване на медиаторите; предимствата на лапароскопския пред конвенционалния подход е обективно доказан чрез изследване на серумните нива на биомаркерите на SIR. Отворения подход ще бъде важен при хирургична намеса свързани с увреждания на кожа, подкожие и мускули, докато екстра и интракавитарните манипулации върху таргетни органи, отворената техника ще играе минимална роля; при радикалната простатектомия с конструирането и

усъвършенстването на новите коагулационни и режещи инструменти създадените вече подобни на *da Vinchy system* (Kymerax Therumo) инструменти, които променят принципно преставата ни за технческите възможности използвани досега, както и в пъти намалената цена, само че със същите възможности като на робот, ще превръщат лапароскопската процедура в предпочитана, тъй като изисква минимален достъп до органа, не уврежда функционалните тъкани, не предизвиква тъканна деструкция и със своят доказано по-малък SIR в крайна сметка е минимално инвазивна технология.

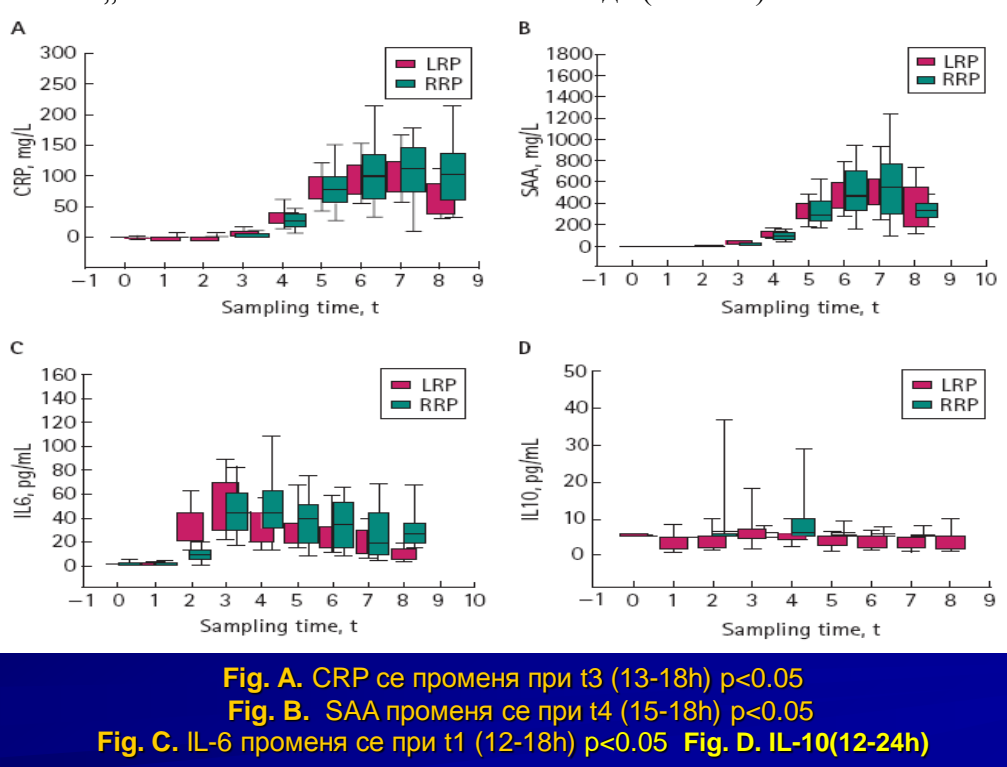
Комбинирането на ендоконтрола на камерата, *Viking System* за управление на камерата, *3D* оперативно поле и *Kymerax Therumo* инструментите, се достига мечтата на лапароскописта. *Solosurgery*

Съвременната медицина включва минимално инвазивния подход в почти всички области на хирургията, а прилагането му ще продължи да се разширява. Лапароскопската техника е много сложна процедура и е придружена от дълга крива на обучение, която не може да се избегне и не е лесно да се заобиколи.

Методите на обучение включват тренажори, виртуални симулатори и живи животински модели. Те всички се опитват да възпроизведат лапароскопският сценарий с различна степен на успех. Акцента в обучението вече е на интензивни курсове в центрове с голям обем лапароскопски операции, където могат да се придобият знания и видят новостите в развитието на тази технология.

Традиционните качества за всеки добър хирург, солидни познания, клинична преценка са валидни и за добрият лапароскопист.

При ЛРП се представят подобни функционални и онкологични резултати спрямо РРП но с предимствата на „минималната инвазивност“ на метода (Фиг. 28).



Фигура 28. Обобщено представяне на резултатите в промените на серумните нива на медиаторите на SIR

ИЗВОДИ

1. При големите по обем хирургични травми, каквито са ЛРП и РРП, стойностите на изследваните медиатори на SIR (CRP, SSA, IL-6) са значимо повишени спрямо референтните стойности.
2. Серумните нива на проинфламаторните медиатори на SIR (CRP, IL-6, SAA), са с около 30% по-ниски при лапароскопската спрямо конвенционалната оперативна техника.
3. Серумните нива на антиинфламаторния медиатор на SIR (IL-10), в пери- и постоперативния период са обаче не променени и при двете използвани оперативни техники.
4. При лапароскопската простатектомия, поради минималната инвазивност на метода потвърдена от серумните нива на медиаторите на SIR, липсва риск от бактериална инфекция.
5. Предимството на лапароскопската оперативна техника пред класическата се потвърждава и от следоперативните хирургични резултати – инконтиненция на урината, стриктура на уретрата, продължителност на катетеризация.
6. Лапароскопската техника осигурява щадящ достъп, минимално увреждане на тъканите и органите в съседство, съкращава времето за възстановяване на пациента, а от там и болничния престой, което води до значително намаляване разходите за лечението.
7. Хирургичните критерии при двете оперативни техники представят подобни функционални и онкологични резултати спрямо РРП, но с предимства на ЛРП по отношение на „минималната инвазивност”, както и херметичността на уретровезикалната анастомоза, свързана с анатомичното възстановяване на уринния ток.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

За първи път в България се прави проучване, сравняващо хирургичните и функционални резултати след радикална простатектомия при локализиран ПК, лекувани посредством два различни оперативни подхода, лапароскопски и конвенционално, обективизиращо хирургичната травма, чрез изследване серумните нива на медиаторите на SIR, доказващи предимствата на лапароскопската пред отворената оперативна техника.

Получените данни, обективизират предимствата и недостатъците при двата метода. Те са принос в урологията, за предимствата на лапароскопската пред конвенционалната техника. При лапароскопската процедура загубата на кръв, употребата на аналгетици, средният болничен престой, продължителността на катетеризация, инконтиненцията, липсата на инфекции, което обезсмисля употребата на антибиотици, както и степента на еректилната дисфункция, след оперативно е много по-малка спрямо отворената, докато онкологичните резултати са напълно сравними.

Не на последно място по важност трябва да отбележим, че поради минималната инвазивност на хирургичната травма, и потвърденият по-малък с около 30% SIR на организма означава, че поради съхраняване на имунната система можем да започнем в случай на необходимост много по-рано химиотерапия, както и ранна радиотерапия в случаите на поражения в сентинилните лимфни колектори или наличие на положителна резекционна линия.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации в Български медицински списания

1. Евтимов Н, Йорчок А, Хамза А и сътр. За и против лапароскопското мануално асистирано живо донорство на бъбрека. XXII Варненски урологични дни, Варна, 17-19 септември, 2009 г. Сборник резюмета, с. 9-10.
2. Евтимов Н, Стамболийски В, Ганев Т и сътр. Неправилна преценка на избор на лапароскопската техника при радикална простатектомия. сп. *Урология* предпечат
3. Евтимов Н, Петкова Л, Юрчок А и сътр. Системен възпалителен отговор и радикална простатектомия. *Урология* 2009; 15(4):99-106.
4. Евтимов Н, Йешке С, Лузоарди Л и сътр. Лапароскопска нефронсъхраняваща лазарна нефректомия сп. *Урология* предпечат
5. Евтимов Н, Ганев Т. Сравнение между свободна кожна пластика и ламба след парфином. *Уронет* предпечат
6. Евтимов Н, Ганев Т, Петкова Л и сътр. Адипопаракринология и рак на простатната жлеза. *Уронет* 2012 предпечат.
7. Евтимов Н, Ганев Т, Йешке С и сътр. Визуализация и дисекция на стражевите лимфни вериги при лапароскопска простатектомия в реално време, посредством навигация, чрез стандартно флуоресцентно и радиоактивно маркиране на лимфните съдове и колектори. *Урология* 2012; предпечат.

Публикации в международни списания

1. Hinev A, Evtimov N, Anakievski D et al. Open versus laparoscopic prostatectomy: comparison between two European urologic clinics. *Eur. Urol.* 2010; 9 (6) (Supl):560.

2. Chaldakov G, Tuncel N, Beltowski J, Fiore M, Rancic G, Tonchev A, Evtimov N, Hinev A, Anakievski D, Ghenev P, Aloe L. Adipoparacrinology: An emerging field in biomedical research. *Balkan Med Jurnal* 2011;5:24.
3. Evtimov N, Hinev A, Anakievski D et al. Adipoparacrinology: Periprostatic adipose tissue as an example. *Adipobiology* 2011;3:61-65.

Доклади на международни конгреси

1. Jurzok A, Evtimov N. Laparoskopisch Techniken in der Urologie, UKH Halle-Wittenberg, 26-28 Februlare, 2008.
2. Hinev A, Evtimov N. Open versus laparoscopic prostatectomy comparison between two european urologic clinics. 6 Annular SEEM Congres, Instambul, 01-02 Oktober, 2010.

Участие в научни форуми

1. Евтимов Н, Йорчок А, Хамза А и сътр. Лапароскопски операции в урологията, позициониране на пациента и портоветете. XIX Варненски урологични дни, Варна, 13 – 15 септември, 2007 г. Сборник резюмета, с.8-10
2. Евтимов Н, Йорчок А, Хамза А и сътр.Лапароскопия в урологията, общ поглед върху основните операции. XIX Варненски урологични дни,Варна, 13-15 септември, 2007 г. Сборник резюмета, с.8-10
3. Евтимов Н, Йорчок А, Хамза А и сътр. Лапароскопия в урологията, светлини и сенки. XIX Варненски урологични дни, Варна,13–15 септември, 2007 г. Сборник резюмета, с.8-10
4. Jurzok A, Evtimov N. Laparoskopisch Techniken in der Urologie.Ubungen am Landschwein, Halle-Wittenberg, 26-28 Februaire 2008. Workshop-Program,CME 31 Punkte
5. Евтимов Н, Петкова Л, Хамза А и стр. Промени на нивата на (CRP, SAA, IL-6, IL-10) при пациенти с лапароскопска екстраперитонеална простатектомия и ретропубична простатектомия” XIV Национален симпозиум по урология с международно участие, Сандански, 04-06 юни,2009 г. Сборник резюмета, с.10-40.
6. Евтимов Н, Йорчок А, Хамза А и сътр. За и против лапароскопското мануално асистирано живо донорство на бъбрека. XXI Варненски урологични дни, Варна, 17 – 19 септември, 2009 г. Сборник резюмета, с.5-11.
7. Евтимов Н, Стамболийски В, Ганев Т и сътр. Неправилна преценка на избор на лапароскопската техника при радикална простатектомия. XXI Варненски урологични дни, Варна, 17 – 19 септември, 2009 г. Сборник резюмета, с. 5-11.
8. Евтимов Н, Ганев Т. Сравнение между свободна кожна пластика и ламба след парфином .03 – 05.06 2010 „XV Национален симпозиум по урология, Сандански, 03-05 юни,2010 г. Сборник резюмета, с.10-31.
9. Евтимов Н, Иешке С, Лузоарди Л и сътр. Лапароскопска нефронсъхраняваща лазарна нефректомия. XXII Варненски урологични дни, Варна, 14 – 17 септември, 2010 г. Сборник резюмета, с.5-17.
10. Евтимов Н, Петров К, Петкова Л. КоРРПус алиенум в уретрата – евакуация. XXII Варненски урологични дни,Варна, 14 – 17.септември, 2010 г. Сборник резюмета, с.5-17.
11. Ninev A, Evtimov N. Open versus laparoscopic prostatectomy comparison between two european urologic clinics. AEU , Istanbul, 06-09 September, 2010. Vol 9. Issue 6 Septemb 1569-9056.
12. Евтимов Н, Стамболийски В. Лапароскопска ексцизия на бъбречни кисти. XXII Варненски урологични дни, Варна, 14-15 септември, 2010 г. Сборник резюмета, с.5-17.
13. Евтимов Н, Ганев Т, Петкова Л. Адипопаракринология и рак на простатната жлеза. XXIII Варненски урологични дни, Варна, 15-17септември,2011 г.Сборник резюмета, с.3-10.
14. Евтимов Н, Петкова Л, Ганев Т. Визуализация и дисекция на стражевите лимфни вериги при лапароскопска простатектомия в реално време, посредством стандартно флуоресцентно и радиоактивно маркиране на лимфните възли.XVII Национален симпозиум по урология, Сандански, 07-09 юни, 2012 г. Сборник резюмета, с.11-45.

Списък на публикации извън темата

1. Евтимов Н, Генадиев Цв, Ганев Т и сътр Лапароскопска екстрапериториална радикална простатектомия – първи резултати,. 2012. *Уронет* предпечат
2. Петкова Л, Ганев Т, Стателов Т, Евтимов Н. Лечение на симптомна хидронефроза при бременни жени. 2012 *Уронет* предпечат.
3. Ганев Т, Евтимов Н, Петкова Л. Лечение на стрес-инконтиненция при жени чрез минимално инвазивна техника ТОТ..2012. *Уронет* предпечат
4. Ганев Т, Петкова Л, Стателов Т, Евтимов Н, Абушев И, Панайотов Г. Лечение чрез екстракорпорална литотрипсия (ЕКЛТ) на конкременти в бъбрека и уретера. 2012 *Уронет* предпечат
5. Тасков Д, Абушев И, Милков И, Евтимов Н, Стамболийски В. Сравнение на две техники: свободна пластика и многоетапна пластика при пациенти след асептична и септична некроза на пениса, по повод на естетични манипулации 2012 *Уронет* предпечат
6. Ганев Т, Петкова Л, Стателов Т, Евтимов Н. Стрес инконтиненция след радикална простатектомия. Лечение чрез трансуретрална инсталация, начални резултати. *Уронет* предпечат.
7. Ганев Т, Петкова Л, Стамболийски В, Стателов Т., Евтимов Н, Савченко В, Абушев И. Уретерореноскопия. Ултразвукува и пневматична интракорпорална литотрипсия. Резултати и усложнения. *Уронет* предпечат.
8. Ганев. Т, Стателов Т, Петкова Л, Евтимов Н. Усложнения настъпили след поставяне на перкутанна нефростома. *Уронет* 2012;1: 21-26.
9. Ганев. Т, Стателов Т, Петкова Л, Евтимов Н. Номограми за оценка на пациенти при лечение с интермитентна хормонотерапия *Уронет* 2012;1: 24-33.
10. Евтимов Н, Ганев Т, Петкова Л и сътр. Лапароскопска нефронсъхраняваща парциална лазерна аблация на бъбрек при тумор стадий Т1а/б. *Уронет* 2012;2: 5-9.
11. Ганев.Т, Петкова Л, Евтимов Н. Предимства на интермитентната хормонотерапия при лечението на карцинома на простатата. *Уронет* 2012; 2:14-23..
12. Ганев Т, Петкова Л, Стамболийски В, Стателов Т, Евтимов Н. Клиничен опит при лечение на инвазивен карцином на пикочния мехур. *Уронет* 2011;3: 29-34.

БЛАГОДАРНОСТИ

Искам да Благодаря на Професор д-р Пауло Форнара, Директор на Клиника по Урология към университета Мартин-Лутър – Халле Германия, който ми даде възможност да се запозная с всички оперативни техники, използвани в урологията, както и ме въведе в лапароскопската технология. Заедно с това, той ми предостави възможността да ползвам материала от неговата клиника за изготвяне на този труд. Това сътрудничество продължава и до днес с идеите за ролята на адипонектините при диагностиката на рака на простатата.

Благодарности на моят научен ръководител Доцент д-р Лидия Петкова, с която ежедневно, стъпка по стъпка, въвеждахме лапароскопската техника в нашата клиника, както и за това, че осигури средства за закупуване на изключително скъпата апаратура, за да се въведе и разпространи този вид хирургия в България.

Благодаря на Професор д-р Гюнтер Яничек – Директор на Клиниката по урологи в Парацелзиус университет, Залцбург, Австрия, под чието ръководство продължих да усвоявам лапароскопската техника, както и лимфната дисекция при рака на простатата проследявана с флуоресцентни и радиоизотопни методи.

Благодаря на Доцент д-р Георги Чалдъков, ръководител на Лабораторията по клетъчна биология към Медицински университет Варна, за ценните методологични съвети, по време на написването на дисертацията, съвместни публикации и идеите за ролята на растежните фактори и адипокините при диагностиката на простатния карцином.

Благодаря и на всички колеги от урологичните клиники в Халле, Залцбург и Варна, които стоически ме подкрепяха в моите пионерски начинания.