

КЛИНИЧНА УРОЛОГИЯ



**Clinical
Urology**

ISSN: 2738-778X
clinicalurology.com

Том 2 • № 3 • 2022
vol 2 • № 3 • 2022



UROLOGY AND ANDROLOGY FOUNDATION

XTANDI™ КАТО ПОДХОДЯЩ ИЗБОР ЗА ВАШИТЕ ПАЦИЕНТИ С mHSPC



Xtandi
enzalutamide

astellas

XTANDI е показан за лечение на възрастни мъже с¹:

- метастазирал, хормоночувствителен рак на простатата (mHSPC) в комбинация с андроген депривационна терапия.
- високорисков, неметастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC)
- метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC), които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген-депривационна терапия и за които все още не е клинично показана химиотерапия
- лечение на възрастни мъже с метастазирал CRPC, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с доцетаксел

1. Последна одобрена КХП на Xtandi

Xtandi (enzalutamide) 40 mg филмирани таблетки

Терапевтични показания. Xtandi е показан за: лечение на възрастни мъже с метастазирал, хормоночувствителен рак на простатата (mHSPC) в комбинация с андроген депривационна терапия; лечение на възрастни мъже с високорисков, неметастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC); лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC), които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген-депривационна терапия и за които все още не е клинично показана химиотерапия; лечение на възрастни мъже с метастазирал CRPC, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с доцетаксел.

Притежател на разрешението за употреба: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Нидерландия

Номер на разрешението за употреба: EU/1/13/846/002

По лекарско предписание. Преди да предпишете това лекарство, моля, запознайте се с пълната Кратка характеристика на продукта, която съдържа цялата информация за лекарствения продукт.

За пълна информация: Астелас Фарма ЕООД, 1784 София, Бул. „Цариградско шосе“ № 90, Офис сграда Капитал форт, етаж 11, тел.: 02 8625372

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена в пълната кратка характеристика на продукта на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> и е достъпна при сканиране на QR кода или на:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_bg.pdf

За допълнителна информация относно лекарствените продукти на Астелас, моля изпратете запитване на адрес: medinfo.hbr@astellas.com

Нежеланите лекарствени реакции трябва да се докладват. Съобщавайте за нежелани лекарствени реакции на Astellas чрез email до: pharmacovigilance_bg@astellas.com, по факс на +359 (0)2 862 53 77, или се свържете с офиса на Astellas локално.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.



TAMSOL®

0,4 mg tamsulosin

Да си върнем насладата



ГЕДЕОН РИХТЕР

За пълна информация: 1379 София, бул. "Акад. Иван Гешов" №2Е, Бизнес център "Сердика", тел.: 02/ 812 90 63;

Лекарствена безопасност и медицинска информация тел.: 02/ 812 90 77

КХП: 20060563/04.08.2020

KEDP/DADL65

АГЛАНДИН КОМП

ДУТАСТЕРИД / ТАМСУЛОЗИНОВ ХИДРОХЛОРИД



**За да бие и
„второто сърце“
на мъжа в ритъм!**

Код НЗОК GF157

**Лекарствен продукт,
отпускан по лекарско предписание!**

Притежател на РУ G. L. Pharma GmbH Austria

Дата на последно одобрение на КХП: 06.07.2021 г.

Преди да предпишете лекарствения продукт, моля прочетете пълния текст на КХП.

Пълна лекарствена информация е на разположение при поискване:

ТП „Джи Ел Фарма“, office@gl-pharma.bg; бул. България 102, БЦ „Белисимо“, офис 64; тел. 02/4932000

КЛИНИЧНА УРОЛОГИЯ



CLINICAL UROLOGY

Главен редактор: Доц. Боян Атанасов
Editor in chief: Assoc. Prof. Boyan Atanasov

Зам. главени редактори: Проф. Николай Колев, Доц. Владислав Дунев, Доц. Пенчо Генев
Deputy Editor in chief: Prof. Nikolay Kolev, Assoc. Prof. Vladislav Dunev, Assoc. Prof. Pencho Genov

Научен секретар: Д-р Румяна Лъоскова
Scientific Secretary: Dr. Rumyana Lyoskova

Редакционна колегия: Акад. Чавдар Славов / Acad. Chavdar Slavov
Editorial board: Проф. Деян Анакиевски / Prof. Deyan Anakievski
Проф. Димитър Младенов / Prof. Dimitar Mladenov
Проф. Димитър Шишков / Prof. Dimitar Shishkov
Проф. Иван Дечев / Prof. Ivan Dechev
Проф. Илия Салтиров / Prof. Iliya Saltirov
Проф. Калоян Давидов / Prof. Kaloyan Davidov
Проф. Красимир Янев / Prof. Krasimir Yanev
Проф. Красимир Нейков / Prof. Krasimir Neykov
Проф. Марин Георгиев / Prof. Marin Georgiev
Проф. Ненчо Смилов / Prof. Nencho Smilov
Проф. Петър Панчев / Prof. Petyr Panchev
Проф. Светослав Николов / Prof. Svetoslav Nikolov
Доц. Васил Василев / Assoc. Prof. Vasil Vasilev
Доц. Кремена Петкова / Assoc. Prof. Kremena Petkova
Доц. Николай Евтимов / Assoc. Prof. Nikolay Evtimov
Доц. Пламен Димитров / Assoc. Prof. Plamen Dimitrov
Доц. Страти Стратев / Assoc. Prof. Strati Stratev
Доц. Тошо Ганев / Assoc. Prof. Tosho Ganev
Доц. Цветин Генадиев / Assoc. Prof. Tsvetin Genadiev
Д-р Александър Ванов / Dr. Aleksandar Vanov
Д-р Владислав Младенов / Dr. Vladislav Mladenov
Д-р Георги Георгиев / Dr. Georgi Georgiev
Д-р Емил Доросиев / Dr. Emil Dorosiev
Д-р Жан Читалов / Dr. Zhan Chitalov
Д-р Житиан Атанасов / Dr. Zhitian Atanasov
Д-р Иван Велев / Dr. Ivan Velev
Д-р Иван Вълканов / Dr. Ivan Valkanov
Д-р Илия Калчев / Dr. Iliya Kalchev
Д-р Михаил Абаджиев / Dr. Mihail Abadzhiev
Д-р Николай Николов / Dr. Nikolay Nikolov
Д-р Стоян Пеев / Dr. Stoyan Peev

СЪДЪРЖАНИЕ

СТАТИИ *стр.*

Оксидативен стрес при инфертилни мъже с варикоцеле
Явор Дечев¹, Младен Дойков^{1,2}, Благовест Петров²,
Иван Дечев³ 5

Анализ на преживяемостта без биохимична прогресия на пациентите, подложени на радикална простатектомия в МБАЛ "Света Анна-Варна"
Боян Лазаров 11

Сравнително проучване на 3Д лапароскопска и трансвезикална простатектомия при ДПХ
В. Дунев, А. Партенов, А. Ванов, Ж. Атанасов,
Н. Николов, Р. Лъскова, А. Атанасов, Пенчо
Тончев¹, П. Генев², Б. Атанасов 16

Уретероскопия с лазерна литотрипсия на уретерни камъни - ефикасност и безопасност
Ив. Велев, Л. Атанасов, П. Генев 22

Рядък случай на кистичен нефром с овариален тип строма
Н. Колев, П. Димитров, С. Поповска, М. Колева ... 28

Поведение при лечението на бъбречно-клетъчен карцином с различна морфологична характеристика
Николай Евтимов 32

CONTENTS

ARTICLES *page*

Oxidative stress in infertile men with varicocele
Yavor Dechev¹, Mladen Doykov^{1,2}, Blagovest Petrov^{2,3},
Ivan Dechev³ 5

Analysis of biochemical progression-free survival of patients undergoing radical prostatectomy at MHAT "St. Anna-Varna"
Dr. Boyan Lazarov 11

Comparative study of 3D laparoscopic and transvesical prostatectomy for BPH
V. Dunev, A. Partenov, A. Vanov, Zh. Atanasov,
N. Nikolov, R. Lyoskova, A. Atanasov, Pencho
Tonchev¹, P. Genov², B. Atanasov 16

Ureteroscopy with laser lithotripsy of ureteric stones - efficacy and safety
Iv. Velev, L. Atanasov, P. Genov 22

A rare case of cystic nephroma with ovarian-type stroma
N. Kolev, P. Dimitrov, S. Popovska, M. Koleva 28

Strategies of treatment In Renal cell carcinoma with different morphological characteristics
Nikolay Evtimov 32

ОКСИДАТИВЕН СТРЕС ПРИ ИНФЕРТИЛНИ МЪЖЕ С ВАРИКОЦЕЛЕ

Явор Дечев¹, Младен Дойков^{1,2}, Благовест Петров^{2,3}, Иван Дечев³

Клиника по урология, УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив¹

Катедра по урология и обща медицина, МУ – Пловдив²

УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив³

OXIDATIVE STRESS IN INFERTILE MEN WITH VARICOCELE

Yavor Dechev¹, Mladen Doykov^{1,2}, Blagovest Petrov^{2,3}, Ivan Dechev³

Clinic of Urology, UMHAT Kaspela Plovdiv¹

Department of Urology and General medicine MU – Plovdiv²

UMHAT St. George Ltd – Plovdiv³

РЕЗЮМЕ

Хирургичната съдова патология варикоцеле отдавна е позната като основна причина за мъжки инфертилитет. Клинично изявеното варикоцеле се среща при около 15% от общата мъжка популация, включително юноши и възрастни. Въпреки, че варикоцеле е клинично изявено, не всички мъже с варикоцеле са инфертилни. Напоследък няколко проучвания предполагат, че мъж с нормален спермален анализ или документиран предишен фертилитет е изложен на риск от последваща загуба на тестикуларна функция и фертилитет при наличие на варикоцеле. Този обзор обобщава публикуваната литература за ключовата роля на оксидативния стрес в патофизиологията на свързания с варикоцеле мъжки инфертилитет и благоприятните ефекти от варикоцелектомията върху оксидативния стрес. Измерването на реактивните кислородни форми и други маркери за оксидативен стрес, включително нивата на антиоксидантните ензими каталаза, супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза, може да предостави ценна информация за тежестта на оксидативния стрес и може да пренасочи стратегиите за терапевтично поведение. Варикоцелектомията може да намали нивата на реактивните кислородни форми и да подобри спермалните показатели и квотите на бременност. Ние заключаваме, че дисфункцията на сперматозоидите при пациенти с варикоцеле в значителна степен е индуцирана от оксидативния стрес и това го определя като една от основните причини в патогенезата на свързания с варикоцеле мъжки инфертилитет.

ABSTRACT

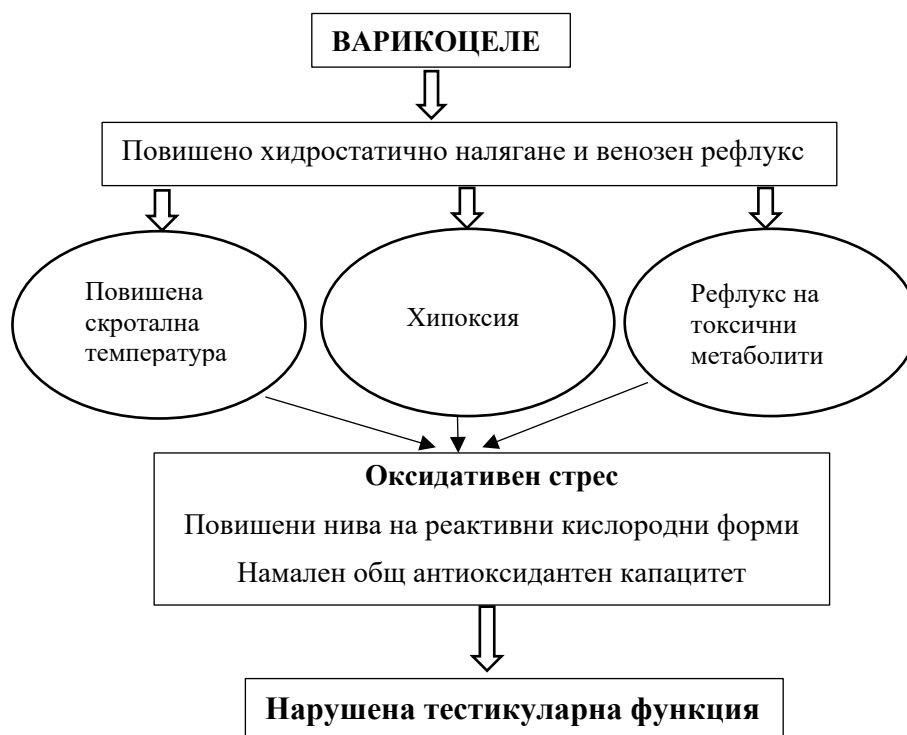
Surgical vascular pathology varicocele has long been implicated as a major cause of male infertility. Clinically palpable varicocele is found in about 15% of the general male population, including adolescents and adults. Although varicocele is clinically evident, not all men with varicocele are infertile. Recently, several studies have proposed that a man with a normal sperm analysis or documented previous fertility is at risk of subsequent loss of testicular function and fertility in the presence of a varicocele. This review summarizes the published data in literature on the key role of oxidative stress in the pathophysiology of varicocele-related male infertility and the beneficial effects of varicocelectomy on oxidative stress. Measurement of reactive oxygen species and other markers of oxidative stress, including the activities of antioxidant enzymes catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase, can provide valuable information about the severity of oxidative stress and might guide therapeutic management strategies. Varicocelectomy can reduce levels of reactive oxygen species and improve sperm indicators and pregnancy rates. We conclude that sperm dysfunction in patients with varicocele is significantly induced by oxidative stress, and this identifies it as one of the main causes in the pathogenesis of varicocele-related male infertility.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: варикоцеле, варикоцелектомия, сперматозоиди, ДНК увреждания, оксидативен стрес

KEY WORDS: varicocele, varicocelectomy, spermatozoa, DNA damage, oxidative stress.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хирургичната съдова патология варикоцеле (Varicocele) е доказана причина за мъжки фактор за инфертилитет и много мъже с варикоцеле имат отклонения в спермограмата. Понастоящем, въпреки множеството научни клинични изследвания патогенетичният механизъм, чрез който варикоцелето индуцира тестикуларна дисфункция, не са напълно изяснени и спермалните показатели прогресивно се влошават при персистиране на клинично изявеното варикоцеле. В 90% от случаите варикоцелето се намира от лявата страна, и в 10% от случаите е разположено двустранно [1, 2]. Клинично изявеното (палпируемо) варикоцеле се среща при около 15% от общата мъжка популация, включително юноши и възрастни: при 35% от мъжете с първичен инфертилитет и при до 80% от мъжете с вторичен инфертилитет [3]. Въпреки, че варикоцелето е клинично изявено, не всички мъже с варикоцеле са инфертилни. Напоследък няколко проучвания предполагат, че мъже с варикоцеле дори с нормален спермален анализ или документиран предишен фертилитет, са изложени на риск от последваща загуба на тестикуларна функция и фертилитет [4, 5]. Въпреки, че много различни механизми са били предложени като причини за травмата на сперматозоидите, свързани с варикоцелето оксидативен стрес се очертава като водещ етиологичен фактор (Фиг.1).



Фиг.1. Връзка между варикоцеле, оксидативен стрес и тестикуларна дисфункция (по [2])

Оксидативен стрес

Оксидативният стрес е състояние, при което е нарушен баланса между произвеждането на реактивните кислородни форми (reactive oxygen species - ROS) в различни клетки, тъкани и органи на живите организми и естествените защитни механизми, които обезвреждат тези форми [6]. В мъжката репродуктивна система отделянето на малки количества от ROS е неизменна част от нормалната физиология на сперматозоидите и е необходима за процеси като кондензацията на хроматина, осигуряване подвижността на сперматозоидите, капацитацията, хиперактивиране и акрозомна реакция и оплодителна способност [7,8,9]. От друга страна, както повечето клетки, сперматозоидите притежават ензимни и неензимни антиоксиданти за обезвреждане на излишъка от ROS, което предпазва основните клетъчни структури от нежелани странични окислителни процеси.

Биохимични маркери за оксидативен стрес

Малондиалдехид

Малондиалдехидът е продукт на липидното пероксисление на клетъчните мембрани. Липидите в клетъчна мембрана се считат за най-чувствителните за атака от ROS биомолекули, тъй като при тяхното взаимодействие започва каскаден процес, наречен липидно пероксисление. Този процес засяга структурата на плазмената мембрана на сперматозоидите, променя нейната флуидност и причинява функционални дефекти, засягащи сливането на сперматозоидите с яйцеклетките (оплождане) [10].

8-хидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG)

Образуването на 8-хидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) е общоприет ключов биомаркер на оксидативно увреждане на ДНК. Той е резултат от окислението под действие на ROS на нативната пуринова база 2-дезоксигуанозин [11].

Фрагментиране на ДНК

Оксидативният стрес води и до нарушаване интегритета на ДНК – наблюдават се чести разкъсвания на двойната спирала или накъсвания на полинуклеотидната верига, които влошават качеството на спермата. В свое изследване **Smith** и колеги [12] намират, че пациенти с варикоцеле имат значително по-високи нива на ROS в еякулата и увеличена фрагментация на спермална ДНК, дори когато семенните параметри са в норма. Установяване състоянието на ДНК в сперматозоидното ядро (компактизация, интегритет на ДНК, както и ДНК фрагментация) е друг важен параметър за определяне качеството на спермата. Изследване на ДНК нарушенията на сперматозоидите допълва информацията от спермалния анализ и има важна диагностична и прогностична стойност при оценяването на мъжки инфертилитет. Високият процент на спермална ДНК-фрагментация се асоциира с: по-дълъг период от време, необходим за постигане на спонтанна бременност; по-трудно постигане на бременност при асистираните репродуктивни технологии (IVF, ICSI); повишена честота на спонтанни аборти [13,14]. Откриват се връзки между ДНК нарушения в сперматозоидното ядро и някои заболявания като диабет при мъже с репродуктивни проблеми, както и такива с диагностицирано варикоцеле. Сперматозоидите с фрагментирана ДНК отрицателно корелират с успешна бременност. В андрологичната практика се използват предимно косвени методи за оценка на целостта на ДНК. Тези методи се основават на способността на някои оцветявания за проверка на структурата на сперматозоидния хроматин, което от своя страна зависи от фрагментация в ДНК спиралата и ДНК взаимодействието с протеини. Резултатите могат да позволят на лекаря да определи индивидуален подход спрямо конкретния пациент. Тестът с гел електрофореза с единични клетки, известен също като кометен анализ (comet assay) е относително проста и чувствителна техника за откриване на увреждане на ДНК на ниво отделна еукариотна клетка [14]. При този анализ нативните нуклеинови киселини се движат като сфери, а при увредените се наблюдават опашки, подобни на тези на кометите, поради наличие на фрагменти с различна дължина на полинуклеотидната верига

Азотен оксид (NO)

Синтезира се от ензима ендотелна азотен оксид синтаза (eNOS), която нормално се експресира в Лайдиговите клетки и тестикуларните кръвоносни съдове. При тестиси с варикоцеле се експресира другата изоформа – индуцируема NOS (iNOS) като компенсаторен механизъм за поддържане на тестикуларното артериално кръвообращение в отговор на хипоксията, предизвикана от венозен застой, което може да бъде вредно за сперматогенезата [15]. Освен вазодилатор, азотният оксид е и един бирадикал и в излишък би могъл да стимулира нежелани радикалови реакции, водещи до оксидативен стрес.

Интерлевкини

Различни цитокини имат регулаторна роля във функцията на тестисите. Нормални нива на IL-6 модулират функцията на Сертолиевите и Лайдиговите клетки и участват в сперматогенезата и стероидогенезата. IL-6 е мощен провъзпалителен медиатор, чиято експресия се засилва при експериментално варикоцеле като компенсаторен механизъм на силно имуногенните герминативни клетки в тестисите [16]. Тази компенсаторна свръхекспресия води до повишено генериране на ROS в тестиси с варикоцеле, причинявайки възпалителен отговор, който уврежда тестикуларната тъкан.

Общ антиоксидантен капацитет

Този показател отразява общото ниво на естествените защитни антиоксидантни системи на клетките:

- ензимни (супероксид дисмутаза, каталаза и глутатион пероксидаза);
- неензимни (глутатион, витамин С, α -токоферол).

Два от антиоксидантните ензима: каталаза и глутатион пероксидаза, локализираните както в митохондриалния матрикс, така и в цитозола, са изключително термочувствителни и повишаването на локалната температура в тестисите води до тяхното дезактивиране. Топлинният стрес, съчетан с хипоксията, дезактивира и някои от комплексите на електронната транспортна верига, което увеличава нивата на отделените ROS [17]. Неотдавнашен мета-анализ, обобщаващ данните от 23 публикувани клинични изследвания, прави извода, че инфертилите мъже с варикоцеле са със статистически значими по-високи спермални ROS нива и по-нисък общ антиоксидантен капацитет в сравнение с фертилни мъже без клинично варикоцеле и нормални параметри на спермата [18]. Повишени нива на оксиданти и намалени нива на антиоксиданти в еякулата на инфертилни мъже с варикоцеле са доказани от някои автори [19].

Хирургично лечение на варикоцеле (варикоцелектомия)

Епидемиологичните данни сочат, че варикоцелектомията може значително да подобри параметрите на еякулата (подвижност, концентрация и морфология), да намали оксидативния стрес и да увеличи антиоксидантния капацитет на семенната плазма [20,21,22]. Изследвания през последните две десетилетия показаха, че оксидативният стрес е тясно свързан с мъжкия инфертилитет, тъй като води до увреждане на клетъчната мембрана на сперматозоидите и фрагментация на тяхната ядрена и митохондриална ДНК [23,24,25,26]. Изследвания върху някои биомаркери преди и след варикоцелектомия показват категорично благоприятния ефект на хирургичната операция за редуциране на оксидативния стрес (Таблица 1).

Таблица 1. Промени в маркерите за оксидативен стрес след варикоцелектомия

Маркер	Преди операция	След операция	P-value
NO, $\mu\text{mol/L}$	17.1 (9.1)	7.5 (4.5)	<0.001
8-OHdG, $\mu\text{mol/L}$	10.3 (4.7)	6.2 (2.5)	<0.001
MDA, $\mu\text{mol/L}$	137.3 (67.9)	90.9 (28.5)	0.005
SOD активност, mU/mg	78.1 (8.1)	85.8 (5.8)	0.01
IL-6, pg/mL	25.86 (25.21)	14.52 (24.14)	>0.05
IL-8, pg/mL	1897 (769)	1772 (723)	>0.05
TNF α , pg/mL	0.45 (0.73)	0.18 (0.13)	>0.05

По [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

➤ Многобройни проучвания, базирайки се на значимо повишаване нивото на ROS при пациенти с варикоцеле и негативната връзка между оксидативния стрес и спермалните параметри, го определят като ключов елемент в патогенезата на свързания с варикоцеле мъжки инфертилитет.

➤ Тежестта на оксидативния стрес при мъже с варикоцеле може да бъде измерена с панел от специфични показатели. Те включват нивата на ROS в еякулата, малондиалдехид и общия антиоксидантен капацитет. Оценката на статуса на оксидативния стрес и използването на антиоксиданти не е рутинно в клиничната практика.

➤ Гонадата отговаря на оксидативния стрес чрез различни механизми, включващи произвеждане на ензимни и неензимни антиоксиданти. Въпреки, че тези механизми могат да бъдат ефективни в поддържане на фертилитетния потенциал при малка част от мъжете, сред най-голяма част от мъжете с варикоцеле тези механизми са недостатъчно ефективни и това води до тестикULARното увреждане и инфертилитет.

➤ Варикоцелектомията е с доказана полза за повлияване на свързания с оксидативния стрес инфертилитет чрез подобряване качеството на еякулата, стопиране прогресията на варикоцеле и намаляване увреждането на спермалната ДНК и затова може да подобри фертилитета чрез повишаване квотите на спонтанна бременост или бременност чрез асистираните репродуктивни технологии.

➤ По отношение на антиоксидантната терапия няма сигурни доказателства за нейната клинична ефективност поради липса на големи експериментални и клинични проучвания.

➤ Инфертилните мъже трябва да бъдат консултирани за важността на ранната диагноза и лечение на варикоцеле като начин за намаляване на негативните ефекти на оксидативния стрес в еякулата върху техния фертилитетен потенциал.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Benoff S, Gilbert BR. *Varicocele and male infertility: part I. Preface. Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 47-54.
2. Dechev I, Argirova M. *Role of oxidative stress in varicocele-associated male infertility. In: Sexual Medicine 2019. Current Aspects. C. Slavov, B. Georgiev, ZA Kamenov (Eds), Sofia, Arbilis Ltd, 2019, 267-283.*
3. Belloli G, D'agostino S, Pesce C et al. *Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. Pediatr Med Chir* 1993, 15(2): 159-162.
4. Cozzolino DJ, Lipshultz LI. *Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 55-58.
5. Cakiroglu B, Sinanoglu O, Gozukucuk R. *The effect of varicocelectomy on sperm parameters in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenozoospermia or teratozoospermia with normal sperm density. ISRN Urology* 2013, Article ID 698351, 3 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/698351>.
6. Halliwell B. *Biochemistry of oxidative stress. Biochem Soc Trans* 2007; 35(5): 1147-1150.
7. Liang M, Wen J, Dong Q et al. *Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats. Andrologia* 2015; 47: 1175-1182.
8. Morielli T, O'Flaherty C. *Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa. Reproduction* 2015; 149: 113-123.
9. Mostafa T, Anis T, Imam H et al. *Seminal reactive oxygen species-antioxidant relationship in fertile males with and without varicoceles. Andrologia* 2009, 41,: 125-129.
10. Tavalani H, Doosti M, Saeidi, H. *Malondialdehyde levels in sperm and seminal plasma of asthenozoospermic and its relationship with semen parameters. Clin Chim Acta* 2005; 356(1-2): 199-203.
11. Noblanc A, Damon-Soubeyrand C, Karrich B, et al. *DNA oxidative damage in mammalian spermatozoa: where and why is the male nucleus affected? Free Rad Biol Med* 2013; 65: 719-723.
12. Smith R, Kaune H, Parodi D et al. *Increased sperm DNA damage in patients with varicocele:*

relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006; 21(4): 986–993.

13. Host E, Lindenberg S, Smidt-Jensen S. DNA strand breaks in human spermatozoa: correlation with fertilization in vitro in oligozoospermic men and in men with unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 189-193.

14. Larson KL, De Jonge CJ, Barnes AM et al. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000; 15: 1717-1722.

15. Santoro G, Romeo C, Impellizzeri P, et al. Nitric oxide synthase patterns in normal and varicocele testis in adolescents. *BJUI* 2001; 88(9): 967-973.

16. Nallella KP, Allamaneni SS, Pasqualotto FF et al. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele. *Urology* 2004; 64: 1010-1013.

17. Pahune PP, Choudhari AR, Muley PA. (). The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects. *JCDR* 2013; 7(6): 991-995.

18. Agarwal A. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod BioMed Online* 2006; 12(5): 630-633.

19. Meucci E, Milardi D, Mordente A, et al. Total antioxidant capacity in patients with varicoceles. *Fertil Steril* 2003; 79: 1577-1583.

20. Dechev I, Rrugia A. Surgical treatment of palpable (clinical) varicocele. *Gen Med* 2017; 19(3): 67-69

21. Li F, Yamaguchi K, Okada K et al. Significant improvement of sperm DNA quality after microsurgical repair of varicocele. *Syst Biol Reprod Med* 2012; 58 (5): 274-277.

22. Marte A. The history of varicocele: from antiquity to the modern ERA. *Int Braz J Urol* 2018; 44: 563-576.

23. Mostafa T, Anis TH., EL-Nashar A et al. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. *Int J Androl* 2001; 24: 261-265.

24. Miyaoka R, Esteves SC. A critical appraisal on the role of Varicocele in male infertility. *Adv Urol* 2012; 2012: 1-9.

25. Blumer CG, Restelli AE, Del Giudice PT et al. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJUI* 2012; 109(2): 259-265.

26. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, et al. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017; 14(8): 470-485.

27. Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJUI* 2008; 101(12): 1 547-1552.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Иван Дечев, дм
УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД - Пловдив
Бул. „Пещерско шосе“ 66, Пловдив 4002
e-mail: ivandechev@yahoo.com

Corresponding Author:

Prof. Ivan Dechev, MD, PhD
UMHAT “St. George”, Plovdiv
66 “Peshtersko shose” Blvd.
e-mail: ivandechev@yahoo.com

АНАЛИЗ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА БЕЗ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ, ПОДЛОЖЕНИ НА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ В МБАЛ “СВЕТА АННА-ВАРНА“

Боян Лазаров

МБАЛ “Света Анна-Варна“ АД
Медицински университет - Варна

ANALYSIS OF BIOCHEMICAL PROGRESSION-FREE SURVIVAL OF PATIENTS UNDERGOING RADICAL PROSTATECTOMY AT MHAT “ST. ANNA-VARNA”

Dr. Boyan Lazarov

MHAT “Sveta Anna-Varna”
Medical University-Varna

РЕЗЮМЕ

Простатно-специфичният антиген (ПСА) заема особено важно място в диагностиката и лечението на карцинома на простатата. На неговата база е въведен показател за оценка на преживяемостта на пациента-т. нар. преживяемост без биохимична прогресия. В направения анализ сме обобщили нашия опит в оперативното лечение на карцинома на простатата, за да се опита да открием фактори, от които зависи въпросният показател за преживяемост. Установихме, че високият предоперативен ПСА, а също и данни от патоанатомичния анализ след радикална простатектомия-а именно инвазия на тумора в семенните мехурчета, наличие на екстрапростатно развитие на тумора, наличие на лимфни метастази-определят по-кратка преживяемост без биохимична прогресия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Простатно-специфичен антиген, лимфни метастази, семенни мехурчета, биопсия на простата, екстрапростатно развитие на тумора

ABSTRACT

Prostate-specific antigen (PSA) is particularly important in the diagnosis and treatment of prostate cancer. Based on it, an indicator for assessment of the patient's survival has been introduced, the so-called biochemical progression-free survival. In this analysis, we have summarized our experience in the surgical treatment of prostate cancer. We tried to identify factors on which the aforementioned indicator depends. We found that higher preoperative PSA, as well as data from the pathological analysis after radical prostatectomy - namely invasion of the seminal vesicles, presence of extraprostatic extension of the tumor and lymph node metastases - determine shorter survival without biochemical progression.

KEY WORDS: Prostate-specific antigen, lymph node metastases, seminal vesicles, biopsy of the prostate, extraprostatic extension of the tumor

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на простатата (КП) е най-честото нежкожно злокачествено заболяване при мъжете в западния свят(1). Откриването на нови случаи нараства особено след въвеждането на ПСА-базиран скрийнинг(2), променя се и структурата на засегнатите пациенти. В наши дни заболяването се открива обичайно в доста ранен етап, пациентите нямат типични оплаквания, очакваната при тях преживяемост е доста голяма и съществуват множество терапевтични възможности.

Самият туморен маркер (ПСА), освен за ранна диагностика, се прилага широко и за проследява-

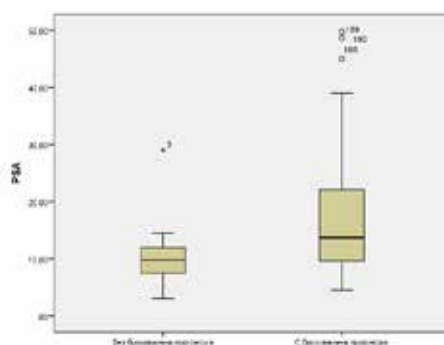
нето на пациентите след проведено лечение. Оттук произлиза и специфичен показател за преживяемост при КП наречен Biochemical progression-free survival (BPFS)-преживяемост без биохимична прогресия. Той е важен, защото общата преживяемост (Overall survival) при пациентите, подложени на радикална простатектомия е доста голяма-понякога 10-15 години. Така нейният анализ нерядко е труден и това налага заместването и от BPFS като по-достъпен показател. В настоящето проучване сме споделили нашия опит и резултати при лечението на КП чрез радикална простатектомия. Опитали сме се да открием кои фактори влияят върху BPFS.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е едноцентрово, неинтервенционално проучване. То се извършва въз основа на анализ на пациентите, подложени на радикална простатектомия в Клиниката по Урология на МБАЛ "Света Анна-Варна". В клиниката за периода от януари 2013 год. до месец май 2021 год. са извършени 468 простатектомии (отворени или лапароскопски). Данните за преживяемостта без биохимична прогресия на пациентите от нашата извадка са получени от регистрите на онкодиспансер „Марко Марков“, гр. Варна. При анализа на BPFS са използвани само пациентите, при които не е провеждана нито неoadювантна, нито адювантна терапия. Подходящи за анализ са 111 (23,72%) от пациентите. Данните са анализирани с IBM SPSS версия 23. Нормалността на разпределението на непрекъснатите променливи е тествана чрез тестовите на Shapiro-Wilk и Kolmogorov-Smirnov. Средните на нормално разпределените променливи са сравнявани чрез t-test на Student. Непараметричният тест на Mann-Whitney U е използван за сравняване на две и повече от две независими променливи, които не следват нормално разпределение. Честотите на категориите променливи са сравнявани чрез непараметричния тест χ^2 на Pearson. За изследване преживяемостта на пациентите са използвани теста на Kaplan-Meier и Cox regression. Тестовите са проведени при ниво на значимост $\alpha = 0,05$ или $p < 0,05$. Графиките са оформени с MS Excel.

РЕЗУЛТАТИ

А. Връзка между ПСА и BPFS. Средната стойност на предоперативния ПСА на пациентите, при които се появява биохимична прогресия е 21,75 (17,03 без екстремните стойности), а медианата е 14,2 (IQR = 10,0 до 25,0). Средната стойност на ПСА на останалите пациенти е 9,86; медианата е 9,8 (IQR = 7,5 до 12,00) (Фиг. 1).



Фигура 1. Стойности на ПСА (PSA) при пациенти с и без биохимична прогресия

Установи се статистически значима разлика в стойностите на ПСА за пациентите с и без биохимична прогресия (тест на Mann-Whitney U, MWU = 1163,000 $p = ,041$). След изключване от анализа на екстремните стойности, стойностите на ПСА следват нормално разпределение (тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk, $p > ,05$). Стойностите на ПСА на пациентите с биохимична прогресия са средно със 7,17 единици по-високи от тези без биохимична прогресия ($t = -4,054$; $p = ,034$).

Б. Постоперативни патологоанатомични характеристики-екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1)- и тяхната връзка с BPFS. От проследяваните 111 пациенти 17 (15,3%) са с pT3b, от които при 14 (82,3%) се е повила

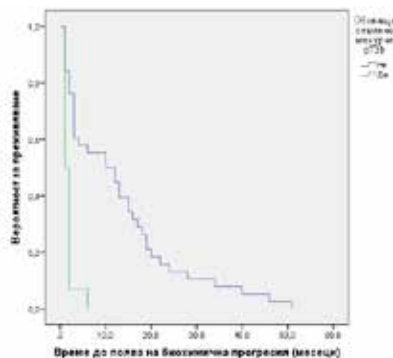
биохимична прогресия. Осем (7,2%) пациенти са с pN1, от които 5 (62,5%) са с биохимична прогресия. От 35 (31,5%) пациенти с pT3a, при 17 (48,6%) се е появила биохимична прогресия. Не се установи статистически значима връзка между наличието на pN1 и pT3a и появата на биохимична прогресия ($p > ,05$ за всички сравнения). Такава се установи само за пациентите с pT3b ($X^2 = 10,163$; $p = ,001$). Шансът при пациент с pT3b да се появи биохимична прогресия е около 1,3 пъти по-висок в сравнение с този на пациент без pT3b ($OR = 1,299$; $95\%CI = 1,090 - 1,548$). След това се анализира и времето до поява на биохимична прогресия като се установиха следните зависимости:

- За пациентите с pT3b времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 6 месеца, средната продължителност е 1,8 месеца, медианата е 1,5 (IQR = 1 – 2) месеца. За пациентите без pT3b времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 51 месеца, средната продължителност е 13 месеца, медианата е 11 (IQR = 3,0 – 19,0) месеца.

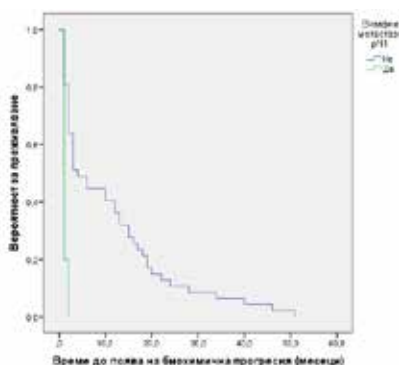
- За пациентите с pN1 времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 2 месеца, средната продължителност е 1,2 месеца, медианата е 1,0 (IQR = 1 – 1,5) месеца. За пациентите без pN1 времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 51 месеца, средната продължителност е 10,9 месеца, медианата е 4 (IQR = 2,0 – 17,0) месеца.

- За пациентите с pT3a времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 6 месеца, средната продължителност е 1,8 месеца, медианата е 2 (IQR = 1 – 2) месеца. За пациентите без pT3a времето до поява на биохимична прогресия варира от 1 до 51 месеца, средната продължителност е 13,9 месеца, медианата е 12 (IQR = 3,0 – 19,0) месеца.

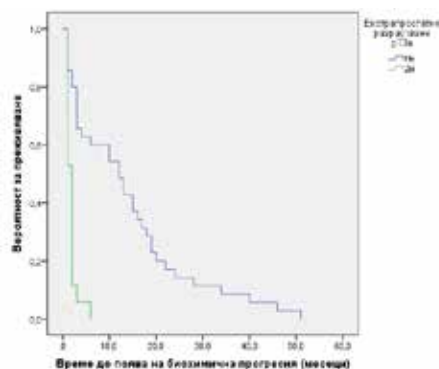
Установи се статистически значима разлика във времето до появата на биохимична прогресия между пациентите с и без pT3b ($p = ,000$); pN1 ($p = ,005$) и pT3a ($p = ,000$) (Тест на Mann-Whitney U). Времето до появата на биохимична прогресия на пациентите без pT3b, pN1 и pT3a е много по-голямо отколкото на пациентите съответно с pT3b, pN1 и pT3a. Накрая се извърши и анализ на преживяемостта с оглед преценяване на прогностичното значение на pT3b, pN1 и pT3a-установи се, че те имат прогностично значение по отношение на преживяемостта без биохимична прогресия. При пациенти с pT3b, pN1 и pT3a може да се очаква по-кратък период до начало на биохимична прогресия отколкото при тези без pT3b (Kaplan-Meier – Log Rank test (Mantel-Cox); $X^2 = 22,308$; $p = ,001$), pN1 ($X^2 = 11,892$; $p = ,001$) и pT3a ($X^2 = 26,543$; $p = ,000$) (Фиг. 2, 3 и 4).



Фигура 2. Вероятност за преживяване без биохимична прогресия при наличие/липса на pT3b



Фигура 3. Вероятност за преживяване без биохимична прогресия при наличие/липса на pN1



Фигура 4. Вероятност за преживяване без биохимична прогресия при наличие/липса на pT3a

ОБСЪЖДАНЕ

В основата на съвременната диагностика на КП стои изследването на ПСА-гликопротеин, действащ като ензим (серинова протеаза и аргининова естераза). ПСА има трипсино-подобна активност и една от възможните му биологични роли е да втечни еякулата след депонирането му във влагалището при полов акт(3). ПСА е установен чрез имунопреципитация в човешка простатна тъкан през 1970год.(4), в еякулата е доказан през 1971год., а през 1980год. е установен в серума на мъже(5). Откриването му е в резултат на усилията да се намери специфичен за човешкия еякулат протеин, който да се използва за съдебно-медицински цели. Масовото му използване като туморен маркер за КП започва през 1988год(6, 7). В началото има сравнително твърдо установени стойности, над които се смята, че пациентът има КП-от 0 до 4 нг/мл. пациентът няма карцином, над 10 нг/мл. вероятно има карцином и трябва задължително да се направи биопсия на простата, от 4 до 10нг/мл. пациентът попада в „сива“ зона, изискваща индивидуален подход (или биопсия веднага, или проследяване). Сега се смята, че няма праг, разделящ пациентите, които имат КП от тези, които със сигурност нямат. ПСА е непрекъснат параметър и дори при много ниски негови стойности е възможно да има КП(8). След въвеждане на ПСА в диагностиката на КП заболяването се открива обичайно в доста ранен стадий. Така много от пациентите са подходящи за радикална простатектомия, която се препоръчва за пациенти с очаквана преживяемост поне 10-15 год. Това обаче повдига въпроса за проследяването на пациентите и оценката на ефективността на терапията. Тъй като общата преживяемост е доста продължителна по-удобен показател се явява преживяемостта без биохимична прогресия (прогресията се дефинира като нарастване на ПСА над 0,4 нг/мл). При анализа на оперираните пациенти в нашата клиника се установи, че по-високият предоперативен ПСА е свързан с по-кратка преживяемост без биохимична прогресия-в групата с биохимична прогресия ПСА е с 7,17 единици по-висок, отколкото в групата без прогресия. Направеният извод е в съответствие с наличните данни и от други проучвания. Поради тази причина изходният ПСА е включен в класификацията на Европейското урологично дружество на КП, разделящ го на 3 рискови групи(9). По литературни данни най-важният показател, определящ прогнозата на пациента, се явява патоанатомичната характеристика на тумора-известно е мотото на патолозите, че „без патология няма онкология“. При КП степента на диференциация на тумора се определя по системата на Глийсън, която е най-важният прогностичен фактор за бъдещото поведение на КП(10). Обаче след операцията са налице и други патоанатомични характеристики, които имат съществено значение за прогнозата на пациента. Най-често в публикациите по темата се обсъждат инвазията на тумора в семенните мехурчета, наличието на екстрапростатно развитие на тумора и наличието на лимфни метастази. Анализът на пациентите, оперирани в нашата клиника, показва, че действително посочените патоанатомични находки имат неблагоприятно отношение към преживяемостта на пациентите. Първоначалният (по-елементарен) анализ, при който отчитаме само дали има (или няма) биохимична прогресия, показва връзка само между pT3в и BPFS. Но ако се отчете времето до поява на биохимична прогресия се установява връзка между трите показателя(pT3а, pT3в и pN1) и BPFS. Също така анализът на вероятността за преживяване без биохимична прогресия чрез Kaplan-Meier-тест показва, че pT3b, pN1 и pT3 имат прогностично значение-тоест при пациенти с pT3b, pN1 и pT3а може да се

очаква по-кратък период до начало на биохимична прогресия.

ИЗВОДИ

От направения анализ става ясно, че BPFS е по-кратка при по-висок ПСА. Също така неблагоприятни патологоанатомични характеристики след операцията-а именно инвазия на тумора в семенните мехурчета, наличие на екстрапростатно развитие на тумора, наличие на лимфни метастази-определят по-кратка преживяемост без биохимична прогресия.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Siegel R., Ma J, Zou Z. et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 64:9-29 2014.
2. Stephenson R.A. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. Analysis of US mortality and SEER incidence. Trends in the PSA and pre-PSA eras. *EA Klein Management of prostate cancer.* 2005 Humana Press Totowa (NJ).
3. Watt K.W., Lee P.J. et al. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 83 (10):3166-3170 198.
4. Ablin R.J., Soanes W.A. et al. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 22 (3):573-574 1970.
5. Kuriyama M., Wang M.C. et al. Quantitation of prostatic specific antigen serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.* 40:4658-4662 1980.
6. Seamonds B., Yang N, et al. Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. *Urology.* 28 (6):472-479 1986.
7. Stamey T.A., Yang N. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 317 (15):909-916 1987.
8. Thompson, I.M. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med,* 2004. 350: 2239.
9. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol,* 2005. 173: 1938.
10. Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol,* 2016. 40: 244.

Адрес за кореспонденция:

д-р Боян Лазаров
Клиника по урология
МБАЛ "Света Анна-Варна" АД
Медицински университет - Варна
Варна, 9002, бул. Цар Освободител 100
Тел. 0889 98 0690,
e-mail boyanlazarov@yahoo.com

Corresponding Author:

Dr. Boyan Lazarov
Clinic of Urology
MHAT "Sveta Anna - Varna"
Medical University - Varna
Varna, 9002, 100 Tzar Osloboditel Blvd.
Tel. +359889 98 0690,
e-mail boyanlazarov@yahoo.com

СРАВНИТЕЛНО ПРОУЧВАНЕ НА 3Д ЛАПАРОСКОПСКА И ТРАНСВЕЗИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ ПРИ ДПХ

В. Дунев, А. Партенов, А. Ванов, Ж. Атанасов, Н. Николов,
Р. Лъскова, А. Атанасов, Пенчо Тончев¹, П. Генев², Б. Атанасов

УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен, Клиника по Урология

¹УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – гр. Плевен

²УМБАЛ "Канев" – гр. Русе

COMPARATIVE STUDY OF 3D LAPAROSCOPIC AND TRANSVESICAL PROSTATECTOMY FOR BPH

V. Dunev, A. Partenov, A. Vanov, Zh. Atanasov, N. Nikolov,
R. Lyoskova, A. Atanasov, Pencho Tonchev¹, P. Genov², B. Atanasov

UMBAL "Sveta Marina" - Pleven, Clinic of Urology

¹UMBAL "Dr. G. Stranski" – Pleven

²UMBAL "Kanev" - Ruse

РЕЗЮМЕ

Представяме проучване, което сравнява резултатите от две основни оперативни техники за енуклеация на простатната жлеза при ДПХ. Съпоставени са редица пред- и постоперативни показатели при пациенти подложени на класическа отворена трансвезикална- и 3Д лапароскопска екстраперитонеална простатектомия. Симптомите от долните пикочни пътища (СДПП) са много често срещани при мъже над 40 годишна възраст. Тези симптоми са често свързани с доброкачествената простатна обструкция (ДПО) и съответно с доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ). СДПП и тяхното лечение имат сериозно икономическо отражение и значително влияние върху качеството на живот.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лапароскопска екстраперитонеална простатектомия, 3Д лапароскопия, ретропубична простатектомия, ДПХ

SUMMARY

This study compared the results of two major operative techniques for enucleation of the prostate gland in BPH. A number of pre- and postoperative parameters were compared in patients undergoing classical open transvesical- and 3D laparoscopic extraperitoneal simple prostatectomy.

KEY WORDS: laparoscopic extraperitoneal prostatectomy, 3D laparoscopy, retropubic prostatectomy, BPH

ВЪВЕДЕНИЕ

Методите за лечение на ДПХ се развиват и усъвършенстват повече от 5000 години. Началото е поставено още с използването на тръстиковите стъбла като катетри (3000 г. пр. н.е.) за да достигнем до модерните медикаментозни и хирургични средства. Преди почти 200 год. Sir Benjamin Brodie използва следния език за описание на "хипертрофията на простатата": „Когато косата стане сива и оскъдна, когато започнат да се появяват отлагания в туниките на артериите и когато се образува бяла зона в ръба на роговицата – през този период простатната жлеза обикновено, може да се каже неизменно, се увеличава по размер. Тази промяна в състоянието на простатата протича бавно и отначало неусетно и на терминът хронично уголемяване не се използва неправилно, за да се разгра-

ничи от възпалителните атаки, към които е подложена простатата в по-ранен етап от живота." [1]. Медикаментозното лечение е първа линия на избор при ДПХ. При определени показания се преминава към оперативно лечение. „Златен стандарт“ за малки и среден по обем жлези е трансуретралната резекция на простатната жлеза (ТУРП). Други варианти са различните методи за енуклеация: лазерна, отворена, лапароскопска и робот-асистирана [2]. Традиционната лапароскопия се основава на двуизмерни изображения (2Д), което изисква хирургът да използва допълнителни визуални умения за преценка на положението на инструментите в коремната кухина и дълбочината на тяхното въздействие. Тенденцията към непрекъснато търсене на оптимален видео контрол при лапароскопските операции, доведе в началото на 90-те години до разработване на голям брой системи за 3Д изображение.

ЦЕЛ: Да сравним нашите резултати при супрапубична трансвезикална- и 3Д лапароскопската екстраперитонеална простатектомия.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В периода 01.01.2018 г. – 01.01.2022 г. в нашата клиника бяха извършени 70 обиковени простатектомии по повод ДПХ. В първата група от 40 пациента се използва класическа отворена трансвезикална простатектомия, а във втората група от 30 пациента — 3Д лапароскопска екстраперитонеална трансвезикална или траксапсуларна енуклеация на простатната жлеза. Подбора на участниците е извършван само по отношение на вида оперативна интервенция по повод ДПХ, като информацията е набирана както от ИЗ, оперативни протоколи и епикризи, така и от пред- и следоперативни амбулаторни изследвания. Пациентите са проследени в периода на хоспитализация, първата седмица след дехоспитализация и на 3-я постоперативен месец. Регистрирани са стойностите на обем на простатата, простатоспецифичен антиген (ПСА), максимален уринен дебит (МУД), международен простатен симптоматичен индекс (МПСИ), пред- и следоперативен хемоглобин, продължителност на хоспитализация, продължителност на използване на постоянен катетър (ПК), продължителност на използване на превезикален дренаж и усложнения. Използваните оперативни техники са: стандартната отворена супрапубична трансвезикална простатектомия (Harris-Hrinchack) и 3Д лапароскопска екстраперитонеална трансвезикална или траксапсуларна енуклеация на простатната жлеза със система Айнщайн Вижън 2.0. Стъпките, които използвахме са: отворен достъп под пъпа за камера и отпрепарирание на преперитонеалното пространство с балон дилататор, поставяне на 4 допълнителни порта за работни инструменти и аспирация под визуален лапароскопски контрол, трансверзална инцизия на простатната капсула или надлъжна инцизия на пикочния мехур, енуклеация на простатната жлеза, шев на простатната капсула или шев на пикочния мехур и превезикален дренаж. И след двата вида операция се използва ПК № 22 и постоянна иригация до избистряне на промивните води. Стандартно в първата група ПК се поставяше на тракция до първия следоперативен ден. Получените данни са подложени на статистически анализ чрез използване на метрични тестове като кростабулация и хи-квадрат (χ^2), дисперсионен анализ (t-test, ANOVA), и генерализиран линеен модел с повтарящи се измервания.

РЕЗУЛТАТИ

Шест от 30 болни в лапароскопската група (20%) са били предоперативно с ПК срещу 11 от 40 (27.5%), но разликата не е сигнификантна ($p=0.578$). Както се вижда на таблица 1 няма значима разлика в средната възраст по гупи 72.7 (± 6.3) срещу 71.5 (± 6.6) години за група 1 и група 2. Статистическа разлика в средните стойности на обема на жлезата е както следва $p=0.049$. За лапароскопската група е средно 132.80 $\pm$ 83.7 мл. срещу 94.28 $\pm$ 76.23 мл. за отворената енуклеация. По отношение на ПСА няма значима разлика 9.7 (± 9.4) нг/мл за първа група срещу 7.2 (± 5.5) нг/мл за втора група. Статистическа разлика има и в продължителността на операцията $p=0.0001$: лапароскопска група 128,97 $\pm$ 23 мин. срещу 84 $\pm$ 21 мин. при класическата обикновена простатектомия. Не се наложи конвертиране при нито един пациент. Няма съществена разлика

между групите в предоперативния МПСИ: 23.5 (група 1) срещу 23 (група 2). Въпреки това преди интервенцията МУД е със стойности 7.9 ± 2.34 мл/с за първа група и 9.5 ± 2.8 мл/с за втора група и $p=0.033$.

Вид операция	Средна възраст	Среден обем на простата	Средна стойност на ПСА	Среден предоп МУД	Среден предоп МПСИ	Средно оперативно време
Отворена супрапбична трансвезикална простатектомия	72.7 год.	94.3 мл.	9.7 нг/мл	8 мл/с	23	84,3 мин.
3Д лапароскопска простатектомия	71.5 год.	132.8 мл.	7.2 нг/мл	9.5 мл/с	23.5	130 мин.

Табл. 1 Разпределение според оперативния метод на средните стойности на възраст, простатен обем, ПСА, предоперативен МУД, предоперативен МПСИ и продължителност на интервенцията

Следоперативните стойности на МУД също са статистически значими с $p=0.029$. В групата с отворена енуклеация МУД е 24.4 ± 3.4 мл/с, а в лапароскопската група 26 ± 2.2 мл/с. (табл.2). МПСИ след интервенцията отново не се различава значимо между двете групи: 5.1 ± 1.9 и 5.8 ± 2.2 . Продължителността на хоспитализацията не показва сигнификантна разлика и е 6.5 ± 2 дни за първа- и 7.1 ± 4.7 дни за втора група. Няма значителна разлика и в престоя на ПК, макар че е подчертано по-малък в лапароскопската група съответно 9.1 ± 1.9 дни за първа- и 7.5 ± 4.7 дни за втора група. Има разлика и в продължителността на дренажа $5,28 \pm 2$ срещу $4,13 \pm 2.1$ дни при $p=0.026$.

Вид операция	Средно изменение на ХБ	Среден постоп. МУД	Среден постоп. МПСИ	Среден престой	Средна престой на дрен	Среден престой на ПК
Отворена супрапбична трансвезикална простатектомия	16.9 г/л	24.5 мл/с	5.1	6.6 дни	5.3 дни	9,1 дни
3Д - лапароскопска простатектомия	16.5 г/л	26.1 мл/с	5.8	7.1 дни	4.1 дни	7.5 дни

Табл. 2 Разпределение според оперативния метод на средните стойности на изменение на хемоглобина, следоперативен МУД, следоперативен МПСИ, продължителност на хоспитализацията, престой на дренажа и продължителност на катетеризацията

Проследявайки променливите, които са измерени двукратно (пред- и следоперативно) като МУД, ХБ, МПСИ, установихме сигнификантна промяна. Статистическата обработка на сдвоените проби (T-Test paired samples) показва, че средната стойност на МПСИ е намаляла с 17.830, на МУД се е увеличила с 16.64мл/с, а на ХБ е намляла с 16.7 г/л. Анализът по генерализиран линеен модел с повтарящи се измервания показва, че има сигнификантна разлика за подобрението на МУД 17.7 мл/с

за лапароскопската- срещу 16.39 мл/с за групата с отворената операция при $p=0.012$. Четиринадесет от 40 болни в първа група (35%) и 5 от 30 в лапароскопската група (16,7%) имат някакво усложнение, но макар, че честотата да е два пъти по-голяма, няма статистическа зависимост. Усложненията в групата с отворена енуклеация на простатата са свързани основно с инфекция: 8 пациенти с инфекция на оперативната рана и 6 с уринарна инфекция. В лапароскопската група наблюдавахме 3 случая на уринарна инфекция, един случай с развите на пневмония и едно усложнение с язвен дуоденален дефект, който наложи извършване на резекция на стомаха и гастро-йеюноанастомоза. Късни усложнения като инконтиненция, ретенция, стриктура или склероза на мехурната шийка не сме наблюдавали в групите. Не сме наблюдавали и промяна в еректилната функция.

ОБСЪЖДАНЕ

В световен мащаб, най-практикуваното оперативно лечение при доброкачествена простатна хиперплазия е ТУРП при жлези до 80 гр. При по-големи жлези тази операция е по-продължителна като време и е свързана с по-голям процент усложнения [3]. За избягване на тези недостатъци се прилагат и други видове оперативно лечение: отворена супрапубична аденомектомия, лазерна хирургия, робот-асистирана аденомектомия както и лапароскопска екстраперитонеална аденомектомия [4, 5, 6]. Отворената супрапубична аденомектомия е подходящ метод на лечение при пациенти с обем на простатата над 80 мл. Практически методът е подходящ и при съчетана патология: ДПХ с калкулоза в пикочния мехур и/или дивертикулоза на същия. Съвременното развитие на медицината и в частност лапароскопията направи възможно прилагането и в лечението на ДПХ. Мариано и колеги са първите, които извършват лапароскопска обикновена простатектомия през 2002 г [7]. Предимствата на 3Д лапароскопията с висока резолюция са: възприятие за дълбочина, запазена тактилна обратна връзка, точност, безопасност, хирургична прецизност [8]. През последните години редица проучвания показват предимствата на последната генерация 3Д система при извършване на различни лапароскопски урологични операции по отношение на времената за операция, дисекция и шиене както и по-малката кръвозагуба [9]. В мета-анализ на 27 проучвания на 764 пациенти е направено сравнение на резултатите от лапароскопската- с отворената обикновена простатектомия. Направено е заключение, че резултатите и следоперативните усложнения са сходни; но ползата от лапароскопската интервенция е по-малък болничен престой (1,6 дни), по-кратко време с постоянен катетър (1,3 дни) и по -малка кръвозагуба (187 мл) [10]. По-малката загуба на кръв се дължи на използването на биполарна или ултразвукова енергия по време на лапароскопската обикновена простатектомия. В многоцентровото проучване на 1330 операции, извършени от 2000 до 2014 г., е направено сравнение между 843 случая на лапароскопска- с 487 случая на робот-асистирана енуклеация на простатата. Оперативното време за лапароскопската интервенция (95 мин.) е по-кратко от робот-асистираната (154,5 мин). Загубата на кръв е по-малка при лапароскопската обикновена простатектомия в сравнение с робот-асистирана операция. Дванадесет месеца след операцията МУД е 25 мл/с и в двете групи. Следоперативните усложнения са сравними (16,6%) и в двете групи [11]. Ф. Рамон де Фата Хилон и сътрудници докладват континентност при всички техни пациенти след лапароскопска обикновена простатектомия на 30 следоперативен ден [12]. Рикардо Ломбардо и сътрудници правят сравнение между лапароскопската енуклеация на простатната жлеза и биполарна плазмена енуклеация като докладват, че и двата метода са безопасни и ефективни при лечение на ДПХ с голям обем и имат трайни резултати след три години [13]. Още през 2006 година Baumert et al. сравнява резултатите на 30 пациента оперирани с лапароскопска енуклеация на простатата и 30 с отворена обикновена простатектомия. В лапароскопската група МПСИ се е подобрил от $22,4 \pm 6,9$ на $5,7 \pm 3,6$ и МУД се е променил от $8,1 \pm 2,5$ на $24,6 \pm 12,1$ мл/с ($p < 0,001$). Средна обща загуба на кръв (367 ± 363 срещу 643 ± 647 мл.), време за иригация ($0,33 \pm 0,7$ срещу $4 \pm 3,5$ дни), продължителност на катетеризацията ($4 \pm 1,7$ срещу $6,8 \pm 4,7$ дни) и болничният престой ($5,1 \pm 1,8$ срещу $8 \pm 4,8$ дни) са значително по-малко в лапароскопската група, отколкото в отворената група. Средното оперативно време е по-дълго в лапароскопската група (115 ± 30 срещу 54 ± 19 минути). От 30 пациенти в лапароскопската група 24 не са имали нужда от промиване на пикочния мехур. Усложненията в двете групи са били с еднаква честота [14]. В нашето проучване също има статистическа

разлика в продължителността на операцията $p=0.0001$: лапароскопска група $128,97\pm 23$ мин. срещу 84 ± 21 мин. при клапическата обикновена простатектомия. Все пак трябва да се отчита, че екипа има много по-голям опит с отворената- спрямо лапароскопската обикновена простатектомия. Нашите стойности на предоперативния МПСИ са: 23.5 (група 1) срещу 23 (група 2), а постоперативно са 5.1 ± 1.9 и 5.8 ± 2.2 са сходни на гореизнесените данни. Резултатите ни за МУД са 7.9 ± 2.34 мл/с за първа група и 9.5 ± 2.8 мл/с за втора група и $p=0.033$, а следоперативните стойности са също статистически значими с $p=0.029$. В групата с отворена енуклеация МУД е 24.4 ± 3.4 мл/с, а в лапароскопската група 26 ± 2.2 мл/с. Тези резултати се доближават до получените от Baumert et al. За разлика продължителността на хоспитализацията не показва сигнификантна разлика и е 6.5 ± 2 дни за първа- и 7.1 ± 4.7 дни за втора група. Няма значителна разлика и в престоя на ПК, макар че е подчертано по-малък в лапароскопската група съответно 9.1 ± 1.9 дни за първа- и 7.5 ± 4.7 дни за втора група. Има разлика и в продължителността на дренажа $5,28\pm 2$ срещу $4,13\pm 2.1$ дни при $p=0.026$. В усложненията както и при Baumert et al. няма сигнификантна разлика. Такава не е установена и в проучването на Demir et al., сравнявайки резултатите на 73 пациента оперирани отворено или лапароскопски по повод ДПХ. В това изследване кръвозагубата и времената на хоспитализация, дренаж, и катетеризация са по-ниски в лапароскопската група, при почти еднакви разходи за двете оперативни интервенции [15]. За разлика Porpiglia et al. доказват сигнификантна промяна само при кръвозагубата в полза на лапароскопската група [3]. García-Seguí et al. също докладват по-малко оперативно кървене при лапароскопска обикновена простатектомия в сравнение с отворена операция, както и по-малък престой на катетъра (5,5 срещу 7,5 дни, $p = 0,030$), и болничен престой (3,7 срещу 6,6) дни. Наблюдава се и по-голяма честота на хеморагични и хирургични усложнения на рани в групата с отворена хирургия [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашият опит с използването на лапароскопската система за 3Д изображение Айнщайн Вижън 2.0 за обикновена простатектомия показва сравними резултати с отворената операция при по-висок постоперативен МУД и по-кратък престой на дренажа.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Brodie Sir Benj., *Lectures on the Diseases of the Urinary Organs*, by Sir Benj. Brodie, Bart., etc., etc., p. 118. 2d edit. Lond., 1835
2. Ramalingam Manickam, Sivasankaran Nachimuthu, Senthil Kallappan, and Mizar G. Pai *Laparoscopic adenomectomy in BPH – Does it have a role today?* Asian J Uro 2018 Jan; 5(1): 37–41.
3. Mebust W.K., Holtgrewe H.L., Cockett A.T., Peters P.C. *Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients.* J Urol. 1989;141:243–247.
4. Porpiglia F., Terrone C., Renard J., Grande S., Musso F., Cossu M. *Transcapsular adenomectomy (millin): a comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery.* Eur Urol. 2006;49:120–126.
5. Sotelo R., Spaliviero M., Garcia-Segui A., Hasan W., Novoa J., Desai M.M. *Laparoscopic retropubic simple prostatectomy.* J Urol. 2005;173:757–760.
6. Yun H.K., Kwon J.B., Cho S.R., Kim J.S. *Early experience with laparoscopic retropubic simple prostatectomy in patients with voluminous Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)* Korean J Urol. 2010;51:323–329.
7. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. *Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia.* J Urol. 2002;167:2528–9.
8. Rakesh Y. Sinha, Shweta R. Raje, and Gayatri A. Rao. *Three-dimensional laparoscopy: Principles and practice.* J Minim Access Surg. 2017 Jul-Sep; 13(3): 165–169

9. Suresh B Patankar, Gururaj R Padasalagi. *Three-dimensional versus two-dimensional laparoscopy in urology: A randomized study*. *Indian J Urol*. Jul-Sep 2017;33(3):226-229
10. Lucca I., Shariat S.F., Hofbauer S.L., Klatte T. *Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis*. *World J Urol*. 2015;33:563–570.
11. Autorino R., Zargar H., Mariano M.B., Sanchez-Salas R., Sotelo R.J., Chlosta P.L. *Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American multi-institutional analysis*. *Eur Urol*. 2015;68:86–94.
12. F. Ramón de Fata Chillón*, C. Nuñez Mora, J.M. García Mediero, P. Cabrera Castillo, A. García Tello, and J. Angulo Cuesta. *Laparoscopic extraperitoneal adenomectomy: surgical technique and preliminary results*. *actas urol esp*. 2010;34(9):806–810
13. Riccardo Lombardo*, Barbara C Gentile, Olivia A Voglino, Angela Sica, Pietro Aloisi, Luca Mavilla, Luca Albanese, Giorgio Rizzo, Giorgia Tema, Paola Tariciotti, Ana L Lopes Mendes, Roberto Giulianelli, Anton Zarraonandia Andraca, Cristina Plaza Alonso, Juan Andres Gonzales Dacal, Aaron Barreiro Mallo, and Manuel Ruibal Moldes. *Journal of Urology Benign Prostatic Hyperplasia: Surgical Therapy & New Technology II (MP32) 1 Apr 2020*
14. Baumert H, A Ballaro, F Dugardin, A V Kaisary. *Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study*. *J Urol*. 2006 May;175(5):1691-4
15. Demir Aslan, Kadir Ömür Günseren, Yakup Kordan, İsmet Yavaşcaoğlu, Berna Aytac Vuruşkan, and Hakan Vuruşkan. *Open vs Laparoscopic Simple Prostatectomy: A Comparison of Initial Outcomes and Cost*. *Journal of Endourology*, Volume: 30 Issue 8: July 25, 2016
16. García-Seguí A, M Gascón-Mir. *Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open adenomectomy*. *Actas Urol Esp*. 2012 Feb;36(2):110-6

Адрес за кореспонденция:

Доц. Владислав Дунев
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен
Клиника по урология
Ул. "Българска Авиация" 1
e-mail: v_dunev@abv.bg

Corresponding Author:

Assoc. prof. Vladislav Dunev
UMBAL "Sveta Marina" - Pleven
Clinic of urology
1 "Bulgarian Aviation" Str.
e-mail: v_dunev@abv.bg

УРЕТЕРОСКОПИЯ С ЛАЗЕРНА ЛИТОТРИПСИЯ НА УРЕТЕРНИ КАМЪНИ - ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ

Ив. Велев, Л. Атанасов, П. Генов

УМБАЛ „Софиямед“ - гр. София

Отделение по урология

URETEROSCOPY WITH LASER LITHOTRIPSY OF URETERIC STONES - EFFICACY AND SAFETY

Iv. Velev, L. Atanasov, P. Genov

UMHAT “Sofamed” - Sofia

Urology Department

РЕЗЮМЕ

Ho:YAG лазерът разшири индикациите за ендоскопско лечение на уролитиаза, така че те да включват по-големи конкременти по целия уринарен тракт. Представяме 108 пациенти с конкременти на уретера, които бяха третирани с ендоскопска Ho:YAG лазерна литотрипсия. Нашите резултати от Ho:YAG лазерната литотрипсия по време на УРС показаха, че тя е адекватно средство за отстраняване на всякакви видове уретерални конкременти, с малък процент усложнения. Комбинацията от полуригидни и флексибилни уретероскопи осигурява директния достъп до всички репулсирани или мигрирали фрагменти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Ho:YAG лазерната литотрипсия, уретерални конкременти, полуригидни и флексибилни уретероскопи

ABSTRACT

The Ho:YAG laser has expanded the indications for endoscopic treatment of urolithiasis to include larger stones throughout the urinary tract. We present 108 patients with ureteral stones who were treated with monoscopic Ho:YAG laser lithotripsy. Our results of Ho:YAG laser lithotripsy during URS have shown that it is an adequate means of removing all types of ureteral calculi, with a low complication rate. The combination of semi-rigid and flexible ureteroscopes provides direct access to any repulsed or migrated fragments.

KEY WORDS: Ho:YAG laser lithotripsy, ureteral stones, semi-rigid and flexible ureteroscopes

ВЪВЕДЕНИЕ

Лазерните технологии са доказани стандартни модалности за приложение при литотрипсия. Въвеждането на Ho:YAG лазера разшири индикациите за уретероскопско лечение на конкременти, така че те да включват по-големи конкременти по целия горен уринарен тракт. Освен това, скорошното развитие в дизайна на уретероскопските и ендоскопските инструменти позволи УРС да измести отворената операция като първи метод на избор при уролитиаза. Гайдлайните на Американската и Европейската асоциации на уролозите се фокусираха над промените в лечението на уретерални конкременти. Според тези препоръки екстракорпоралната литотрипсия (ЕКЛТ) и УРС остават двата главни метода за лечение на симптоматични уретерални конкременти. Това е базирано на техните мета-анализи. Няма значима разлика в процента свободни от конкременти пациенти при ЕКЛТ и УРС след първата процедура в проксимален уретер (82% срещу 81%). Тези проценти зависят от големината на конкрементите. При малки проксимални конкременти (<10мм) ЕКЛТ има по-голяма успеваемост от УРС (90% срещу 80%). Обаче, при по-големи конкременти УРС е по-успешна (79% срещу 68%). Интересно е, че УРС има по-висок процент на свободни от дистални конкременти пациенти, независимо от размера им (94,5% срещу 74%). Ние оценихме ефикасността и безопасността

та на Ho:YAG лазерното ендоскопско лечение на проксимални и дистални уретерални конкременти. Също така проучихме и влиянието на размера на конкрементите (<10мм срещу >10мм) върху крайния изход от лазерната литотрипсия.

ЦЕЛ

Целта на нашето проучване е да определим броя на нужните манипулации, за които са отстранени конкрементите и да преценим ефикасността и безопасността на Ho:YAG лазерната литотрипсия при ретроградно уретероскопско лечение на уретерални конкременти с различни локализации.

МЕТОДИ

Разгледахме ретроспективно данните на 108 пациенти (35 жени и 73 мъже), които се подложиха на Ho:YAG лазерна литотрипсия за уретерални конкременти, в рамките на една година – юни 2021 до юни 2022г. Те бяха разделени на 2 групи в зависимост от позицията на уретерните конкременти. Група 1 – проксимални конкременти, над тазовия пръстен (61 пациенти), група 2 – дистални конкременти, под тазовия пръстен (47 пациенти). На всички пациенти бяха направени пред- и следоперативни лабораторни изследвания, вкл. ПКК, биохимия и анализ на урината. Пациенти с предоперативни инфекции на уринарния тракт получиха антибиотична терапия. Размерът на конкрементите беше определен чрез предоперативни рентгенови или КАТ изследвания. Следоперативното оценяване включваше абдоминални рентгенографии, направени веднага след приключване на манипулацията, преди напускане на операционната зала. Пациентите бяха проследени за минимум от 3 месеца чрез УЗД, рентгенови снимки или КАТ, за да се изключи обструктивна хидронефроза и за да се оцени остатъчният конкрементен товар, в случай че има такъв. Оценката на изхода от процедурата включваше процента на свободните от конкременти пациенти и на усложненията. Като свободни от конкременти се определят пациенти, при които конкрементите са пулверизирани до фин прах или фрагменти не по-големи от 2мм. Те бяха считани за твърде малки, за да се екстрахират и се очаква да бъдат отделени спонтанно. Пациенти, които изискваха повторни процедури или ЕКЛТ при проследяването, се отчитаха като неуспешно лечение. Оперативното време се калкулираше от началото на цистоскопия до премахването на цялото оборудване.

ОБОРУДВАНЕ ЗА ЛАЗЕРНА ЛИТОТРИПСИЯ

Ho:YAG лазерна система с лазерно влакно с диаметър 365µm сме използвали при полуригидните уретероскопи, влакно с диаметър 272 µm при флексибилните уретероскопии, за да се избегне компретиране на иригацията и на максималната дефлексия на върха на ендоскопа. Уретероскопските манипулации на горния уринарен тракт са описани тук накратко:

Под обща анестезия, позиция за дорзална литотомия и след стерилизация и стерилно покритие, бива извършена диагностична цистоскопия. Спиналната анестезия не е чест подход в нашето отделение, тъй като и пациентите и анестезиолозите предпочитат обща анестезия. Следва идентификация на уретералния остиум и канюлирането му с 0,038-инчов хидрофилен телен водач под рентгенов контрол. За дренаж се въвежда трансуретрален катетър 16 F, за да се предотврати раздуването на пикочния мехур по време на продължителната иригация. Уретероскопските процедури се извършват с полуригиден уретероскоп(диаметър от 7 F до 9,5 F) или с флексибилен уретероскоп 7,5 F с механизъм за активна двойна дефлексия на върха и 3.6F работен канал. Флексибилният уретероскоп се позиционира чрез 12F уретерален протективен шафт тип „аксес шийт“, поставен върху металния водач. Тези уретерални аксес шийтове позволяват често преминаване на уретероскопа до горния уринарен тракт, осигуряват оптимална визуализация, поддържат ниско интрауретрално налягане и ускоряват екстракцията на фрагменти от конкрементите. Уретерните манипулации целят да насочат лазерните импулси към средата на конкрементите и техните фрагменти под директен оптичен контрол, за да се избегнат наранявания на уретера. Литотрипсия на повече от една сесия се обсъжда в случай на лоша видимост, ограничаваща последващия достъп до фрагментите, или когато оставащият конкрементен обем е твърде голям, за да бъде отстранен в същата сесия. Лошата ви-

димост се причинява най-често от макрохематурия, както и от пясък от конкрементите, който води до помътняване и лошо зрително поле. Уретерален стент се поставя по следните критерии: продължителни процедури(>60мин); голямо количество отломки от конкрементите или явна уретрална едема/травма; предхождащо въвеждане на аксес шиит. Усложненията са класифицирани според модифицираната степенна система на Clavien.

РЕЗУЛТАТИ

Не беше открита значима разлика в средната възраст на пациентите в двете групи (52,8г срещу 49,3г). Конкрементите в проксималния уретер имаха по-големи размери (среден диаметър - 10,12мм) в сравнение с тези в дисталния (среден диаметър-8.03мм). Повече от един конкремент се откри в трима пациенти от група I срещу петима от група II.

Пациенти	Група 1	Група 2
Брой пациенти	61	47
Средна възраст (год.)	52,8	49,3
Пол: Мъже / Жени	45 / 16	28 / 19
Диаметър (мм)	10,12	8,03
Брой пациенти с повече от 1 камък	3	5
Брой пациенти с постоперативен ДЖ стент	56	37

Средното оперативно време беше 65 мин +/- 10 (25-80мин) при група 1 и 45 мин +/- 10 (25-60 мин) при група 2. Цялостна фрагментация с единствена процедура се постигна при всички пациенти от група 2. В група 1 само 42 пациента (82,4%) се считаха за свободни от конкременти след една процедура. Повторна процедура се наложи при 9 пациента заради голям остатъчен конкрементен обем и ограничена видимост. След втората процедура 48 (94,1%) от пациентите се считаха за свободни от конкременти. Уретерални стентове бяха поставени в края на 98 (86,2%) от процедурите, за да се предотврати временна обструкция. Цялостният процент на свободни от конкременти пациенти беше 95,8%. Брой оперативни процедури - в проксимален уретер - 1.2 и дистален - 1.0. Първоначалното лечение бе по-успешно при дистални отколкото проксимални конкременти (100%-82,40%)

	Група 1	Група 2
Оперативно време	65 мин +/- 10	45 мин +/- 10
Брой оперативни процедури	1,2	1,0
SFR след първа процедура (%)	82,4	100
SFR след втора процедура (%)	94,1	-
Брой пациенти с постоперативен ДЖ стент	57	41
Брой интраоперативни усложнения	3	5

Общият процент усложнения беше 7,9%. Периоперативни усложнения бяха регистрирани при

три пациента от група 1 и четири от група 2 (таблица 2). Нямаше регистрирани значителни усложнения. Всички интраоперативни усложнения бяха класифицирани като Clavien степен IIIa (малки мукозни лацерации без теч), докато всички ранни постоперативни усложнения бяха степен II (фебрилни инфекции на уринарния тракт). Наранявания на уретералната мукоза бяха наблюдавани при пациенти с инклавирани конкременти и бяха лекувани консервативно в срок от 6 седмици със задължителния престой на стентовете за топва време. Случаите на инфекция на уринарния тракт отговориха успешно на парентерални антибиотици. Цялостният процент на усложнения не беше зависим от локализацията на конкрементите.

ОБСЪЖДАНЕ

През последното десетилетие нарасна значително употребата на лазери за интракорпорална литотрипсия. Но-YAG лазерът се превърна в един от най-широко използваните за тази цел лазери в сравнение с ултразвуковите, пневматичните и други лазерни уреди (1). Техническият напредък при инструментите (полуригидна уретероскопия), напредъкът на новите поколения флексибилни уретероскопи с по-големи ъгли на максимална активна дефлексия на върха и подобрена издръжливост, съчетани с въвеждането на лазерната литотрипсия, с нейния прецизен и мощен механизъм за дезинтеграция и отличен профил на безопасност, отвориха пътя за фрагментацията на конкременти по целия уринарен тракт (2)(3). Мета-анализите на гайдлайните за нефролитиаза на Американската и Европейската Урологични Асоциации показват, че чрез УРС на уретерни камъни се постига значително по-висок процент на свободни от конкременти пациенти. Сега уретероскопските манипулации се считат за първи избор на терапия за тези конкременти, за да се подобри ефикасността и да се намали заболяемостта. Все пак, двете асоциации все още препоръчват екстракорпоралната литотрипсия и уретероскопията като опции за дистални уретерални конкременти (4). Нашето проучване включва група от пациенти с уретерни конкременти изискващи литотрипсия. Процентът на пациенти свободни от конкременти в проксималния уретер след една процедура е 82,4% , а след две - 94,1%. Това потвърждава предишни доклади относно безопасността и ефикасността на ендоскопското лечение на проксимални и дистални уретерни конкременти с Но:YAG лазер (5). Няма значима разлика в процента на свободни от конкременти пациенти след Но-YAG лазерна литотрипсия сравнявайки размера на конкрементите (<10мм или >10мм). Това предполага, че първичният размер на конкрементите не оказва влияние върху ефикасността на процедурата. Това е сравнимо с предишни доклади, които показват проценти на свободни от конкременти пациенти между 78% и 96,5% след първата процедура и между 88% и 100% след втората процедура. Високата успеваемост при дистални уретерални конкременти след една процедура в нашето проучване отговаря на литературните данни 97-100% (6)(7). В момента средното оперативно време (65 мин срещу 45 мин) е по-кратко за дистални конкременти, отколкото за проксимални. Това може да бъде обяснено с по-големия обем на проксималните, със старанието ни да бъдат напълно „разпрашени“ конкрементите с лазера и да премахнем колкото може повече от остатъчните фрагменти. Друг аргумент за това е използването на комбинация от полуригиден и флексибилен уретерореноскоп в част от пациентите с проксимални конкременти (8). Втора процедура бе необходима при някои от случаите като много са причините допринасят за ретроградната миграция на фрагменти при лечение на проксимални конкременти. Гравитационните сили , иригацията под налягане, ретропулсията при литотрипсията, неуспехът да се достигне конкремента или големият му обем могат да причинят излизането му обхвата на полуригидния уретероскоп. Употребата на флексибилен уретерореноскоп, в комбинация с уретерален шафт, осигурява продължителен и надежден достъп до горния уринарен тракт. Това облекчава лечението на комплексни проксимални и мигрирали конкременти и осигурява разчистването на всички фрагменти. Ясната видимост е от съществено значение за да се достигне до конкрементите при уретероскопската лазерна литотрипсия. Намалената видимост води до по-продължително оперативно време и увеличава потенциалния риск от нараняване на уретера или на флексибилния уретероскоп (9)(10). Рутинното следоперативно уретерално стентирание след лазерна литотрипсия е предмет на дискусии. От една страна, свързаните със стента усложнения като дразненето на мехура и лекия дискомфорт в кръста при уриниране се счита, че ограничават следоперативното качество на живот. От

друга страна, че уретералното стентирание предотвратява следоперативен уросепсис, както и се избягва внезапната уретерална обструкция от фрагменти, кръвни съсиреци или оток на мукозата. Индикациите за стентирание включват: уретерално нараняване, стриктури, единствен бъбрек, бъбречна недостатъчност или голям остатъчен конкрементен товар. Освен това няколко рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи стентирани с нестентирани пациенти с литотрипсии, показаха същите резултати. Уретералното стентирание след неусложнени уретерални процедури не е рутина в нашето отделение. Въпреки това, временен уретерален стент се поставя на всички пациенти, които са претърпели уретерна дилатация заради протективния шафт, с наличие на голям и/или инклавирани конкремент, без значение от локализацията. Това обяснява високият процент на постоперативно стентирание (98%) (11)(12). УРС и лазерната литотрипсия се доказаха като безопасни дори когато се очаква ЕКЛТ да е неуспешна или е контраиндицирана. Значимите усложнения не са чести по време на процедурата. Незначими интра- или следоперативни усложнения бяха докладвани при 0% до 13% от пациентите. Те се състоят предимно от болка или инфекция на уринарния тракт. Свързаните с Но-YAG лазера усложнения са само 1%. В нашето проучване не се наблюдаваха значими усложнения. Освен това, нямаше значителна разлика между двете групи при интра- и следоперативните усложнения. Двата случая на нараняване на уретералната мукоза бяха при пациенти с инклавирани дистални уретерални конкременти и бяха успешно излекувани в рамките на 6 седмици (13). Накрая, всеки лазер е толкова безопасен или опасен, колкото човека, който го използва, неговите знания и умения. Безопасният режим на работа включва ясна комуникация между персонала в операционната зала и изолирано поле със затворени врати, което трябва да бъде маркирано със светлинни сигнали (14). В нашето проучване има някои ограничения. Първо, ретроспективният му характер има своите ограничения. Други са малкият брой пациенти, единствено отделение и липсата на рандомизация. Нужни са по-големи рандомизирани серии, за да бъде потвърдена ефикасността на процедурата в дългосрочен план (15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Но:YAG лазерната литотрипсия по време на УРС е адекватно средство за разпадане на всякакви видове уретерални конкременти, с малък процент усложнения. Комбинацията от полуригидни и флексибилни уретероскопи осигурява директния достъп до всички мигрирали, репулсирани или плаващи фрагменти. Разрушаването на големи конкременти може да отнема продължително време, увеличавайки оперативното време и общата анестезия и може да бъде индикация за стадирано лечение в някои случаи.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. *KiagusFerryaVickyFerdianb, Endourology treatment of giant ureteral stone: Distal ureteral stone lithotripsy with nephroscope and shockpulse, Urology Case Reports Volume 45, November 2022, 102265*
2. *WangJunjieaWangXimingbZhongHaozhoucXieWenguicXiQilinc, Prospective observational study on the prognosis of ureteral lesions caused by impacted stones via dual-energy spectral computed tomography, Asian Journal of Urology Available online 12 August 2022*
3. *F.AkkaşM.G.CulhabA.AytencY.O.DanacioğluÖ.YildizE.İncidE.GunercS.Şahinc, A novel model using computed tomography parameters to predict shock wave lithotripsy success in ureteral stones at different locations, Actas Urológicas Españolas (English Edition) Volume 46, Issue 2, March 2022, Pages 114-121*
4. *AmbroseOrrM.D.aMohannadAwadM.D.abNathanielJohnsonM.D.aKevanSternbergM.D.a, Obstructing ureteral calculi and presumed infection: Impact of antimicrobial duration and time from decompression to stone treatment in developing urosepsis, Urology Available online 2 November 2022*
5. *YumingZhongaIDonghuaXiebIChunxiangLuoacIXiaohuiLiaoadTairongLiuaXiaolingDengaLunfengZhuaLemingSonga, Clinical application of flexible ureteroscopic sheath with controllable intraluminal*

6. William N.HarrisaLushaCaobGregory E.Tasiancd, Comparative effectiveness of high-power holmium laser lithotripsy for pediatric patients with kidney and ureteral stones, *Journal of Pediatric Urology* Volume 18, Issue 4, August 2022, Pages 463.e1-463.e8

7. Alimohammad FakhrYasseriSeyed NaserSeyed EsmailiMahboobeAsadiSeyedMohammad kazem Aghamir, Laparoscopic removal of a giant middle ureteral stone: A case report and review of literature, *Annals of Medicine and Surgery* Volume 60, December 2020, Pages 126-129

8. Jad KhaledAlSmadia1XiaohangLiab1GuohuaZengab, Use of a modified ureteral access sheath in semi-rigid ureteroscopy to treat large upper ureteral stones is associated with high stone free rates, *Asian Journal of Urology* Volume 6, Issue 3, July 2019, Pages 217-221

9. HristovK.PetkovaK.PetrovaD.PetrovP.HristoforovS.GatsevO.SaltirovI., MP028 - Efficacy and safety of retrograde ureteroscopy for the treatment of impacted proximal ureteral stones larger than 10 mm, *European Urology Open Science* Volume 39, Supplement 1, May 2022, Page S74

10. Timothy Y.Tran12Jacob N.Bamberger1Kyle A.Blum13EgorParkhomenko14JulieThai1Ryan A.Chandhoke1MantuGupta1, Predicting the Impacted Ureteral Stone with Computed Tomography, *Urology* Volume 130, August 2019, Pages 43-47

11. ShicongLaiabcd1BinbinJiaode1TongxiangDiaoabcf1SamuelSeerygMaolinHuabcfMiaoWangab cdHuiminHouabcJianyeWangabcdGuanZhangdeMingLiuabcd, Optimal management of large proximal ureteral stones (>10 mm): A systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials, *International Journal of Surgery* Volume 80, August 2020, Pages 205-217

12. Sami E.MajdalanyKhurshid R.Ghani, Laser suction effect: Zero-basket technique for dusting ureteral stones with pulse modulation, *Urology Video Journal* Volume 13, March 2022, 100113

13. DanielLukaszyk,ThomasKnoll, 4.30 - Medical Management of Renal and Ureteral Stones, *Comprehensive Pharmacology* 2022, Pages 670-685

14. K.SaricaaB.EryildirimbH.AkderecE.CamurbK.SabuncubO.Elibold, Could ureteral wall thickness have an impact on the operative and post-operative parameters in ureteroscopic management of proximal ureteral stones?, *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* Volume 43, Issue 9, November 2019, Pages 474-479

15. PetkovaK.PetrovaD.PetrovP.HristoforovS.GatsevO.SaltirovI., MP029 - Emergency ureteroscopy as first-line treatment in patients with acute kidney injury due to ureteral stones, *European Urology Open Science*, Volume 39, Supplement 1, May 2022, Page S75

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Велев
УМБАЛ „Софиямед“ - гр. София
бул. „Доктор Г. М. Димитров“ 16
Отделение по урология
e-mail: velevmail@gmail.com

Corresponding Author:

Dr. Ivan Velev
UMBAL "Sofamed" - Sofia
16 Doctor G. M. Dimitrov Blvd
Department of Urology
e-mail: velevmail@gmail.com

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА КИСТИЧЕН НЕФРОМ С ОВАРИАЛЕН ТИП СТРОМА

Н. Колев, П. Димитров, С. Поповска, М. Колева

УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен

МУ – Плевен

A RARE CASE OF CYSTIC NEPHROMA WITH OVARIAN-TYPE STROMA

N. Kolev, P. Dimitrov, S. Popovska, M. Koleva

University Hospital "Georgi Stranski" Pleven

Medical University Pleven

РЕЗЮМЕ

Кистичният нефром е рядка доброкачествена неоплазма на бъбрека. По литературни данни честотата му е под 1% от всички бъбречни тумори. Среща се предимно при жени, като има два пика: деца под 2 годишна възраст и възрастни над 30 години. С настоящата публикация представяме рядък случай на кистичен нефром, с овариален тип строма при 71 годишна жена, при която проведохме лапароскопска нефректомия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Кистичен бъбречен нефром, кистичен бъбречно-клетъчен карцином

ABSTRACT

Cystic nephroma is a rare benign neoplasm of the kidney. According to literature data, its frequency is less than 1% of all kidney tumors. It occurs mainly in women, with two peaks: children under 2 years of age and adults over 30 years of age. With the present publication, we present a rare case of cystic nephroma, with ovarian-type stroma in a 71-year-old woman, in whom we performed laparoscopic nephrectomy.

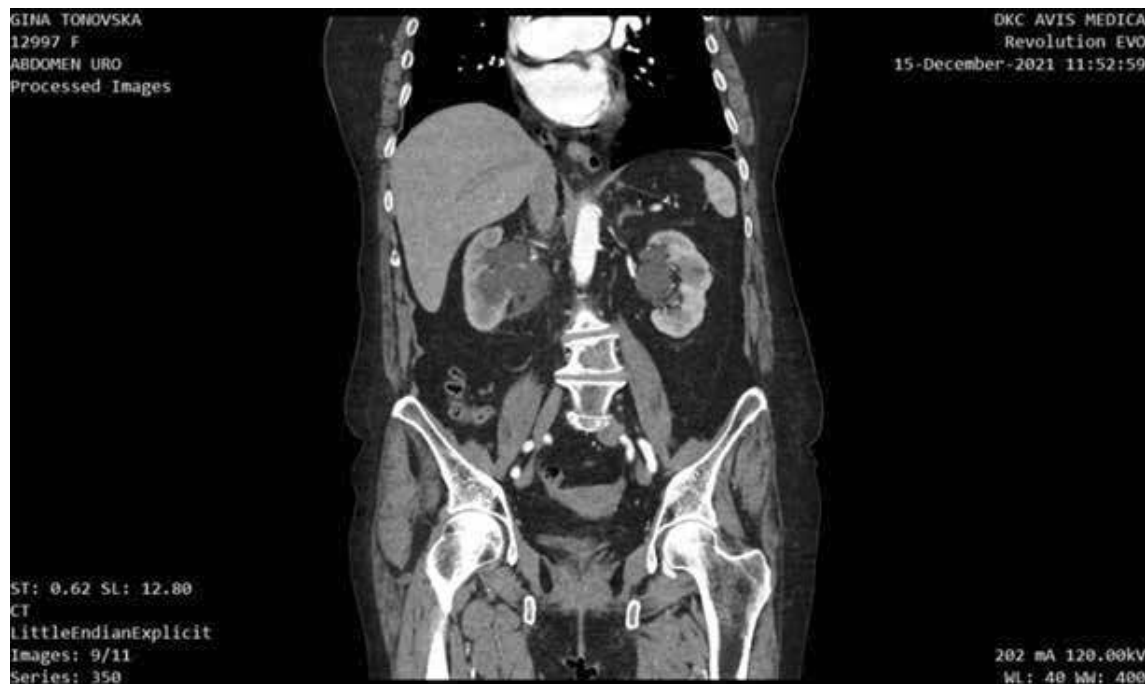
KEY WORDS: Cystic renal nephroma, cystic renal cell carcinoma

ВЪВЕДЕНИЕ

Кистичният нефром е рядък доброкачествен тумор. Докладваната честота е под 1% от всички бъбречни тумори. [1, 5]. Същият е открит и описан за пръв път през 1892 г. от Edmunds, при пациентка на възраст 18 години [2, 3]. От тогава до сега са описани общо около 200 случая в литературата [1, 2, 3, 5]. Клинично най-често протича с тежест в лумбалната област, хематурия и urinary tract infection.

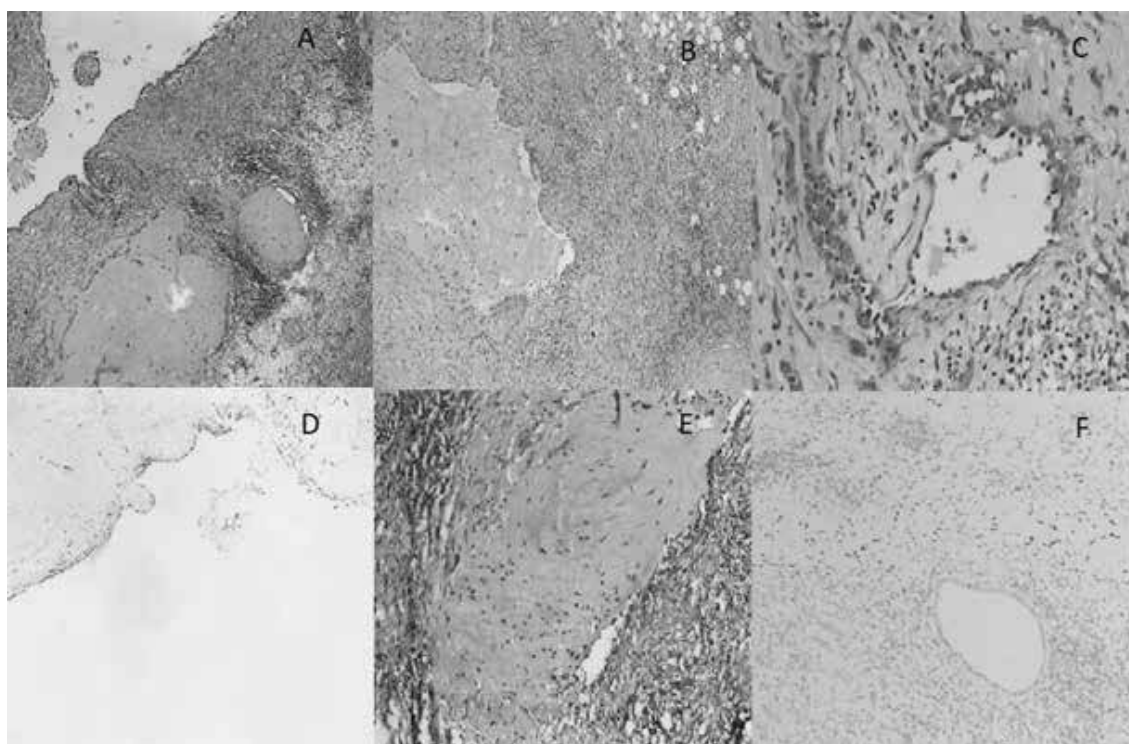
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 71 години, която постъпва в нашата клиника със следните оплаквания: периодична поява на тежест и болка в дясната лумбална област, завишени стойности на артериалното налягане с давност от около 2 месеца и периодична промяна в цвета на урината към кафеникав, без наличие на видимо ясна кръв и съсиреци в същата. Обективно: корем мек, неболезнен, сусс. renalis. отрицателно двустранно. От извършения КАТ- удвоена и хидронефротично трансформирана пиелокаликсна система в дясно с уретер duplex. В областта на легенчето на краниално разположената пиелокаликсна система се изобразява мутилокуларна солитарна кистична туморна формация, клас III по Bosniak. Воалирана мастна тъкан по съседство на описаната формация, като същата не инфилтрира реналната артерия и вена. Запазена секреторна и екскреторна функция на левия бъбрек. Парапелвикални и интрапаренхимни кисти в ляво с размери до 28 мм. Липсват КАТ данни за дисеминации в областта на абдомена и малкия таз (Фиг. 1).



Фигура 1. Липсват КАТ данни за дисеминации в областта на абдомена и малкия таз

Поради съмнение за наличен мултилокуарен кистичен бъбречно- клетъчен карцином и липсата на възможност за извършване на биопсия от същия при пациентката бе предприето извършването на лапароскопска нефректомия в дясно. Макроскопски се намери формация в областта на хилуса на бъбрека, в близост до легенчето състояща се от множество дребни кисти. След проведено хистологично изследване се намериха данни за хроничен пиелонефрит в бъбречния паренхим и кистична формация в областта на легенчето, изградена от кисти с различен калибър (Фиг. 2А, В). Кистите са тапицирани с кубичен епител с еозинофилна цитоплазма (фиг. 2С, D), позитивен за цитокератин на места изпълнена със слуз. Зони с нодуларна пролиферация на стромата, изградена от източени клетки, с миксоидни промени, отлагане на хиалин в овални формации (фиг. 2Е, F) около които се намират ER позитивни клетки. В заключение-се прие, че се касае за смесен епителен и стромален тумор с характеристика на адултен /възрастов тип/ нефром, с овариален тип строма.



Фигура 2. А, В - кистична формация в областта на легенчето, изградена от кисти с различен

калибър. С, D - Кистите са тапицирани с кубичен епител с еозинофилна цитоплазма, E, F - Зони с нодуларна пролиферация на стромата, изградена от източени клетки, с миксоидни промени, отлагане на хиалин в овални формации

ДИСКУСИЯ

Кистичният бъбречен нефром обхваща две възрастови групи пациенти: деца между 3 месеца и 2 години, където засяга предимно мъжкия пол (момчета:момичета-2:1). В тази възрастова група попадат 2/3 от установените случаи. Вторият пик е във възрастта след 30 години, където са засегнати предимно жените (мъже:жени-1:9). В тази група попадат останалите 1/3 от случаите [2, 3, 4]. Този тип тумори, се диагностицира и изявява клинично изключително рядко във възрастта между 5 и 30 години [2]. Етиопатогенезата на кистичния бъбречен нефром все още е дискусабилен въпрос, като за момента е известна асоциация между инфантилната форма и налични мутации на DICER 1 гена, докато при адулtnата форма се предполага наличие на хормонална генеза, тъй като са засегнати най- често жените, особено тези с анамнестични данни за орален прием на естрогени [4]. От 2016 година World Health Organisation причислява кистичния бъбречен нефром към групата на MEST- mixed epithelial and stromal tumors [2]. През 1989 година Joshi и Beckwith оформят главните диагностични критерии: лезията е изцяло изградена от кисти с различна големина и септи отделящи ги една от друга, кистичната лезия е ясно отграничена спрямо нормалния бъбречен паренхим, единственият солиден компонент са септите на кистите, самите кисти са тапицирани с плосък и/или кубичен епител, а септите са изградени от фиброзна тъкан, в която е възможно да бъдат установени добре диференцирани бъбречни тубули [1, 2]. В диференциално диагностичен план, в групата на пациентите на възраст над 30 години, най- често се нареждат кистичният бъбречно клетъчен карцином, мултилокуларният кистичен бъбречно клетъчен карцином и саркоматоидния бъбречно клетъчен карцином [2, 3]. При извършване на КАТ или ЯМР, в повечето случаи кистичният бъбречен нефром се описва като кистична формация по Bosniak III, като поради доказаният в практиката 50% риск за малигнизация на този клас, се препоръчва провеждането на оперативно лечение, което в случая би могло да бъде: нефректомия, когато формацията е с размер по- голям от 3 см или се намира в непосредствена близост с бъбречното легенче и хилус или парциална нефректомия [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кистичният бъбречен нефром е рядко срещан доброкачествен бъбречен тумор. След провеждане на оперативно лечение той е с добра прогноза. В настоящия момент не съществува образно изследване, което ясно би могло да отдиференцира кистичния бъбречен нефром от останалите доброкачествени и злокачествени тумори на бъбрека с кистична структура. Единствената възможност за окончателно поставяне на диагнозата остава извършването на хистологично изследване.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Darouichi M. Renal Cystic Nephroma, a Diagnostic Challenge and Dilemma since 19th century, A Literature Review. *Archives of Clinical and Biomedical Research* 3 (2019): 012-020.
2. Baio R, Spiezia N, Schettini M. Cystic nephroma treated with nephron-sparing technique: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2021 Jun;14(6):109.
3. Nejdet Karşıyakalı, Uğur Yüçetaş, Hüseyin Aytaç Ateş et al. The Largest Cystic Nephroma Treated by Laparoscopic Nephronsparing Surgery: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Urological Surgery*, 2019;6(2):148-151.
4. Cavıldak İK, Çakıcı MÇ, Karakoyunlu N et al. Cystic nephroma: A case report in adult patients. *Turk J Urol.* 2018 Jul;44(4):373-376.

5. *González-Serrano A, Cortez-Betancourt R, Alias-Melgar A et al. Multilocular Cystic Renal Cell Carcinoma or Cystic Nephroma? Case Rep Urol. 2016;2016:5304324.*

Адрес за кореспонденция:

Проф. Н. Колев, д.м.
Урологична клиника
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“
гр. Плевен, ул. „Георги Кочев“ 8А
e-mail: kolevmd@yahoo.com

Corresponding Author:

Prof. N. Kolev, MD, PhD
Dept. of Urology
University Hospital "Georgi Stranski"
Pleven, 8A "Georgi Kochev" str.
e-mail: kolevmd@yahoo.com

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА БЪБРЕЧНО-КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ С РАЗЛИЧНА МОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Николай Евтимов

Клиника по урология МБАЛ „Св. Анна“ Варна
МУ „Проф. Параскев Стоянов“ Варна

STRATEGIES OF TREATMENT IN RENAL CELL CARCINOMA WITH DIFFERENT MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Nikolay Evtimov

Department of Urology MBAL “ St. Ann” Varna
Medical University “Prof. Parascev Stoyanov” Varna

РЕЗЮМЕ

Бъбречно-клетъчният карцином (БКК) е често онкологично заболяване, което се среща по-рядко от рака на простатата и пикочния мехур. По степен на злокачественост той се нарежда обаче на първо място, тъй като убива >35% от пациентите. Целта на настоящата статия е да представи нашето поведение при лечението на пациенти с бъбречно-клетъчен карцином с различни морфологични и хистологични характеристики. Ние предлагаме при тумори с размер до 4 см, ограничени в бъбречния паренхим минимално инвазивна хирургия. При всички други хистологични типове, с изключение на обикновените кисти с признаци на малигнизация, се препоръчва радикална нефректомия тъй като рискът от рецидив в следващите 5 години е висок.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Бъбречно-клетъчен карцином, радикална нефректомия

ВЪВЕДЕНИЕ

Бъбречно-клетъчният карцином (renal cell carcinoma - RCC), се среща по-рядко от карцинома на простатната жлеза и пикочния мехур, но всъщност е най-злокачественото урологично заболяване, тъй като убива >35% от засегнатите пациенти. Проучванията, които изследват генетичната предразположеност, към това заболяване са важни за установяване на морфологичната идентичност при този вид лезии. Според последните хистологични класификации RCC може да бъде разделен на четири категории: светлоклетъчен RCC - доказва се при 80% от всички случаи на злокачествени новообразования на бъбречния паренхим. Рисковите фактори за развитието му включват генетична предиспозиция, като синдрома на von Hippel-Lindau (VHL); папиларен RCC; хромофобен RCC и карцином на събирателния каналчета (Bellini RCC). За разлика от много злокачествени заболявания на пикочо-половата система, преканцерози, освен някои видове кисти не са описани надлежно. Интрабулната епителна дисплазия е призната за най-честият предшественик на RCC. По аналогия с

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC), is most commonly disease although it occurs less often than prostate and bladder cancer, but is actually the most malignant urological disease that kills >35% of patients. The aim of this stadia is to present our behavior in the treatment of patients with renal cell carcinoma of different morphological and histological characteristics. We propose In tumors to 4 cm in size, limited in renal parenchyma, capsulated and histologically light cell type of renal cell carcinoma, a good approach to operative treatment is oregano sparing minimally invasive surgery. In all other histological types, with the exception of ordinary cysts with signs of malignisation, radical nephrectomy is recommended, when the risk of recidiv in the next 5 years is high.

KEY WORDS: Renal cell carcinoma, radical nephrectomy

простатната интраепителна неоплазия (PIN), като предмалигнено състояние на бъбреците се описва бъбречната интратубулна неоплазия, която може да бъде с висок или нисък риск от развитие на карцином. Като преканцероза се описва и синдрома на Von Hippel-Lindau (VHL), където еволюцията от обикновена до атипична киста с епителна хиперплазия и оформяне на кистичен или солиден RCC от конвенционален тип е добре документирана (9). Синдромът на Von Hippel-Lindau (VHL) е наследствено автозомно-доминантно заболяване, което засяга няколко системи. Заболяването се характеризира с нарастване на кисти и/или тумори в различни органи и системи. Туморите могат да бъдат както доброкачествени, така и злокачествени. Най-характерният тип тумор при VHL е хемангиобластомът, който е доброкачествен тумор, изграден от новообразувани кръвоносни съдове. Хемангиобластомите се развиват в централната нервна система (ЦНС) и ретината и могат да причинят усложнения, включително атаксия и загуба на зрение. Кистите също са честа проява на VHL и се появяват в бъбреците, панкреаса и гениталния тракт. Бъбречно-клетъчен карцином (RCC) и невроендокринни тумори на панкреаса също се наблюдават при VHL. При това заболяване има мутация на тумор супресорния ген, разположен в късото рамо на хромозома 3. Тези мутации причиняват аномално производство на VHL протеин (pVHL). Той е основно отговорен за разграждането на индуцирания от хипоксия фактор (HIF) протеин, който регулира кислорода в клетките. Отсъствието на този протеин - pVHL води до инхибирана регулация на HIF и отключване на множество растежни фактори, водещи до образуването на кисти и хиперваскуларни тумори, характерни за VHL. Генетичните мутации на VHL водят до промени в pVHL в мястото на свързване на HIF-1-алфа. В резултат на това pVHL не се свързва ефективно с HIF-1-алфа, което от своя страна води до транскрипция на няколко гена и последваща промяна в регулацията на еритропоетина, съдовия ендотелен растежен фактор, тромбоцитен растежен фактор В. При този синдром лечението е неспецифично. Ранната нефректомия е най-добрият вариант за предотвратяване на развитие на RCC. Лезиите могат да се лекуват и с крио и радиочестотна аблация. Предполага се, че тумор с размер, по-голям от 3 cm и скорост на удвояване за по-малко от 500 дни е патологичен генетичен вариант (10,11). При това заболяване трябва да се знае, че прогнозата е песимистична, тъй като много пациенти с VHL ще развият RCC. За ранна диагностика на това заболяване се използва теста за изследване на *фракционирани метанефрини в кръвта или урината*. Има достатъчно данни за корелация между генни мутации и развитие на различни RCC, с различна морфологична и хистологична характеристика. Специфичните варианти на RCC имат отличителни хромозомни промени в няколко гена. Загубата на материал от 3p хромозомата характеризира конвенционалния RCC. Изтриването на VHL супресорния ген играе важна роля в генезиса на RCC и синдрома на VHL. Числените промени с тризомия на хромозоми 7 и 17 и загуба на половата хромозома са типични промени при *папиларните* тумори. *Хромофобният* RCC се характеризира със загуба на хромозоми и комбинация от монозомии. По-малко последователни генетични промени са свързани с развитие на карцином от събирателните каналчета.

ЦЕЛИ

Целта на настоящата статия е да представи нашето поведение при лечение на пациенти с бъбречно-клетъчен карцином с различна морфологична и хистологична характеристика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

През периода 2019 г. – 2021 г. в клиниката по Урология на МБАЛ „Св. Анна“ Варна са извършени 67 нефректомии по повод тумор на бъбрека. Оперативната намеса е била в планов порядък и са извършени по два способа: 7 посредством конвенционална отворена радикална нефректомия (РН) и 60 посредством лапароскопска радикална нефректомия (ЛРН).

РЕЗУЛТАТИ

Всички пациенти бяха предоперативно класифицирани по системата „PADUA score“ за предвиждане на риска от усложнения след парциална резекция на бъбрека, с помощта на КАТ или ЯМР. За да се определят основните параметри на бъбречната лезия се определяше размера, отношението на лезията към синуса и пиелокаликсната система и видът на растежа на тумора екзо или ендофитен. Кандидатите за парциална нефректомия бяха 91% в I-II PADUA група. При 12 от пациентите се извършиха органно съхраняващи операции, чрез минимално инвазивна хирургия. Радикална нефректомия се извърши при 44 пациента, а нефроуретеректомия при осем, тъй като се касаеше за уротелен тумор. При един, който беше с билатерална лезия се извърши нефректомия в дясно поради обхващане на голям процент от паренхима на бъбрека на първи етап и органосъхраняваща операция в ляво на втори етап по конвенционален оперативен достъп. При трима пациенти с лезии в единствен бъбрек беше извършена органно съхраняваща операция също чрез лапаротомия. Тринадесет от пациентите или (30%) бяха в стадий pT1a, десет (23%) в стадий pT1b, девет (17%) в pT2 и 12 (27%) в pT3. За нас беше приоритет в това проучване на преценим хистологичната характеристика на оперираните от нас тумори на бъбрека, за да предложим нашите виждания за лечение на пациенти с различни хистологични типове на тумора. С хистологична характеристика на (Renal cell carcinoma RCC, Hypernephroma, Grawitz tumor) се оказва че са 80 % от туморите в нашият материал.

Неопластичните лезии могат да бъдат разделени на първични лезии, които произхождат от бъбречния паренхим или от бъбречното легенче и вторични лезии като: метастази, лимфоми, плазмцитомы, следствие на лимфоми. Може да има и лезии в близост до бъбречния паренхим - уротелни, надбъбречни лезии и ретроперитонеални тумори, които имитират истински бъбречни тумори.

Според световната здравна организация (СЗО) хистологично различаваме: бъбречно-клетъчни тумори, метанефрични тумори, нефробластни тумори, мезенхимни тумори, невронни/невроендокринни тумори, хематологични лезии и тумори от зародишни клетки.

Мезенхимните тумори обикновено са доброкачествени и най-често са леомиоми или хамангиоми. При тях хистологично не се забелязва ядрен плеоморфизъм и се проявяват, като перипелвични маси. Понякога могат да се развиват и вторично на базата на хронично възпаление (14).

Съобщава се, че RCC расте със скорост от около 0,4 cm годишно (13, 4), но това зависи от размера на лезията. В ретроспективен анализ при серия от 63 проследени пациенти с рак на бъбреците (средна възраст 77 години) със среден размер на тумора от 4,3 cm, при които е извършено само наблюдение, без оперативно или таргетно лечение, е имало 5-годишна специфична преживяемост за рак 93% и обща преживяемост от 43% . Средният годишен темп на растеж които са установили авторите е < 1 cm в 85% от случаите на година. При пациенти с тумори ≤ 4 cm само 4% имат темп на растеж > 1 cm/година, но това е значително по-високо за лезии с големина > 4 cm. Авторите правят извода, че стратегията на наблюдение при малък бъбречен тумор, при по-възрастни и коморбидни пациенти може да даде приемливи резултати за пет годишна преживяемост (2).

Първата препоръка, която ние дискутираме е в зависимост от големината на лезията

Радикалната нефректомия е стандартът за лечение на RCC. Доказано е, че щадящата органосъхраняваща операция има преживяемост, сравнима с тази при нефректомия и сега се счита за метод на избор при малки туморни лезии. Аргументите срещу този терапевтичен подход са, че при 7% - 11% от туморите имаме мултифокално разпространение на тумора и честотата на локален рецидив при тези пациенти е между 4% - 10% (4). Доказано е, че при тумори ≤ 3 cm рецидив има при по-малко от 3% от случаите. Ето защо се препоръчва органосъхраняваща, минимално инвазивна хирургия, когато е малък тумор, ограничен в бъбречния паренхим (12).

Следваща препоръка за поведение при бъбречния карцином е в зависимост от хистологичния вариант на RCC. По принцип в настоящия момент RCC се разделя на следните хистологични подти-

пове, всеки от които се развива от клетка с различен произход: чист клетъчен RCC, папиларен RCC, хромофобен RCC и RCC на събирателните каналчета (8).

Clear cell (чист) RCC е най-честият подтип на RCC. Мутилокуларният (кистозен) RCC се състои изцяло от кисти и броят на клетките със светлоклетъчен карцином е малък. Кистичните варианти при обикновените RCC са чести; той не може да бъде разграничен от кистозния светлоклетъчен RCC и поради тази причина тези кистозни формации с променен епител трябва да се третират като карциноми и е необходимо резециране на кистата (3,14). Папиларните RCC съставляват 10% от RCC. При този хистологичен вид билатералното засягане на бъбреците е по-често, отколкото при другите RCC. Има изразена наследственост. При този тип са описани множество микроскопични туморни лезии. При ангиографски изследвания се доказва хиповаскуларност (6, 7). Хромофобният RCC се среща при около 5% от RCC (5). Повечето от хромофобните тумори имат добра прогноза. Обикновено те са големи и нямат некроза или калцификати. RCC на събирателните каналчета е тумор на Белини - той е най-злокачествения тумор на бъбрека - започва да метастазира още по време на уточняване на диагнозата. Бъбречният медуларен карцином също е рядко образуване. Тези тумори обикновено се наблюдават при млади хора със сърповидно-клетъчна анемия - прогнозата при тях е лоша. Други редки образувания са: (1) RCC, свързан с Xp11.2 транслокации/TFE3 генни сливания; (2) RCC, свързан с невробластом, който се появява при дългосрочно преживели деца с невробластом; (3) муцинозен RCC; и (4) RCC с неклассифицирани клетки. Некласифицираните RCC се открива при 5% от пациентите които са оперирани по повод на лезии на бъбреците (9). Тази категория съдържа тумори с разнообразен външен вид и понякога се откриват и саркоматоидни промени. Двустранните RCC се появяват при около 5% от всички пациенти с RCC. От всички БКТ 10% са наследствени (болест на von-Hippel-Lindau, наследствен папиларен RCC, наследствен светлоклетъчен RCC (1). Описани са и двустранни онкоцитомии. При тях процентът на преживяемост е подобен на този при пациенти с единични RCC. Метакронните лезии могат да рецидивират години по-късно (10).

Изводи:

1. При тумор с големина до 4 см, ограничен в бъбречния паренхим, капсулиран и хистологично доказан като светло-клетъчен тип на бъбречно-клетъчен карцином, добър подход според нас е органосъхраняваща минимално инвазивна хирургия.

2. При всички останали хистологични типове с изключение на обикновените кисти с белези на малигнизация доказани посредством образни изследвания, радикалната нефректомия е препоръчителна, тъй като риска от рецидив в следващите 5 години е висок.

ОБСЪЖДАНЕ

Златен стандарт за лечение на RCC е радикалната или парциалната нефректомия. Органо съхраняващият подход крие риск от рецидив на тумора вследствие на неразпознати допълнителни лезии или премалигнени промени, които вероятно ги е имало по време на операцията. Въпреки това, докладваната честота на рецидиви след парциална нефректомия е <1% и следователно възможното наличие на премалигнено заболяване не променя препоръчаната стратегия за лечение. Въпреки, че мултифокалността и двустранната поява на RCC са много по-вероятни в случаите на папиларен RCC, биопсия на остатъчен бъбречен или контралатерален бъбрек не е оправдана дори при пациенти с този тип тумор. Обратно, пациенти с RIN в проба от частична или радикална нефректомия или в бъбречна биопсия, взета по някаква причина, трябва да бъдат подложени на по-внимателно проследяване с ултразвук. Може да бъде обсъдено също при условие, че има ефективен химиопрофилактичен режим, прилагането на който може да бъде полезен при пациенти с наследствен риск от RCC, както и за тези, които са изложени на риск от рецидив на тумора след интервенцията. Понастоящем не се препоръчва масов скрининг с цел откриване на RCC в най-ранен етап, но може да

се препоръча скрининг, фокусиран върху определени рискови групи. Необходими са допълнителни изследвания, за да се идентифицират рисковете, които могат да бъдат избегнати, да се разработи ефективна химиопрофилактика и да се разпознаят пациентите в риск. Когато бъде наличен ефективен химиопрофилактичен режим, той може да бъде полезен за пациенти с наследствен риск от RCC, както и за тези, които са изложени на риск от рецидив на тумора след интервенция

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите с RCC се нуждаят от наблюдение през целия живот. За лица с известен VHL синдром, известна генетична мутация на VHL или роднини от първа линия на пациенти с VHL, се препоръчва годишна експертна оценка, започваща от първата година от живота на детето за проблеми със зрението и слуха, проверка на неврологични симптоми и проследяване на кръвното налягане (4). Препоръчва се ЯМР на мозъка и целия гръбначен стълб на всеки 2 години, започвайки от 16-годишна възраст, за да се скринира за лезии на ЦНС. Препоръчва се абдоминален ултразвук или ЯМР при висцерални лезии, започващи на 16-годишна възраст на всеки 1 или 2 години. Препоръчва се един път годишно проследяване на фракционирания метанефрини в кръвта или урината като скрининг за наличие на феохромоцитом, като се препоръчва това да става от 5-годишна възраст. Генетично консултиране и тестване трябва да се предлагат на лица в риск, за да се потвърди диагнозата и да се предотвратят скринингови тестове при лица без патогенен вариант.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. С. Стратев, Б. Атанасов. Лимфна дисекция при рак на бъбрека 307-324 стр. Глава в „Лимфна дисекция при карцином на млечната жлеза, гастроинтестиналният и урогениталният тракт, белия дроб и при малигнения меланом“. Книга (616 стр.) под общата редакция на Доц. Т. Делийски, Проф. Г. Горчев, Проф. В. Димитров. Второ преработено и допълнено издание - Плевен 2007 г. ИК „Фотон и АЯ“ ООД, ISBN-978-954-756-071-0
2. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, et al. Primary Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney: Report of 6 Cases of a Histologically Distinctive Adult Renal Epithelial Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2009 33(3):393–400. doi: 10.1097/PAS.0b013e31818cb8f5
3. Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. The Effect of Bilaterality, Pathological Features and Surgical Outcome in Nonhereditary Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2003 169:1276–81. doi: 10.1097/01.ju.0000051883.41237.43
4. Bosniak MA. The small (less than or equal to 3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. *Radiology*. 1991;179:307-317.
5. Dunev Vladislav, GenovPencho, Georgiev M., Stoykov Boyan, Kolev Nikolay. A rare case of liposarcoma of the spermatic cord. *Urology Case Reports Vol. 33, Nov. 2020, 101336, ISSN 2214-4420. SJR 0.22*
6. Das JM, Kesavapisharady K, Sadasivam S, Nair SN. Microsurgical Treatment of Sporadic and von Hippel-Lindau Disease Associated Spinal Hemangioblastomas A Single-Institution Experience. *Asian Spine J*: 2017;11(4):548-555.
7. Eknayan G. A Clinical View of Simple and Complex Renal Cysts. *J Am Soc Nephrol* 2009 20(9):1874–6. doi: 10.1681/ASN.2008040441
8. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, Bhalla S. Tumors in von Hippel-Lindau Syndrome: From Head to Toe-Comprehensive State-of-the-Art Review. *Radiographics*. 2018 ;38(3):982
9. Grimaldi G, Reuter V, Russo P. Bilateral Nonfamilial Renal Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998

10. Koch CA, Petersenn S. Black swans - neuroendocrine tumors of rare locations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018 ;19(2):111-121.

11. Signoretti S, Flaifel A, Chen YB, Reuter VE. Renal Cell Carcinoma in the Era of Precision Medicine: From Molecular Pathology to Tissue-Based Biomarkers. *J Clin Oncol.* 2018 ;doi :JCO2018792259.

12. Yilmaz U. CNS manifestations of neurocutaneous syndromes. *Radiologe.* 2018 Jul;58(7):664-667.

13. Van Poppel H, Nilsson S, Algaba F, Bergerheim U, Dal Cin P, Fleming S, Hellsten S, Kirkali Z, Klotz L, Lindblad P. Precancerous lesions in the kidney. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;136-165.

14. Maher E. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol.* 2018 ;36(12):1891-1898.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Николай Евтимов, д.м.н.
Медицински университет - Варна
УМБАЛ "Св. Анна" Варна
ул. „Професор Марин Дринов“ 55
e-mail: n_evtimov@abv.bg

Corresponding Author:

Assoc. Prof. Nikolay Evtimov, MD
Medical University Varna
UMBAL "St. Anna "Varna
55 Professor Marin Drinov Street
e-mail: n_evtimov@abv.bg

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ В СПИСАНИЕ „КЛИНИЧНА УРОЛОГИЯ“

В списание „Клинична урология“ се приемат за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата. Обхватът на списанието включва широк кръг медицински теми от сферата на урологията, онкологията, хирургията, нефрологията, акушер-гинекологията, анестезиологията, рентгенологията и др. Предложените за разглеждане статии не трябва да са публикувани преди това в други научни списания. Компоненти на научна статия: заглавна страница (на български и английски език), резюме (на български и английски език), ключови думи (на български и английски език), въведение, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение и библиография (само на английски език).

Заглавна страница – включва заглавие, имена на авторите, тяхната месторабота и адрес за кореспонденция (на водещия автор), на български и английски език.

Резюме - включва въведение, цел, материал и методи, резултати, заключение и ключови думи на български и английски език. То не трябва да съдържа цитати, илюстративен материал и абривиатури.

Ключови думи - използват се за тематично категоризиране на статията в световната база данни и съответното търсене при справка. Ключовите думи за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания и да са на български и английски език.

Въведение - основната му функция е да даде отговор на въпросите: какви са мотивите за провеждане на изследването и каква е пряката му цел.

Материал и методи - назовават се броят на изследваните пациенти, периодът на проучването, мястото, където е проведено изследването и използваните методи.

Резултати - съдържа всички резултати и илюстративен материал (снимки, диаграми, таблици).

Обсъждане - интерпретират се данните и тяхното значение, разглеждат се проблеми с използваните методи/техники, сравняват се сходства и различия с други студии от литературната справка, извежда се приносът на резултатите за осветляване на поставения проблем.

Заключение - резюмира основните резултати и прави изводи от изследването.

Библиография – изписва се на английски език и се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация.

Данните се оформят по следния начин:

- *при цитирана статия* - имена на авторите, заглавие на статията, заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година на издаване, том, номер на книжката, начална и последна страница на статията.

Пример: Cook TM, Eaton JM, Goodween AP. Epidural analgesia following upper abdominal surgery. Eur Urol, 2019; 27(1):197-201.

- *при цитиран сборник или книги* – имена на авторите, заглавие на статията, заглавие на сборника, поредност на изданието, редактори, местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до).

Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилиите, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al.").

Технически изисквания

Вид публикация; Брой думи в основния текст; Брой думи в резюмето; Брой референции: Оригинална статия 2500-5000; 200-300; 30, Обзор 3000-6000; 100-200; 50, Клиничен случай 1000-3000; 100-200; 20, Кратко научно съобщение, реферат, рецензия 500; 1000; 10. Приемат се файлове на програма MS Word. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление. Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира и да са чернобели. Използваните в текста специфични съкращения се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование. Мерните единици следва да са по системата SI. Материалите се изпращат на e-mail на главния редактор: atanasovmd@yahoo.com

ПРОСТАКУТ

150 mg/140 mg/50 mg/7,5 mg/25 µg, капсули
коприва/Върбовка/пигеум африканум/
цинк/селен

МАКСИМАЛНА ГРИЖА ЗА ПРОСТАТАТА

- ⦿ повлиява симптомите на възпалена простата
- ⦿ повлиява симптомите на доброкачествено уголемена простата
- ⦿ облекчава микционните смущения
- ⦿ повлиява сперматогенезата и сексуалната функция



www.fortex.bg

СТЕРОЛИТ

ИНОВАТИВНА ФОРМУЛА ПРИ БЪБРЕЧНИ КАМЪНИ

- ⦿ допринася за разтваряне на бъбречните камъни
- ⦿ подпомага безболезненото отделяне
- ⦿ допринася за предпазване от повторно появяване
- ⦿ без странични ефекти





УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА • СВЕТА МАРИНА • ПЛЕВЕН

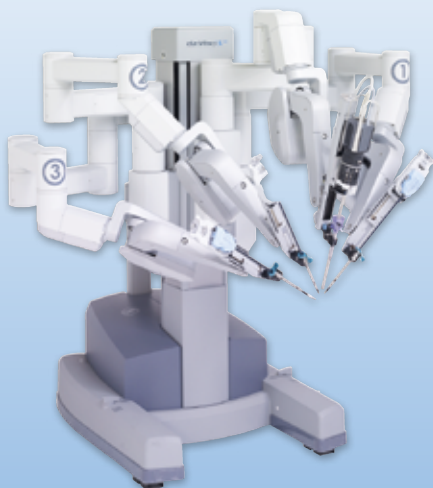
Високотехнологичната медицина!



ЧЛ.-КОР. ПРОФ. Д-Р ГРИГОР
ГОРЧЕВ, Д.М.Н.

- ЛАЗЕРНА ХИРУРГИЯ
- 3D ФЮЖЪН БИОПСИЯ
- ЕНДОСКОПСКА ХИРУРГИЯ
- РОБОТИЗИРАНА ХИРУРГИЯ
- ЛАПАРОСКОПСКА ХИРУРГИЯ
- МИНИИНВАЗИВНИ ОПЕРАЦИИ

РОБОТИЗИРАНА ХИРУРГИЯ



Fokusin®

tamsulosin hydrochloride 0,4 mg
modified-release capsules, hard

**С фокус върху важните
неща в живота**



Fokusin

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

Преди да предпишете лекарствения продукт, моля, запознайте се с пълния текст на КХП. Моля, съобщавайте за нежелани лекарствени реакции, възникнали при употребата на Fokusin на отдела по Лекарствена Безопасност на Зентива Фарма България, e-mail: PV-Bulgaria@zentiva.com или на Изпълнителната Агенция по Лекарствата на e-mail: bda@bda.bg
Дата на последно одобрена КХП 10.07.2020 г.

Зентива Фарма България

София 1680, бул. „България“ № 86А, Манастирски ливади-Запад
Тел: +359 2 441 71 36, e-mail: zentivabgcommunication@zentiva.com
BG458/07.2022; ИАА-31240/18.07.2022



Prostamol[®] UNO[†]

serenoa repens 320 mg

σ Лекарствен продукт с дългогодишен клиничен опит.¹

σ Показан е при пациенти със смущения в уринирането вследствие на доброкачествена простатна хиперплазия.*,¹

σ Не нарушава сексуалната функция.¹



Качествен и количествен състав: Всяка мека капсула съдържа 320 mg гъст екстракт от плодовете на Сереноа репенс (*Serenoa repens fructus extractum spissum*) (9-11:1). Екстрагент: етанол 96%. **Лекарствена форма:** Мека капсула. **Терапевтични показания:** Простамол уно се използва при възрастни мъже за лечение на смущения в уринирането при доброкачествена хиперплазия на простатата I и II стадий според Alken. **Дозировка:** 1 мека капсула Простамол уно дневно се приема по едно и също време на деня. **Начин на употреба:** Перорално приложение. Меката капсула трябва да се приема цяла, с достатъчно количество течност, след хранене. **Продължителност на лечението:** Продължителността на лечението зависи от вида, тежестта и протичането на заболяването и не е ограничена във времето. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. **Притежател на разрешението за употреба:** BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Германия.

*I и II стадий на Alken

1. Актуална кратка характеристика на лекарствения продукт Prostamol[®] uno.

Лекарствен продукт без лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочете Кратката характеристика на продукта или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG-PRO-06-2022-v01-vision Дата на одобрение: март, 2022



BERLIN-CHEMIE
MENARINI