

ЕНДОУРОЛОГИЯ И МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ

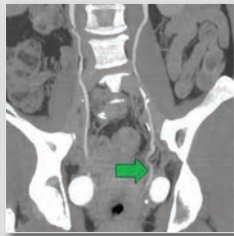
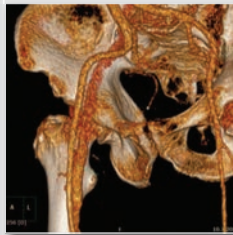
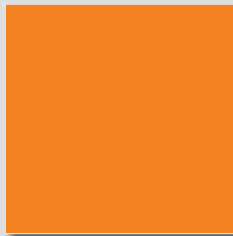
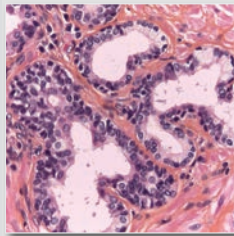
Endourology and Minimally Invasive Surgery

АКЦЕНТИ В БРОЯ:

Дефинитивна брахитерапия при ранен простатен карцином
Definitive brachytherapy in localized prostate cancer

Екстраперитонеална лапароскопска колпосуспенсия по Burch
Extraperitoneal laparoscopic colposuspension a modo Burch

Ятрогенна високодебитна феморална АВ-фистула
Iatrogenic high-flow femoral AV-fistula



Списание „Ендоурология и минимално инвазивна хирургия“ е включено в Национален референтен списък на научно рецензирани издания на Национален център за информация и документация (НАЦИД) под № 125 и е достъпно в електронен вариант на адрес: www.jemis.org

The journal "Endourology and Minimally Invasive Surgery" is included in the National Reference List of Scientifically Peer-Reviewed Publications of the National Center for Information and Documentation (NACID) under No. 125 and is available in open access on www.jemis.org

Tamidra

MR capsules

Tamsulosin 0.4 mg



СЕЛЕКТИВНОСТТА ПРАВИ РАЗЛИКАТА

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ:

Симптоми на долните
пикочни пътища, свързани с
доброкачествена хиперплазия
на простатата.



NOBEL PHARMA, 1415 София, Околворъстен път № 36,
тел.: (+359 2) 962 62 80; (+359 2) 962 90 35, e-mail: info@nobelpharma.bg

Материал, предназначен за медицински специалисти. По лекарско предписание.
Детайлна информация за лекарствения продукт – КХП: BG/МА/MP-57085/17.12.2021
ИАЛ: 37124/22.08.2024

ЕНДОУРОЛОГИЯ И

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА

Endourology and Minimally Invasive Surgery

ХИРУРГИЯ

ГОДИНА 12/БРОЙ 1/ОКТОМВРИ 2024
VOLUME 12/ISSUE 1/OCTOBER 2024

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Илия Салтиров, България

EDITOR-IN-CHIEF

Iliya Saltirov, Sofia

РЕДАКТОРИ

Венцислав Мутафчийски, България
Крум Кацаров, България
Никола Владов, България

EDITORS

Ventsislav Mutafchiyski, Sofia
Krum Katzarov, Sofia
Nikola Vladov, Sofia

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алберто Будиа Алба, Испания
Алберто Тричиери, Италия
Андрас Хознек, Франция
Андреас Сколарикос, Гърция
Атанас Калайджиев, България
Атанасиус Папатсорис, Гърция
Бранимир Пенев, Великобритания
Васил Михайлов, България
Венцислав Цветков, България
Гуохуа Зенг, Китай
Даниела Петрова, България
Деян Йорданов, България
Димитър Младенов, България
Драгослав Башич, Република Сърбия
Евгени Белоконски, България
Женя Василева, Австрия
Ивелин Такоров, България
Калоян Давидов, България
Кемал Сарика, Турция
Кириен Кьосев, България
Кремена Петкова, България
Кузман Гиров, България
Лъчезар Войнов, България
Маркос Цепада, Испания
Майкъл Страуб, Германия
Мирослав Лилов, България
Неделчо Цачев, България
Николай Петров, България
Орлин Савов, Германия
Огнян Гъцев, България
Петризор Геавлете, Румъния
Пламен Иванов, България
Саймън Чоонг, Великобритания
Стилианос Гианнакопулос, Гърция
Сотир Савридидис, Република Северна Македония
Стефан Ковачев, България
Хуан Антонио Галан, Испания
Цеко Петков, България

EDITORIAL BOARD

Alberto Budia Alba, Spain
Alberto Trichieri, Italy
Andras Hoznek, France
Andreas Skolarikos, Greece
Atanas Kalaydzhiev, Bulgaria
Athansius Papatsoris, Greece
Branimir Penev, United Kingdom
Vasil Mihailov, Bulgaria
Vencislav Tzvetkov, Bulgaria
Guohua Zeng, P.R. China
Daniela Petrova, Bulgaria
Deyan Yordanov, Bulgaria
Dimitar Mladenov, Bulgaria
Dragoslav Bashich, R. Serbia
Evgeni Belokonski, Bulgaria
Jenia Vasileva, Austria
Ivelin Takorov, Bulgaria
Kaloyan Davidov, Bulgaria
Kemal Sarica, Turkiye
Kirien Kyosev, Bulgaria
Kremena Petkova, Bulgaria
Kuzman Girov, Bulgaria
Lachesar Voynov, Bulgaria
Marcos Cepeda, Spain
Michael Straub, Germany
Miroslav Lilov, Bulgaria
Nedelcho Tsachev, Bulgaria
Nikolay Petrov, Bulgaria
Orlin Savov, Germany
Ognyan Gatcev, Bulgaria
Petrisor Geavlete, Roumania
Plamen Ivanov, Bulgaria
Simon Choong, United Kingdom
Stilianos Giannakopoulos, Greece
Sotir Stavridis, R.N.Macedonia
Stefan Kovachev, Bulgaria
Juan Antonio Galan, Spain
Tseko Petkov, Bulgaria

АСИСТЕНТ РЕДАКТОРИ

Константин Христов, България
Виктория Тодорова, България

ASSISTANT EDITORS

Konstantin Hristov, Bulgaria
Viktoria Todorova, Bulgaria



ISSN 1314-846X (Print)
ISSN 2815-3235 (Online)
www.jemis.org

София 1606
ул. „Георги Софийски“ 3
www.jemis.org
jemis@vma.bg
tel.: +359 2 922 5208
fax: +359 2 851 7094

ОБЗОРИ/REVIEWS

Постатрофична хиперплазия на простатата - актуален литературен обзор и перспективи за изследване.

А. Факирова

Postatrophic prostatic hyperplasia - current literature review and research perspectives

A. Fakirova

Дефинитивна брахитерапия при ранен простатен карцином – лечебни резултати и прогностични стойности на простатно-специфичния антиген

Б. Генова

Definitive brachytherapy in localized prostate cancer – treatment outcomes and prognostic values of prostate-specific antigen

B. Genova

Първична хипероксалурия

М. Тахчиев, К. Нейков

Primary hyperoxaluria

M. Tahchiev, K. Neykov

Метаболитната хирургия като лечение за метаболитен синдром - литературен обзор и клиничен случай.

К. Терзиева, М. Калинкова

Metabolic surgery as a treatment for metabolic syndrome - a literature review and a clinical case.

K. Terzieva, M. Kalinkova

Фюжън биопсия на простатата – ново измерение в диагностиката

Цветков Н., Кръстев К., Стоянов Н., Ибрахимов К., Давидов К.

Fusion Biopsy of the Prostate – A New Dimension in Diagnostics

Tzvetkov N., Krastev K., Stoyanov N., Ibrahimov K., Davidov K

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ/ ORIGINAL ARTICLES

ЕНДОУРОЛОГИЯ/ ENDOUROLOGY

Нашият опит от приложението на екстраперитонеалната лапароскопска колпосуспензия по Burch

В. Терзи

Our experience with the application of the extraperitoneal laparoscopic Burch colposuspension.

V. Terzi

Ефективност и безопасност на лазерната ендуретеротомия при лечението на уретерални стриктури с дължина ≤ 10 мм

К.Христов, О.Гъцев, В.Тодорова, К.Петкова, Д.Петрова, М.Михайлова, И.Салтиров

Laser endoureterotomy for the treatment of ureteral strictures with length ≤ 10 mm

K. Hristov, O. Gatsev, V. Todorova, K. Petkova, D. Petrova, M. Mihaylova, I. Saltirov

Диагностика на клинично значим простатен карцином - ефикасност на МРТ/ултразвук насочената таргетна биопсия

В. Тодорова, О. Гъцев, К. Христов, К. Петкова, М. Михайлова, И. Салтиров

Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer - Efficacy of MRI/Ultrasound Fusion Targeted Biopsy

V. Todorova, O. Gatsev, K. Hristov, K. Petkova, M. Mihaylova, I. Saltirov

En-bloc vs. three-lobe - Релевантният подход при съвременната холмиум-лазерна енуклеация ?

Цветков Н., Кръстев К., Стоянов Н., Ибрахимов К., Давидов К.

En-bloc vs. Three-Lobe: The Relevant Approach in Modern Holmium Laser Enucleation?

Tzvetkov N., Krastev K., Stoyanov N., Ibrahimov K., Davidov K.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ / CLINICAL CASES

Ятрогенна високодебитна феморална АВ-фистула

П. Мърмъръров, Н. Колев, М. Цеков, С. Марангозов, Т. Найденова, К. Гиров

Iatrogenic high-flow femoral AV-fistula
P. Marmarov, N. Kolev, M. Tsekov, S. Marangozov, T. Naydenova, K. Gurov

Комбинирано лечение гама нож радиохирургия и имунотерапия при пациент с мозъчни метастази от малигнен меланом

М. Чолакова, К. Желев, М. Михайлова – Христова

Combined treatment gamma knife radiosurgery and immunotherapy in a patient with brain metastases from malignant melanoma

M. Cholakova, K. Zhelev, M. Mihaylova – Hristova

Постатрофична хиперплазия на простатата: актуален литературен обзор и перспективи за изследване

А. Факирова

Клиника по клинична патология, Военномедицинска академия, София

Postatrophic hyperplasia of the prostate: Current literature review and research perspectives

A. Fakirova

Clinic of pathology, Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Към днешна дата, са налице множествени и повтарящи се епидемиологични, хистопатологични и молекулно-генетични доказателства за връзката на хроничното възпаление със социално значимите простатни заболявания: бенигна простатна хиперплазия, простатен карцином и клинично изявен простатит. В същото време, в продължение на дълги години, липсваше междинното звено между началният (хронично възпаление) и крайният (простатен карцином) етап в дългогодишната морфогенезата на процеса. Благодарение на задълбочени и усиленни изследвания на реномирани екипи в последните 25 години, тази празнина беше запълнена и в литературата се появиха хистологично обособените единици *пролиферативна възпалителна атрофия* и *пост-атрофична хиперплазия (ПАХ)*. Терминологичната плетора, касаеща ПАХ, включва: „вторична хиперплазия“, „хиперпластична атрофия“, „лобуларна хиперплазия“, „дребно ацинарна пролиферация“, „атрофия, асоциирана с хиперплазия“. В настоящата обзорна статия се представят актуалните морфологични и имунохистохимични особености на ПАХ, като се прави обзор на литературата. Обобщено се посочват бъдещите насоки за изследване.

Ключови думи: простата, пост-атрофична хиперплазия, хронично възпаление, аденокарцином

Определение: Постатрофичната хиперплазия представлява лобуларна пролиферация на атрофични простатни жлези [1]. Касае се за фокус с хистологични данни едновременно за атрофия и хиперплазия на жлезният простатен епител [2].

Относно наименованието на процеса, в литературата съществува истинска терминологична плетора:

ABSTRACT

Nowadays, numerous reoccurring epidemiologic, histopathologic and molecular-genetic evidence of the connection between chronic inflammation and the socially significant prostate diseases can be traced, such as benign prostate hyperplasia, prostate cancer and the prostatitis. At the same time, however, for many years the intermediate link between the initial process (chronic inflammation) and the end stage (prostate cancer) of the morphogenesis of the process was not clearly defined. Nevertheless, owing to the extensive and comprehensive research that has been conducted in the last 25 years, this gap has now been narrowed, and new histological entities have appeared, namely *inflammatory proliferative atrophy and postatrophic hyperplasia (PAH)*. The plethora of terminology, associated with PAH, includes *secondary hyperplasia, hyperplastic atrophy, lobular hyperplasia, small acinar proliferation and atrophy, associated with hyperplasia*. The purpose of this article is to provide an overview of the current morphological and immunohistochemical characteristics of PAH, drawing from the existing literature on this topic. A summary of suggestions for further research in the future is also included.

Key words: prostate, postatrophic hyperplasia, chronic inflammation, adenocarcinoma

вторична хиперплазия [3]; лобуларна хиперплазия със склероза [4]; лобуларна хиперплазия [5]; дребно ацинарна пролиферация [6]; хиперпластична атрофия [7]; атрофия, асоциирана с хиперплазия [8]. Актуално използваният термин е пост-атрофична хиперплазия (ПАХ).

Клинико-патологичното значение на ПАХ има

две страни: фундаментална, определена от връзката ѝ с хроничното простатно възпаление и простатните неоплазии и практическа (диагностична), касаеща, особено на материал от простатна биопсия, нейната диференциална диагноза с простатният аденокарцином (Пк) [1, 9].

В исторически план, лезията е описана е за първи път от Totten et al. през 1953 год. и в детайли една година по-късно от Franks [4, 5]. *Franks LM* смята, че в някои случаи, в хормонално-чувствителната простатна жлеза у възрастни мъже, се наблюдава комбинация от атрофия и хиперплазия [5]. Той наименува процеса като *лобуларна хиперплазия* [5]. За известно време, лезията е „забравена“ в научните среди и намира своята заслужена „реабилитация“ едва 40 год. по-късно, когато *Cheville & Bostwick* въвеждат термина ПАХ [1]. Авторите ревизитират и детайлизират простатната ПАХ и посочват възможната ѝ връзка с Пк [1]. Тази статия дава началото на нови задълбочени изследвания, което довежда до описанието на цял един комплекс от предтуморни процеси и се доказва ролята им в простатната карциногенеза. Описва се пролиферативната възпалителна атрофия (ПВА) (*De Marzo 1999*). Към днешна дата, прекарцинозните (директно Пк) и пре-пре-карцинозните (чрез простатна интра-епителна неоплазия - ПИН) епителни пролиферации се групират в две лезии, представляващи един и същ процес: ПВА и ПАХ.

В родната литература, ПАХ е описана през 1998 от *Караиванов М* [10].

Честотата на ПАХ се увеличава с напредването на възрастта [5]. Тя се среща в 13% до 78 % от тоталните простатектомии [1, 9, 11, 12], в 2% до 48 % от простатните биопсии [2, 8] и в 44 % от аутопсионните простати на мъже над 40 год., но винаги в комбинация с другите два вида простатни атрофии [7].

Патогенеза, морфогенеза и еволюция: Неясна. Смята се, че атрофичните ацини (обикновена или склеротична атрофия) търпят вторична хиперплазия под действие на хормонални или възпалителни фактори или обратното – касае се за хиперпластични ацини с вторична атрофия в тях [1, 5, 6, 9]. Наличието на повишена пролиферация в зоните с ПАХ е в полза на хипотезата за вторична хиперплазия в атрофичен фокус [6, 9, 13]. Новоформираните ацини се „пъпкват“ от стената на атрофична ацина или канал и това предава лобуларна архитектура на лезията [11]. *Amin*

et al. 1999 смятат, че ПАХ е един временен хистопатологичен pattern, който трябва да се приема като междинен етап в един по-дълъг хистологичен континуум между атрофия и хиперплазия или обратното [2]. Ето защо, хистопатологията на ПАХ е различна – било с преобладаване на атрофията, с преобладаване на хиперплазията или интермедиерни форми [2]. Поради конкуренцията на двата процеса – атрофия и хиперплазия, морфологията на ПАХ е вариабилна: размери на фокуса, брой, големина и форма на жлезите, количество на клетъчната цитоплазма, наличие на нуклеоли, наличие на интралуминален базофилен муцин [2].

Локализация: ПАХ почти винаги се локализира в периферната зона (91%) и много рядко в транзиторната (8%) и централната (1%) зона на простатата [1, 9, 14].

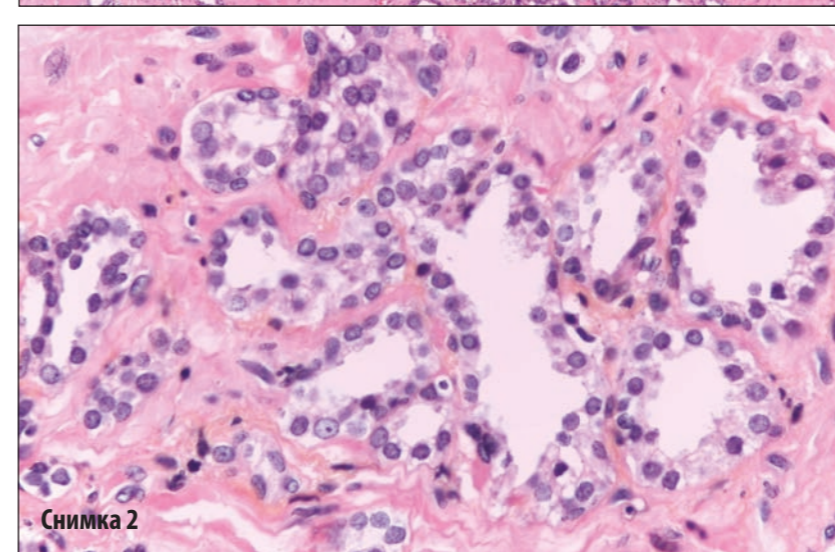
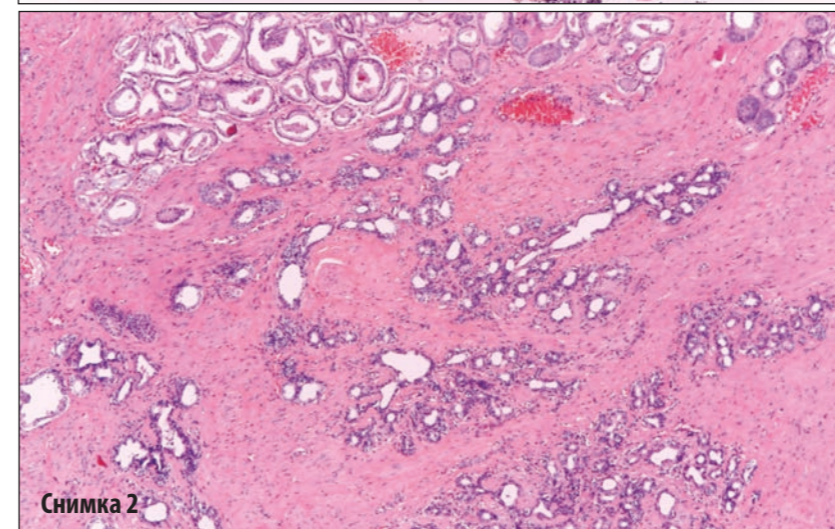
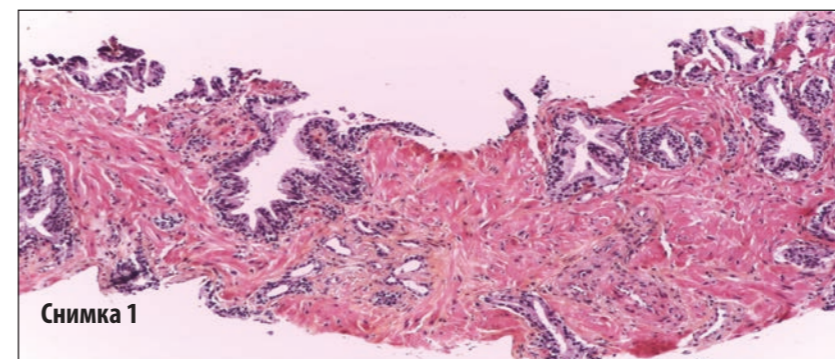
Относно етиологията на ПАХ, днес се приема, че ПАХ отразява или процес на инволюция в хиперплазирала простатна жлеза - до тяхната атрофия, или това са атрофични ацини, които търпят вторична хиперплазия [1, 8, 9]. Кинетичните изследвания на *K. Ruska et al.* показват, че жлезите в зоните с ПАХ са значително по-активни в пролиферативен аспект, в сравнение с нормалните и с жлезите с обикновена атрофия, което оправдава използването на термина ПАХ, т.е. жлезите първо атрофират, а после хиперплазират [8]. В такива жлези няма белези за инволюция [8]. *De Marzo et al.* смята, че ПВА/ПАХ е прекарцинозна лезия, преминаваща индиректно през етапа ПИН или директно в Пк [9]. Предполага се, че хроничното възпаление води до оксидативно клетъчно увреждане на атрофичния или регенериращ простатен епител [9] и се достига до социално значимият Пк [12].

Морфология

Архитектурни особености: В архитектурален аспект, пролиферацията е неравномерна и често притежава фокален уни- (*Снимка 1*) или мултицентричен характер (16%) [2, 3, 9] (*Снимка 2*).

Не се наблюдава образуване на възли [9].

Хистологично описание: Поради това, че ПАХ представлява комбинация от атрофия и хиперплазия, морфологията на тази дребно-ацинарна лезия варира, което се дължи на конкуренцията между двата процеса – било с преобладаване на атрофията, с преобладаване на хиперплазията или интермедиерни форми [2]. При всички случаи, хистологичната карти-



Снимка 1. Унифокален характер на ПАХ на материал от простатна биопсия, ХЕ, x100.

Снимка 2. Мултифокален характер на ПАХ (в центъра) на материал от радикална простатектомия. Долу в дясно и горе в центъра и в ляво, се вижда Пк Gleason score 3+3, ХЕ, x100.

Снимка 3. ПАХ в материал от радикална простатектомия. Ацините показват увеличено съотношение ядро/цитоплазма, а в ядрата има единични нуклеоли. Базалният епител е приплеснат. ХЕ, x200.

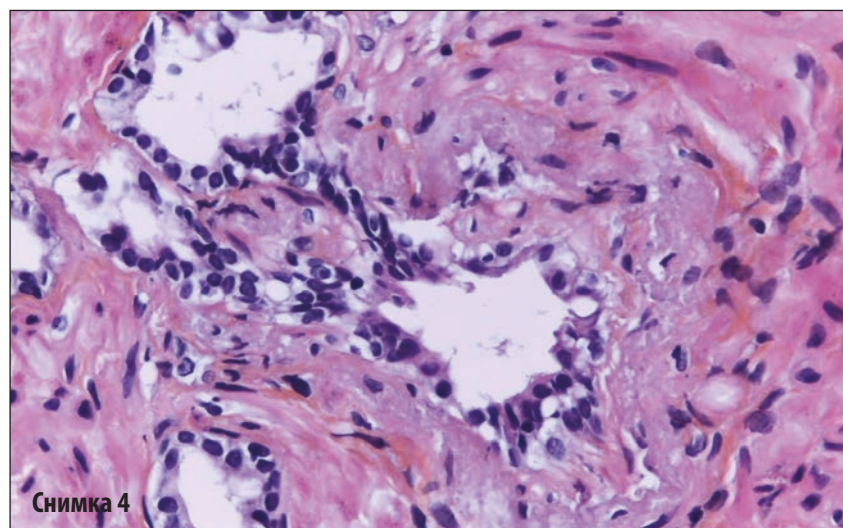
на е типична. ПАХ представлява група от бенигнени, пролиферирани ацини, които обграждат дилатиран или удължен централен канал, покрит с атрофичен епител [1, 5] (*Снимка 2*). Около дилатирания централен канал, срещат се в 25% от случаите [2], се наблюдава група от бенигнени, пролиферирани ацини, които го обграждат (*Снимка 2*). Няма ядрена атипия или тя е от лека степен. Честа находка (в 15% до 39 %) е наличието на микронуклеоли (>1µm до около 1,5µm в диаметър) в ядрата на хиперплазираните епителни клетки [1] като в повечето от тези случаи лезията се съчетава с остро възпаление [8] (*Снимка 3*).

Базалният епителен слой е налице, но трудно се визуализира на стандартно оцветените хистологични препарати [9] (*Снимка 3*).

В стромата на лезията, около централният дилатиран канал, в 86-100 % се наблюдава атрофия на гладко-мускулните клетки и фиброза [11] (*Снимка 4*). Подобно на обикновената атрофия, възпалителна реакция е честа находка: тя е предимно хронична на материал от радикални простатектомии (43 - 88%) [11, 12] и остра или хронична на материал от простатна биопсия (33%) [8] (*Снимки 2 и 4*).

Имунохистохимия (ИХХ): Епителът на ПАХ показва интермедиерен (базален и секреторен) имунофенотип на цитокератинова експресия [15]. Високомолекулярните цитокератини (34-бета Е12) и цитокератин 5/6 се експресират в базалният слой клетки във всички случаи на ПАХ [2] (*Снимка 5*).

Епителът на ПАХ показва ИХХ-белези за бенигненост с т.нар. PIN-cocsktail (p63 & p504s=рацемаза). Базалният епителен слой клетки е запазен и експресира p63, докато секреторните клетки са рацемаза негативни [2] (*Снимка 6*).



Снимка 4. ПАХ в материал от простатна биопсия. Наличие на перигландуларна атрофия на гладко-мускулните клетки с фиброза на стромата, ХЕ, х400.

Снимка 5. ПАХ. Наличие на експресия на цитокератин 5/6 в огнище с ПАХ. ИХХ, анти-цитокератин 5/6, х200.

Снимка 6. ПАХ. Наличие на експресия на р63 в базалните клетки при липса на експресия на рацемаза в секреторните, в огнище с ПАХ. ИХХ, анти-PIN-cocktail (p63+p504s), х200.

Епителът на ПАХ показва леко повишен пролиферативен индекс с Ki67 [2].

Във всички случаи ПАХ се съчетава с другите два вида простатни атрофии, т.е. тя не може да съществува самостоятелно [1, 5]. Околните на лезията жлези са с данни за обикновена или кистична атрофия, като на места се открива плавен преход между двата процеса [9]. В 76 % от случаите с простатна атрофия, трите й хистологични варианта се комбинират по между си, а в 51 % те се срещат едновременно [7]. Това е в подкрепа на хипотезата, че простатната ацинарна атрофия е един непрекъснат и прогресивен морфологичен процес, в който постатрофичната хиперплазия представлява краен стадий [9]. (Таблица 1)

Нерядко ПАХ се съчетава с други видове епителни простатни метаплазии: „рядко“ с базално-клетъчна хиперплазия [1], муциозна (5.8-16.7%) и уротелна метаплазии [1, 2, 9, 11] (Снимка 7).

Връзка на ПАХ с ПК: Данните от литературата са противоречиви. Една част от авторите представят качествени топографски и количествени статистически доказателства в полза на липсата на връзка на ПАХ с ПК [2, 4, 7, 11, 14, 16, 17]. Правят се коментари, че наличието на ПК в и около огнища с ПАХ представлява епифеномен и че няма връзка между двете лезии [1]. Други

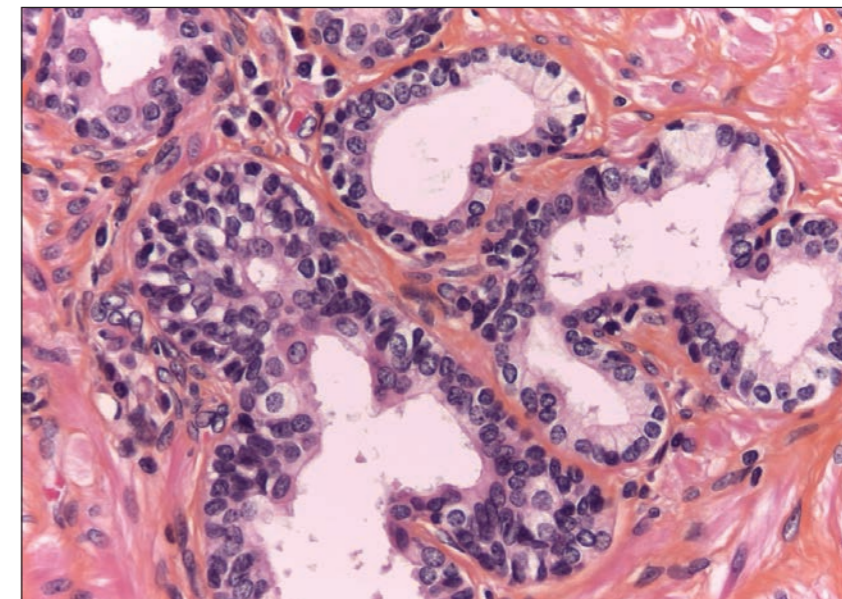
авторите, също толкова многобройни и също толкова реномирани, представят подобни качествени топографски и количествени статистически доказателства в полза на наличието на връзка на ПАХ с ПИН и Пк [5, 6, 8, 12, 16-18]. Те намират преход от ПВА в ПИН в една жлеза [9]. Според тези автори, нерешен остава въпросът дали ПАХ преминава директно или индиректно през PIN, докато се стигне до Пк [12]. Не е ясна също и ролята на хроничното простатно възпаление в този процес.

В ежедневноата практика на патолога, най-често задаваният въпрос, особено на материал от простатна биопсия, е правилната диференциална диагноза на ПАХ с ацинарен Пк от ниска степен (Gleason score 3+3 и 3+4).

Основните критерии за диференциалната диагноза са сумирани на Таблица 2 [1]. Разбира се, основният сигурен съвременен метод за диференциална диагноза е ИХХ [19, 20].
Перспективи за изследване при ПАХ: В литературата не се откриват данни за детайлно хисто-епидемиологично проучване със статистическа обработка, касаещо съотношенията между ПАХ и неспецифичното простатно възпаление, останалите метапластични, хиперпластични и предракови епителни промени в простатата. Необходимо е и разгърнато ИХХ-но изследване с разширяване на познатият от литературата имунофенотип на ПАХ.

Заключителни особености :

- ПАХ на простатата е морфологично обособена лезия, която заема междинно положение между простатните атрофии и фокални хиперплазии;
- ПАХ е крайната фаза на един морфологичен континиум в процеса на ацинарната простатна атрофия, който започва с обикновена атрофия;
- ПАХ е пролиферативна, а не инволютивна лезия;
- ПАХ е добре обособена в хистологично отношение лезия, варираща и съдържаща в различно съотношение ацинарна пролиферация, атрофия и стромна склероза;



Снимка 7. Наличие на муциозна (в дясно) и на уротелна (в ляво) метаплазия в огнища с ПАХ. ХЕ, х400.

Таблица 1: Място на постатрофичната хиперплазия в класификациите на простатната атрофия [7, 9, 16]:

De Marzo et al. 2006	Billis 1998	Bostwick et al. 2014
Дифузна атрофия	Дифузна атрофия	Атрофия
Фокална атрофия: - Кистична - Парциална - ПАХ	Фокална атрофия: - Парциална - Пълна: Обикновена Склеротична Хиперпластична(ПАХ) Комбинирана	ПАХ

- ПАХ е лезия, развиваща се в периферната зона на простатата ;
- ПАХ се придружава много често от хронично простатно възпаление;
- ПАХ придружава много често от ПИН и Пк [1]
- ПАХ показва молекулно-генетични алтерации, подобни на тези при PIN и Пк [12, 18];
- Тези особености показват, че се касае за прекурсорна неопластична лезия [5, 11, 12, 16] ;
- ПАХ трябва да се познава от патолога главно по отношение на нейната диференциална диагноза с Пк, особено на биопсичен материал;
- Към момента, няма изисквания лезията да фигурира в заключението на патологичният рапорт.

Таблица 2. Диференциална диагноза на ПАХ с нискостепенен Пк		
Критерий	ПАХ	Пк
Архитектура, малко микроскопско увеличение	Лобуларна малка ацинарна пролиферация, обикновено с централно разположени големи дилатирани ацини	Може да бъде лобуларен и ограничен
Ацинарни контури	Неправилни, „атрофични“	Може да бъде окръглен или гладък
Базален слой клетки	Обикновено е интактен, може да бъде незабележим	Липсва
ИХХ: НМW keratin (34be12) или p63	Интактен или фрагментиран	Липсва
Стромни промени	Гладкомускулна атрофия, често с плътна периацинарна склероза	С или без стромални промени
Цитология		
Ядра	Леко увеличени	Увеличени
Нуклеоли	Обикновено незабележими	Обикновено проминиращи
Цитоплазма	базофилна	Обикновено бледа, поради по-голямото количество цитоплазма
Базофилен муцин	Рядко	Може да се наблюдава
Кристалоиди	Рядко	Може да се наблюдава
Съседни ацини	Често атрофични	Различно представени

КНИГОПИС:

Cheville JC, Bostwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1068-1076.

- Amin MB, Tamboli P, Varma M, Srigley JR. Postatrophic hyperplasia of prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:925-931.
- Moore R A. The evolution and involution of the prostate gland. *Am J Pathol.* 1936;12:599-624.
- Totten RS. Some experiences with latent carcinoma of the prostate. *Bull N Y Acad Med.* 1953;29:579-582.
- Franks LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol.* 1954;68:617-21.
- Liavåg I. Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostate carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1968;73:338.
- Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 1998;11:47-54.
- Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol.* 1998;1073-7.
- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999;155:1985-1992.
- Караиванов М. Препъникамъчета в диагнозата на простатният карцином. VI Национален конгрес по патология. Стара Загора. 24-26 септември 1998
- Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S, Wheeler TM. Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:932-6. doi: 10.1097/00000478-199908000-00011. PMID: 10435563.
- Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol.* 2001 May;158(5):1767-73.
- Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2004;17: 328-348.
- McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968;43:347-357.
- Атанасов Т, Валерианова З, Вуков М, Грозева Т, Йорданова М, Кунева Т, Петкова Й, Узунова Л. Таблицы, фигури и

- приложения, 2015. Валерианова З, Атанасов Т, Вуков М. „Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015“. Български национален раков регистър. София, България: Издателство „Парадигма“, 2017, Publisher „Paradigma“ 2017, ISSN:1314-7315, 2017; Том XXV:147стр.
- Bostwick DG, Hull D, Ma J, Hossain D. Nonneoplastic diseases of the prostate. In: Bostwick DG, Cheng L, eds. *Urologic Surgical Pathology.* 3th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders; 2014:352-407.
 - Wernert N, Seitz G, Achtstätter T. Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in prostate carcinoma. *Pathol Res Pract* 1987;182:617-626.

- Humphrey PA. Nonneoplastic diseases of the prostate and seminal vesicles. In: Amin MB, Eble JN, eds. *Urological Pathology.* Philadelphia, PA, USA: Lippicott Williams & Wilkins Kluwer; 2014:491-522.
- Egevad L, Delahunt B, Furusato B, Tsuzuki T, Yaxley J, Samaratunga H. Benign mimics of prostate cancer. *Pathology.* 2021;53:26-35.
- Караиванов М, Иванова В. Хистологична диференциална диагноза на простатния карцином. *Българска медицина.* 2003;9(5):11-1513.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Албена Дочева Факирова
Военномедицинска академия, София
Клиника по клинична патология,
Бул. Георги Софийски 3, София 1606,
Email: afakirova@gmail.com

Corresponding author:

Albena Docheva Fakirova
Military Medical Academy, Sofia,
Clinic of pathology
3 "Georgi Sofiiski,
Email: afakirova@gmail.com

Дефинитивна брахитерапия при ранен простатен карцином – лечебни резултати и прогностични стойности на простатно-специфичния антиген

Б. Генова

Клиника по лъчелечение, УСБАЛО-ЕАД, София

Definitive brachytherapy in localized prostate cancer – treatment outcomes and prognostic values of prostate-specific antigen

B.Genova

Radiotherapy Department, USBALO, Sofia

РЕЗЮМЕ

Брахитерапията при ранния простатен карцином е алтернативен радикален метод на радикалната простатектомия, като изборът трябва да е в съгласие с решението на болния при докладване на очакваните лечебни резултати, усложнения и качество на живот. Докладваните резултати от прилагане на нискодозова брахитерапия с постоянно имплантирани радиоактивни зрънца са по-продължителни и сочат за постигнат 15 г. биохимичен контрол, оценен чрез стойности на ПСА при 85-88% от лекуваните болни. Данните от високодозовата брахитерапия с временни радиоактивни импланти са при по-кратко проследяване. Недостатъкът за оценка на резултатите от проучванията при лечение на простатния карцином са свързани с оценка на лечебните резултати чрез биохимичен контрол, а не с оценяване на смъртността, като по-категоричен показател. Това се дължи на средно високата възраст на болните, трудната разграничимост на настъпили усложнения от често прилагана андроген депривационна терапия АДТ - хормоналното лечение, съпътстващи заболявания и трудното разграничаване на естествени причини за фаталния изход от специфичната – туморно свързана смъртност. Стойностите на простатно-специфичен антиген (ПСА) определят прогнозата в хода на болестта в значителна степен, както и при проследяване на свободния от заболяване период. След радикална простатектомия персистирането на ПСА е израз на нерадикално лечебно поведение или неустановено далечно метастазиране. Докато в лъчелечението и различните методи – перкутанно или брахитерапия поради запазване паренхима на жлезата и специфичния отговор на йонизиращата радиация в зависимост от размера на дозата, ПСА продължава да се открива дълго време след проведеното лечение. От значение за това е и предлечебното-инициално ниво на туморния маркер. Сериозната трудност при използването на маркера при проследяване на лъчетерапевтичните резултати е доказана в множество ретроспективни проучвания сравняващи локалните методи, като радикална простатектомия, перкутанно лъчелечение и брахитерапия или съчетано

ABSTRACT

Brachytherapy in localized prostate cancer is alternative to radical prostatectomy, and the choice should be in accordance with the patient's decision when reporting the expected treatment results, complications and quality of life. The reported results of applying low-dose brachytherapy with permanent implant are more long-lasting and indicate a 15-year biochemical control, assessed by PSA values, in 85-88% of treated patients. Data from high dose rate brachytherapy with temporary radioactive implants are with shorter follow-up. The disadvantage of assessing the results of the studies in the treatment of prostate cancer is related to the assessment of the treatment results by biochemical control, and not mortality, as a more categorical indicator. This is due to the average age of the patients, the difficult differentiation of complications from frequently applied androgen deprivation therapy - hormonal treatment, concomitant diseases and the difficulty of distinguishing natural causes of the fatal outcome from specific - tumor-related mortality. Prostate-specific antigen (PSA) values determine the prognosis during the course of the disease to a significant extent, as well as in monitoring the disease-free period. After radical prostatectomy, persistence of PSA is an expression of non-radical treatment behavior or undetected distant metastasis. While in radiotherapy and the various methods – external beam or brachytherapy due to the preservation of the parenchyma of the gland and the specific response to ionizing radiation depending on the size of the dose fraction, PSA continues to be detected long after the treatment. The pretreatment-initial level of the tumor marker is also important for this. The serious difficulty of using the marker in the follow-up of radiotherapy results has been demonstrated in numerous retrospective studies comparing local methods such as radical prostatectomy, percutaneous radiotherapy and brachytherapy or combined radiotherapy. The aim of the review is to present the results after different types of brachytherapy in localized prostate cancer and the data available in the literature on the follow-up of patients after brachytherapy with PSA values, their kinetics over time and their prognostic significance.

Б. Генова • Дефинитивна брахитерапия при ранен простатен карцином – лечебни резултати и прогностични стойности...

лъчелечение. Целта на обзора е да представи резултатите от различните видове брахитерапия при ранен простатен карцином и наличните данни в литературата за проследяване на пациентите след проведена брахитерапия със стойности на ПСА, тяхната кинетика във времето и прогностичното им значение.

Ключови думи: ранен простатен карцином, дефинитивна брахитерапия, проследяване след лъчелечение, кинетика на ПСА.

Историята на лъчелечението (ЛЛ), като онкологичен метод при простатния карцином (ПК) започва в началото на XX век с брахитерапия (БрТ) - прилагане на радиоевни радиоактивни източници в уретрата и ректума като палиативна алтернатива на спасителна простатектомия. Перкутанното ЛЛ (ПЛЛ) е прилагано за допълване на дозата при този вид брахитерапия поради използването на рентгентерапия с киловолтно лъчение и ниска прониквателна способност. Бързият клиничен ефект от прилагането на хормоналното лечение през 40-те на XX в. поставя ЛЛ на заден план. Интересът към него се подновява през 50-те години с въвеждането на телегаматерапия с мегаволтно лъчение на кобалт-60, което позволява реализиране на по-високи лечебни дози в дълбочина с щадене на кожата, пикочния мехур и ректума. Появяват се и първите съобщения за излекуване на неоперабилен ПК с помощта на кобалтова уредба.

Близостта на предната ректална стена, на пикочния мехур и подвижността на простатната жлеза, определят трудностите при ЛЛ на ПК. С въвеждане на медицинските ускорители и особено на триизмерното, обемно планиране, се повиши рязко точността при прилагане на перкутанно лъчелечение и делът на болните с простатен карцином нарасна до 40% от болните подлежащи на лъчелечение. БрТ запазва своето предимство пред перкутанното лъчелечение и сега при облъчване с най-съвременни техники в тази област. Тя не се влияе от движението на органите между фракциите и по време на самото облъчване, а високият дозов градиент осигурява щадене на критичните органи в съседство на р. а. и., с възможност за реализиране на висока лечебна доза, необходима за осъществяване на локален туморен контрол (ЛК).

Като жлезен орган обемът, подлежащ на ЛЛ включва цялата жлеза поради склонност за мултифокалност на простатния карцином. След въвеждане на неoadjuвантното хормонално лечение в края на 90-те стана

Key words: localized prostate cancer, definitive brachytherapy, follow-up after radiotherapy, PSA kinetics.

възможно намаляване размерите на жлезата с до 30-40%, редукция при очертаване на облъчвания обем и съответно дозата в околните здрави тъкани. БрТ при ограничен карцином в простатата стана алетрнативен метод на радикалната простатектомия (РП).

Трудността при определяне на показанията и избор на БрТ или РП при ранен простатен карцином идва от недостатъчната стратифицираща роля на анатомичната TNM класификация и несигурности от различните методи, клиничния преглед, на карциномната хетерогенност – степен на диференциация в отделните фокуси на изследвания материал и липста на молекулярни биомаркери в клиничната практика. Това доведе до определяне на рискови групи, в които към анатомичната TNM класификация с помощта на магнитно-резонансната томография (МРТ) и целотелесна костна сцинтиграфия (ЦКС) се включиха предлечебните стойности на простатно-специфичния антиген (ПСА) и сумиране на степените на малигненост по Глисън от отделни части на карцинома. Съчетаването на тези признаци на тумора е от изключително значение при предприемане на лечебното поведение, но немалка част от болните попадат в т. н. сива зона, което прави разпределянето на болните в рисковите групи не така категорично и определя трудността за създаване на правилен дизайн в проспективни проучвания или при реанализ на големи кохорти от болни в ретроспективен план.

Независимо от настъпилия прогрес в диагностичните методи в последните 15 г., все още тяхната точност и специфичност за предлечебно стратифициране на болните е незадоволителна, което доведе до изненадващо ранни биохимични или клинични рецидиви след прилагане на един от радикалните методи при простатен карцином (ПК), каквито са РП или ЛЛ.

От една страна се докладваха трудностите за оценка състоянието на простатната капсула от образните методи, като при близо 17% от болните, стадиран

като cT2 преминават следоперативно в pT3a, дори в pT3b, като при четвърт от болните нараства и сбора по Глисън. (1).

От друга страна експертите претърпяха ожесточителна критика в икономически развитите с висок дял на възрастно население страни при лечение на мъже, диагностицирани при скрининг за ПК. (2) Пациентите са претърпели свръхлечение по повод на минимален по разпространение и биологично поведение карцином и установени усложнения, които не биха преживели поради пренебрегната напреднала възраст или неспазване показанията на метода.

БрТ при ранния ПК е алтернативен радикален метод на РП, като изборът трябва да е в съгласие с решението на болния при докладване на очакваните лечебни резултати, усложнения и качество на живот. БрТ е предпочитана от мъжете поради съхраняване в по-висок процент на еректилната функция.

Първоначално използвана като палиативен метод в началото на ХХ век, през 80-те години на миналия век, интересът към простатната брахитерапия като дефинитивен метод се повишава. Това е резултат от комбиниране на технологичните разработки (нови изотопи, нови видове изображения, системи за 3-D планиране), методи за скрининг (рутинно използване на ПСА) и диагностични методи (установяване на рискови групи и други методи за предсказване на риска, идентифициране на подгрупи от пациенти, които дават по-благоприятен отговор на брахитерапията) и описанието на нов начин за проследяване на простатата чрез трансректална ехография (3). Холм (1983 г.) описва трансперинеалната техника на имплантиране под трансректален ехографски контрол, и макар да лекува само 32 пациенти с нея, дава началото на развитието на метода. Наakon Radge пренася техниката в САЩ, където през 1985 г. в Northwest Hospital of Seattle е извършена първата такава процедура. През 2001 г. той докладва 13-годишни резултати при пациенти лекувани само с постоянен имплант с ниска мощност на дозата. (4) В следствие въвеждането на апаратите за посленатоварване дава възможност за развитие на брахитерапията с висока мощност на дозата, като се подобрява дозното разпределение и се намалява излагането на персонала на вредното действие на йонизиращите лъчения. (5)

Докладваните резултати от прилагане на нискодозова БрТ с постоянно имплантирани радиоактивни

зрънца са по-продължителни, като още през 2001 г. са докладвани отлични 10- и 13-годишен биохимичен контрол с LDR-БрТ съответно 88 % (6) и 77 % (4).

Основно значение за качеството на импланта има показателят D90 – дозата в 90% от облъчвания обем. При D90 ≥ 130 Gy, 8-годишната преживяемост без биохимичен рецидив е 93% в сравнение със 76% за тези с по-ниски стойности на D90 (7). Недостатък на LDR-БрТ е невъзможността за корекция на разпределението на дозата след реализиране на импланта. Неговата оценка се прави след поставянето му посредством КТ образи за генериране на доза-обем хистограми.

Специфична странична реакция при LDR-БрТ е миграция на семенцата. Поради неточности при поставянето на семената, кръвния ток, въздействието на тазовите мускули и едем след имплантацията, имплантираните семена могат да се изместят от предвидените им позиции - към белия дроб, коремната кухина, таза или в урината. Въпреки че някои автори коментират малкото значение за дозиметричното разпределение след миграция на семената, това поставя въпроса за необходимостта от допълнителна дозиметрична защита. (8)

Авторите докладват остра ретенция в 5% до 15% от случаите, като тя се резолуира 10-14 дни след апликацията. Ретенция рядко може да персистира и месеци след процедурата. (9, 10, 11) Уретрит може да се наблюдава от 6-тия ден до 6-9 месеца след апликацията, докато при временния имплант тази странична реакция е с по-кратка продължителност – остра фаза от първите две седмици до 6 седмици от импланта. Поради факта, че имплантираните семена остават завинаги в пациента, LDR-БрТ е икономически по-неизгодна, в сравнение с временния имплант. Семенцата дават изкривяване на образа при провеждане на МРТ след процедурата при търсене на евентуален локален рецидив. По отношение на еректилна дисфункция, при постоянния имплант тя е докладвана в по-нисък процент, отколкото при другите методи на ЛЛ. В по-силен процент тя е изявена при пациенти с флаге поява на уринарните оплаквания след асимптоматичен период. (12)

Брахитерапията с висока мощност на дозата първоначално се използва като свръхдозаж за простатната жлеза към ПЛЛ. Поради стремежа за скъсяване на лечебното време при ЛЛ на простатния карцином, в края на 90-те години и около 2000 г. започват да се

появяват публикации, разглеждащи различни режими на фракциониране за монотерапия с HDR – БрТ. Тенденцията е тези режими да вървят към ескалация на дозата и ако в началото се предлагат 6-7 фракции (13), скоро те се свеждат до 3-4 (14, 15), а през последните години – до 1-2 (16, 17). Данните за подобряване не само на биохимичния контрол, но и влияние върху появата на далечни метастази при ескалирането на дозата в лечението на ранния ПК насърчават използването на HDR – БрТ като монотерапия (18, 19). HDR – БрТ отговаря на изискването за дозна ескалация с висока конформност и това трудно може да бъде достигнато с която и да било техника за перкутанно ЛЛ.

Данните от вискодозовата БрТ с временни радиоактивни импланти са средно за 6 до 10 г. период на биохимичен контрол. (Табл. 1)

Тези резултати дават основание на някои автори да започнат проучване на ултрахипофракционирането в две или една фракция. Ghilezan (26) изследва схеми в две фракции за един ден и показва добра поносимост - остра уrogenиталната токсичност 2 степен се изразява главно като често/неотложно уриниране (13%), дизурия (5%), хематурия, а от страна на гастроинтестиналния тракт – преходна диария при 8%. Най-честата късна токсичност е била често/неотложно урини-

ране 2-ра степен при 16% от пациентите, последвана от дизурия при 4% от пациентите; 2 пациенти са имали ректално кървене от степен 2, а 1 - със степен 4, изискваща лазерно лечение. Въпреки големите надежди за ефикасност на HDR-БрТ в една фракция, Morton показва, че тази схема е рискована (27). Тя е свързана със значително по-висока честота на рецидиви и пониска 5-годишна преживяемост без биохимична прогресия в сравнение с рамо в две фракции. Тази група изследователи, както и Armstrong и сътр. (28) заключават, че лечението с HDR-БрТ в една фракция дава по-ниски лечебни резултати и не трябва да се използва, особено при пациенти в умерен риск. (Табл.2.)

Ранната токсичност след HDR брахитерапия се състои в хематурия в първите няколко дни, уретрит, който за разлика от LDR-импланта, се развива в първите две седмици, след което бързо отшумява (до 6 седмици след импланта). Късната уротоксичност е рядка и свързана с голям обем на жлезата, висок IPSS сбор и преходен ТУР на простатата. Инконтиненция се съобщава в около 1,5 % от случаите. При преходен ТУРП в рамките на 8 месеца от импланта дизурични оплаквания могат да се появят в до 80% от пациентите, но само при 1-3% те са умерено до силно изразени. Обикновено тези оплаквания изчезват за

Табл.1. Лечебни резултати от серия публикации за HDR – БрТ като монотерапия.

Автор	Доза Gy/ Бр. фр.	Средно време на проследяване (г.)	Преживяемост без биохимичен рецидив (ПБХР) при Нисък риск (%)	Преживяемост без биохимичен рецидив (ПБХР) при Умерен риск (%)
Mark 2010 (20)	45/6	8	-	88
Martinez 2010 (21)	42/6 48/4	4.8	88 91	
Zamboglou 2013 (16)	38 / 4	5–7.7	95	93
Hauswald 2016 (22)	42–43.5 / 6	6.5	99	95
Yoshioka 2016 (23)	48/8 54/9 45,5/7	7.6	-	93
Hoskin 2017 (24)	31.5 / 3 26 / 2 19–20 / 1	9 5,25 4,1	91 93 94	
Strouthos 2018 (25)	34.5 / 3	4.7	96	96
Barkati 2012 (18)	30/3 31.5/3 33/3 34,5/3		85.1	

Табл.2. Късна токсичност при HDR – БрТ като монотерапия.

Автор	Схема	ГИ кървене	Урогенитална късна	Еректилна дисфункция
Ghadjar 2014 (29)	9,5Gy/ 4 фр.	0 %	Стриктура 3 ст., изискваща уретрална дилатация/ТУРП при 19%	25% (без АДТ)
Hauswald 2016 (22)	7Gy/ 6 фр.	0%	Стриктура 0,8% Инконтиненция 0,6%	40% до 70 г. възраст
Barkati 2012 (18)	10-11.5Gy/ 3 фр.	0%	Стриктура 9% Инконтиненция 0% Дизурия 10,3% Хематурия 1,3%	Намаляване на качеството на функцията при 89% на 3 г.
Demanes, Martinez, Ghilezan 2011 (15)	9,5Gy/4 фр. 12Gy/2 фр. 13,5Gy/2 фр.	1,3% (Parzen 2020 (30))	Инконтиненция 0,3% Дизурия 0,3% Ретенция 3%	-

един-два месеца, но могат да продължат и няколко години. Стриктура на уретрата се наблюдава в около 4-9 % на 5-тата година. Тя е най-често в булбомембранозната й част – зона извън високодозния регион. (31) Характерно е, че се появява средно след 16-20-ти месец от брахитерапията, за разлика от „ранната“ следоперативна стриктура до 1 година след РП. Рискът се повишава при предходен ТУРП, артериална хипертония, както и с повишаване на дозата на фракция (32). По отношение на късната гастроинтестинална токсичност се наблюдава в 0-4% диария, проктит или ректално кървене. Еректилната дисфункция се наблюдава в по-ниска степен в сравнение с LDR-импланта (33), както и РП и ПЛЛ (34). По отношение на развитието на втори карцином след провеждане на брахитерапия в серия от 1888 болни, 63% от които са провели брахитерапия и 37% РП, за период от 10 год. не се открива разлика в риска от развитие на втори карцином. (35).

Няколко автора сравняват проспективно HDR – БрТ и LDR-БрТ и установяват по-ниска ранна и късна урогенитална токсичност при HDR – БрТ при еднакви лечебни резултати за двата метода (36, 37).

Недостатъкът за оценка на резултатите от проучванията при лечение на ПК са свързани с оценка на лечебните резултати чрез биохимичен контрол, а не с оценяване на смъртността, като по-категоричен показател. Това е свързано със средно високата възраст на болните, трудната разграничаваност на настъпили усложнения от често прилагано хормонално лечение, съпътстващи заболявания и трудното разграничаване

на естествени причини за фаталния изход от специфичната – туморно свързана смъртност.

Стойностите на простатно специфичен антиген (ПСА) определят прогнозата в хода на болестта в значителна степен, както и при проследяване на свободния от заболяване период. След радикална простатектомия персистирането на ПСА са израз на нерадикално лечебно поведение или неустановено далечно метастазиране (ДМ). Докато в лъчелечението и различните методи – перкутанно или брахитерапия поради запазване паренхима на жлезата и специфичния отговор на йонизиращата радиация в зависимост от размера на дозата, от значение е предлечебното-инициално ниво на туморния маркер (иПСА). То допълва анатомичното стадиране по TNM и определя обема на тумора, като участва при стратифициране на болния в рискови групи и определяне, не само цялостното лечебното поведение, но е в помощ и при решаването на лъчетерапевтичната задача – какъв мишенен обем, лечебна доза, фракция и техника да бъде приложена. Сериозната трудност при използването на маркера при проследяване на лъчетерапевтичните резултати е доказана в множество ретроспективни проучвания сравняващи локалните методи, като РП, ПЛЛ и БрТ или съчетано ЛЛ. При значителна част от болните в групи с висок и по-малко с умерен риск, а в първите години и при нисък е прилагана АДТ, като за нея все още липсват данни за стойности, определящи лечебния отговор от хормоналното лечение.

Продължават усилията на изследователите да се

обединят около по-категорична прогноза в стойността на маркера и времето за оценка на тази стойност, очертаваща настъпилия ЛК или персистиращ тумор, рецидив или ДМ в ЛЛ. Ескалирането на стойностите на ПСА – биохимичен рецидив (БхР), без клинична изява е често срещано след радикално ЛЛ. При малък анатомичен туморен рецидив, все още липсва образнодиагностичен метод за локализиране на настъпил локален рецидив или далечно метастазиране, което е труден период както за пациента, така и за лекуващия лекар.

Прогнозната значимост на предлечебното ПСА за очаквания биохимичен контрол след ЛЛ е съществена, но все още остава неизяснено значението на стойностите на ПСА във времето при проследяване и тяхното значение за хода на болестта.

Опитът на Клиниката по лъчелечение в УСБАЛО е дългогодишен както при болни с перкутанно лъчелечение, така и с високодозова БрТ, която стартира през 2010 г. за първи път у нас.

Проследяване след дефинитивна брахитерапия

След проведено дефинитивно лъчелечение, стандартите препоръчват следене на стойностите на ПСА и провеждане на ДРИ за оценка на ефекта от лечението. EAU (38), ESMO (39) и NCCN (40) препоръчват това да се провежда на 6 месеца през първите 5 години, а AUA/ASTRO (41) – по-често през първите 2 години – на 3-6 месеца, след което на 6 месеца до 5 година. Проследяването след 5 година трябва да става веднъж годишно. При ПК седмата година след лечението е обвързана с резултатите и повечето рецидиви се появяват преди този момент (42). Затова се обсъжда необходимостта от изследване на ПСА след този прагов момент в проследяването, особено при пациенти с неоткриваеми нива на туморния маркер. Симптоматичен рецидив без покачване на ПСА се среща много рядко, но оплаквания като болки по костите, хематурия, прогресиращо затруднено уриниране, прогресиращ оток в долната част на тялото, прогресиращи ентероколитни проблеми, умора или необяснима загуба на тегло налагат провеждане на образни изследвания. ESMO (39) коментира нарастващото значение на PSMA - PET/CT при биохимичен рецидив поради по-високата чувствителност и специфичност на метода в сравнение с конвенционалните методи на реста-

диране, доказани в метаанализ от 2020г. (43) Все още липсват доказателства дали ранното откриване на рецидив и ранната смяна на поведението са свързани с подобряване в резултатите. За биохимичен рецидив се приема повишаване на стойността на ПСА с 2 ng/ml над най-ниско достигнатата стойност, когато и да е във времето (надир) (44).

Кинетика на ПСА след ЛЛ

Кинетиката на ПСА след проведено лъчелечение се различава от тази след РП. Докато след РП се счита, че ПСА трябва да достигне неоткриваеми нива <0,2 ng/ml 6 седмици след операцията (45), то при ЛЛ ПСА спада по-бавно поради остатъчната простатна тъкан. Счита се, че надир <0,5 ng/ml е свързан с по-добри резултати (45), но оптималната стойност все още е спорна. Този надир може да се достигне за три и повече години. Различните видове ЛЛ са свързани с разлика в кинетиката на ПСА, като някои изследвания показват по-нисък надир и по-висок биохимичен контрол при LDR – БрТ и HDR – БрТ в сравнение със самостоятелното ПЛЛ. (46) Въпреки началните разлики в стойностите на ПСА в рамките на три месеца след лечението в зависимост от приложено АДТ (<0,5 ng/ml при 53% срещу 7% от пациентите (p <0,01) със спрямо без неoadювантна АДТ) в следствие това не оказва значение върху постигнатите лечебни резултати. Пациентите без БхР са достигнали значително по-нисък надир след при LDR – БрТ и HDR – БрТ в сравнение със самостоятелното ПЛЛ, както със, така и без неoadювантна АДТ. Стойността на надира е с високо прогностично значение. Всички пациенти без неoadювантна АДТ и надир <0,1 ng/ml остават без рецидив (0% срещу 45% с надир ≥ 0. ng/ml; p < 0.01 – с неoadювантна АДТ: 10% срещу 63%; p <0,01). Пациентите с надир <0,5 ng/ml остават без рецидив при 87% без неoadювантна АДТ (LDR – БрТ: 94%; HDR-БрТ: 83%; ПЛЛ: 78%) и 77% с неoadювантна АДТ (LDR – БрТ: 77%; HDR-БрТ: 74%; ПЛЛ: 77%).

Авторите (46) наблюдават и по-чести ПСА скокове (нарастване на ПСА с ≥ +0,2 ng/ml с връщане към началната стойност или по-ниска) при LDR – БрТ. ПСА скоковете могат да бъдат идиопатични или да са свързани със завишаване на стойностите на тестостерона, например след спиране на неoadювантна АДТ, простатит, проктит, еректилна функция и др. Обикновено се срещат до третата година, като при HDR – БрТ могат

да се появят по-рано (до 10-тия месец), а при LDR – БрТ обикновено възникват към 18 месец. (47, 48)

Редица изследвания показват, че времето за достигане на надира след проведено ЛЛ е от значение и по-краткият период е свързан с по-добра прогноза. Morris и сътр. (49) разглеждат ретроспективно 253 болни с T1-3N0M0 простатен карцином след съчетано ЛЛ – ПЛЛ и PDR – БрТ. При средно проследяване от 6 години, стойността на надира на ПСА (нПСА) е предиктор за биохимичния контрол. Нарастването на нПСА в стъпките 0.01, 0.01÷0.05, 0.05÷0.1, 0.1÷1.0, или >1.0 ng/ml се свързва с влошаване на 5-годишния биохимичен контрол (липса на биохимичен рецидив) съгласно Phoenix критериите съответно 100%, 90.0%, 82.5%, 64.3% и 10%. Пациентите без биохимичен рецидив, са достигнали надир по-бързо. Стойността на ПСА >/< 1,5 ng/ml на третата година се оказва предиктивна по отношение на биохимичния контрол и клиничен рецидив с p<0,001.

Schroeder (50) разглежда 459 болни със съчетано лъчелечение – ПЛЛ и HDR – БрТ и приема прагова стойност за нПСА 0,5 ng/ml до 18 месец от края на лечението. ПСА надир в рамките на 18 месеца (нПСА18) 0.5 ng/ml е постигнато при 222 пациенти със средно време за достигане 7 месеца. Петгодишният биохимичен контрол съгласно Американското дружество по терапевтична рентгенология и онкология (ASTRO) за групата нПСА18 < 0,5 ng/ml е 89%, а за групата ≥ 0,5 ng/ml е 78.6% (p = 0.011). нПСА18 е независим предиктор на преживяемост, специфична за рака, преживяемост без отдалечени метастази и биохимичен контрол (ASTRO) (p = 0,026, p = 0,020 и p = 0,01, съответно). Авторите обаче не откриват такива зависимости при прилагане на Phoenix критериите за биохимичен рецидив.

Еске установява, че стойността на ПСА на 1-вата година след проведено съчетано ЛЛ има статистическо значение за риска от рецидив (51)

Подобни наблюдения има при LDR – БрТ. Zelefsky (52) разглежда 2 693 пациента от 11 института, провели LDR – БрТ при ранен простатен карцином T1-2. Нивото на нПСА е предиктивно по отношение на дългосрочния биохимичен контрол. При пациентите, които не са имали биохимичен рецидив на 8-та година, средното ниво на нПСА е 0,1 ng/ml. Преживяемостта без биохимичен рецидив на 8-та година е съответно 92%, 86%, 79% и 67% при пациенти с нПСА стойности

0÷0.49, 0.5÷0.99, 1.0÷1.99 и >2.0 ng/ml. При използване на третата година като праг се оказва, че по-ниските стойности на нПСА на 3-тата година са свързани с по-добър биохимичен контрол.

Стереотактичната радиотерапия и HDR-БрТ водят до по-ниски стойности на ПСА надира (нПСА) в сравнение с МИЛЛ. В рамките на 1000 дни след проследяването модалностите дават подобно ниво на спад на ПСА; впоследствие спадането продължава (макар и с по-бавно темпо) след стереотактичното ЛЛ и HDR-БрТ, а при МИЛЛ техниката остава плаващо. Тъй като нПСА е доказан предиктор за дългосрочните резултати, тези данни не само предполагат различен радиобиологичен ефект при стереотактичното ЛЛ и HDR брахитерапия, но също така прогнозира клинични резултати, които могат да се равняват или надхвърлят тези на МИЛЛ. (53)

Всички тези литературни данни разглеждат брахитерапията в светлината на свръхдозирание към ПЛЛ. Едно изследване за HDR-монобрахитерапия докладва стойностите на нПСА – Ghadjar (29) разглежда 36 пациента, получили 4 фракции x 9,5 Gy по повод ПК в нисък (28 пациента) или умерен риск (8 пациента). Средно нПСА е 0,1 ng/ml и се достига за 61,6 месеца при средно време за наблюдение 6,9 години и 5-год. биохимичен контрол 97 %.

Кратък анализ на литературния обзор

С литературния обзор сме се опитали да подчертаем, че HDR – БрТ показва отлични 5 - 8-годишни резултати по отношение на ранния ПК в група с нисък и умерен риск, с пренебрежима късна гастроинтестинална токсичност и уrogenитална токсичност основно 1-2 степен, с 3 степен в рамките на 0-3%. Очакват се дългосрочните резултати за потвърждение на отличния контрол и поносимост и преминаване към още по-хипофракционирани режими от две фракции, сравними като процедура по продължителност с LDR – БрТ. Поради ограничен брой съобщения в литературата за кинетиката на ПСА след HDR – БрТ като моно-терапия, за разлика от тези при LDR – БрТ и съчетано ЛЛ, ще разгледаме предиктивното значение на след-лечебните стойности на ПСА в различни периоди за постигането на биохимичен контрол.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):233-45.
2. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(9):883-895.
3. Aronowitz, J.N. 2002. Dawn of prostate brachytherapy: 1915–1930. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:712–8.
4. Fornage, B.D., Touche, D.H., Deglaire, M., Faroux, M.J., and Simatos, A. 1983. Real-time ultrasound-guided prostatic biopsy using a new transrectal linear-array probe. *Radiology* 146:547–8.
5. Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol.* 2001 Sep;54(7):739-47.
6. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb 1;67(2):327-333.
7. Polo A. Brachytherapy for prostate cancer in J.Venselaar (2013) *Comprehensive brachytherapy Physical and clinical aspects* (pp 271-293), Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis Group.
8. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125)prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:376–381.
9. Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol* 2011;185:495–500.
10. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2008 May;179(5 Suppl):S20-4.
11. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Sauerland S. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD008871.
12. Yinkun Wang, MSc, Nicola J. Nasser, MD, PhD, Jette Borg, PhD, and Elantholi P. Saibishkumar, MBBS, MD, FRCPC. Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2015 Jun; 7(3): 203–210.
13. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:81–90.
14. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate afterloading Ir-192 prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:525–533.
15. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1286–92.
16. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:672–8.
17. Hoskin P, Rojas A, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*
18. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1889–96.
19. Prada PJ, Jimenez I, González-Suárez H, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy.* 2012;11:105–10.
20. Mark RJ, Anderson PJ, Akins RS: Interstitial high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: Median 8-year results in 301 patients. *Brachytherapy* 9:576, 2010.
21. Martinez AA, Demanes J, Vargas C: High-dose-rate prostate brachytherapy: An excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 33:481-488, 2010.
22. Hauswald H., Kamrava M., Fallon J., et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, 94: 667-674.
23. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F: High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: Clinical results for a median 8-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94:675-682, 2016.
24. Hoskin P, Rojas A, Ostler P: Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for lo-

- cally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 124:56-60, 2017.
25. 25. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018, 126: 270-277.
26. 26. Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):927-932.
27. 27. Morton G, McGuffin M, Chung HT, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol*. 2020;146:90-96.
28. 28. Armstrong S, Tsang Y, Lowe G, et al. Dosimetry of local failure with single dose 19 Gy high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2021;157:93-98.
29. 29. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014; 9:122.
30. 30. Parzen JS, Ye H, Gustafson G, et al. Rates of rectal toxicity in patients treated with high dose rate brachytherapy as monotherapy compared to dose-escalated external beam radiation therapy for localized prostate cancer [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Radiother Oncol*. 2020;147:123-129.
31. 31. Hindson BR, Millar JL, Matheson B. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors. *Brachytherapy*. 2013;12(1):50-55.
32. 32. Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009 May;91(2):232-6.
33. 33. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol*. 2004;171(3):1098-1104. doi:10.1097/01.ju.0000113299.34404.22
34. 34. Putora PM, Engeler D, Haile SR, Graf N, Buchauer K, Schmid HP, Plasswilm L. Erectile function following brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2016 Mar;192(3):182-9.
35. 35. Hinnen KA, Schaapveld M, van Vulpen M et al. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4510-5.
36. 36. Rose TGE, Bachand F, Kim D. QOL comparison of acute side effects from a high dose rate vs. low dose rate brachytherapy boost combined with external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. (2015) 14:S36.
37. 37. Hathout L, Mahmoud O, Wang Y, et al. A Phase 2 Randomized Pilot Study Comparing High-Dose-Rate Brachytherapy and Low-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy in Localized Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(4):631-640.
38. Mottet N. et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
39. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-1134.
40. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. Version 4.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Accessed May 10, 2022.
41. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA et al: Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline part II: principles of active surveillance, principles of surgery and follow-up. *J Urol* 2022.
42. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-142.
43. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77:403e417.
44. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74.
45. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64: 1140.
46. Pinkawa M1, Piroth MD, Holy R, et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2010 Jul;96(1):25-9
47. Burchardt W, Skowronek J. Time to PSA rise differentiates the PSA bounce after HDR and LDR brachytherapy of prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(1):1-9.
48. Mehta N1, Kamrava M, Wang PC, et al. Prostate-Specific Antigen Bounce After High-Dose-Rate Monotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 15;86(4):729-33.
49. Morris LM, Izard MA, Wan WY. Does prostate-specific antigen nadir predict longer-term outcomes of prostate cancer after neoadjuvant and adjuvant androgen deprivation therapy in conjunction with brachytherapy? *Brachytherapy*. 2015 May-Jun;14(3):322-8.
50. Schroeder C, Geiger F, Siebert FA, et al. Radical dose escalation by high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer—Significance of prostate-specific antigen nadir level within 18 months as correlation for long-term biochemical control. *Brachytherapy*. 2019 Jan - Feb;18(1):8-12.
51. Ecke TH, Huang-Tiel H-J, Golka K, et al. Prostate Specific Antigen (PSA) as Predicting Marker for Clinical Outcome and Evaluation of Early Toxicity Rate after High-Dose Rate Brachytherapy (HDR-BT) in Combination with Additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. Stephan C, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(11):1879.
52. Polo A. Brachytherapy for prostate cancer in J.Venselaar (2013) *Comprehensive brachytherapy Physical and clinical aspects* (pp 271-293) , Boca Raton, FL:CRC/Taylor & Francis Group.
53. Kishan AU, Wang PC, Upadhyaya SK, et al. SBRT and HDR brachytherapy produce lower PSA nadirs and different PSA decay patterns than conventionally fractionated IMRT in patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Jul-Aug;6(4):268-75.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Боряна Веселинова Генова,
УСБАЛО-ЕАД, гр. София,
Клиника по лъчелечение. София,
ул. "Пловдивско поле" №6.
Тел. 0885413234
e-mail: boriana.genova@gmail.com

Address for correspondence:
Dr. Boryana Veselinova Genova,
USBALO-EAD, Sofia,
Radiotherapy clinic. Sofia,
6, "Plovdivsko Pole" St.
Tel. 0885413234
E-mail boriana.genova@gmail.com

Първична хипероксалурия

М. Тахчиев, К. Нейков

Клиника по урология на УСБАЛО ЕАД, София

M. Tahchiev, K. Neykov

Department of Urology, National oncology hospital

Primary hyperoxaluria

РЕЗЮМЕ:

Първичната хипероксалурия (ПХ) може да доведе до образуването на конкременти в бъбреците. При свързването на оксалатът с калция в урината се получава калциев оксалат, който е и най-честата съставка в уроконкрементите.

Първичната хипероксалурия е група от редки генетични заболявания, причиняващи загуба на специфична ензимна активност. От своя страна това води до образуването на голямо количество оксалат.

Установени са 3 типа първична хипероксалурия.

Първи тип е най-честият, среща се при 80 процента от случаите. Води до терминална бъбречна недостатъчност още в детска възраст. Липсващият ензим е аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGT).

Тип 2 се среща значително по-рядко, с много по-благоприятна прогноза. Добавянето на пиридоксин към терапията подобрява резултатите. Липсващият ензим е глиоксилат редуктаза/хидроксипируват редуктаза (GRHPR).

Тип 3 се смята с благоприятна прогноза, дължи се на мутации в гена HOGA1, Рядко води до терминална бъбречна недостатъчност.

При диагностиката на ПХ се използват лабораторни изследвания, образна диагностика и генетични изследвания.

Лечението на ПХ се основава на диетичен режим, високи дози пиридоксин, магнезиево съдържащи препарати, гликозаминогликани. Революция в лечението бележат агентите за РНК интерференция. При пациенти с терминална хронична бъбречна недостатъчност се прибягва до диализа и се обсъжда вариат за чернодробнобъбречна трансплантация.

Ключови думи: първична хипероксалурия, уроконкременти, бъбречна недостатъчност, ензимна активност.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хипероксалурията е повишената екскреция с урината на метаболитния краен продукт оксалат, което може да допринесе за образуването на камъни в бъбреците и други здравословни проблеми (1). Нормалното горно ниво на екскреция на оксалат в урината е 40 mg (440 μmol) за 24 часа. Мъжете имат малко по-висока нормална стойност (43 mg/d при мъжете срещу 32 mg/d при жените), но това се дължи предимно на

ABSTRACT:

Primary hyperoxaluria (PH) can lead to the formation of kidney stones. When oxalate binds to calcium in the urine, calcium oxalate is produced, which is the most common component of kidney stones. Primary hyperoxaluria is a group of rare genetic disorders causing loss of specific enzyme activity. In turn, this leads to the formation of a large amount of oxalate. 3 types of primary hyperoxaluria have been identified. The first type is the most common, occurring in 80 percent of cases. It leads to end-stage renal failure in childhood. The missing enzyme is alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT). Type 2 is significantly less common, with a much more favorable prognosis. Adding pyridoxine to therapy improves results. The missing enzyme is glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR). Type 3 is considered to have a favorable prognosis, due to mutations in the HOGA1 gene. It rarely leads to end-stage renal failure. In the diagnosis of PH, laboratory tests, imaging and genetic tests are used. The treatment of PH is based on dietary regimen, high doses of pyridoxine, magnesium-containing preparations, glycosaminoglycans. RNA interference agents have revolutionized treatment. In patients with end-stage chronic renal failure, dialysis is resorted to and an option for liver-kidney transplantation is discussed.

Keywords: primary hyperoxaluria, kidney stones, renal failure, enzyme activity.

по-големия телесен хабитус и по-големия среден размер на хранене, а не на някаква реална присъща метаболитна разлика. Отразявайки тези нормални стойности, обичайното определение за хипероксалурия е екскреция на оксалат в урината, която надвишава 40 mg/ден. Други автори определят дават алтернативно определение на хипероксалурията, което коригира разликите в размера, е 30 mg оксалат в урината за 24 часа на грам екскретирани креатинин.

• Етиологично 4-те основни вида хипероксалурия са следните (2, 3):

- Първична хипероксалурия (типове I, II и III);
- Ентерална хипероксалурия;
- Диетична хипероксалурия;
- Идиопатична или лека хипероксалурия.

Лечението зависи до известна степен от основната етиология и тежестта на хипероксалурията. Въпреки това, много лечения (напр. диетични мерки) могат да се използват във всеки случай на хипероксалурия и лечението могат да се комбинират за повишена ефикасност.

Производство и функция на оксалата.

Оксалатът е органична сол с химична формула C_2O_2 . При физиологични нива на рН оксалатът образува разтворима сол с натрий и калий; обаче, когато химически взаимодейства с калция, той произвежда неразтворим продукт, наречен калциев оксалат, който е най-често срещаното химично съединение, намиращо се в камъни в бъбреците. Оксалатът се абсорбира предимно от дебелото черво, но може да се абсорбира директно от всяка точка на чревния тракт. В допълнение, оксалатът се създава от ендогенни източници в черния дроб като част от метаболизма на гликолата. В бъбреците оксалатът се секретира в проксималния тубул чрез 2 отделни носителя, включващи обмен на натрий и хлорид. Оксалатът обикновено се произвежда в растенията, предимно в техните листа, ядки, плодове и кора. Количеството произведен оксалат зависи не само от конкретния сорт растение, но и от почвата и водните условия, в които расте. Като цяло растенията, които се отглеждат в полета с висока концентрация на калций в подпочвените води, имат по-високи концентрации на оксалат. Това е една от причините, поради която точното изчисляване на хранителния оксалат е трудно. Съдържанието на оксалат в рамките на един и същи растителен вид може да варира значително. Например, картофите съдържат нива на оксалат от 5,5-30 mg на 100 g, броколите имат нива от 0,3-13 mg на 100 g, а пшеничните трици имат нива от 58-524 mg на 100 g.

Растенията използват оксалат като поглъщател на калций. Всеки излишен калций, абсорбиран от растението от подпочвените води, се извлича от тъканната течност на растението от оксалата в листата, плодовете, ядките или кората. В крайна сметка растението изхвърля тези структури. Когато хората ядат тези рас-

тителни продукти, те също поглъщат различно количество оксалат. Хранителните продукти от животински произход практически нямат съдържание на оксалати. Оксалатът участва в различни метаболитни и хомеостатични механизми при гъбички и бактерии и може да играе важна роля в различни аспекти на животинския метаболизъм, включително регулиране на митохондриалната активност, функция на щитовидната жлеза, глюконеогенеза и гликолиза. Интересното е, че оксалатът е открит за първи път при животни, когато овцете се разболяват, след като ядат растителност, за която по-късно се установява, че има високо съдържание на оксалат. При хората обаче изглежда, че оксалатът няма съществена полезна роля и действа като метаболитен краен продукт, подобно на пикочната киселина. Ако не беше високият афинитет на оксалата към калция и ниската разтворимост на калциевия оксалат, оксалатът и оксалатният метаболизъм не биха представлявали голям интерес. Оксалатът в урината е най-силният химичен стимулатор на образуването на камъни в бъбреците. Дневният прием на оксалат при хора обикновено е 80-120 mg/d; може да варира от 44-350 mg/d при индивиди, които се хранят с типична западна диета. Разтворимостта на оксалата при телесна температура е само приблизително 5 mg/L при рН 7,0.

Патофизиология и етиология

Високите нива на оксалат в организма могат да доведат до различни здравословни проблеми, особено до образуване на камъни в бъбреците. Четирите основни вида хипероксалурия - първична хипероксалурия, ентерална хипероксалурия, диетична хипероксалурия и идиопатична или лека хипероксалурия - са резултат от различни патофизиологични процеси.

Първична хипероксалурия

Първичната хипероксалурия е група от редки заболявания, дължащи се изключително на генетични дефекти, които причиняват загуба на специфична ензимна активност. При блокиране на нормалния метаболитен път алтернативният път, който води до производството на оксалат като краен продукт на глиоксилатния метаболизъм, става изключително активен, което води до изключително високо производство на оксалат (4). Установени са три вида първична хипероксалурия, като всеки от тях включва различен ензим. И трите типа се предават като автозомно-рецесивни признаци.

Хипероксалурия тип 1

Тип 1 се среща при 1 на 120 000 живородени деца и представлява 70-80 % от всички диагностицирани случаи на първична хипероксалурия, докато типове 2 и 3 се оценяват на около 10 % от случаите (5). При първична хипероксалурия тип 1 липсващият ензим е аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGT), която обикновено се намира само в чернодробните пероксизоми. Този ензим е необходим за детоксикацията на глиоксилата (6). Когато AGT липсва, производството на оксалат се покачва (2). Пиридоксинът (витамин B6) е кофактор в този химичен път, който обикновено превръща глиоксиковата киселина (C₂H₂O₃) в глицин (7). Когато пътят е блокиран поради недостиг или липса на AGT, резултатът е високо ниво на гликолова и оксалова киселина, които лесно се превръщат в оксалат. Оксалатът, който е разтворим, се комплексира с калция и образува калциев оксалат, който е неразтворим. Калциевият оксалат кристализира и причинява нефрокалциноза и в крайна сметка развитие на бъбречно заболяване в краен стадий, обикновено в детска възраст.

Хипероксалурия тип 2

При първична хипероксалурия тип 2 липсващият ензим е глиоксилат редуктаза/хидроксипируват редуктаза (GRHPR), който може да бъде открит в левкоцитни препарати. Този дефицит подпомага превръщането на глиоксилат в оксалат (6, 8). Прегледът на най-голямата кохорта пациенти (n=101) от регистъра OxalEurope установи, че средната възраст при първия симптом е 3,2 години; възрастта при поставяне на диагнозата за индексните случаи е 8,0 години. При повечето пациенти (82,8 %) е установена уролитиоза (9). Смята се, че тип 2 има по-благоприятна прогноза от тип 1. Приблизително 25-50% от индивидите с тип 2 прогресират до бъбречна недостатъчност (9, 10). Добавянето на пиридоксин, което може да е от полза за някои пациенти с първична хипероксалурия тип 1, обикновено не е ефективно при пациенти с първична хипероксалурия тип 2.

Хипероксалурия тип 3

Първичната хипероксалурия тип 3 се дължи на мутации в гена HOGA1 (предишен DHDP5L) (12, 13). Изследванията подкрепят механизма на загуба на функция, което води до натрупване на 4-хидрокси-2-оксоглутарат и/или неговите метаболити в митохондриите с

последващо изтичане в цитозола, където може да се превърне в глиоксилат (14). Тип 3 е докладван като възможна причина при пациенти с идиопатични калциево-оксалатни камъни (14). Началото на симптомите настъпва в по-млада възраст, отколкото при типове 1 и 2, но спадът на бъбречната функция е по-бавен; при 5,4-13,9 % от пациентите е установена прогресия до хронично бъбречно заболяване в трети или по-лош стадий, като рядко се съобщава за терминален стадий на бъбречно заболяване (12-18).

Епидемиология

Хипероксалурията (прекомерно количество оксалати в урината) е често срещана аномалия при пациенти с калциево-оксалатни камъни в бъбреците. Известна степен на прекомерен оксалат в урината се установява при 20-30 % от всички пациенти с рецидивиращи калциево-оксалатни камъни. Приблизително 30 милиона души в Съединените щати имат бъбречнокаменна болест, а всяка година се появяват 1,2 милиона нови случая. Най-често срещаният вид бъбречен камък е калциевият оксалат. Въпреки че хиперкалциурията може да е по-често срещаният метаболитен проблем, излишъкът на уринарен оксалат е много по-силен стимулатор за образуване на камъни в урината, отколкото излишъкът на уринарен калций. Хипероксалурията изглежда е по-голям проблем в по-развитите страни. В Япония нарастващата честота на калциево-оксалатна каменна болест вероятно е съпътствана от постепенни промени в тенденциите в храненето. С увеличаването на консумацията на животински протеини и мазнини сред японското население са се увеличили и абсорбцията на оксалати, оксалурията и калциево-оксалатната каменна болест. Повишеното съдържание на мазнини в диетата позволява да се увеличи комплексобразуването на калция, като мастните киселини причиняват лека форма на ентерална хипероксалурия. Първичната хипероксалурия е по-често срещана сред мюсюлманите. Камъните в бъбреците се срещат по-често при белите, отколкото при чернокожите. Това е добре установено и се смята, че се дължи предимно на разликата в средния социално-икономически статус и влиянието на хранителния режим. Не са открити значителни разлики в средните нива на екскреция или концентрация на оксалат в урината между гериатрични и по-млади кохорти от лица с калциево-оксалатни камъни (19, 20). Първичната хипероксалурия се проявява предимно

като педиатрично заболяване, но се наблюдава и начало при възрастни. Средната възраст за поява на симптомите при първичната хипероксалурия е следната (21):

- Тип 1: 5,2 години (диапазон 0,1-53 години);
- Тип 2: 7,4 години (диапазон 0,6-42 години);
- Тип 3: 2,6 години (диапазон 0,3-31 години).

Камъните в бъбреците се срещат 3 пъти по-често при мъжете, отколкото при жените, но причината за тази разлика не винаги е ясна. Различните референтни диапазони на няколко уринарни метаболита (напр. пикочна киселина, калций, оксалат) илюстрират трудностите при определянето на действителната причина за камъните при различните популации. Не е известно дали различните стойности са резултат от разлики в метаболизма, свързани с въздействието на половите хормони, или са случайни за известните разлики в хранителния прием и телесното тегло (22).

Фактът, че камъните в бъбреците са еднакво разпространени сред мъжете и жените в детска възраст и във възрастовата група след менопаузата, предполага, че женските полови хормони могат да играят известна защитна роля (23). Редица проучвания го доказват това твърдение (24-27). Powell et al. разглеждат въпроса за затлъстяването, свързано с образуването на камъни в бъбреците, въз основа на голяма национална база данни (27) и установяват, че като цяло жените със затлъстяване, които имат камъни, обикновено са изложени на малко по-висок риск, отколкото жените без затлъстяване, които имат камъни. При мъжете обаче се наблюдава малка, ако изобщо има такава разлика.

Жените имат по-висок процент на отговор към терапията с пиридоксин при леки и умерени нарушения на хипероксалурията, отколкото мъжете. Причината за това несъответствие е неясна.

Средната концентрация на гликозаминогликани в урината е по-ниска при мъжете с камъни, отколкото при жените с камъни; това може да играе роля за разликата в степента на образуване на камъни между половете.

Прогноза

Последиците от хипероксалурията, както и от всички форми на каменна болест, са свързани с образуването на камъни и последващото увреждане на пикочните пътища. Те могат да включват болка, бъбречна обструкция, уросепсис, остро бъбречно увреж-

дане, хронично бъбречно заболяване и дори смърт. По-специално първичната хипероксалурия се свързва с най-сериозни последици за здравето. Приблизително половината от пациентите, диагностицирани с това заболяване, развиват краен стадий на бъбречно заболяване, а смъртността, особено при кърмачетата, е висока (> 50 %)(28). Без лечение прогнозата за тези пациенти е лоша. Хронично бъбречно заболяване се развива при 50% от пациентите с първична хипероксалурия до 15-годишна възраст и при 80% до 30-годишна възраст. Нормалната диализа при уремия не може да отстрани достатъчно серумен оксалат, за да предпази бъбреците и другите органи от широко разпространено отлагане на калциев оксалат (т.е. оксалоза) и образуване на калциево-оксалатни камъни. Прогнозата на пациентите с първична хипероксалурия зависи от ранното лечение и овладяване на хипероксалурията и свързаното с нея влошаване на бъбречните функции. Ако медикаментозното лечение не може да помогне на пациента да поддържа нормално ниво на оксалатите, може да се развие нефрокалциноза с последваща бъбречна недостатъчност. В тази ситуация за излекуване е необходима комбинирана чернодробно-бъбречна трансплантация (29,30).

Клинични картина

Средната възраст за поява на първоначалните симптоми, свързани с хипероксалурия, е 5 години. Оксалатни отлагания могат да се появят и в други органи (напр. кости, стави, очи, сърце). По-специално, костите обикновено са основното хранилище на излишния оксалат при лица с първична хипероксалурия. При здрави хора нивата на оксалат в костите са незначителни. Отлагането на оксалати в скелета има тенденция да увеличава костната резорбция и да намалява активността на остеобластите. Тъй като симптомите се появяват сравнително късно и са свързани със сериозни усложнения, всички педиатрични пациенти, които имат камъни, трябва да бъдат изследвани за хипероксалурия. Откриването на това състояние при братя и сестри може да позволи по-ранно изследване, откриване, диагностициране и превантивна терапия. Скринингът за хипероксалурия е показан и при възрастни пациенти с повтарящи се камъни в бъбреците (31). При първичната хипероксалурия екскрецията на оксалати в урината обикновено е повече от 100 mg/d. Първичната хипероксалурия може да доведе до бър-

речна недостатъчност вследствие на нефрокалциноза. В миналото обикновено се е използвала чернодробна биопсия, за да се установи ензимният дефект при различните видове първична хипероксалурия; с все по-ниската цена и подобрена чувствителност на молекулярно-генетичните тестове обаче необходимостта от чернодробна биопсия значително намаля (5). Всички форми на хипероксалурия се свързват с рецидивираща уролитиаза.

Лабораторни изследвания

Вземане на 24-часова урина и изследване на общия креатинин (т.е. за определяне на адекватността на събирането) и други химични компоненти на урината, които могат да доведат до образуване на камъни, като оксалат, калций, пикочна киселина, натрий, фосфат и общ обем на урината. Добре е да се направи изследване за инхибитори на образуването на камъни, като калий, цитрат и магнезий. Оценява се общия обем на урината и рН, за да определите приноса на дехидратацията или рН за тенденцията към кристализация. Всички основни рискови фактори в урината (напр. калций, оксалат, цитрат, пикочна киселина, общ обем, натрий, фосфат) трябва периодично да се преоценяват с 24-часово събиране на урина, за да се проследи ефикасността на лечението, да се идентифицират нови рискови фактори за метаболизма на бъбречните камъни и да се проследи спазването на изискванията от страна на пациента. Изследването се повтаря на всеки 2-3 месеца, докато се използват различни планове за лечение, докато се достигнат приемливи нива на химичния състав на урината или се въведе максимална терапия. След това обикновено е достатъчно повторното тестване на всеки 1-2 години в зависимост от клиничната ситуация. Цялостният успех на всяка програма за превантивна терапия на камъни зависи от спазването на дългосрочната превантивна терапия от страна на отделния пациент и от непрекъснатото поддържане на адекватен обем на урината. Препоръчително е изследване на серумните нива на креатинина за оценка на бъбречната функция. Серумните нива на калция могат да бъдат полезни за разграничаване на хиперкалциемията от хиперпаратиреоидизма. Тестовите за измерване на плазмените нива на оксалати са вече достъпни в търговската мрежа, така че сега трябва да се измерват както плазмените, така и уринните оксалати, тъй като кръвните тестове могат да покажат повишени нива.

Компютърна томография

Няма специфични образни изследвания, които да помагат за идентифициране на хипероксалурия, но калциево-оксалатната нефролитиаза може лесно да се диагностицира. Компютърната томография (КТ), по-конкретно спиралната КТ без интравенозен контраст, бързо измества интравенозната пиелография (ИВП) като предпочитан метод за оценка на пациенти с остра болка в хълбока, при които може да има камък в урината. Компютърната томография е по-бърза, изисква по-малко усилия, не изисква потенциално опасен интравенозен контраст и предоставя полезна информация за алтернативите в диференциалната диагноза. Камъните от пикочна киселина се виждат ясно при компютърна томография, но камъните, направени от лекарства с инхибитори на протеазата, не се виждат. Ако е необходимо, може да се използва селективно интравенозен контраст за изясняване на диагнозата. Ограниченията на компютърната томография включват по-висока цена, невъзможност за оценка на бъбречната функция и невъзможност за диагностициране на ренгенонегативните камъни. Компютърната томография не може да се използва при бременни жени, тъй като е свързана с по-значително рентгеново облъчване. Освен това малък дистален уретерален камък при пациент с множество тазови калцификати и минимална хидронефроза може да бъде почти невъзможно да се идентифицира само с компютърна томография.

Интравенозна пиелография (ИВП)

Изображенията от ИВП предлагат най-добрата карта на анатомията на горните пикочни пътища и уретерите. Те могат лесно да разкрият точното местоположение на камъните в пикочните пътища. Те също така предоставят ценна информация за относителната бъбречна функция, която компютърната томография и ултразвукът изследване не могат да предложат. Всички анатомични аномалии, свързани с потока на урината, могат по-лесно да бъдат разкрити с ИВП, а цената му често е по-ниска от тази на компютърната томография. Недостатъците на ИВП включват възможна нефротоксичност и алергия към инжектирания контрастен агент. По принцип ИВП не може да се извършва безопасно при пациенти, чието ниво на серумния креатинин е по-високо от 2 mg/dl, а за извършването на ИВП е необходимо повече време, отколкото за компютърна томография. ИВП предоставя само много ограничена

информация относно други потенциални диагнози, които могат да имитират остра бъбречна колика, като например аневризма на абдоминалната аорта, която се визуализира много по-лесно при компютърна томография. При бременни пациентки могат да се извършват ограничени изследвания с ИВП, но те трябва да бъдат сведени до минимум, доколкото е възможно.

Ултразвук на бъбреците и рентгенография на БУМ

Когато се използват в комбинация, ултразвукът на бъбреците и рентгенографията на БУМ могат да бъдат полезни средства за първоначален скрининг на хидронефроза и уролитиаза. Ултрасонографията е основният диагностичен инструмент при бременни пациентки с предполагаем бъбречен или уретерален камък.

Диетичен режим

Излишъкът от храни, съдържащи оксалати (напр. спанак, ядки, ревен, продукти от червена боровинка), може да причини хипероксалурия. Излишъкът от витамин С в храната също може да увеличи абсорбцията и екскрецията на оксалати, въпреки че степента и значението на витамин С за развитието на калциево-оксалатна каменна болест са донякъде спорни (7). Важно е да се оцени приема на течности през устата, за да се изключи дехидратацията като компонент на хипероксалурията. Приемът на течности трябва да е достатъчен, за да се генерират 2000 мл или повече урина на ден. Известно е, че приемът на високо съдържание на протеини (месо) е значителен рисков фактор за калциево-оксалатна болест поради ефекта му върху уринарния калций и пикочната киселина. В допълнение към въздействието си върху нивата на калций и пикочна киселина в урината, прекомерният прием на месни протеини може да увеличи отделянето на оксалат в урината (32).

Лечение на първичната хипероксалурия

Пациентите с първична хипероксалурия обикновено имат ниво на оксалат в урината над 100 mg/d. Необходимо е ранно медикаментозно лечение, за да се намали нивото на оксалатите и да се предотврати влошаването на бъбречната функция. За окончателното излекуване често се налага ранна чернодробно-бъбречна трансплантация (33). Въпреки това процентът на преживяемост и интактност на органите при пациенти,

които се подлагат на лечение за хипероксалурия тип I, е по-нисък от този при пациенти с трансплантация като цяло (34-36). Ограниченията в диетата по отношение на оксалатите не носят съществена полза при този тип хипероксалурийно заболяване. Новите и бъдещи методи на лечение, които се проучват, включват добавяне на пробиотици, (37) шаперони и трансплантация на хепатоцитни клетки, както и рекомбинантна генна терапия за заместване на ензима (38).

Високи дози пиридоксин (витамин В6)

Известно е, че недостигът на пиридоксин увеличава екскрецията на оксалати в урината. Високите дози пиридоксин могат да намалят производството на оксалат чрез засилване на преобразуването на глиоксилат в глицин, като по този начин се намалява наличният субстрат за метаболизъм до оксалат (6). При някои пациенти може да се постигне нормално ниво на оксалат в урината (< 40 mg/d)(39). Лечението на резистентна на пиридоксин първична хипероксалурия често включва комбинации от всички налични терапии и в крайна сметка може да доведе до трансплантация на бъбрек и черен дроб (40).

Ортофосфат

Ортофосфат, в комбинация с пиридоксин, се използва ефективно при лечението на първична хипероксалурия. Фосфатът увеличава пирофосфата в урината и се комплексира с калция, като по този начин намалява нивото на калция в урината, докато пиридоксинът намалява екскрецията на оксалат в урината. Терапията с фосфати не трябва да се използва при пациенти с хронично бъбречно заболяване (41).

Магнезий

Използват се добавки с магнезий под формата на магнезиев хидроксид и магнезиев оксид. Магнезият може да се комплексира с оксалат в чревния тракт, като намалява нивото на наличния свободен оксалат и пренасищането на калциев оксалат в урината. Той не влияе пряко върху повишеното ендогенно производство на оксалат (42, 43)]. когато се използва в комбинация с пиридоксин, се наблюдава значително намаляване на нивата на оксалат в урината.

Увеличаване на обема на урината

Увеличаването на обема на урината е от съществено

но значение. Оптимален 24-часов обем на урината е 3-4 л. Голямата диуреза подобрява последиците от тежката хипероксалурия. Увеличаването на обема на урината обикновено изисква многократни нощни прекъсвания на съня за допълнителна консумация на вода. Доказано е, че тиазидите намаляват донякъде екскрецията на оксалати в урината, вероятно чрез намаляване на чревния оксалатен транспорт. Други фактори, които могат да допринесат за образуването на камъни, като цитрат и пикочна киселина в урината, трябва да бъдат оптимизирани.

Гликозаминогликани (пентосан полисулфат)

Добавянето на гликозаминогликани може да помогне за намаляване на кристализацията на калциев оксалат и образуването на камъни чрез намаляване на агрегацията на кристалите. Освен това може да намали чревния транспорт на оксалати и отделянето на оксалати с урината (44).

Агенти за РНК интерференция

Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) е одобрила следните агенти за РНК интерференция за лечение на първична хипероксалурия тип 1: - Nedosiran (Rivfloza) - Lumasiran (Oxlumo). Като към момента само Oxlumo е одобрен в Европа.

Nedosiran е показан за понижаване на нивата на оксалатите в урината при пациенти на възраст 9 години и повече с първична хипероксалурия тип 1, които имат относително запазена бъбречна функция. Nedosiran е двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (siRNA), конюгирана с аминокзахарни остатъци GalNAc. След прилагане, GalNAc-конюгираните захари се свързват с азиалогликопротеиновите рецептори (ASGPR), за да доставят nedosiran до хепатоцитите. След това той намалява нивата на чернодробната лактатдеhidрогеназа (LDH) чрез разграждане на LDH месинджър РНК (mRNA) в хепатоцитите посредством РНК интерференция. FDA е одобрила nedosiran през октомври 2023 г. въз основа на проучването PNYOX 2 от фаза 2 и междинните данни от текущото проучване за разширяване на фаза 3 PNYOX 3. (45).

Lumasiran е показан за понижаване на нивата на оксалатите в урината при педиатрични и възрастни пациенти с първична хипероксалурия тип 1. Lumasiran е агент за РНК интерференция (РНКи), който е насочен към хидроксикиселинната оксидаза (HAO1), която след

това намалява нивата на ензима гликолат оксидаза (GO). Намалените нива на GO намаляват количеството на наличния глиоксилат, субстрат за производството на оксалат (46). FDA одобрява лумасиран през 2020 г. въз основа на проучванията ILLUMINATE-A и ILLUMINATE-B.

Интензивна диализа

При пациенти с първична хипероксалурия и значителна бъбречна недостатъчност е необходима интензивна диализа, за да се сведе до минимум серумното ниво на оксалат и да се намалят телесните запаси от оксалат. Стандартният режим на диализа при обикновена уремия не е адекватен за отстраняване на достатъчно оксалат, за да се предотврати образуването на камъни или други системни ефекти на оксалозата при тежки хипероксалурични състояния, свързани с бъбречна недостатъчност. Необходими са ежедневни сеанси на хемодиализа с продължителност 6-8 часа на ден, което е значително повече диализа, отколкото е необходима на типичния пациент с терминален стадий на бъбречно заболяване(47). Отстраняването на нативните бъбреци често се препоръчва по време на бъбречна трансплантация, тъй като същите често имат значителни увреждания и остатъчни камъни, което ги прави особено податливи на повтарящи се инфекции и обструкция.

Хирургично лечение

Хирургичните интервенции, които могат да бъдат показани, включват литотрипсия и бъбречно-чернодробна трансплантация. Принципите на хирургично лечение при пациенти с камъни, които имат и хипероксалурия, не се различават от принципите на лечение при други пациенти с уролитиаза. При тези пациенти се образуват калциево-оксалатни камъни, които могат да бъдат монохидратни или дихидратни по природа. Калциево-оксалатните монохидратни камъни са един от най-трудните видове камъни за фрагментиране с настоящите методи на литотрипсия и може да изискват многократно лечение в зависимост от размера и местоположението. Екстракорпоралната литотрипсия с ударни вълни може да се използва за лечение на бъбречни и уретерални камъни. Интракорпоралната литотрипсия, използваща електрохидравлични, пневматични, ултразвукови и холмиеви лазерни методи, може да бъде успешна при лечението на уретерални и големи бъбречни камъни. В тези случаи е необходим

уретероскопски или перкутанен достъп.

Бъбречно-чернодробна трансплантация

При млади пациенти с първична хипероксалурия може да се развие хронично бъбречно заболяване вследствие на нефрокалциноза. Само бъбречната трансплантация е свързана с рецидивиращо образуване на камъни, което се дължи на персистирането на абнормния глиоксилатен метаболизъм в черния дроб. Поради това е необходима комбинирана бъбречно-чернодробна трансплантация, която трябва да се извърши възможно най-рано, за да се постигне излекуване. При подбрани пациенти ранната чернодробна трансплантация преди развитието на явна бъбречна недостатъчност може да запази нативните бъбреци, като по този начин се избегне трансплантацията на бъбрек (30). По принцип трансплантация се обмисля, когато скоростта на гломерулна филтрация (GFR) спадне под 25 ml/min/1,73 m² (48). Само трансплантацията на бъбрек е недостатъчна, тъй като не се коригира чернодробният дефект, причиняващ хипероксалурия.

БИБЛИОГРАФИЯ.

1. Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558987/>
2. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 1999 Jun. 55(6):2533-47.
3. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009 Jun. 75(12):1264-71.
4. Mukhin VN, Khomiakov KA. [Phenogenetics of offspring and their ancestors]. *Tsitol Genet.* 2003 Jul-Aug. 37(4):54-6.
5. Primary Hyperoxaluria. National Organization for Rare Disorders. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-hyperoxaluria/>. Accessed: August 20, 2021.
6. Holmes RP, Assimos DG. Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J Urol.* 1998 Nov. 160(5):1617-24.
7. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Apr. 10(4):840-5.
8. Rumsby G, Hulton S-A. Primary Hyperoxaluria Type 2. GeneReviews. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2692/>. December 21, 2017; Accessed: August 20, 2021.
9. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int.* 2019 Dec. 96 (6):1389-1399.
10. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int.* 2019 Dec. 96 (6):1389-1399.
11. Weigert A, Martin-Higuera C, Hoppe B. Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018 Dec. 23 (4):349-357.
12. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, et al. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet.* 2010 Sep 10. 87(3):392-9.
13. Belostotsky R, Pitt JJ, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria type III—a model for studying perturbations in glyoxylate metabolism. *J Mol Med (Berl).* 2012 Dec. 90(12):1497-504.
14. Monico CG, Rossetti S, Belostotsky R, Cogal AG, Herges RM, Seide BM, et al. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep. 6(9):2289-95.
15. Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ, et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet.* 2013 Feb. 21(2):162-72.
16. Milliner DS, Harris PC, Lieske JC, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. Primary Hyperoxaluria Type 3. 1993.
17. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison to types 1 and 2: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Feb 5.
18. Martin-Higuera C, Garrelfs SF, Groothoff JW, Jacob DE, Mochhala SH, Bacchetta J, et al. A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. *Kidney Int.* 2021 Apr 16.
19. Gentle DL, Stoller ML, Bruce JE, Leslie SW. Geriatric urolithiasis. *J Urol.* 1997 Dec. 158(6):2221-4.
20. Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Renal stone disease in older adults. *Clin Geriatr Med.* 1998 May. 14(2):367-81.
21. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct. 26 (10):2559-70.
22. Clifford-Mobley O, Hewitt L, Rumsby G. Simultaneous analysis of urinary metabolites for preliminary identification of primary hyperoxaluria. *Ann Clin Biochem.* 2015 Sep 4.
23. Iguchi M, Takamura C, Umekawa T, Kurita T, Kohri K. Inhibitory effects of female sex hormones on urinary stone formation in rats. *Kidney Int.* 1999 Aug. 56(2):479-85.
24. Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex hormones in

- experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov. 10 Suppl 14:S376-80.
25. Lee YH, Huang WC, Chiang H, Chen MT, Huang JK, Chang LS. Determinant role of testosterone in the pathogenesis of urolithiasis in rats. *J Urol.* 1992 Apr. 147(4):1134-8.
26. Fan J, Glass MA, Chandhoke PS. Effect of castration and finasteride on urinary oxalate excretion in male rats. *Urol Res.* 1998. 26(1):71-5.
27. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology.* 2000 Jun. 55(6):825-30.
28. Hoppe B, Kemper MJ, Bökenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB. Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1999 Jul. 56(1):268-74.
29. Kemper MJ. Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant.* 2005 Dec. 9(6):693-6.
30. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant.* 2000 Aug. 4(3):177-81.
31. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 Oct. 28(10):1923-42.
32. Nguyen QV, Kälin A, Drouve U, Casez JP, Jaeger P. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int.* 2001 Jun. 59(6):2273-81.
33. Kotb MA, Hamza AF, Abd El Kader H, El Monayeri M, Mosallam DS, Ali N, et al. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in children: Single Center Experience. *Pediatr Transplant.* 2018 Nov 26. e13313.
34. Cochat P, Basmaison O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child.* 2000 Jun. 82(6):470-3.
35. Milliner D. Treatment of the primary hyperoxalurias: a new chapter. *Kidney Int.* 2006 Oct. 70(7):1198-200.
36. Pais VM Jr, Assimos DG. Pitfalls in the management of patients with primary hyperoxaluria: a urologist's perspective. *Urol Res.* 2005 Nov. 33(5):390-3.
37. Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C, Regnier C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2005 Sep. 68(3):1244-9.
38. Straub M, Hautmann RE, Hesse A, Rinnab L. [Calcium oxalate stones and hyperoxaluria. What is certain? What is new?]. *Urologe A.* 2005 Nov. 44(11):1315-23.
39. Mitwalli A, Ayiomamitis A, Grass L, Oreopoulos DG. Control of hyperoxaluria with large doses of pyridoxine in patients with kidney stones. *Int Urol Nephrol.* 1988. 20(4):353-9.
40. Rattan V, Sidhu H, Vaidyanathan S, Thind SK, Nath R. Effect of combined supplementation of magnesium oxide and pyridoxine in calcium-oxalate stone formers. *Urol Res.* 1994. 22(3):161-5.
41. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994 Dec 8. 331(23):1553-8.
42. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994 Dec 8. 331(23):1553-8.
43. Su CJ, Shevock PN, Khan SR, Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1991 May. 145(5):1092-5.
44. Erturk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. *Urology.* 2002 Apr. 59(4):495-9.
45. Baum MA, Langman C, Cochat P, and the PHYOX2 study investigators. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int.* 2023 Jan. 103(1):207-217.
46. Garrelfs SF, et al; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1. 384(13):1216-1226.
47. Bobrowski AE, Langman CB. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: current therapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Oct. 7(14):1887-96.
48. Moreira DM, Friedlander JI, Hartman C, Gershman B, Smith AD, Okeke Z. Association of estimated glomerular filtration rate with 24-h urinalysis and stone composition. *Urolithiasis.* 2015 Nov 16.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Методи Тахчиев
Клиника по урология на УСБАЛО ЕАД, София
E-mail: mtahchiev@mail.bg,
Тел.: 0879197157

Address for correspondence:

Dr. Metodi Tahchiev,
Department of Urology, National oncology hospital;
mail: mtahchiev@mail.bg,
Tel.: 0879197157

Метаболитната хирургия като лечение за метаболитен синдром - литературен обзор и клиничен случай.

К. Терзиева, М. Калинкова

Отделение по Ендокринология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ
Токуда, София

K. Terzieva, M. Kalinkova

Department of Endocrinology, Acibadem City Clinic, Tokuda University
Hospital, Sofia

Metabolic surgery as a treatment for metabolic syndrome - a literature review and a clinical case.

РЕЗЮМЕ

Обезитетът е пандемия, която продължава да се разпространява в крачка с развитието на модерния свят. Фармацевтичната терапия непрекъснато се оптимизира с цел да помогне на тази група пациенти да постигнат значителни и постоянни резултати в редуцията на тегло, но често се оказва недостатъчна за изброените цели. Хирургията за намаляването на теглото, още наричана бариатрична хирургия, е опция за лечение на затлъстяването още от 50-те години на миналия век. През дългата си история, тя еволюира от оперативни интервенции с висок морбидитет и смъртност, към такава с похвално висока безопасност, въпреки високо-рисквата група на пациентите, преминаващи през тези гастро-интестинални процедури. Това изложение включва исторически преглед на видовете хирургични техники, обсъжда необходимостта от пластична хирургия след бариатрична интервенция и представя клиничен случай на пациент от нашата клинична практика, при когото са осъществени и двете.

Ключови думи: Метаболитна бариатрична хирургия, обезитет, захарен диабет тип 2, метаболитен синдром, пластична хирургия.

ВЪВЕДЕНИЕ

През десетилетията бариатричната хирургия демонстрира успешна и стабилна редукция на тегло при пациенти, подложени на тези процедури (1). В допълнение, положителното ѝ влияние върху редица метаболитни заболявания като захарен диабет тип 2, хиперлипидемията и т.н. в степен, независима от редуцията на тегло, дава основание за по-добра дефиниция да се въведе терминът метаболитна бариатрична хирургия (МБХ). МБХ все още се прилага при по-тесен

ABSTRACT

Obesity is a pandemic that continues to spread as the world continues to modernize. Medical therapy is frequently utilized to help obese patients with weight reduction but is often insufficient for achieving meaningful and sustainable results.

Weight loss surgery, also referred to as bariatric surgery, has been an option for treatment since the 1950's. Throughout its long history, it has evolved from an era of high morbidity and mortality to one of laudable safety despite the high-risk nature of the patients undergoing these major gastrointestinal procedures.

This article includes a history review of the different types of surgical techniques, discusses the need for plastic surgery after bariatric interventions and introduces a clinical case from our practice, in which the two procedures were applied.

спектър от пациенти, покриващи строги критерии (2,3), но се доказва като най-ефективната интервенция за подсигуряване на значителна загуба на тегло и подобрение на свързаните с нея коморбидности (4,5). МБХ се е развила значително след създаването ѝ през 1952г. с първата тънкоочревна резекция с анастомоза (6). Към днешна дата е най-успешната терапевтична опция за борбата със затлъстяването и свързаните с него заболявания (4,5,7,8) и е претърпяла драматично нарастване в броя на проведените процедури - от ок.

16 000 през началото на 90-те години (9) до 216 000 процедури през 2016 г. (10) в САЩ. Световно, броят също нараства от 146,301 проведени интервенции през 2003г. до почти 600 000 през 2014г. (11,12).

I. Видове МБХ:

• Малабсорционни процедури

През 1953г. д-р Ричард Варко осъществява първият интестинален байпас при човек в Университетът на Минесота (13). Осъществили анастомоза между проксималния йейунум и дисталния илеум, оставяйки малък сегмент от червото, който да е изложен на хранителния поток. Интестиналните байпаси постигнали сигнификантни резултати в редуцията на теглото чрез пониженото усвояване на хранителни вещества и често били наричани "контролирана малабсорбция" (13-15). Независимо от позитивните си резултати, тези процедури не били без сериозни усложнения като диарийен синдром, водещ до дехидратация, белтъчна малнутриция, артралгии, миалгии, метаболитна костна болест, чернодробна недостатъчност, витаминни и електролитни дефицити (16-20). Въпреки усложненията на първите чревни байпаси, този метод не бил изцяло изоставен, особено при пациенти с екстремна обезитет. Скопинаро и сътр. (21) създали вид байпас, наречен билио-панкреатична диверсия (БПД), който включвал парциална дистална гастректомия и по-дълъг интестинален байпас. Процедурата адресирала много от притесненията по отношение на чревния байпас. През 1993г. Марцео и сътр. (22) в Канада и през 1998г. Хес и Хес (23) в САЩ независимо едни от други създали вариант на БПД, който заменил дисталната гастректомия с слив-гастректомия, наречен дуоденален суич (ДС) (фиг. 1). Тази модификация понижала риска от дъмпинг синдром както и маргинални язви (23). И БПД, и ДС постигнали по-добри резултати по отношение на понижаването на тегло и свързаните с него коморбидности в сравнение със стандартния байпас. Оперативната сложност и рискът от дългосрочни усложнения, обаче, ограничили популярността на тези процедури.

• Рестриктивни процедури

Чисто рестриктивните оперативни интервенции са развити с целта да накарат пациента да изпитва по-рано ситост по време на хранене чрез разделяне на стомаха и създаване на по-малко пространство, в

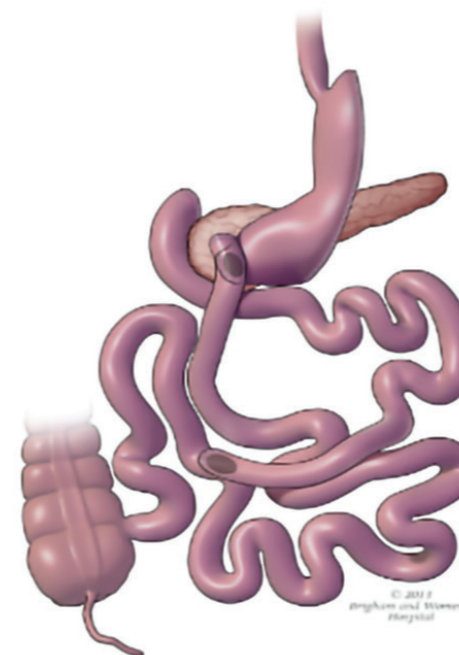
което да се побира консумираната храна. През 1973, Принтен и Мейсън (24) създават първата стомашна рестриктивна процедура - частичната хоризонтална гастрична дивизия със стесняване на лумена по голямата криватура (25). За съжаление, интервенцията резултирала в незадоволителна загуба на тегло, поради дилатация на стомашната камера, позволявайки на пациента прогресивно да увеличи хранителния обем.

Стомашният пръстен бил въведен за първи път от Уилкинсън и Пелозо (26) през 1978 г. През 1986 г. настъпва голям напредък в бариатричната хирургия, когато Кузмак (27) (фиг. 2) разработва силиконов гастрален пръстен (СГП), който било възможно да бъде поставен лапароскопски. Регулируемата форма на гастричния пръстен, заедно с въвеждането на лапароскопските техники, биват посрещнати с голям ентузиазъм от пациентите и водят до драматично увеличение на годишните процедури в бариатричната хирургия (25, 28). С течение на времето, обаче, са показали сравнително скромни резултати и относително висок процент на усложнения, включително пролапс на пръстена, дилатация на хранопровода, ерозии в стомашния лумен, стриктури и дисфагия (29). Това съответно довело до драматично намаляване на популярността на СГП (16, 25) и тенденция пациентите да избират други бариатрични процедури (11). (Фиг 2).

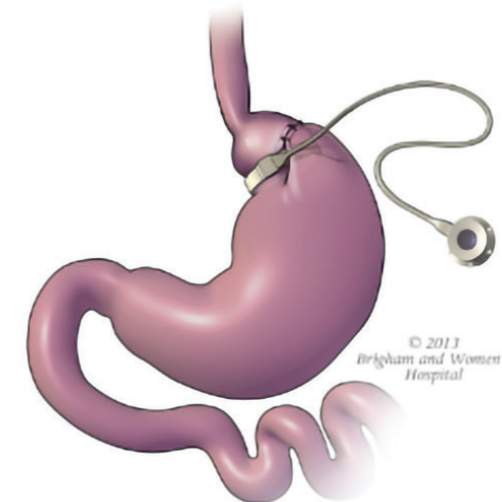
Най-новата приета рестриктивна процедура в бариатричната хирургия е слив-гастректомията (СГ) (Фиг. 3) (30). Разработена от д-р Мишел Ганье като самостоятелна операция, СГ има своя произход от ДГ. СГ включва резекция и премахване на по-голямата част от стомаха, като остава само тесен тръбен сегмент по малката кривина. Въпреки че СГ се счита от мнозина за рестриктивна процедура, тя вероятно предизвиква и хормонални промени, включително намаляване на серумните нива на грелин, което подпомага ранната ситост и продължителното насищане (30). СГ се е утвърдила като атрактивна опция за повечето пациенти, тъй като постига ефективна загуба на тегло и подобрения в метаболитните състояния почти толкова добре, колкото гастричния байпас, но с по-малко усложнения.

• Комбинирани рестриктивни и метаболитни процедури

Най-ранната версия на стомашен байпас е предложена за първи път от Мейсън и Ито (31) през 1967 г. като хоризонтално разделяне на стомаха и осъществ-



Фигура 1. Дуоденалния суич. (22,23)



Фиг 2. Силиконовият гастрален пръстен (27).



Фиг. 3 Слив-гастректомията. (30).



Фиг. 4 Стомашният байпас с Y-бримка по Роукс (32).

вяване на гастро-йеюностомия (16). През следващите три десетилетия са разработени различни версии на тази процедура, включително тази на Грифън и сътрудници (32) през 1977 г., в която те заменят примката на гастро-йеюностомията с Y-бримка по Роукс (РУГБ) (Фиг. 4). Операцията някога се е считала за комбинирана рестриктивна и малабсорционна процедура. Въпреки това, сега е известно, че има РУГБ допълнителни механизми на действие, освен ограничаване на хранителния прием - осъществява хормонална и невропсихологична манипулация. РУГП постига значителна и устойчива загуба на тегло, заедно с драматични ползи за свързаните метаболитни заболявания, като диабет тип II, и в момента е една от най-популярните извършвани процедури (5). През 1995 г. Порис и сътрудници (4) подчертават, че 91% от пациентите с морбидно затлъстяване и/или неинсулинозависим диабет, или нарушена глюкозна толерантност, постигат еугликемия след претърпяване на РУГБ. (Фиг. 4).

• Лапароскопска МБХ

Вероятно най-големият напредък в бариатричната хирургия беше възможността тези процедури да се извършват с лапароскопски техники. Уитгроув, Кларк и Трембле (33) извършват първата лапароскопска РУГБ през 1994 г. (25). В серия от 500 пациенти те съобщават за отлични резултати по отношение

на загубата на тегло и малък брой усложнения (34). Лапароскопията революционизира бариатричната хирургия, подобрявайки многобройни периперативни въпроси, като ускоряване на възстановяването на пациентите и намаляване на усложненията, свързани с рани (35-37), следоперативният болков синдром (36), дължината на престоя в болница (38, 39), честотата на хернии (37) и смъртността (40). Освен това тя предлага козметично превъзходна алтернатива на отворената хирургия и по-бързо възстановяване на нормалната активност.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

От 23.03 (снимка 1) Анамнеза: 40-годишна жена със скорошно диагностициран захарен диабет тип 2, затлъстяване степен III, дислипидемия и стеатоза на черния дроб S3, F3-4 (констелация за метаболитен синдром). Наддаване на 30 кг през последната година без ефект от опитите за отслабване. История на гестационен диабет през 2006 година. Статус: Центропетално натрупване на мастна тъкан. Тегло 140 кг, ИТМ 43. Клинико-лабораторни изследвания: CGM - 7.2-10.9-10.62-8.58 mmol/l, HbA1c 7.8%; Лечение: Бариатрична хирургия с мини-гастричен байпас лапароскопски и холецистектомия, извършени през март 2023 година. Проследяване от март 2024 година (снимка 2): Статус: Тегло- 82 кг; ИТМ- 27; Редукция на 58кг.. Клинико-лабо-



Снимка 1: Преди операцията, 03.23.
Снимка 2: 1 година след операцията.

раторни изследвания: CGM: 4.12-5.8-3.63-3.78mmol/l; HbA1c 5.1%.

Пластична хирургия след бариатрична хирургия

Значителната загуба на тегло след бариатрична хирургия често води до образуване на голям обем ексцесивна кожа, което може да доведе до стигматизация на самите пациенти поради външния им вид, както и значителни физически и психически затруднения (41). Излишната кожа крие риск от различни проблеми, включително улцерации на кожата в гънките, инфекции на пъпа, кожни лезии поради триене, поради което да има болки при извършване на работа и ежедневни дейности, трудности в намирането на дрехи, и разминаване между външния вид и възрастта (42). Този клиничен случай проследява пациента след проведената бариатрична операция за пластична корекция.

Пациентката беше хоспитализирана в нашата институция през септември 2024 г. (Снимка 3) за пластична корекция на излишната кожа след намаляването на 58 кг. При постъпване в хирургичното отделение теглото беше 82 кг и BMI - 27 kg/m². След снемане на подробен статус, в комбинация с клинико-лабораторните данни беше установено наличието на абдоминална мастна престилка. Избрания оперативен метод бе паникулектомия. На втория ден след операцията

пациентката беше изписана от болницата в добро общо състояние, без усложнения от процедурата до момента (Снимка 4). Разбира се, необходим е последващ мониторинг при пациентката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Бариатричната хирургия е все по-популярен метод за лечение на метаболитен синдром, тип 2 диабет, затлъстяване и всички свързани с тях усложнения. Този подход води до пълна ремисия на диабета, затлъстяването и наднорменото тегло и вече разполага с солидна база от доказателства за ефикасност и безопасност.

Екстремната загуба на тегло след бариатрична хирургия често води до необходимост от пластична хирургия, която значително подобрява качеството на живот (43, 44, 45, 46, 47). Все пак, нуждаем се от повече данни за резултатите от пластичната хирургия след такива интервенции, водещи до намаляване на голямо количество тегло. До момента има някои докладвани доказателства, които съобщават за подобро качество на живот и работоспособност (44, 45, 46, 47). Всички пациенти с екстремно обезитет и особено тези със захарен диабет тип 2 трябва да са добре запознати с ползите и негативите от оперативното лечение, сравнено с конвенционалната консервативна терапия (48).



Снимка 3: Преди пластичната хирургия.
Снимка 4: След пластичната интервенция.

БИБЛИОГРАФИЯ:

- Phillips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism*. 2018 Feb;79:97-107. doi: 10.1016/j.metabol.2017.12.010. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307519.
- Martin M, Beekley A, Kjørstad R, Sebesta J. Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery: a national population-based analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6(1):8–15.
- Nguyen N, Champion JK, Ponce J, Quebbemann B, Patterson E, Pham B, Raum W, Buchwald JN, Segato G, Favretti F. A review of unmet needs in obesity management. *Obes Surg*. 2012 Jun;22(6):956-66. doi: 10.1007/s11695-012-0634-z. PMID: 22438220.
- Pories, Walter J. M.D.; Swanson, Melvin S. Ph.D.; MacDonald, Kenneth G. M.D.; Long, Stuart B. B.S.; Morris, Patricia G. B.S.N.; Brown, Brenda M. M.R.A.; Barakat, Hisham A. Ph.D.; deRamon, Richard A. M.D.; Israel, Gay Ed.D.; Dolezal, Jeanette M. Ph.D.; Dohm, Lynis Ph.D.. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus. *Annals of Surgery* 222(3):p 339-352, September 1995.
- Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD003641. DOI: 10.1002/14651858.CD003641.pub4. Accessed 28 October 2024.
- Henrikson V. [Kan tunnfarmsresektion forsvaras som terapi mot fettsot? *Nordisk Medicin*. 1952;47:744]. Can small bowel resection be defended as therapy for obesity? *Obes Surg* 1994;4(1):54–5.
- Chang S, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014;149(3):275–287. doi:10.1001/jamasurg.2013.3654
- Weiner, R. Indikation und Prinzipien der metabolischen Chirurgie. *Chirurg* 81, 379–396 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00104-009-1859-9>
- Unpublished data from the American Society for Bariatric Surgery cited in: Steinbrook R Surgery for Severe Obesity, *N Engl J Med* 2004;350(11):1075–9.
- American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Estimate of bariatric surgery numbers, 2011–2016. <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>, Accessed date: 15 November 2017.
- Angrisani, L., Santonicola, A., Iovino, P. et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *OBES SURG* 27, 2279–2289 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2666-x>
- Buchwald, H., Oien, D.M. *Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide* 2011. *OBES SURG* 23, 427–436 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0864-0>
- Buchwald, H., and R. D. Rucker. "The rise and fall of jejunoileal bypass." *Surgery of the small intestine*. Appleton Century Crofts, Norwalk, CT (1987): 529-541.
- Kremen, Arnold J. M.D.; Linner, John H. M.D.; Nelson, Charles H. M.D.. AN EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE NUTRITIONAL IMPORTANCE OF PROXIMAL AND DISTAL SMALL INTESTINE. *Annals of Surgery* 140(3):p 439, September 1954.
- Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg* 1963;106(2):273–89.
- Baker MT. The history and evolution of bariatric surgical procedures. *Surg Clin North Am* 2011;91(6):1181–201.
- Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg* 1963;106(2):273–89.
- Halverson JD, Scheff RJ, Gentry K, Alpers DH. Jejunoileal bypass. Late metabolic sequelae and weight gain. *Am J Surg* 1980;140(3):347–50.
- Lowell JA, Shenoy S, Ghalib R, Caldwell C, White FV, Peters M, et al. Liver transplantation after jejunoileal bypass for morbid obesity. *J Am Coll Surg* 1997;185(2):123–7.
- Moshiri M, Osman S, Robinson TJ, Khandelwal S, Bhargava P, Rohrmann CA. Evolution of bariatric surgery: a historical perspective. *Am J Roentgenol* 2013;201(1):W40–8.
- Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg* 1979;66(9):618–20.
- Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg* 1993;3(1):29–35.
- Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8(3):267–82.
- Printen KJ, Mason EE. Gastric surgery for relief of morbid obesity. *Arch Surg* 1973;106(4):428–31.
- Buchwald, H. The Evolution of Metabolic/Bariatric Surgery. *OBES SURG* 24, 1126–1135 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1354-3>
- Wilkinson LH, Peloso OA. Gastric (reservoir) reduction for morbid obesity. *Arch Surg* 1981;116(5):602–5.
- Kuzmak LI. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg* 1986;28:13–8.
- Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 2004;350(11):1075–9.
- Jaunoo SS, Southall PJ. Bariatric surgery. *Int J Surg* 2010;8(2):86–9.
- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008;247(3):401–7.
- Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967;47(6):1345–51.
- GRIFFEN, WARD O. JR. M.D., PH.D.; YOUNG, V. LEROY M.D.; STEVENSON, CRAIG C. PH.D.. A Prospective Comparison of Gastric and Jejunoileal Bypass Procedures for Morbid Obesity. *Annals of Surgery* 186(4):p 500-509, October 1977.
- Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: preliminary report of five cases. *Obes Surg* 1994;4(4):353–7.
- Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y - 500 patients: technique and results, with 3–60 month follow-up. *Obes Surg* 2000;10(3):233–9.
- Kendrick ML, Dakin GF. Surgical approaches to obesity. *Mayo-Clin Proc* 2006;81(10):S18–24.
- Nguyen NT. Open vs. laparoscopic procedures in bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004;8(4):393–5.
- Reoch J, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Christou NV, Joseph L, et al. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery: a systemic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2011;146(11):1314–22.
- Elliot JA, Patel VM, Kirresh A, Ashrafi H, Le Roux CW, Olbers T, et al. Fast-track laparoscopic bariatric surgery: a systematic review. *Updates Surg* 2013;65(2):85–94.
- Thomas H., Agrawal S. Systematic review of 23-hour (outpatient) stay laparoscopic gastric bypass surgery. *J. Laparosc Adv Surg Tech* 2011;21(8):677–81.
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *Surgery* 2007;142(4):621–32.
- Gunnarson GL, Frøyen JK, Sandbu R, Thomsen JB, Hjelmæsæth J. Plastic surgery after bariatric surgery. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2015 Jun 16;135(11):1044-9. English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.14.0814. PMID: 26080780.
- Wagenblast AL, Laessoe L, Printzlau A. Selfreported problems and wishes for plastic surgery after bariatric surgery. *J Plast Surg Hand Surg* 2014; 48: 115 – 21.
- Chandawarkar RY. Body contouring following massive weight loss resulting from bariatric surgery. *Adv Psychosom Med* 2006; 27: 61 – 72.
- Modarressi A, Balagué N, Huber O et al. Plastic surgery after gastric bypass improves long-term quality of life. *Obes Surg* 2013; 23: 24 – 30.
- Klassen AF, Cano SJ, Scott A et al. Satisfaction and quality-of-life issues in body contouring surgery patients: a qualitative study. *Obes Surg* 2012; 22: 1527 – 34.
- Balagué N, Combesure C, Huber O et al. Plastic surgery improves long-term weight control after bariatric surgery. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132: 826 – 33.
- Coriddi MR, Koltz PF, Chen R et al. Changes in quality of life and functional status following abdominal contouring in the massive weight loss population. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 520 – 6
- Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020;324(9):879-87.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Криста Терзиева
Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда
Клиника по Вътрешни болести Отделение по Ендокринология и
болести на обмяната
бул. Никола Вапцаров 51Б, 1407 София
krista6122@gmail.com
+359889621174

Address for correspondence:

Dr. Krista Terzieva
Acibadem City Clinic Tokuda Hospital
Endocrinology Department
bul. "Nikola Y. Vaptsarov" 51B, 1407 Sofia
krista6122@gmail.com
+359889621174

Фюжън биопсия на простатата – ново измерение в диагностиката

Цветков Н. , Кръстев К. , Стоянов Н. , Ибрахимов К. ,
Давидов К.

Клиника по урология УМБАЛ "Софиямед"

Tzvetkov N., Krastev K., Stoyanov N., Ibrahimov K., Davidov K.

Clinic of Urology, Sofamed University Hospital

Fusion Biopsy of the Prostate – A New Dimension in Diagnostics

РЕЗЮМЕ

Въведение. Простатният карцином остава значимо социално заболяване, класиращо се на второ място сред злокачествените заболявания при мъжете и трета водеща причина за онкологична смъртност. Настоящото проучване оценява предимствата на ЯМР-УЗ фюжън-биопсията в сравнение с традиционните системни методи на биопсия.

Методи. Проведен е мета-анализ на 15 клинични проучвания с общо 5 337 случая, разделени на две групи: 2 667 пациенти преминали ЯМР-УЗ фюжън-биопсия и 2 670 пациенти преминали стандартна системна биопсия. Данните са събрани от бази като PubMed, Medline и Web of Science.

Резултати. Фюжън-биопсията показва значително по-висока успеваемост при диагностика на клинично значим простатен карцином (Gleason score ≥ 7) в сравнение със стандартната системна биопсия (OR=1.37, 95% CI 1.19-1.58, P<0.05). При нискорискови случаи (Gleason score <7) системната биопсия показва по-добри резултати (OR=0.76, 95% CI 0.65-0.89, P<0.05). Фюжън-методът се отличава със значително по-висока чувствителност към лезии в атипични зони като предната и транзиторната област.

Заклучение. ЯМР-УЗ фюжън-биопсията подобрява точността на диагностиката, особено при клинично значими простатни карциноми, и намалява риска от пропуски в диагностиката. Въпреки това, високата цена и ограничената достъпност са предизвикателства за по-широкото ѝ приложение.

Ключови думи: Простатен карцином, ЯМР-УЗ фюжън биопсия, диагностична точност, Gleason score, минимално инвазивна диагностика

ВЪВЕДЕНИЕ

Простатният карцином продължава да бъде водещо социално значимо заболяване като второто най-често срещаното злокачествено новообразуване при мъжете на световно ниво. Въпреки актуалните скринингови методи и модернизирани видове диагностика и лечение, карциномът на простатната жлеза остава третата най-честа причина за летален изход сред всички онкологични заболявания при

ABSTRACT

Purpose. Prostate cancer remains a major global health concern, ranking as the second most common malignancy among men and the third leading cause of cancer-related mortality. This study evaluates the diagnostic advantages of MRI-ultrasound fusion-guided prostate biopsy compared to traditional systematic biopsy techniques.

Methods. A comprehensive meta-analysis was conducted, including 15 clinical studies with 5,337 cases. Patients were divided into two groups: 2,667 underwent MRI-ultrasound fusion-guided biopsy, and 2,670 underwent standard systematic biopsy. Data from databases such as PubMed, Medline, and Web of Science were analyzed to compare biopsy success rates.

Results. Fusion-guided biopsy demonstrated a significantly higher detection rate of clinically significant prostate cancer (Gleason score ≥ 7) compared to standard systematic biopsy (OR=1.37, 95% CI 1.19-1.58, P<0.05). For low-risk cancers (Gleason score <7), systematic biopsy showed better results (OR=0.76, 95% CI 0.65-0.89, P<0.05). Fusion-guided biopsy also exhibited superior sensitivity for lesions in atypical zones, such as the anterior and transitional regions.

Conclusion. MRI-ultrasound fusion-guided prostate biopsy enhances diagnostic accuracy, particularly for clinically significant prostate cancers, and minimizes the risk of under-diagnosis. However, its accessibility and cost remain challenges for widespread implementation.

Keywords: Prostate cancer, MRI-ultrasound fusion biopsy, diagnostic accuracy, Gleason score, minimally invasive diagnostics

мъжете. За 2020г. в България новодиагностицирани са 4482, в Европа около 450 000, а на световно ниво – 1,4 милиона¹. Тенденцията за ежегодния прираст в новооткритите случаи се дължи главно на развитието и разпространението на по-модерни и акуратни диагностични методики.

В диагностиката на простатния карцином се включват изследване на простато-специфичния антиген (PSA) - референтни стойности от до 4 ng/ml, находка

от дигитално ректално изследване (DRE) - промяна в консистенцията, повърхността, размерите на дорзалната простатна повърхност. В случай на резултати на PSA total между 4 и 10ng/ml (така наречената сива зона) за разграничаване между ДПХ и карцином се използват и допълнителни показатели като PSA density (тотален серумен PSA/обем на простатата) и процент на free PSA (free PSA/ PSA total)^{2,3}. Мултипараметричният ЯМР на простатата се е доказал като най-прецизен метод за диагностика на простатния карцином. Изследвайки T2, ADC, DWI и контраст-усилените серии се изолират зоните суспектни за неопластични, като предимство е точното описание на размери и локализацията на последните.

МЕТОДИ

Простатна биопсия в условията на фюжън синхронизация

Навременното и точно откриване е от решаващо значение за ефективното лечение. Традиционните методи, предимно трансректалната и трансперинеалната ултразвукова биопсия, са стандарт от много години. Ограничения при трансректалната тру-кът биопсия са по-високият риск от инфекция, докато и при двете гореизброени конвенционални техники има вероятност от по-неточно и неуспешно верифициране на зони със суспектен малигнитет. Фюжън простатната биопсия, която съчетава мултипараметрично магнитно резонансно изследване (mpMRI) с ултразвуково насочване, е по-усъвършенстван и точен подход за диагностициране на рак на простатата. Методът представлява сдвояване на двата образа в реално време, което спомага за вземане на целеви (таргетни) биоптати от суспектни за малигнитет зони в простата, иначе незабележими при стандартната системна трансректална и трансперинеална биопсия. Фюжън биопсията на простатата включва създаване на подробна карта на простатата с помощта на mpMRI изследването, чрез което могат да се идентифицират подозрителни лезии с висока точност и в следствие да се диагностицират по-висок брой случаи на клинично значим карцином. Това изследване е подходящо при пациенти с предходни негативни биопсии, както и такива с лезии с малки размери и нетипична локализация (транзиторна, централна и предна фибро-мускулна зона), съответно по-висок риск от пропускане на

злокачествения процес при извършване на стандартна биопсия.

Клинични доказателства

В САЩ и Китай са проведени редица актуални мета-анализи и системни анализи през последните години с цел сравняване процента на позитивиране на биопсичните проби между стандартната системна биопсия и ЯМР-УЗ-фюжън таргетна биопсия в клиничната диагностика на простатния карцином.⁴

Използваните методи са компютър-базирано търсене в данните на Pubmed, Medline, China Biomedical Literature Database, Web of Science databases и Wanfang database. Общо са включени 15 клинични проучвания с 5 337 случая, разделени на две групи - 2 667 пациента преминали фюжън биопсия и 2 670 пациента преминали стандартна системна биопсия.⁴

РЕЗУЛТАТИ

Обобщено процента на позитивиране на простатния карцином е значително по-висок при метода фюжън таргетна биопсия, спрямо стандартната системна биопсия (OR=1.16, 95% CI 1.04-1.30, P=0.007). В допълнение при позитивирането на умерено и по-високо рисков карцином на простатата Gleason score ≥ 7 фюжън таргетната биопсия има значително по-голямо предимство и успеваемост в позитивирането на взетите биоптати (OR=1.37, 95% CI 1.19-1.58, P<0.05). Докато при по-ниско рисков карцином Gleason score < 7 резултатите демонстрират по-висок процент на позитивиране в полза на системната стандартна тру-кът биопсия (OR=0.76, 95% CI 0.65-0.89, P<0.05).

Предимства на техниката

Техниката на фюжън биопсия осигурява цялостен анализ чрез насочване както към видими с ЯМР лезии, така и чрез систематично вземане на проби от други области на простатата. Този двоен подход гарантира, че дори малки или по-малко очевидни ракови заболявания не се пропускат, подобрявайки цялостната диагностична ефективност.⁵

В проучване на Mengxin Lu et al. в Университетската болница в Ухан, сочи за статистически по-висок процент диагностицирани случаи на карцином при пациенти в T1-T2 стадии в сравнение с трансректалния достъп.⁶

Проспективно, рандомизирано мултицентрово

проучване, известно като проучването MULTIPROS, оценява използването на мултипараметричен ЯМР във връзка с ултразвукови биопсии при мъже, за които се подозира, че имат рак на простатата. Проучването включва 582 мъже на средна възраст 65 години и демонстрира, че комбинираният подход на mpMRI - УЗ-насочени биопсии, значително превъзхожда системната биопсия при откриване на клинично значим рак на простатата.⁷ Нивата на чувствителност и специфичност на mpMRI при идентифициране на значими огнища на рак на простатата са съответно 72% и 71%.

Важно е да се спомене предимството на трансперинеалния достъп пред трансректалния, състоящо се в по-ниския риск от инфекция: Традиционните TRUS биопсии носят риск от инфекция, тъй като биопсичната игла преминава през стената на ректума, потенциално вкарвайки бактерии, част от нормалната чревна флора, в простатата. Трансперинеалният подход, често използван при ЯМР – УЗ – фюжън биопсията, избягва ректума, което значително намалява риска от инфекция.⁸

Ограничения и предизвикателства

Въпреки че фюжън-биопсия на простатата предлага множество предимства, тя има и някои ограничения.

Цена и достъпност: Процедурата изисква усъвършенствана образна технология и опит, което може да бъде скъпо и съответно да не е лесно достъпно във всички здравни заведения. Това може да ограничи достъпа до този тип биопсия за някои пациенти, особено в райони с ниски ресурси.

Крива на учене: Извършването на ЯМР – УЗ – фюжън биопсии изисква специализирано обучение и опит. Има крива на учене, свързана с точното интерпретиране на mpMRI изображения и извършване на биопсия, което може да повлияе на степента на успех на процедурата в по-неопитни ръце.

Бъдещи насоки

Диагностиката на рака на простатата непрекъснато се развива, като текущите изследвания са фокусирани върху подобряване на точността и ефективността на фюжън биопсията. Бъдещите подобрения могат да включват:

Изкуствен интелект: Интегрирането на AI в анализа на изображения може да подобри точността на

идентифициране на подозрителни лезии и да подобри насочването на биопсичната игла. Алгоритмите с изкуствен интелект могат да анализират огромни количества данни за изображения по-бързо и точно, отколкото човешката интерпретация.

Усъвършенстване на образните технологии: Иновациите в технологията за изобразяване, като ЯМР с по-висока разделителна способност и усъвършенствани ултразвукови модалности, могат допълнително да подобрят точността на фюжън биопсията, което съответно да доведе до още по-високи нива на откриване на клинично значим рак на простатата.

Персонализирана медицина: Комбинирането на образни данни с генетично и молекулярно профилиране на рак на простатата може да проправи пътя за персонализирани подходи за диагностика и лечение. Разбирането на специфичните характеристики на рака на пациента може да насочи по-целенасочени и ефективни лечения.

Нашият опит

В нашата клиника за периода от м. Юни 2023г. стартира програма за извършване на трансперинеална фюжън таргетна биопсия на простатната жлеза. Досега 174 пациента са преминали фюжън биопсия, и при 129 от тях е верифициран карцином на простатата, това показва 74.13% успеваемост във диагностицирането на това съществено заболяване. Трябва да се има предвид, че при тези болни хистологичната верификация е установена на по-ранен етап, най-често при липса на оплаквания и патологична находка от ДРИ, позволяващ повече гъвкавост и трайна радикалност в терапевтичен аспект, за разлика от стандартна биопсия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение от данните се констатира, че при умеренорисков и високорисков простатен карцином Gleason score ≥ 7 ЯМР - УЗ - фюжън таргетна биопсия е по-точния метод за диагностика. В противоположност при нискорисковия карцином на простатата Gleason score < 7 стандартната системна биопсия се представя по-успешно. Въпреки че има предизвикателства за преодоляване, като цена и достъпност, потенциалните ползи от синтезираната биопсия я правят ценен инструмент в борбата срещу рака на простатата. Продължаващите изследвания и технологичният на-

предък вероятно ще подобрят още повече неговата ефикасност, превръщайки го в неразделна част от диагностиката и лечението на рак на простатата.

КНИГОПИС:

1. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022 Feb 16;10:811044. doi: 10.3389/fpubh.2022.811044. PMID: 35252092; PMCID: PMC8888523.
2. Serdar M A, Oguz O, Olgun A et al. Diagnostic approach to prostate cancer using total prostate specific antigen-based parameters together. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32(01):22–30.
3. Sfoungaristos S, Perimenis P. Evaluating PSA density as a predictor of biochemical failure after radical prostatectomy: results of a prospective study after a median follow-up of 36 months. *ISRN Urol*. 2013;2013:984951.
4. The comparison of fusion targeting biopsy and systematic biopsy in the clinical diagnosis of prostate cancer: a meta-analysis - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606276/> L J Zhang 1, B Wu, Z L Zha, H Zhao, W Yang, X H Chen, B Jiang, Y F Jiang, J L Yin
5. An update on prostate biopsy in the era of magnetic resonance imaging - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595039/> Antonio Cicione 1, Cosimo De Nunzio 2, Stefano Manno 3, Rocco Damiano 3, Alessandro Posti 4, Estevo Lima 5, Andrea Tubaro 2, Filippo Balloni.
6. (Lu M, Luo Y, Wang Y, Yu J, Zheng H, Yang Z. Transrectal versus transperineal prostate biopsy in detection of prostate cancer: a retrospective study based on 452 patients. *BMC Urol*. 2023 Jan 28;23(1):11. doi: 10.1186/s12894-023-01176-y. PMID: 36709292; PMCID: PMC9883893.)
7. (Wei C, Szewczyk-Bieda M, Bates AS, et al. Multicenter Randomized Trial Assessing MRI and Image-guided Biopsy for Suspected Prostate Cancer: The MULTIPROS Study. *Radiology*. 2023;308(1):e221428. doi: 10.1148/radiol.221428).
8. Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate—is this the future? *Nat Rev Urol*. 2013;10(12):690–702. doi: 10.1038/nrurol.2013.195. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]) (8. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Nonantibiotic strategies for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *JUrol*. 2021;205(3):653–663. doi: 10.1097/JU.0000000000001399. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list])

Адрес за кореспонденция:

Д-р Никола Цветков
Клиника по Урология
УМБАЛ „Софиямед“
Бул. Г.М. Димитров 16а
София 1000, България
Имейл: nikolatzvetkov96@gmail.com

Address of correspondence:

Dr. Nikola Tzvetkov
Clinic of Urology
Sofamed University Hospital
16A G.M. Dimitrov Blvd.
Sofia 1000, Bulgaria
Email: nikolatzvetkov96@gmail.com

Нашият опит от приложението на екстраперитонеалната лапароскопска колпосуспензия по Burch

В. Терзи

Отделение по Урология, Клиника по Хирургия, МБАЛ-Варна към Военномедицинска академия-София

Our experience with the application of the extraperitoneal laparoscopic burch colposuspension

V. Terzi

Division of Urology, Clinic of Surgery, Naval Hospital of Varna, Military Medical Academy of Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: През последните години е налице значителен интерес на научната общност към оперативното лечение на уринарната стрес инконтиненция при жената, като до 2009 г. са описани повече от 200 хирургически техники. Колпосуспензията по Burch и пубовагиналните слингове се препоръчват в последните указания на Европейската асоциация по урология.

Цел: Описваме модифицираната от нас екстраперитонеална лапароскопска колпосуспензия по Burch за оперативно лечение на уринарната стрес инконтиненция при жената.

Материал и методи: През периода между м. ноември 2017 г. и м. август 2024 г. ние оперирахме общо 27 пациентки в Отделението по урология и гинекология на Клиниката по хирургия при МБАЛ-Варна към Военномедицинска академия-София. Те бяха на средна възраст от 56,04±11,22 г. (между 36 г. и 75 г.).

Резултати: Следоперативният период беше сравнително кратък. Болните се изписаха със значително клинично подобрение.

Заключение: Нашите резултати ни позволяват да направим заключение, че модифицираната от нас екстраперитонеална лапароскопска колпосуспензия по Burch е безопасна и ефективна. Тя би могло да се прилага по-широко в българската урологична практика.

Ключови думи: уринарна стрес инконтиненция, модифицирана екстраперитонеална лапароскопска колпосуспензия по Burch, оперативно лечение, ефективност

ABSTRACT

Introduction: Recently, there is a considerable interest of the scientific community in the operative treatment of the female stress urinary incontinence, as until 2009, more than 200 surgical techniques have been described. Burch colposuspension and pubovaginal slings are recommended in the recent guidelines of the European Association of Urology.

Aim: We describe an extraperitoneal laparoscopic Burch colposuspension modified by us for the operative treatment of the female stress urinary incontinence.

Material and Methods: During the period between November 2017 and August 2024, we operated on a total of 27 female patients in the Division of Urology and Gynecology, Clinic of Surgery of the Naval Hospital of Varna, Military Medical Academy of Sofia. They were at a mean age of 56,04±11,22 years (range, 36 to 75 years).

Results: Postoperative period was comparatively short. The patients were discharged with a considerable clinical improvement.

Conclusion: Our results enable us to draw the conclusion that the extraperitoneal laparoscopic Burch colposuspension modified by us is safe and effective. It could more widely be applied in the Bulgarian urological practice.

Key words: stress urinary incontinence, modified extraperitoneal laparoscopic Burch colposuspension, operative treatment, effectiveness

ВЪВЕДЕНИЕ

Напоследък се наблюдава значителен интерес на научната общност към оперативното лечение на уринарната стрес инконтиненция при жената. До 2009 г. са описани повече от 200 хирургически техники, използвани за лечението на това заболяване (1). Колпосуспензията по Burch се препоръчва наред с пубовагиналните слингове при уринарната стрес инконтиненция в последните указания на Европейската асоциация по урология (EAU) (2). Успешна роботизирана лапароскопска колпосуспензия е извършена при 28 жени на средна възраст от 49 г. с уринарна стрес инконтиненция в гр. Лондон, Великобритания (3). Колпосуспензията по Burch се счита за златния стандарт на лечение на уринарната стрес инконтиненция до въвеждането на слинга в средната част на уретрата през 2001 г. (4). Историческият анализ на 29 статии, реферирани в базата-данни *PubMed*, показва, че през последните 20 години са направени редица модификации на оригиналната техника на Burch.

При подробния систематичен анализ на 37 проучвания върху общо 5720 болни с уринарна стрес инконтиненция, реферирани в базите-данни *PubMed*, *EMBASE*, *MEDLINE*, *The Cochrane Library* и *clinicaltrials.gov* до м. май 2023 г. вкл., се установяват съпоставими дългосрочни резултати по отношение на ефективността и безопасността на хирургичното лечение чрез колпосуспензията по Burch, ретропубичната вагинална лента без налягане, вагиналната обтураторна лента без налягане, трансобтураторната лента, слинга с единична инцизия и пубовагиналният слинг (5).

Резултатите от 14-годишно проспективно кохортно проучване при 84 жени с уринарна стрес инконтиненция, подложени на колпосуспензия по Burch през периода от м. февруари 2004 г. до м. януари 2010 г. показват липса на симптоматика при 68,4%, субективна удовлетвореност - при 73,6% и субективно оценен успех по отношение на уринарните симптоми - при 68,4% от случаите (6). За поне едно следоперативно усложнение и инцидент през този период на проследяване съобщават 2,1% от пациентките.

Съпоставянето между отворената и лапароскопската колпосуспензия по Burch при две групи от по 13 жени с уринарна стрес инконтиненция показва значимо по-кратко средно оперативно време, по-голяма средна кръвозагуба, по-дълъг следоперативен болничен престой и по-бавно възстановяване на нор-

малната жизнена дейност при първата процедура (7).

Съобщава се за 56-годишна пациентка със седемгодишна анамнеза на смесена (стрес и императивна) уринарна инконтиненция, при която след неуспеха на медикаментозното лечение, упражненията за тазовото дъно, биологичната обратна връзка и колпосуспензията по Burch в рамките на една процедура се прилагат богато на тромбоцити фибриново лепило, стволони клетки, ботулинови токсини (инжекции с Botox) и вагинална лента без налягане (8). След три месеца жената е напълно удовлетворена от лечението.

Нашата **цел** е да представим една модифицирана от нас екстраперитонеална лапароскопска колпосуспензия по Burch.

Предоперативна подготовка на гастроинтестиналния тракт не е необходима поради използването на екстраперитонеалния достъп.

Операционната маса трябва да разполага с приспособления, поддържащи краката на пациентката и позволяващи разтварянето им. Необходимият инструментариум включва два троакара от 10 mm и един троакар от 5 mm, граспери, иглодържател, скалпел, инструмент за дисекция (ултразвукова ножица или лигашур), кохер, лапароскопска кула с оптика от 30°, четири нерезорбируми конеца с дебелина 0 или 1 и игла с размер от 27-32 mm.

Пациентка лежи по гръб с разтворени крака. Важно е тя да е разположена максимално ниско на операционната маса със свободно висящи тъкани на перинеума, за да може да се манипулира свободно във влагалището. Операторът се намира отляво на пациентката, асистентът - отдясно, а операционната сестра е отляво на оператора.

ОПИСАНИЕ НА ОПЕРАТИВНАТА

ТЕХНИКА

Поставя се уретрален катетър и балонът се раздува с 15 mL физиологичен серум. Чрез субумбиликален разрез от 1 cm се навлиза между *m. rectus abdominis* и пикочния мехур и по тъп начин с пръст в посока до симфизата се оформя пространство, през което с щил тупфер се освобождава и дооформя пространството на Retzius. Поставя се троакар от 10 mm, през който се вкарва оптиката, оглежда се за кървене и ветрилообразно се поставят работни троакари от 10 mm отдясно и от 5 mm отляво. Паравагиналната

и превезикалната мастна тъкан се отпрепарира по тъп и остър начин и се отстранява с цел постигане на по-добра визуализация на анатомичните структури и предотвратяване на развитието на следоперативни сраствания между пикочния мехур и тазовата стена. Необходимо е да се идентифицират следните анатомични структури: 1) *symphysis pubis*; 2) лигаментите на Соорег; 3) шийката на пикочния мехур; 4) влагалищната стена и 5) *arcus tendineous* на тазовата фасция.

Поставят се по два фиксиращи конца от ляво и от дясно. С първия влагалището се фиксира дистално от шийката на пикочния мехур, а вторият се поставя на нейното ниво. Шийката на пикочния мехур се идентифицира чрез разположението на балона на уретралния катетър. След внимателно отстраняване на мастната тъкан се въвежда нерезорбируем конец с дебелина 1 и дължина от 15-20 cm и размер на иглата от 27-32 mm. Най-напред иглата се прокара вдясно през лигамент на Соорег на 4 cm от *symphysis pubis*. След това асистентът повдига влагалищната стена на нивото на шийката на пикочния мехур с щип тупфер, вкаран във влагалището, иглата на първия конец се прокара дълбоко във влагалищната стена на 1 cm дистално от шийката на пикочния мехур. След това се завързва самозатягащ се възел и влагалището се повдига до нивото на *arcus tendineous* на тазовата фасция. Същата процедура се извършва симетрично и вляво. Вторите конци се налагат в лигамент на Соорег на 5 cm от *symphysis pubis*, а във влагалището - на нивото на шийката на пикочния мехур, на нивото на балона на уретралния катетър. Завързването на конца и височината на повдигане на влагалището са същите както при първите конци. При наличие на добра хемостаза няма необходимост от поставяне на дренаж. Портовете се зашиват послойно през фасцията.

През периода между м. ноември 2017 г. и м. август 2024 г. ние оперирахме с тази методика общо 23 жени с уринарна стрес инконтиненция в Отделението по урология и гинекология на Клиниката по хирургия при МБАЛ-Варна към Военномедицинска академия-София. Те бяха на средна възраст от $56,04 \pm 11,22$ г. (между 36 г. и 75 г.). Следоперативният период беше сравнително кратък. Болните се изписаха със значително клинично подобрение. Не се установиха никакви усложнения.

През последните години се появиха редица публикации, съпоставящи ефективността на някои конкрет-

ни методики на лечение на това заболяване.

При съпоставянето на няколко метода на лечение на жените с уринарна стрес инконтиненция с или без слинг в средната част на уретрата (отворена и лапароскопска колпосуспензия по Burch, песар, физиотерапия за мускулите на тазовото дъно, уретрална инжекция и автоложен пубовагинален слинг) се установява, че песарът, физиотерапията за мускулите на тазовото дъно и слингът в средната част на уретрата се характеризират с най-голяма икономическа ефективност (9). Слингът в средната част на уретрата е с най-голяма терапевтична ефективност.

Дългосрочните резултати от приложението на модифицирания автоложен фасциален пубовагинален слинг при 199 жени на средна възраст от 52 г. с уринарна стрес инконтиненция през 2004-2015 г. в Иран показват обща успеваемост от 83,9% съгласно ревирираната скала за оценката на заболяването (10).

Лечението с автоложен фасциален слинг на 17 жени с уринарна стрес инконтиненция поради неврогенна дисфункция на долния уринарен тракт след травма на гръбначния мозък в Швейцария води до излекуване и значително подобрение на континенцията при по осем жени (при по 47,06% от случаите) (11).

Една година след приложението на три типа на слингове в средната част на уретрата (с единична инцизия, с трансобтураторна лента и ретропубичен слинг с вагинална лента без налягане) при жени с уродинамично доказана уринарна стрес инконтиненция в Тайван се постига обща честота на обективното и субективното излекуване съответно от 88,23% и 85,90% от случаите (12).

Резултатите от лечението на уринарната стрес инконтиненция чрез приложението на нова трансобтураторна лента с титаново покритие през 2011-2019 г. са статистически достоверно по-добри от тези при използването на трансобтураторна пропиленова лента през 1999-2009 г. в Швейцария (13).

Следоперативните резултати при колпосуспензията по Burch и при слинга с трансобтураторна лента превъзхождат статистически достоверно тези при безиглената единична инцизия при болните с уринарна стрес инконтиненция наред с друга тазова реконструкция или хистеректомия ($=0,003$) (14).

Изчерпателно се представя модификацията на шестетапна лапароскопска колпосуспензия по Burch, означена като „лапароскопска колпосуспензия по

Burch, подобна на слинг с трансобтураторна лента“ за лечение на уринарната стрес инконтиненция при жената (15).

Предлага се една парауретрална операция с инцизии в двете бразди с цел плисиране на пубоуретралните връзки с дебели полиестерни шевове за лечение на уринарната стрес инконтиненция (16).

При 24 жени с уринарна стрес инконтиненция се прилага лапароскопска колпосуспензия по Burch с паравагинална корекция, като при 11 от тях се касае за уретропексия по Burch с паравагинално възстановяване, а при останалите 13 - само за уретропексия по Burch (17).

Резултатите от съпоставянето на лапароскопската колпосуспензия по Burch с шевове и на тази със скоби при жените с автентична уринарна стрес инконтиненция в рамките на рандомизирано проучване показват значителни предимства на първата процедура по отношение на лечебните резултати и подобряването на качеството на живот на пациентките (18). От друга страна, оперативното време и периодът на възстановяване са по-кратки при втората процедура.

Рисковите фактори за неуспеха на отворената колпосуспензия по Burch и на ретропубичния слинг в средната част на уретрата при жените с уринарна стрес инконтиненция, идентифицирани посредством мултивариационен анализ, са следните: индекс на телесна маса $>30 \text{ kg/m}^2$, предоперативно назначените антихолинергични препарати, тютюнопушенето, захарният диабет, възрастта >60 г. и предишната оперативна интервенция по повод на инконтиненцията (19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените от нас резултати ни позволяват да направим заключението, че модифицирана от нас екстраперитонеална лапароскопска колпосуспензия по Burch е безопасна и ефективна. Тя би могло да се прилага по-широко в българската урологична практика.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Hinoul P, Roovers JP, Ombelet W, et al. Surgical management of urinary stress incontinence in women: a historical and clinical overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(2):219-225.
2. Бечев Б, Магунска Н, Иванов С, и др. Лапароскопска колпосуспензия по Бърч с паравагинална корекция. *Акуш гинекол.* 2016;55(3):21-23.
3. Akdemir Y, Dincer F, Buyukuysal C, et al. Comparison of outcomes of Burch colposuspension and transobturator tape and single incision needleless procedures for the surgical treatment of female stress urinary incontinence patients who underwent combined pelvic reconstructive surgery or hysterectomy. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(9):1665-1673.
4. Aleksandrov A, Meshulam M, Rabischong B, et al. Laparoscopic TOT-like Burch colposuspension: back to the future? *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(1):24-25
5. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. EAU-guidelines urinary incontinence presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, 2020. Arnheim, EAU Guidelines Office, 2020.
6. Chang OH, Cadish LA, Kailasam A, et al. Impact of the availability of midurethral slings on treatment strategies for stress urinary incontinence: a cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2022;129(3):500-508.
7. Chen Y, Zhang C, Yang S, et al. Long-term outcomes of surgical interventions for stress urinary incontinence: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Surg.* 2024;110(1):520-528.
8. Elmohamady BN, Sherif HW, Mohammed SA, et al. Comparative study of two techniques of laparoscopic Burch colposuspension using sutures versus MESH in women with genuine stress urinary incontinence. *Arab J Urol.* 2024;22(2):121-128.
9. Fahrni AC, Betschart C, de la Jolinière JB, et al. A new titanium-covered transobturator tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2022;33(4):911-918.
10. Hamidi Alamdari D, Douzandeh A, Keshvari Shirvan M, et al. Mixed treatment for same-severe mixed urinary incontinence: a novel method. *Clin Case Rep.* 2024;12(3):e8579. doi: 10.1002/ccr3.8579.
11. Lo TS, Shailaja N, Tan YL, et al. Outcomes and failure risks in mid-urethral sling insertion in elderly and old age with urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J.* 2020;31(4):717-726.
12. Marquini GV, Bella ZIKJD, Sartori MGF. Burch procedure: a historical perspective. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(5):511-518.

13. Obaid AA, Al-Hamzawi SA, Alwan AA. Laparoscopic and open Burch colposuspension for stress urinary incontinence: advantages and disadvantages. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2022;29(2):e20-e26.
14. Pannek J, Wöllner J. Management of stress urinary incontinence in female patients with spinal cord injury by autologous fascial sling: time for a revival? *Spinal Cord Ser Cases.* 2022;8(1):57. doi: 10.1038/s41394-022-00524-8.
15. Petros P, Palma P. Conceptualizing stress urinary incontinence surgery beyond midurethral slings: very early results from simplified ligament repair without tapes. *Neurourol Urodyn.* 2023;42(2):383-388.
16. Sharifiaghdas F, Mahmoudnejad N, Mohseni M, et al. Accreditation of an old surgical technique for stress urinary incontinence: long-term outcomes of modified autologous fascial pubovaginal sling. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(2):277-283.
17. Tan N, Sri D, Tsang D, et al. Robotic-assisted laparoscopic colposuspension for female stress urinary incontinence: a prospective series. *J Robot Surg.* 2023;17(10):125-129.
18. Ye Y, Wang Y, Tian W, et al. Burch colposuspension for stress urinary incontinence: a 14-year prospective follow-up. *Sci China Life Sci.* 2022;65(8):1667-1672.
19. Zilberlicht A, Karmakar D, Dwyer PL, et al. Predictors of surgical failure of open Burch colposuspension versus retropubic midurethral sling for stress urinary incontinence. *Urology.* 2023;177:69-73.

Ефективност и безопасност на лазерната ендоуретеротомия при лечението на уретерални стриктури с дължина ≤ 10 мм

К. Христов¹, О. Гъцев¹, В. Тодорова¹, К. Петкова¹, Д. Петрова², М. Михайлова³, И. Салтиров¹

¹ Клиника Урология

² Клиника Нефрология

Катедра по Урология и Нефрология, Военномедицинска академия, София, България

³ Клиника по Нуклеарна медицина, Университетска специализирана болница за активно лечение по онкология „Проф. Иван Черноеземски“, София, България

Laser endoureterotomy for the treatment of ureteral strictures with length ≤ 10 mm

K. Hristov¹, O. Gatsev¹, V. Todorova¹, K. Petkova¹, D. Petrova², M. Mihaylova³, I. Saltirov¹

¹ Clinic of Urology,

² Clinic of Nephrology, Department of Urology and Nephrology, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria,

³ Department of Nuclear Medicine, Specialized University Hospital for Active Treatment of Oncology "Prof. Ivan Chernozemski", Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: С развитието на ендоурологията и нарастване на броя ендоскопски ретроградни интервенции върху горния уринарен тракт вторичните стриктури на уретера се диагностицират все по-често в днешни дни. Ендоскопската лазерна уретеротомия е минимално инвазивна операция, която става все по-актуална при лечението на тези заболявания.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се оцени ефективността и безопасността на Холмиум лазерната ендоуретеротомия при лечението на уретерални стриктури с дължина ≤ 10 mm.

Материали и методи: Ретроспективно бяха анализирани данните на 21 пациента, при които беше извършена лазерна ендоуретеротомия за лечение на вторични уретерални стриктури с дължина ≤ 10 mm за периода м. януари 2019 – м. януари 2022 в Клиника Ендоурология и ЕКЛ на Военномедицинска академия, София. Предоперативни данни за налична обструкция и резултатите от извършената интервенция бяха документирани с набор от изследвания – ултразвуково изследване, компютърна томография, ретроградна уретеропиелография, уретерореноскопия. Операцията беше извършена с ретрограден достъп под директен визуален контрол, със семиригиден, или флексибилен уретерореноскоп. Първата стъпка беше извършването на ретроградна уретеропиелография, последвана от поставянето на водач през стриктурата. След това извършихме лазерна инцизия през цялата дебелина на стената на уретера старейки се да сме максимално далеч

ABSTRACT

Introduction: Ureteral strictures become more common nowadays. Endoscopic laser ureterotomy is a minimally invasive procedure that is increasingly used for the management of ureteral strictures.

Objective: The objective of our study is to evaluate the efficacy and safety of Holmium laser endoureterotomy in the treatment of ureteral strictures with length ≤ 10 mm.

Material and methods: A retrospectively collected database of 21 patients who underwent laser endoureterotomy for ureteral strictures with length ≤ 10 mm between January 2019 and January 2022 in the Clinic of Endourology and SWL, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria was reviewed. The endoureterotomy was performed under direct vision using a semirigid or flexible ureteroscope. Confirmation of obstruction and the results of the intervention were obtained by combinations of retrograde ureteropyelography, ultrasonography and CT. Success was defined as symptomatic relief and the absence of obstruction from the radiographic studies.

Results: Patients' mean age was 57.5 ± 12 years and male-to-female ratio – 52.4%/47.6%. Mean length of the ureteral stricture was 7.2 ± 2 mm. Eighteen of the patients (85.7%) were with secondary ureteral structures mainly with anamnesis for previous endoscopic surgery for impacted ureteral stones. In 20 of the patients (95.2%) stent JJ 7 Fr was put postoperatively. The stent JJ was removed mean 84.2 ± 51.6 days after the procedure. The success rate after the

Адрес за кореспонденция:

Д-р Васил Терзи
Отделение по Урология,
Клиника по Хирургия
МБАЛ-Варна към Военномедицинска академия, София
тел. 0899871021
E mail: v_terzi@yahoo.com

Address for correspondence:

Vasil Terzi, M.D.
Division of Urology, Clinic of Surgery
Naval Hospital of Varna
Military Medical Academy of Sofia
Phone: 0899871021
E mail: v_terzi@yahoo.com

от налични съдове в зависимост от нивото на стриктурата. Придържаме се да извършваме инцизията около 5-10 мм под и над стриктурата. Резултатът от операцията беше оценен след три месеца. Критерии за успех беше липсата на клинична симптоматика от страна на пациента и/или липсата на обструкция или намаляване на степента на обструктивните промени при проведените контролни изследвания.

Резултати: Средната възраст на пациентите беше 57.5 ± 12 , а съотношението мъже/жени-52.4%/47.6%. Средната дължина на уретералната стриктура беше 7.2 ± 2 mm. Всички пациенти са с анамнеза за предходно ендоскопско лечение на камъни в бъбрека и уретера с ретрограден достъп. При 85.7 % от пациентите е проведено лечение за инклавирани в уретера камъци с дълготраен престой. При 20 от пациентите (95.2%) стент JJ 7 Fr или пиелостент беше поставен в края на процедурата. Стентът беше свален средно 84.2 ± 51.6 дни след операцията. Успеваемостта след ендоуретеротомията беше оценена на 85,7 % (18/21), докато при 3 пациента (14.3%) се установи рецидивна стриктура. Средния период на проследяване беше 30.5 ± 14.9 месеца.

Заключение: Ендоскопската лазерна ендоуретеротомия е метод на избор при лечението на вторични стриктури на уретера, след предходни ендоскопски операции на горния уринарен тракт. Като етиологична причина за тяхното формиране най-честата причина е инклавирани камъци в уретера с дълготраен престой (85.7%). Операцията е с минимален болничен престой и добра успеваемост.

Ключови думи: уретерални стриктури, лазерна ендоуретеротомия, ефикасност, ефективност

ВЪВЕДЕНИЕ

Стриктурата на уретера е патологично стесняване на лумена на уретера водещо до дилатация на пикочните пътища проксимално от зоната на стеснение. Стриктурите на уретера са трудни за лечение състояния [1]. Различни фактори могат да играят роля в развитието на уретералните стриктури, като най-често това са инклавирани уретерални конкременти, травма върху лигавицата на уретера, радиация, исхемия, ятрогенни увреждания и др[2]. Лечението на стриктурите на уретера се опеределя от тяхната етиология, дължина и разположение [3]. В последните години за лечението на стриктурите на уретера се използват значително по-минимално инвазивни методи, като балон дилатация, ендоуретеротомия и широко навлезлите лапароскопски, робот-асистирани оперативни интервенции. За тези иновативни техники е доказано, че намаляват болничния престой и симптоматиката при пациентите в сравнение с отворената хирургия [4-6]. Лазерната ендоуретеротомия е минимално инвазивна процедура, която се използва все по-често за лечението на стриктури на уретера като Holmium YAG лазерната ендоуретеротомия се налага като метод на

endoureterotomy was 85,7% (18/21), while 3 cases(14.3%) presented with a recurrent stricture. The mean follow-up period was 30.5 ± 14.9 months.

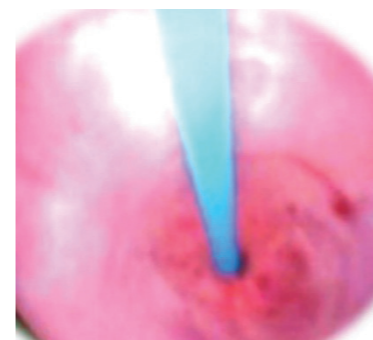
Conclusions: Ureteroscopy holmium:YAG laser endoureterotomy for the treatment of ureteral strictures is a minimally invasive, short-stay outpatient procedure associated with a good success rate and less morbidity.

Keywords: ureteral strictures, laser endoureterotomy, efficacy, safety

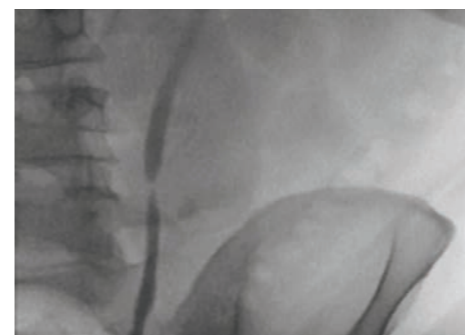
избор при тази операция със своите качества на прецизно рязане на тъканите и минимално термично разпространение[7]. (Фиг1) Целта на настоящото проучване е да се оцени ефективността и безопасността на Холмиум лазерната ендоуретеротомия при лечението на уретерални стриктури с дължина ≤ 10 mm.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Извърши се ретроспективно проучване на 21 пациента, при които беше извършена лазерна ендоуретеротомия по повод на лечение на вторични уретерални стриктури с дължина ≤ 10 mm между Януари 2019 и Януари 2022 в Клиниката по Ендоурология и екстракорпорална литотрипсия, Военномедицинска академия, София. Критерии за включване в проучването бяха възраст над 18 години, наличие на симптоматична хидронефроза запазена бъбречна функция. Изключващите критерии бяха възраст < 18 години, бременност и гломерулна филтрация (eGFR) < 60 ml/min/1.73m². Предоперативното изследване на пациентите включваше анамнеза, физикален преглед, лабораторни изследвания, оценка на анестезиологичния риск по ASA. За получаване на опти-



Фиг.1 Уретерална стриктура



Фиг. 2 Ретроградна уретерография, верифицираща налична стриктура в средна трета на ляв уретер



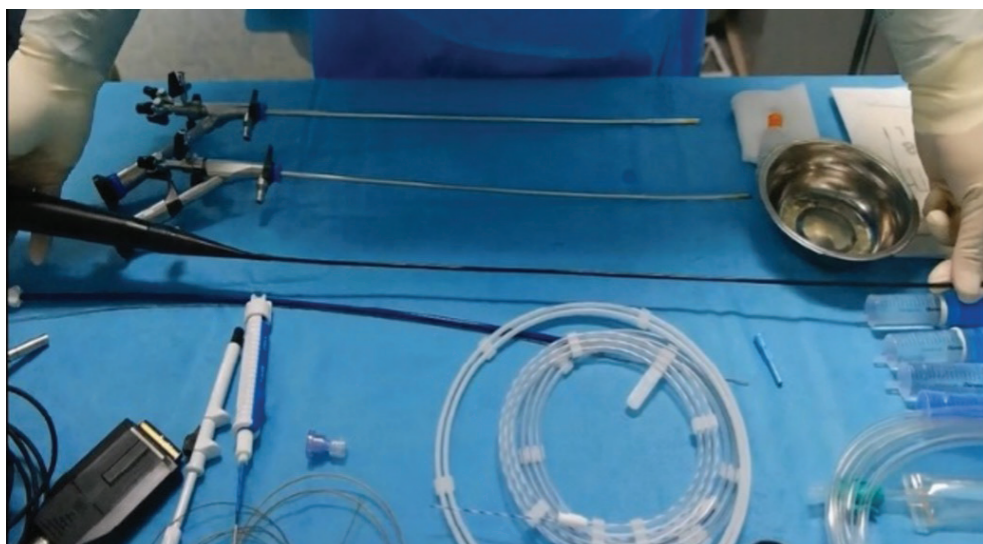
Фиг.3 КТ данни за стриктура с извивка на ляв уретер

мална информация за естеството на стриктурата предоперативно беше извършена ехография и рентгеново контрастно изследване на отделителна система (компютърна томография, ретроградна уретеропиелография) (фиг. 2,3). Техниката на ендоуретеротомията включваше ретроградна уретерореноскопия, която извършвахме със семиригиден уретерореноскоп Olympus 7.6/8.9 Fr или 6.4/7.8 Fr (Olympus, Germany), при пациенти с по-тесни уретери, или с флексибилен уретерореноскоп (фиг 4). Първата стъпка от операцията беше извършването на ретроградна уретеропиелография, последвана от поставянето на водач през стриктурата. След това извършвахме лазерна инцизия през цялата дебелина на стената на уретера старайки се да сме максимално далеч от налични съдове в зависимост от нивото на стриктурата. Придържаме се да извършваме инцизията около 5-10 мм под и над стриктурата. Ендоуретеротомията беше извършвана с Lumenis Pulse 120H Holmium Laser System with MOSES Technology с лазерно влакно 365 μ (фиг.5). Разрезът при ендоуретеротомията винаги трябва да бъде през цялата дебелина на стената. Като общо правило стриктурите на проксималния уретер се инцизират постеролатерално, докато стриктурите на дисталния уретер е прието по възможност да се инцизират антеромедиално, за да се минимизира рискът от увреждане на близко преминаващи съдове. Резултатът от операцията беше оценен след три месеца. Следоперативните образни изследвания бяха сравнени с тези предоперативно, за да се определи дали обструкцията е отстранена или персистираща. Успехът от оперативната интервенция беше определен като липса или намаляване на симптомите на пациента и отсъствието или намаляването на обструкция от образните изследвания. Статистическите анализи бяха извършени със SPSS v.19.

РЕЗУЛТАТИ

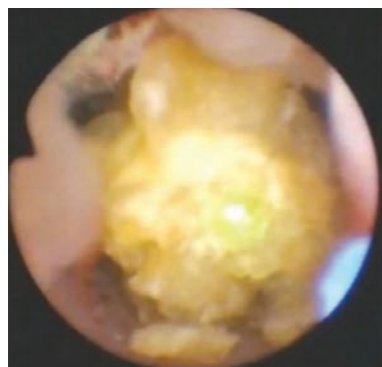
Средната възраст на пациентите беше 57.5 ± 12 , а съотношението мъже/жени-52.4%/47.6%. Средната дължина на уретералната стриктура беше 7.2 ± 2 mm. Всички пациенти са с анамнеза за предходно ендоскопско лечение на камъни в бъбрека и уретера с ретрограден достъп. При 85.7 % от пациентите е проведено лечение за инклавирани в уретера камъци с дълготраен престой (фиг. 6). Средният болничен престой беше 2.6 ± 0.8 дни.

Не се установиха интраоперативни усложнения. При 20 от пациентите (95.2%) стент JJ 7 Fr или пиелостент беше поставен в края на процедурата (Фиг. 7). Стентът беше свален средно 84.2 ± 51.6 дни след операцията. Успеваемостта след ендоуретеротомията беше оценена на 85,7 % (18/21), докато при 3 пациента (14.3%) се установи рецидивна стриктура. Средния период на проследяване беше 30.5 ± 14.9 месеца. Критериите за успех след свалянето на стента включват подобрене на функцията на засегнатия бъбрек, липса или редукция на хидронефрозата и облекчаване на симптомите от страна на пациента.

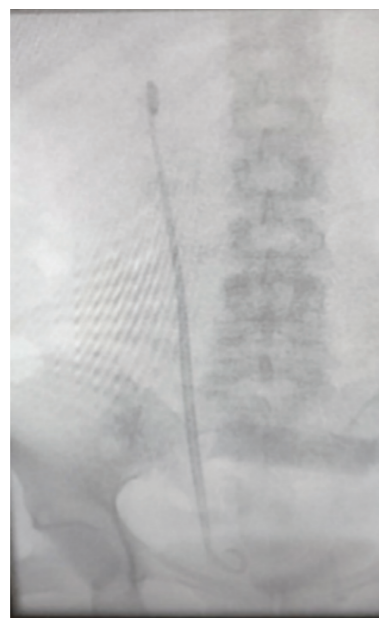


Фиг. 4 Инструментариум при извършване на лазерната ендуретеротомия

Фиг. 5 Лазерът, с който извършваме ендуретеротомията със зададени настройки за конкретен пациент



Фиг. 6 Инклавиран камък в уретера с отток на лигавицата около него



Фиг. 7 Поставен стент в края на лазерна ендуретеротомия

Таблица 1. Предоперативни характеристики	
Съотношение Мъже/Жени(%)	52.4%/47.6%
Средна възраст (години±SD)	57.5±12
Средна стойност на предоперативен креатинин(μmol/l±SD)---	104.8±30.3
Средна дължина на стриктурата (mm±SD)	7.2±2
Разположение на стриктурата(п, %)	11(52.4%)
Проксимален уретер	6(28.6%)
Средна трета на уретера	4(19%)
Дистален уретер	
Предоперативен дренаж с уретерален стент (п, %)	8(38.1%)
Степен на хидронефроза (п, %)	10(47.6%)
· III степен	7(33,3 %)
· II степен	4(19%)
· I степен	

ДИСКУСИЯ

Уретералните стриктури могат да възникнат от травма, радиация, исхемия, ятрогенно увреждане, уролитиаза и др [2]. Терапевтичното поведение при стриктурите на уретера се определя от тяхната етиология, дължина и местоположение. Точното местоположение на стриктурата може да се локализира чрез ретроградна или антеградна уретеропиелография или уретероскопия. Първия метод на избор при лечението на стриктурите на уретера е ендоскопското им лечение и по конкретно – дилатация или ендуретеротомия [8]. В случаите, когато стриктурите на уретера не се поддават на ендоскопско лечение или вероятността за успех от ендоскопското лечение е малка, е добре да се предпочетат методи на реконструктивна хирургия. Напредъкът в роботизираната хирургия, особено подобрената визуализация, прецизното зашиване и малки разрези подобряват резултатите свързани с реконструктивната хирургия на уретера[9]. Принципите на реконструкцията включват запазване на лумена на уретера с липса на налични исхемични участъци. Заместването на уретера може да се извърши с първична анастомоза или с присадки.

При дистални уретерални стриктури в много центрове обикновено се извършва уретероцистонеостомия. Операцията на Боари може да се извърши при пациенти със стеснения на средна трета на уретера и запазен капацитет на пикочния мехур.

При стриктурите на проксималния уретер, когато нивото на стеснението е благоприятно за реконструкция и е в близост до бъбречното легенче, тогава би могло да се извърши пиелопластика.

В случаите, когато имаме голяма дължина на стриктурата и е необходимо да бъде резециран голям участък от уретера, можем да извършим замяна на този участък с илеален сегмент.

Въпреки това, ендоскопските операции остават най-минимално инвазивният терапевтичен подход към уретералните стриктури. Но:YAG лазерната ендуретеротомия е отбелязана в редица проучвания, че е свързана с прецизност и минимално термично разпространение[10]. Тя също така е свързана с по-кратко оперативно време, по-кратък болничен престой и по-кратък период на възстановяване[11]. Въпреки това дължината на стриктурата и нейната етиология са от решаващо значение за успеха от интервенцията[12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ендоскопската лазерна ендуретеротомия е минимално инвазивна процедура, която е метод на избор основно при вторични стриктури на уретера. При подходящ подбор на пациентите с такъв тип обструкция тя е свързана с висок процент на успеваемост и трябва да се предпочете преди по-инвазивни хирургични операции.[13] Тя е високотехнологична интервенция с нисък риск от интраоперативни и следоперативни усложнения. Но:YAG лазерът със способността си за прецизна инцизия на тъканите и осигуряването на добра хемостаза е изключително подходящ за извършване на ендуретеротомия.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Smith's Textbook of endourology Arthur D. Smith MD,, Glenn M. Preminger MD et al, page 592
- Abboudi H, Ahmed K, Royle J, et al. Ureteric injury: a challenging condition to diagnose and manage. *Nat Rev Urol.* 2013;10:108–115
- Zhao LC. Management of Ureteral Strictures: NYU Case of the Month, October 2018. *Rev Urol.* 2018;20(4):177-178. doi: 10.3909/riu0824B. PMID: 30787677; PMCID: PMC6375007.
- Motola JA, Badlani GH, Smith AD. Results of 212 consecutive endopyelotomies: An 8-year followup. *J Urol* 1993; 149:453–456.
- Bauer JJ, Bishoff JT, Moore RG, et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty: Assessment of objective and subjective outcome. *J Urol* 1999;162:692–695.
- Karlin GS, Badlani GH, Smith AD. Endopyelotomy versus open pyeloplasty: Comparison in 88 patients. *J Urol* 1988; 140:476–478.
- Surena F. Matin, Agnes Yost, and Stevan B. Stroom. Ureteroscopic Laser Endopyelotomy: A Single-Center Experience. *Journal of Endourology.* Aug 2003.401-404
- Lucas JW, Ghiraldi E, Ellis J, Friedlander JI. Endoscopic management of ureteral strictures: an update. *Curr Urol Rep.* 2018;19(4):24. doi: 10.1007/s11934-018-0773-4.
- Marien T, Bjurlin MA, Wynia B, et al. Outcomes of robotic-assisted laparoscopic upper urinary tract reconstruction: 250 consecutive patients. *BJU Int.* 2015;116:604–611. doi: 10.1111/bju.13086.
- Biyani CS, Cornford PA, Powell CS. Ureteroscopic endopyelotomy with the holmium:YAG laser: Mid term results. *Eur Urol* 2000; 38:139–143.
- Thomas R and Monga M. Endopyelotomy. Retrograde ureteroscopic approach. *Urol Clin North Am* 1998;25(2):305–310.
- Singal RK, Denstedt JD, Razvi HA, Chun SS. Holmium:YAG laser endoureterotomy for treatment of ureteral stricture. *Urology.* 1997 Dec;50(6):875-80. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00511-6. PMID: 9426717
- Trushar Patel, Christopher P. Kellner, Hiroshi Katsumi, and Mantu Gupta. Efficacy of Endopyelotomy in Patients with Secondary Ureteropelvic Junction Obstruction. *Journal of Endourology.* Apr 2011.587-591.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Константин Христов
Военномедицинска академия-София
Катедра Урология и нефрология, Клиника по Урология
Тел. +359878427317
Email: konstantin.hristovv@gmail.com

Adress for correspondence:

Dr. Konstantin Hristov
Military Medical Academy of Sofia
Department of Urology and nephrology, Clinic of Urology
Tel. +359878427317
Email: konstantin.hristovv@gmail.com

Диагностика на клинично значим простатен карцином - ефикасност на МРТ/ултразвук насочената таргетна биопсия

В. Тодорова¹, О. Гъцев¹, К. Христов¹, К. Петкова¹, М. Михайлова², И. Салтиров¹

¹Клиника Урология, Катедра Урология и Нефрология, Военномедицинска Академия, София, България

²Клиника по Нуклеарна Медицина, Университетска Специализирана Болница за Активно Лечение по Онкология "Проф. Иван Черноеземски", София, България

Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer - Efficacy of MRI/Ultrasound Fusion Targeted Biopsy

V. Todorova¹, O. Gatsev¹, K. Hristov¹, K. Petkova¹, M. Mihaylova², I. Saltirov¹

¹Clinic of Urology, Department of Urology and Nephrology, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

²Department of Nuclear Medicine, Specialized University Hospital for Active Treatment of Oncology "Prof. Ivan Chernozemski", Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: Диагностицирането на простатния карцином остава предизвикателство, изискващо прилагането на методи, постигащи баланс между точност и инвазивност. За да се подобри ранната диагностика при оценката на риска от клинично значимо заболяване, във времето са разработени и внедрени нови диагностични методи. Магнитно резонансната томография (МРТ) се е утвърдила като стандарт сред образните изследвания за диагностика на рак на простатата. Стандартизираната система Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) категоризира лезиите, суспектни за простатен карцином, според резултатите от МРТ, определяйки вероятността за наличие на клинично значимо заболяване. МРТ/ултразвук насочената фюжън таргетна биопсия е обещаващ метод в хистологичното диагностициране на простатен карцином, който съчетава образи от високоспециализираното образно изследване с тези, получени в реално време чрез ултразвуково изследване.

Материали и методи: Проведе се ретроспективно проучване на медицинските данни на 380 последователни пациента за период от Януари 2020 г. до Юли 2023 г. Пациентите включени в изследването бяха със завишени стойности на тотален простатно специфичен антиген (тПСА). При всички тях се проведе магнитно резонансна томография на простатната жлеза. Данните за лезии от МРТ се категоризираха по PI-RADS v2.1 системата. При всички пациенти с лезии с оценка равна, или по-висока от PI-RADS 3 се проведе МРТ/УЗ-насочена фюжън таргетна биопсия на простатната жлеза. Получените хистопатологични резултати бяха подложени на статистически анализ.

Резултати: Средната възраст на пациентите в проучването беше 65.7 ± 7 години. Стойностите на тПСА бяха 31.36 ± 7.21 ng/ml, а средният обем на

ABSTRACT

Introduction: Diagnosis of prostate cancer remains a challenge, requiring methods that balance accuracy and invasiveness. To improve early diagnosis and risk assessment for clinically significant disease, new diagnostic methods have been developed and implemented over time. Magnetic resonance imaging (MRI) has become the standard among imaging techniques for diagnosing prostate cancer. The standardized system Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) categorizes lesions suspected of prostate cancer based on MRI results, determining the likelihood of clinically significant disease. MRI/ultrasound fusion targeted biopsy is a promising method for histological diagnosis of prostate cancer, combining images from specialized imaging with those obtained in real-time via ultrasound examination.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on the medical data of 380 consecutive patients from January 2020 to July 2023. The patients included in the study had elevated total prostate-specific antigen (tPSA) levels. All underwent MRI of the prostate gland. MRI lesion data were categorized using the PI-RADS v2.1 system. For all patients with lesions rated PI-RADS 3 or higher, MRI/US-guided fusion targeted biopsy of the prostate was performed. The obtained histopathological results were statistically analyzed.

Results: The average age of the patients in the study was 65.7 ± 7 years. tPSA values were 31.36 ± 7.21 ng/ml, and the average prostate volume was 53.6 ± 15.4 cc. Digital rectal examination did not detect suspicious changes in the prostate in 74.6% of patients, while 25.4% showed suspicious changes. 32.4% of the MRIs revealed PI-RADS 3 lesions, 47.7% PI-RADS 4, and 19.9% PI-RADS 5. 56.2% of the MRI-detected lesions were located in the peripheral zone of the prostate, 28.4% in the transitional zone, 9.5% in the fibromuscular zone,

простатната жлеза беше 53.6 ± 15.4 сс. При 74.6% от пациентите дигиталното ректално изследване не установи промени в простатата съмнителни за развитие на карцином. При 25.4% от пациентите, имаше такива промени. При 32.4 % от проведените МРТ се установяват лезии с оценка по PI-RADS 3, при 47.7 % - PI-RADS 4 и при 18.9 % - PI-RADS 5. В 56.2 % от случаите с установени от МРТ лезии, те бяха локализиращи в периферната зона на простатата, 28.4 % - в транзиторната, 9.5 % - във фибромускуларната зона и 5.9 % бяха апикални. 25.4 % от пациентите получиха негативен за карцином хистопатологичен резултат и бяха диагностицирани с доброкачествена простатна хиперплазия; 49.2 % от пациентите получиха хистопатологичен резултат за простатен карцином, класифициран като low grade, а при 25.4 % - като high grade. При всички положителни за карцином резултати беше определен Gleason score. 29.1 % от хистопатологичните резултати се определяха като Gleason score 3+3=6, 27.1 % като Gleason 7 (13.1 % - Gleason 3+4 и 14 % - 4+3), 7.1 % като Gleason 8 и 8.6 % като Gleason 4+5 or 5+4.

Заклучение: Въвеждането на МРТ/УЗ фюжън биопсията като диагностичен метод подобри значително ранната диагностика на клинично значим простатен карцином. Резултатите постигнати с метода позволяват прецизно стадиране на заболяването и персонализиране на стратегиите за последващо лечение на пациентите с простатен карцином.

Ключови думи: магнитно резонансна томография, ултразвук, фюжън биопсия, клинично значим простатен карцином

ВЪВЕДЕНИЕ

Простатният карцином е широко разпространено в световен мащаб заболяване и заема водещо място сред онкологичните заболявания, диагностицирани при мъжете. Данни от GLOBOCAN сочат, че приблизително 1,5 милиона мъже биват диагностицирани с рак на простатата годишно в рамките на последното десетилетие, а годишната смъртността достига близо 500 000 случая. (1) Развитието на здравната политика, наличието на ресурси за скрининг, ранна диагностика и лечение, както и информираността на населението оказват съществено влияние върху разпространението на това заболяване и смъртността, причинена от простатен карцином в различните части на света. Основната цел на скрининга за рак на простатата е ранната и навременна диагностика, което може да допринесе за пълно излекуване и запазване на качеството и продължителността на живота на пациентите. (2) Според Европейската Урологична Асоциация скринингът е препоръчителен за всички мъже над 50 години, както и за мъже над 45 години с фамилна обремененост за заболяването. Инициалните изследвания за определяне на риска от заболяване включват дигитално ректално изследване на простатната жлеза и измерване на стойностите на простатно специфичния антиген (ПСА). Отклонения от нормата при тези изследвания налагат провеждането на задълбочена образна диагностика и хистологична верификация. (3)

and 5.9% were apical. 25.4% of patients had negative histopathological results for carcinoma and were diagnosed with benign prostatic hyperplasia; 49.2% of patients had histopathological results indicating low-grade prostate cancer, and 25.4% had high-grade prostate cancer. For all positive carcinoma results, the Gleason score was determined. 29.1% of the histopathological results were Gleason score 3+3=6, 27.1% were Gleason 7 (13.1% - Gleason 3+4 and 14% - 4+3), 7.1% were Gleason 8, and 8.6% were Gleason 4+5 or 5+4.

Conclusion: The introduction of MRI/US fusion biopsy as a diagnostic method has significantly improved early detection of clinically significant prostate cancer. The results achieved with this method allow for precise staging of the disease and personalization of strategies for subsequent treatment of patients with prostate cancer.

Keywords: magnetic resonance imaging, ultrasound, fusion biopsy, clinically significant prostate cancer

Дълго време трансректалната ултразвукова диагностика (TRUS) е основният образен метод за изследване на простатната жлеза, но той се отличава с ниска чувствителност и специфичност при диагностицирането на простатен карцином. (4) През 1989 г. Hodge и сътрудници въвеждат ултразвук-насочената трансректална биопсия, като първоначално се прилага 6-точкова биопсия. За подобряване на диагностичната стойност броят на биопсичните проби е увеличен на 10 и 12. Въпреки това, при около 40% от пациентите, при които първоначално не се доказва простатен карцином, впоследствие се установява това заболяване и то в напреднал стадий, лимитиращ лечебния план. (5)

Въвеждането на магнитно-резонансната томография (МРТ) на простатната жлеза, разработването на нови образни методи (мултипараметричен магнитен резонанс-мпМРТ) и създаването на специфична класификация на суспектните за карцином лезии - Prostate Imaging-Reporting and Data System - PI-RADS, през 2012 г. значително подобрява оценката на риска от клинично значимо заболяване и необходимостта от провеждането на биопсия. Сливането на образите от МРТ с тези от TRUS е в основата на т.нар. фюжън биопсия. Този метод позволява придобиването на хистологичен материал директно от лезията, класифицирана от МРТ като рискова за простатен карцином, с което се повишава шансът заболяването да бъде доказано и лекувано на време.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да оцени ефикасността на МРТ/ултразвук насочената фюжън таргетна биопсия в диагностиката на клинично значим простатен карцином.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведе се ретроспективно проучване на медицинските данни на 380 последователни пациента, постъпили в Клиника по Урология на Военномедицинска Академия, град София, за период от Януари 2020 г. до Юли 2023 г. Пациентите включени в изследването бяха със завишени стойности на тотален простатно специфичен антиген (тПСА). При всички тях се проведе магнитно резонансна томография на простатната жлеза. Данните за лезии от МРТ се категоризираха по PI-RADS v2.1 системата. При всички пациенти с лезии с оценка равна, или по-висока от PI-RADS 3 се проведе МРТ/УЗ-насочена фюжън таргетна биопсия на простатната жлеза. Получените хистопатологични резултати бяха подложени на статистически анализ.

Статистическият анализ на данните беше извършен с SPSS v.19 (SPSS, Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛТАТИ

Предоперативните данни на пациентите, включени в проучването са представени в Таблица 1.

Възраст (\pm години)	65.7 \pm 7
Стойност тПСА (\pm нг/мл)	31.36 \pm 7.21
Обем (\pm сс)	53.6 \pm 15.4
Дигитално ректално изследване (%)	
Положително за карцином	25.4%
Отрицателно за карцином	74.6%

Средната възраст на пациентите в проучването беше 65.7 ± 7 години. Стойностите на тПСА бяха 31.36 ± 7.21 ng/ml. Средният обем на простатната жлеза беше 53.6 ± 15.4 сс. При 74.6% от пациентите дигиталното ректално изследване не установи промени в простатата съмнителни за развитие на карцином. При

25.4% от пациентите, имаше такива промени.

При 32.4 % от проведените МРТ се установяват лезии с оценка по PI-RADS 3, при 47.7 % - PI-RADS 4 и при 18.9 % - PI-RADS 5. В 56.2 % от случаите с установени от МРТ лезии, те бяха локализиращи в периферната зона на простатата, 28.4 % - в транзиторната, 9.5 % - във фибромускуларната зона и 5.9 % бяха апикални. (Таблица 2)

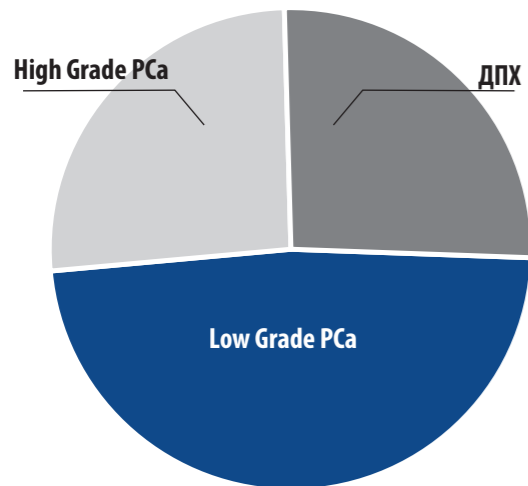
Оценка по PI-RADS (%)	
PI-RADS 3	32.4 %
PI-RADS 4	47.7 %
PI-RADS 5	18.9 %
Локализация на лезиите (%)	
периферна зона	56.2 %
транзиторна зона	28.4 %
фибромускуларна зона	9.5 %
апекс	5.9 %

25.4 % от пациентите получиха негативен за карцином хистопатологичен резултат и бяха диагностицирани с доброкачествена простатна хиперплазия; 49.2 % от пациентите получиха хистопатологичен резултат за простатен карцином, класифициран като low grade, а при 25.4 % - като high grade. (Фигура 1)

При всички положителни за карцином резултати беше определен Gleason score. 37.2 % от хистопатологичните резултати се определяха като Gleason score 3+3=6, 47.1 % като Gleason 7 (23.1 % - Gleason 3+4 и 24 % - 4+3), 7.1 % като Gleason 8 и 8.6 % като Gleason 4+5 or 5+4. (Фигура 2)

ОБСЪЖДАНЕ

Диагностичният подход при простатния карцином включва дигитално ректално изследване, оценка на серумни биомаркери, образна диагностика и хистологична верификация. (6) Диагностицирано клинично значимо заболяване категорично подлежи на лечение, тъй като съществува реален риск от прогресиране на заболяването и летален изход за пациента. Дефинирането на клинично значим простатен карцином (csPCa) е обект на дискусия във времето. Няколко са критериите, които се посочват като определящи csPCa в множество проучвания: (7,8)

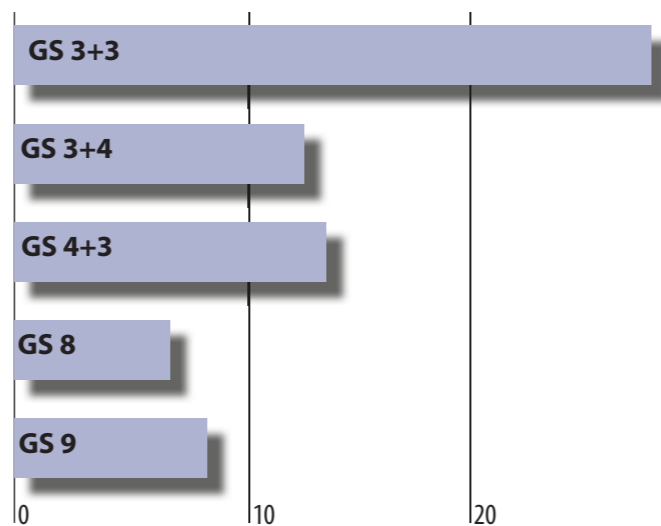


Фигура 1

1. Gleason Score ≥ 7 (3+4 или по-висок)
2. Обем на тумора $\geq 0.5 \text{ cm}^3$
3. International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group ≥ 2
4. PSA $\geq 4 \text{ ng/ml}$

Суспектни зона за карцином от МРТ и по-точно такава оценени като 4 или 5 по класификацията PI-RADS

Въвеждането на мултипараметричния магнитен резонанс (мпМРТ) и МРТ/УЗ насочената фюжън таргетна биопсия, повишава значително очакванията към екзактността в диагностиката на csPCa. (9) Множество проучвания доказват мпМРТ като златен стандарт сред образните изследвания за диагностика на простатен карцином, с висока чувствителност и negative predictive value, достигаща до 96.1% според последните мета-анализи. (10,11) Мултицентричното проучване Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) доказва, че прилагането на мпМРТ като изследване за преценка дали е необходимо провеждането на биопсия, има двойно предимство спрямо всички други образни методи, използвани до сега: от една страна, значително редуцира свръхдиагностиката и свръхлечението на клинично незначимо заболяване, а от друга страна подобрява диагностиката на клинично значим простатен карцином, което само по себе си увеличава шансовете за навременно лечение. (12) Предимство на МРТ-подходът се състои не само в добрата диагностика на csPCa,



Фигура 2

но и в последователността от образно изследване и хистологична верификация при определени показания. Селективното изпълнение на МРТ/УЗ насочените биопсии, води до висока честота на диагностициране на клинично значим простатен карцином, като същевременно се редуцира шанса от ненужно биопсиране на клинично незначимо или доброкачествено заболяване. Освен това би- и мултипараметричния МРТ намират и приложение в проследяването на суспектни, но не категорични за карцином лезии, както и в предоперативната оценка на простатната жлеза при планиране на оперативна интервенция. (13,14)

Систематичен анализ на 66 проучвания от Bianchi и сътрудници, оценява характеристиките, ролята и ограниченията на мпМРТ в диагностиката на простатен карцином. Установява се, че изследването локализира над 90 % от лезиите, които впоследствие се доказват в патоанатомичните препарати след радикална простатектомия. Предвид близо 10 % риск от пропускане на съществуващи лезии, групата предлага провеждането и на систематична биопсия извън лезиите, посочени от МРТ. (15) Друг систематичен обзор на 43 проучвания, включващи мъже на възраст между 61 и 73 години от Западна Европа и САЩ, прави оценка на диагностичната точност на МРТ, като образен метод, насочващ към необходимостта от биопсия или активно наблюдение и комбинацията му с последваща МРТ/УЗ насочена фюжън и ги сравнява със система-

тичната TRUS биопсия на простатата в диагностиката на простатен карцином. Установява се, че МРТ/УЗ насочената фюжън биопсия е значително по-точен диагностичен метод, спрямо систематичната TRUS биопсия под ултразвуков контрол. Освен това 44 % от мъжете с негативна в миналото систематична TRUS биопсия получават позитивен за карцином резултат от МРТ, по-късно хистологично верифициран чрез таргетна биопсия. (16) Ретроспективен анализ от 2022 г. включва 398 пациента, които претърпяват както систематична, така и МРТ/УЗ насочена таргетна биопсия. Простатен карцином се доказва при 54% (213/398), а клинично значимо заболяване се установява при 42% (168/398). Комбинацията от таргетна и систематична биопсия води до детекция на 13%, 35% и 83% csPCa, като всеки процент съответства на оценка от МРТ съответно PI-RADS 3, 4 и 5. Общо 70 пациента или 18 % биват диагностицирани с csPCa както от систематичната, така и от таргетната биопсия; 13 мъже или едва 3 % биват диагностицирани с csPCa само от систематична биопсия и 85 или 21 % - само от таргетна биопсия. Авторите установяват висока диагностична успеваемост при комбинацията от двата метода, както и при изпълнението на таргетна биопсия и ниска при прилагането само на систематична биопсия. (17)

В нашето проучване установихме висок процент на пациентите, чиито хистологичен резултат е класифициран с Gleason score ≥ 7 - 62.8 %. Подобни резултати установяват Hansen и сътрудници. Карцином се установява при 68 % от пациентите, а при 49 % от тях са с Gleason score 7-10. (18) Ретроспективно проучване от RH Varoni и сътрудници наблюдава съответствие между Gleason score и оценката от МРТ. Оценените от МРТ лезии като гранични между карцином и доброкачествено заболяване, биват оценени с Gleason score 6 след таргетна биопсия. Лезии оценени с Gleason score 7, 8 и 9 съответстват предоперативно на висок и среден риск от карцином от образното изследване. Корелацията между суспекцията за простатен карцином от МРТ и Gleason score след проведена таргетна биопсия, се оказва положителна със коефициент 0.435 ($p < .001$). (19)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените резултати в изследваната кохорта пациенти доказват висока диагностична ефикасност на метода при откриването на клинично значим проста-

тен карцином.

Въвеждането на МРТ/УЗ насочената фюжън биопсия подобри значително ранната диагностика на клинично значимо заболяване. Резултатите постигнати с метода позволяват прецизно патологично стадирание на заболяването и персонализиране на стратегиите за последващо, клинично стадирание и лечение на пациентите с простатен карцином.

БИБЛИОГРАФИЯ

5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery dL, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Toay. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [15 10 2024].
6. Fleshner, K., et al. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995937>
7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
8. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.
9. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989;142:66-7.
10. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1813. doi: 10.3390/ijms20081813.
11. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *European Urology* 2013;64(4):54452.
12. Epstein JI, Zelejoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-435.;(van der Kwast TH, Roobol MJ. Defining and Predicting "Clinically Significant" Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl*. 2013;12(2):31-39.
13. Rouviere O., Puech P., Renard-Penna R., Claudon M., Roy C., Mege-Lechevallier F., Decaussin-Petrucci M., Dubreuil-Chambardel M., Magaud L., Remontet L., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): A prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet. Oncol.* 2019;20:100-109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
14. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE. MRI-targeted, systematic, and

- combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2020; 382: 917-928.
15. Drost FH, Nieboer D, Morgan TM, Carroll PR, Roobol MJ. Predicting biopsy outcomes during active surveillance for prostate cancer: external validation of the canary prostate active surveillance study risk calculators in five large active surveillance cohorts. *Eur Urol.* 2019; 76: 693-702.
 16. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., Gabe R., Kaplan R., Parmar M.K., Collaco-Moraes Y., Ward K., Hindley R.G., Freeman A., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
 17. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2015;68(3):438–50.
 18. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313(4):390–7.
 19. Monni F, Fontanella P, Grasso A, Wiklund P, Ou YC, Randazzo M, Rocco B, Montanari E, Bianchi G. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2017 Dec;69(6):567-578. doi: 10.23736/S0393-2249.17.02819-3. Epub 2017 May 8. PMID: 28488844.
 20. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2. PMID: 31022301; PMCID: PMC6483565.
 21. Lee AYM, Chen K, Tan YG, Lee HJ, Shutchaidat V, Fook-Chong S, Cheng CWS, Ho HSS, Yuen JSP, Ngo NT, Law YM, Tay KJ. Reducing the number of systematic biopsy cores in the era of MRI targeted biopsy-implications on clinically-significant prostate cancer detection and relevance to focal therapy planning. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Apr;25(4):720-726. doi: 10.1038/s41391-021-00485-3. Epub 2022 Jan 14. Erratum in: *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Apr;25(4):802. doi: 10.1038/s41391-022-00513-w. PMID: 35027690; PMCID: PMC9705237.
 22. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, Distler F, Warren A, Samel C, Hadaschik B, Grummet J, Kastner C. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int.* 2018 Jul;122(1):40-49. doi: 10.1111/bju.14049. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29024425.
 23. Mussi TC, Garcia RG, Queiroz MR, Lemos GC, Baroni RH. Prostate cancer detection using multiparametric 3 - tesla MRI and fusion biopsy: preliminary results. *Int Braz J Urol.* 2016 Sep-Oct;42(5):897-905. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0204. PMID: 27532112; PMCID: PMC5066885.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Виктория Тодорова,
Клиника Урология
Катедра Урология и Нефрология
Военномедицинска академия, София 1606
Бул. „Св. Георги Софийски“ 3
е-поща: v.todorova0803@gmail.com

Address for Correspondence:

Dr. Viktoria Todorova
Clinic of Urology
Department of Urology and Nephrology
Military Medical Academy, Sofia 1606
Georgi Sofiyski Blvd. 3
e-mail: v.todorova0803@gmail.com

En-bloc vs. three-lobe – Релевантният подход при съвременната холмиум-лазерна енуклеация?

Цветков Н., Кръстев К., Стоянов Н., Ибрахимов К.,
Давидов К.

Клиника по урология УМБАЛ Софиямед

Tzvetkov N., Krastev K., Stoyanov N., Ibrahimov K., Davidov K.

Clinic of Urology, University Hospital Sofamed

En-bloc vs. Three-Lobe: The Relevant Approach in Modern Holmium Laser Enucleation?

РЕЗЮМЕ

Въведение. Да се сравнят ефективността и предимствата на стандартната 3-лобе техника спрямо модифицираната en-bloc техника при холмиум-лазерната енуклеация на простатата.

Методи. Проведено е проспективно рандомизирано проучване с 100 пациенти, диагностицирани с доброкачествена простатна хиперплазия, преминали HoLEP в периода 05.2022–05.2023. Оценявани показатели включват време за енуклеация, време за морселация и кръвозагуба. Анализът е извършен с MANCOVA модел.

Резултати. Техниката en-bloc демонстрира сигнификантно по-кратко време за енуклеация в сравнение с 3-лобе техниката (37.78 ± 12.83 минути, p<0.05). По-големият размер на простатата е свързан с удължено оперативно време и увеличена кръвозагуба.

Заключение. En-bloc техниката предлага предимства като по-бързо време за енуклеация и потенциал за намаляване на общото оперативно време. Резултатите подчертават важността на индивидуалния подход при избора на техника според размера на простатата.

Ключови думи: доброкачествена простатна хиперплазия, холмиум-лазерна енуклеация, en-bloc техника, 3-lobe техника.

ВЪВЕДЕНИЕ:

Холмиум-лазерната енуклеация на простатата е новият стандарт в оперативното лечение на доброкачествената хиперплазия на простатата, поради изключителната си ефективност като метод и предпочитанието му от множество специалисти в сферата [2,10]. Първоначално създадена като техника за енуклеация на простатата на три последователни лоба (3-lobe техника), с течение на времето са публикувани и други разновидности на процедурата. Тази статия има за цел да

ABSTRACT

Purpose. To compare the effectiveness and advantages of the standard 3-lobe technique versus the modified en-bloc technique in holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP).

Methods. A prospective randomized study involving 100 patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia who underwent HoLEP between 05/2022 and 05/2023. Parameters analyzed included enucleation time, morcellation time, and blood loss, assessed using a MANCOVA model.

Results. The en-bloc technique showed significantly shorter enucleation time compared to the 3-lobe technique (37.78 ± 12.83 minutes, p<0.05). Larger prostate size was associated with prolonged operative time and increased blood loss.

Conclusion. The en-bloc technique offers advantages such as faster enucleation time and the potential to reduce overall operative time. These findings highlight the importance of tailoring the surgical approach to prostate size for optimal outcomes.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, holmium laser enucleation, en-bloc technique, 3-lobe technique.

сравни първоначално развитата 3-lobe техника с една по-малко известна и позната модификация – En bloc техниката – представлява енуклеация на простатния аденом на цяла група, като представим публикувани резултати в световната литература и такива от наше собствено проспективно проучване по темата.

Доброкачествената простатна хиперплазия (Benign prostate hyperplasia - BPH) представлява бенигнен растеж или хиперплазия на простатната тъкан и е честа причина за симптоми на долния уринарен тракт при

мъжете. Заболяването преобладава с напредването на възрастта. В действителност, хистологичната разпространеност на BPH при аутопсия е висока - от 50% до 60% за мъжете на 60 години и достига до 80% до 90% за онези на възраст над 70 години. [7]

В литературата съществуват няколко дефиниции за описване на BPH. Тези включват обструкция на уринния дренаж на пикочния мехур (Bladder outlet obstruction - BOO), симптоми на долния уринарен тракт (Lower urinary tract symptoms - LUTS) и доброкачествено уголемяване на простатата (Benign prostate enlargement - BPE). Като дефиниция BPH касае хистологичните промени, терминът BPE - увеличението на размера на жлезата (най-често вторично на BPH), а BOO описва блок в потока на урината [5,7]. Тези с BPE, които се явяват с BOO, се наричат доброкачествена простатна обструкция. LUTS просто описват уринарни симптоми, характерни за нарушения, засягащи мехурът и простатата (когато става въпрос за мъже). LUTS могат да бъдат разделени на симптоми при съхранение и симптоми при изхвърляне на урина. Тази нова терминология в голяма степен е заменила използвания в миналото синдромо-комплекс „простатизъм“.

Опциите за лечение на BPH варират от внимателно наблюдение и проследяване до медикаментозна терапия и хирургични интервенции. Рисковите фактори могат да бъдат разделени на немодифицируеми и модифицируеми, като най-голямо влияние за развитието на BPH оказват възрастта, генетичните заложи, географско местоположение и затлъстяването. Важно е да бъдат идентифицирани лицата с риск от прогресия на заболяването и тези, които могат да бъдат менижирани по-консервативно. Това ще спомогне да намали асоциираната със заболяемостта смъртност, както и обременяването на системата на здравеопазването [1,8].

Все по-разпространеното навлизане и развитие през последните десет години на холмиум-лазерната енуклеация на простатата, утвърдиха метода като новия стандарт в оперативното лечение на доброкачествената хиперплазия на простатата. Причината за това е изключителната му ефективност и предпочитане от множество специалисти в сферата. Първоначално създадената техника е била представена като енуклеация на простатата на три последователни лоба (3-lobe техника), но с течение на времето са публикувани и други разновидности на процедурата, една от които е en bloc (енуклеация на простатния аденом на цяло) (Фиг. 1)

ЦЕЛ

Тази статия има за цел да сравни стандартната 3-lobe техника с по-модифицираната такава – en bloc, като представим публикувани резултати в световната литература и такива от наше собствено проспективно проучване по темата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

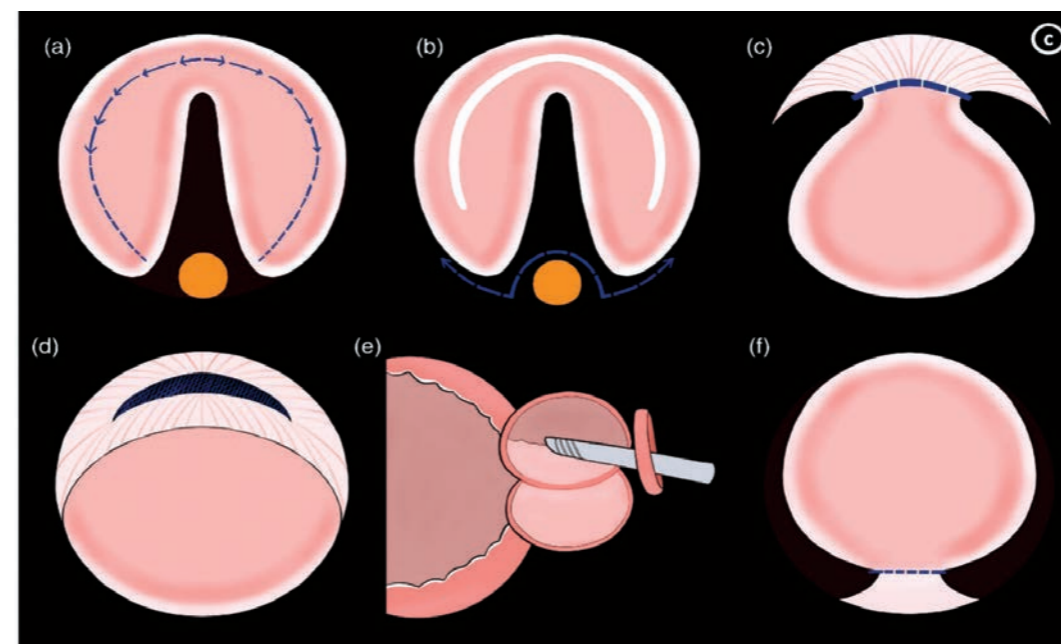
Проведохме проспективно рандомизирано кохортно проучване в което са включени общ брой от 100 пациента на възраст от 56г. до 83г., диагностицирани с доброкачествена простатна хиперплазия, преминали HoLEP в клиниките по Урология в УМБАЛ „АСК Токуда“ и УМБАЛ „Софиямед“ за периода от 05.2022г. до 05.2023г. Подбрани са пациенти с обем на простата над 60 см³, при които няма или е изчерпана ефективността от медикаментозната терапия.

Оперативни процедури

Всички оперативни манипулации са извършени от уролози специализирани в минимално инвазивната простатна хирургия. Изборът на техника (En-bloc или 3-lobe) е изцяло рандомизиран при пациенти без етични или други пристрастия. En-bloc техниката включва енуклеация на аденома на цяло, докато 3-lobe техниката представлява последователна енуклеация на ляв, десен и среден лоб на простатата. Предоперативната оценка на всеки конкретен случай е извършена с помощта на образни изследвания (КТ, МРТ, Ехография) и анамнестичните данни на пациента. (Фиг. 1)

Събиране на данни

Данните, които са използвани в това проучване са: време за енуклеация, време за морселяция, морселиран обем простатна тъкан и кръвозагуба за първите 24 часа. Морселираният обем е измерен след пълната екстракция на фрагментите енуклеирана простатна тъкан от пикочния мехур. Времето за енуклеация се дефинира като периода от първата инцизия на простатата до пълното и отделяне от простатното ложе. Времето за морселяция се отчита от началото и, до екстракцията на последния фрагмент свободна простатна тъкан от пикочния мехур. Проследяването на кръвозагубата се изчислява, като от предоперативно изследваната стойност на Hb се извади тази на 24-тия постоперативен час в g/L.



Фиг 1. Стъпки в en-bloc техниката (Lin, Chun-Hsuan & Wu, Wen-Jeng & Li, Ching-Chia & Ke, Hung-Lung & Jhan, Jhen-Hao & Wen, Sheng Chen. (2021). Comparison of different en bloc holmium laser enucleation of the prostate techniques to reduce the rate of postoperative transient urinary incontinence. The Journal of international medical research. 49. 1-12.10.1177/03000605211037488)

Статистически анализ

За проучването използвахме мултивариабилен ковариационен линеарен модел (Multivariate Analysis of Covariance - MANCOVA), като определихме два от показателите: вида техника и размера на морселираната простатна тъкан в ролята на ковариати. Анализът се проведе с цел да се определи влиянието на независимите вариабилни върху зависимите такива (време за енуклеация, време за морселяция и загуба на Hb). Нивото на значимост бе определено като $p < 0.05$. Изчисли се и големината на ефектите, като например частичен квадрат на ета (η^2), за да се определи практическата значимост на наблюдаваните разлики.

РЕЗУЛТАТИ:

Общ брой от 100 пациенти бяха включени в анализа. В en-bloc групата попаднаха пациенти с размери на простатата с най-голям размер - 199 см³, най-малък размер – 61 см³ (M-88.5 см³), а в 3-lobe групата с най-голям – 200 см³, най-малък – 63 см³ (M-94 см³). Резултатите от MANCOVA анализът демонстрират сигнификантна разлика между en-bloc и 3-lobe техниката (F-value = 9.6825, $p < 0.05$).

En-bloc холмиум-лазерната енуклеация показва сигнификантно по-бързо време за енуклеация в сравнение с 3-lobe техниката (AVG – 37.78, Стандартно отклонение – 12,83). В другите показатели (време за

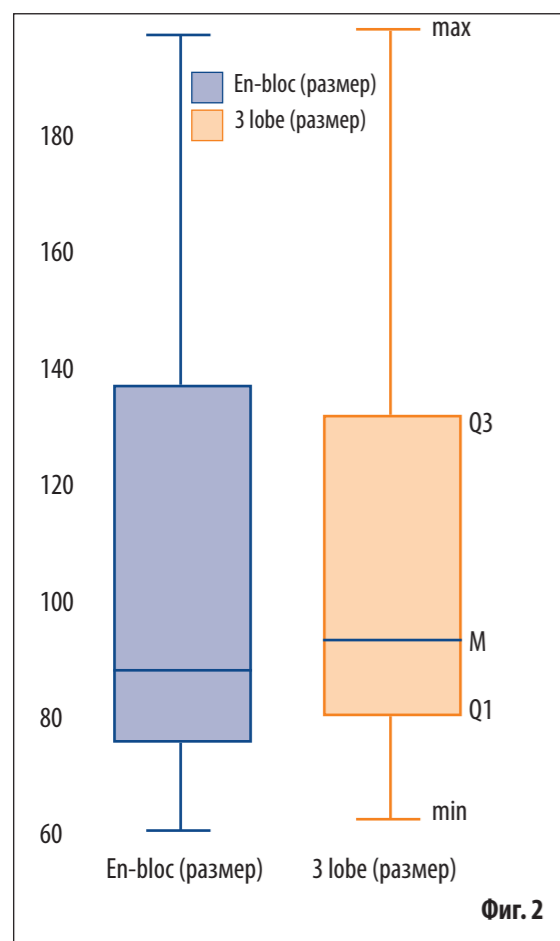
морселяция и кръвозагуба) също се наблюдава превъзходство на en-bloc над 3-lobe техниката, но в по-незначителни размери от енуклеацията.

Със сигнификантно значение и при двата вида техника е размерът на простатата (F-value = 26.9035, $p < 0.05$). По-големите размери са асоциирани с по-дълго време за енуклеация и морселяция и с по-голяма кръвозагуба.

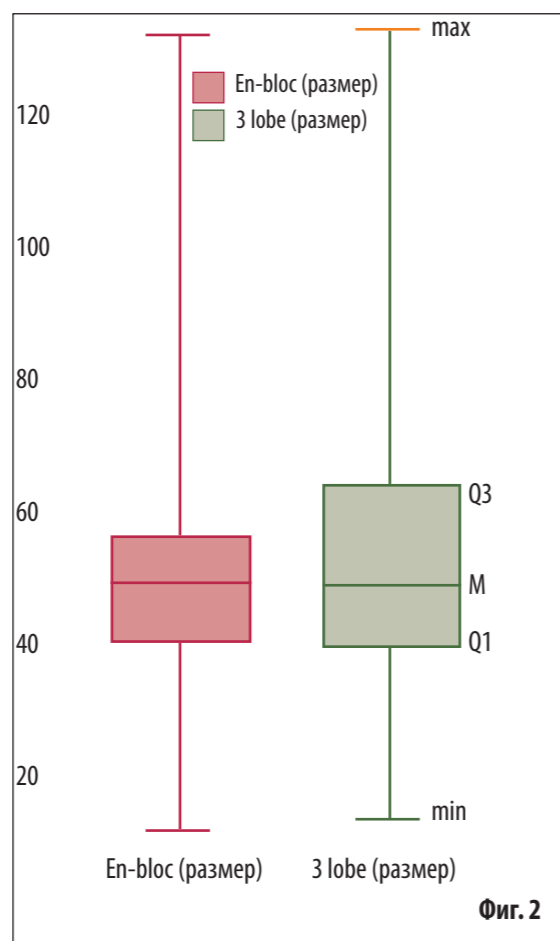
ДИСКУСИЯ

Настоящото проучване показва ценна информация за сравняване на ефективността на двата вида техника при холмиум-лазерната енуклеация на простатата. Нашите наблюдения демонстрират, че en-bloc предоставя няколко предимства, особено по отношение на по-бързото време за енуклеация. Тези резултати могат да се дължат на това, че при en-bloc техниката се постига пълно отстраняване на аденома, намалявайки необходимостта от допълнително резециране, като в тези условия значително намалява и общото оперативно време.

Наблюдаваният сигнификантен ефект на размера на простатата върху времето за енуклеация и времето за морселяция подчертават важноста на това да се вземат предвид пациент-специфични фактори в избора на подходящата техника. По-големият размер простата налага по-обстойна, съответно по-продължителна, енуклеация и по-дълга морселяция, което води



Фиг. 2



Фиг. 3

Фиг. 2 Размер на простатата (см³), MAX – максимален изследван обем, MIN – минимален изследван обем, Q1 – първи квантил, Q3 – трети квантил, M – медиана.

Фиг. 3 Време за енуклеация (мин), MAX – максимално изследвано време, MIN – минимално изследвано време, Q1 – първи квантил, Q3 – трети квантил, M – медиана.

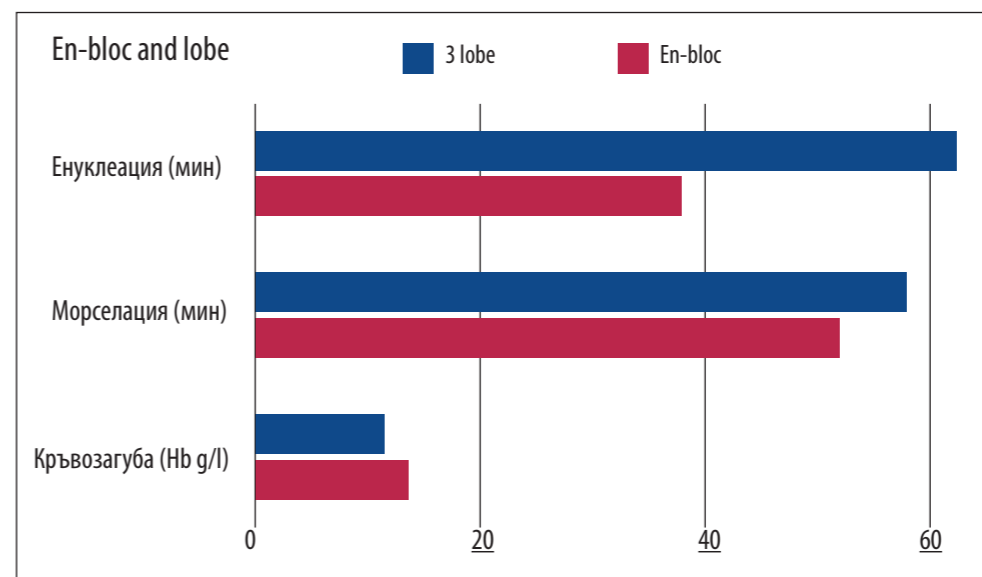
до увеличение във времетраенето на операцията и в някои случаи по-голяма кръвозагуба. Това подчертава необходимостта от внимателна предоперативна оценка и индивидуализиране на планът за лечение с цел оптимизация на хирургичните резултати при пациенти с различни размери на простатата.

Нашият набор от данни подкрепя нарастващите доказателства, които предполагат, че en-bloc техниката би довела до по-добра хирургична ефикасност и резултати за пациентите в сферата на HoLEP процедурите [4,9]. Намалявайки времето за енуклеация, увеличаваме възможността да се постигне по-ниско общо оперативно време, по-кратко време на пациента под анестезия и повишаване на комфорта за пациента. Трябва обаче да се спомене, че тези предимства следва да бъдат съобразени с потенциални лимитации и съображения свързани с кривата на обучение и техническата експертиза, необходима за овладяване на en-bloc техниката [3,6].

Силните страни на това проучване включват прос-

пективния му характер, използването на мултивариабилен подход и вземането предвид на съпътстващи променливи. Въпреки това е редно да се отбележат някои ограничения. Примери за такива са липсата на повече специализирани центрове като участници и на данни от дългосрочно проследяване. Бъдещи изследвания трябва да бъдат насочени към преодоляване на тези ограничения и изследване на допълнителни клинични резултати, за да се установи по-подробно разбиране за предимствата и рисковете свързани с en-bloc техниката.

В **заключение**, нашето проучване предоставя доказателства подкрепящи превъзходството на en-bloc техниката над 3-lobe техниката по отношение на по-бързо време за енуклеация в хода на HoLEP процедурите. Тези находки имат важно приложение в клиничната практика, позволявайки на уролозите да взимат информирани решения относно избора на техника за оптимални резултати при пациента.



Фиг. 4 Средно статистически данни от настоящото изследване

КНИГОПИС:

- Descazeaud A, Robert G, de La Taille A. Prise en charge de l'obstacle sous vésical lié à une HBP chez les patients à terrain particulier et/ou ayant une complication [Management of the bladder outlet obstruction associated with BPH in patients with special circumstances and/or complications]. Prog Urol. 2018 Nov;28(15):868-874. French. doi: 10.1016/j.purol.2018.08.006. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30220535.
- Das AK, Teplitsky S, Humphreys MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): a review and update. Can J Urol. 2019 Aug;26(4 Suppl 1):13-19. PMID: 31481144.
- Hwang JC, Park SM, Lee JB. Holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia: effectiveness, safety, and overcoming of the learning curve. Korean J Urol. 2010 Sep;51(9):619-24. doi: 10.4111/kju.2010.51.9.619. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20856646; PMCID: PMC2941810.
- Jepsen JV, Bruskewitz RC. Comprehensive patient evaluation for benign prostatic hyperplasia. Urology. 1998 Apr;51(4A Suppl):13-8. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00050-8. PMID: 9586591.
- Ito T, Tamura K, Otsuka A, Shinbo H, Takada S, Kurita Y, Miyake H. Development of a Complete En-Bloc Technique with Direct Bladder Neck Incision: A Newly Modified Approach for Holmium Laser Enucleation of the Prostate. J Endourol. 2019 Oct;33(10):835-840. doi: 10.1089/end.2018.0773. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31062613.
- Kampantais S, Dimopoulos P, Tasleem A, Acher P, Gordon K, Young A. "Assessing the Learning Curve of Holmium Laser Enucleation of Prostate (HoLEP). A Systematic Review." Urology. 2018;120:9-22.
- Ng M, Baradhi KM. "Benign Prostatic Hyperplasia." StatPearls [Internet]. 2023 Jan-.
- Plochocki A, King B. "Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia." Urol Clin North Am. 2022 May;49(2):231-238.
- Rücker F, Lehrich K, Böhme A, Zacharias M, Ahyai SA, Hansen J. "A call for HoLEP: en-bloc vs. two-lobe vs. three-lobe." World J Urol. 2021 Jul;39(7):2337-2345.
- Shvero A, Calio B, Humphreys MR, Das AK. "HoLEP: the new gold standard for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia." Can J Urol. 2021 Aug;28(S2):6-10.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Никола Цветков
Клиника по Урология
УМБАЛ „Софиямед“
Бул. Г.М. Димитров 16а
София 1000, България
Имейл: nikolatzvetkov96@gmail.com

Address of correspondence:

Dr. Nikola Tzvetkov
Clinic of Urology
Sofamed University Hospital
16A G.M. Dimitrov Blvd.
Sofia 1000, Bulgaria
Email: nikolatzvetkov96@gmail.com

Ятрогенна високодебитна феморална АВ-фистула – клиничен случай

П. Мърмъров, Н. Колев, М. Цеков, С. Марангозов, Т. Найденова, К. Гиров

Клиника Съдова хирургия
Военномедицинска академия, София

Iatrogenic high-flow femoral AV-fistula – A clinical case

P. Marmarov, N. Kolev, M. Tsekov, S. Marangozov, T. Naydenova, K. Guirov

Military Medical Academy, Clinic of vascular surgery

РЕЗЮМЕ

Артериовенозната фистула (AVF) е описана за първи път в медицината от William Hunter през 1757 г., последвана от първия хирургичен опит за нейната корекция през 1837 г. от Breschet, който се опитва да елиминира фистулата чрез лигиране на проксималната артерия. С нарастването на минимално инвазивните процедури и голямото разнообразие от ендоваскуларни устройства нарастнаха и постпроцедурните компликации. Постпроцедурната артериовенозна фистула в ингвиналната област е сравнително рядко срещано усложнение, което в своята еволюция би могло да доведе до застойна сърдечна недостатъчност и промени в тъканната перфузия на долния крайник поради директното преминаване на кръв от артериалната във венозната система.

Ключови думи: артериовенозна фистула, застойна сърдечна недостатъчност, мини инвазивни процедури.

ВЪВЕДЕНИЕ

Артериовенозна фистула (AVF) се дефинира като развитие на аномална комуникация между артериалната и венозната системи. АВ-фистули могат да бъдат разделени на две групи: вродени и придобити [1]. Много AVF са травматични и често ятрогенни поради нарастващият брой инвазивни процедури. При извършване на перкутанна канюлация на феморалната артерия се получават повечето ятрогенни AVF. Некомпетентна централна венозна канюлация може също

ABSTRACT

Arteriovenous fistula (AVF) was first described in medicine by William Hunter in 1757, followed by the first surgical attempt at its correction in 1837 by Breschet, who attempted to eliminate the fistula by ligation of the proximal artery. As minimally invasive procedures and the wide variety of endovascular devices have increased, so have post-procedural complications. Post-procedural arteriovenous fistula in the inguinal region is a relatively rare complication, which in its evolution could lead to congestive heart failure and changes in tissue perfusion of the lower limb due to the direct passage of blood from the arterial to the venous system.

Keywords: arteriovenous fistula, congestive heart failure, mini invasive procedures.

да нарани съседни артерии, което да доведе до формиране на артериовенозна фистула AVF [2]. Честотата на Артериовенозните фистули (AVF) след катетеризация варира от 0,006 до 0,86% [3, 4]. AVF в ингвиналната област често са резултат от ниска перкутанна пункция при извършване на ендоваскуларни процедури. На по-ниско ниво е трудно да се постигне ефективна хемостаза чрез компресия а и в тази анатомична област общата феморална вена, минава почти зад повърхностната феморална артерия, което значително

увеличава вероятността от образуване на AVF [5].

Хемодинамика: Наличието на Артериовенозна фистула (AVF) има значително хемодинамично въздействие върху сърдечно-съдовата система, както краткосрочно, така и дългосрочно. Това е честа причина за високодебитна сърдечна недостатъчност. Механизмът, който е в основата на този хемодинамичен ефект се основава на преминаване на кръв от артерия с високо налягане през AVF към вена с ниско налягане, като по този начин се заобикалят капилярното съдово русло и се намалява системното съдово съпротивление. Тези хемодинамични промени стимулират компенсаторно увеличение на сърдечната честота, ударния обем и общия плазмен обем [6]. Повишаването на сърдечния дебит, свързано с AVF, зависи от размера на фистулата и величината на резултатното намаление на системното съдово съпротивление. Тъй като кръвта, протичаща през АВ-фистула, заобикаля капилярната циркулация, общият сърдечен дебит се увеличава с количеството кръв, протичащо през АВ-комуникация, за да се поддържа капилярната перфузия [7].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациент на 64г. с анамнестични данни за провеждана през 2022г. радиофреквентна аблация на АВ-възел през десен феморален пункционен ретрограден достъп. Към момента с оплаквания от диспнея и мускулна умора на около 100м, оточни долни крайници.

Съдов статус: Долни крайници: наличие на отоци с мека консистенция ангажиращи подбедрената мускулатура на двата долни крайника. Запазен периферен пулс на анатомично достъпните места. В областта на десния долен крайник се локализира дилатирана колатерална венозна система в бедрения сегмент на ВСМД. Локално се установяват кожни промени с наличие на кафява индурация. При палпация в дясно феморално се установи палпаторен трил и болезненост при по-дълбока палпация.

ЦКДС: Видя се АВ-комуникация локализирана между началната част на артерия феморалис суперфициалис декстри и дисталната част на вена Феморалис комунис декстри (фиг.1).

СТ-ангиография с 3D реконструкция на долни крайници: (Фиг. 2)

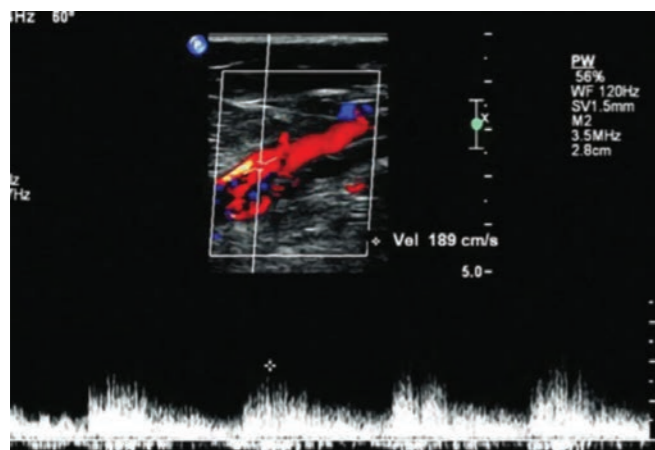
Оперативна техника: Съобразно физикалния статус на пациента и наличието на застойна сърдечна недостатъчност водеща до белодробна конгестия и общо отслабване на имунитета, реактивността и резистентността на организма се предприе ендоваскуларен подход. След проведената необходима предоперативна подготовка след щателно почистване на оперативното поле под локална анестезия се извърши ляв феморален пункционен ретрограден достъп. По водач се въведе бФр 45см. Интродюсер и с помощта на мек водач и катетър се канюлира дясна феморална система. След предварителна ангиография се локализира точното място на АВ-комуникация и по водач се имплантира покрит стент на нивото на проксималния участък на Артерия феморалис суперфициалис декстри (АФСД). На контролната ангиография не се получи ангиографски данни за АВ-фистула (фиг.3).

Ранен СОП: В ранния следоперативен период пациента се вертикализира и раздвижи в пълен обем. При физикален преглед не се установиха постпроцедурен пулсиращ хематом в мястото на пункционния достъп. Съобразно комплексната патология пациента се изписа на НОАК и Антиагрегант в комбинация с Венотоник.

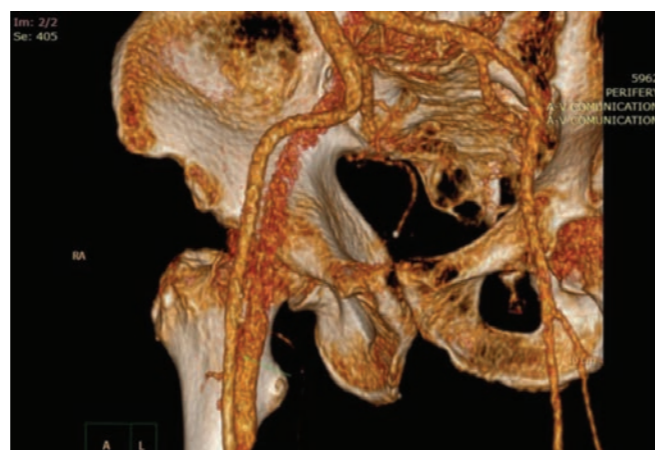
Късен СОП: Пациента постъпи за контролен преглед след около 1 месец. На прегледа се установи значителна редукция на оточния синдром, без анамнестични данни за тахидиспнея и лесна умора при извършване на физическо натоварване.

ОБСЪЖДАНЕ

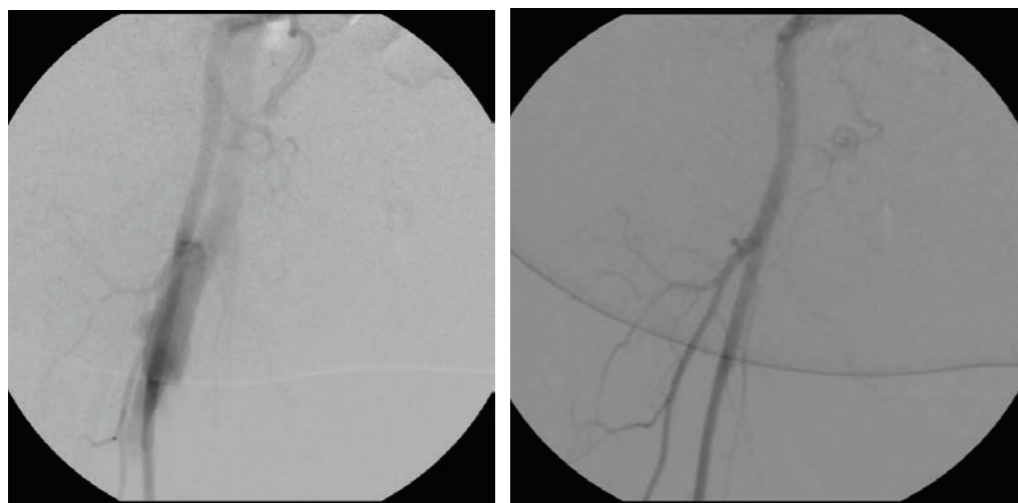
Диагностицирането на артериовенозна комуникация може да бъде направена посредством анамнестични данни и клиничен преглед разбира се подкрепени от образни изследвания. Възможните симптоми включват: оток, тръпнене, локална цианоза и липса на пулс в засегнатия крайник. Системните симптоми обусловени от хемодинамично значими лезии включват диспнея, особено при физическо натоварване, летаргия и подуване на краката [8]. Конвенционалният хирургичен подход остава златният стандарт, при който артериовенозната комуникация се идентифицира, резецира и се извършва първично възстановяване. Това предлага 96% шанс за окончателно затваряне на артериовенозния шънт [9]. Потенциалните усложнения на конвенционалната хирургическата интервенция са голямо кървене от създадената венозна хи-



Фиг.1. ЦКДС при което се визуализира АВ-фистула с висок дебит от около 4,6мм в диаметър.



Фиг.2. На СТ-ангиографията в 3D реконструкция се локализира АВ-комуникация между Артерия феморалис суперфициалис декстри (АФСД) и Вена феморалис комунис декстри (ВФКД).



Фиг.3. Наличие на високодебитна феморална АВ-фистула непосредствено преди поставянето на покрит стент. Втората ангиография изобразява резултата след имплантирането на стента.

пертона на артериализираната вена [10], инфекция в ингвиналната област и постоперативното наличие на кожни белези [11,12]. Минимално инвазивните ендоваскуларни интервенции са предпочитани тъй като, предлагат по-кратък период на хоспитализация, по-ниски разходи за лечение и по-ниски нива на усложнения [13,14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случаите, когато при пациенти се появи сърдечна недостатъчност с неясна етиология след непосредствено извършване на ендоваскуларна интервенция

трябва да бъде извършен прецизен клиничен преглед при съдов хирург. При прегледа трябва да се търсят: характерният палпаторен трил, локално изразен едем на крайника, разширени вени в зоната на засегнатия крайник, които се появяват вследствие венозна хипертензия от директния високодебитен приток на артериална кръв. В конкретния случай за по-прецизна диагностика проведохме КТ-ангиография в 3D проекция за да визуализираме детайлно артериовенозната комуникация, наличието на хематом в съседство, компресията на тъкани и нерви. Съобразно сърдечно-съдовия статус на пациента, повишеният индекс на телесна маса, застойните явления в белия дроб

вследствие на високодебитната сърдечна недостатъчност се взе решение за имплантиране на покрит стент в областта на артериалната част на АВ-фистула, като по този начин се избегна общата анестезия и постоперационните усложнения.

БИБЛИОГРАФИЯ:

- Jayroe H, Foley K. Arteriovenous fistula. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021.
- Finlay DJ, Sanchez LA, Sicard GA. Subclavian artery injury, vertebral artery dissection, and arteriovenous fistulae following attempt at central line placement. *Ann Vasc Surg.* 2002;16:774.
- Johnson LW, Esente P, Giambartolomei A, et al. Peripheral vascular complications of coronary angioplasty by the femoral and brachial techniques. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis.* 1994;31(3):165–172.
- Stigall KE, Dorsey JS. Late complications of traumatic arteriovenous fistula. Case report and overview. *American Surgeon.* 1989;55(3):180–183.
- Sidawy AN, Neville RF, Adib H, Curry KM. Femoral arteriovenous fistula following cardiac catheterization: an anatomic explanation. *Cardiovascular Surgery.* 1993;1(2):134–137.
- Korsheed S, Eldehni MT, John SG et al. Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance.
- Iwashima Y, Horio T, Takami Y et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:974–82. doi: 10.1053/ajkd.2002.36329.
- Sumner DS. Hemodynamics and pathophysiology of arteriovenous fistulae. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery.* 5th edition. Philadelphia, Pa, USA: W. B. Saunders; 2000.
- Linder F. Acquired arteriovenous fistula. Report of 223 operated cases. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74: 1–5.
- Parodi JC, Schonholz C, Ferreira LM et al. Endovascular stent graft treatment of traumatic arterial lesions. *Ann Vasc Surg* 1999; 13: 121– 129.
- Muller DWM, Shamir KJ, Ellis SG et al. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary intervention procedures. *Am J Cardiol* 1992; 69: 63–68.
- Ruebben A, Tettoni S, Muratore P et al. Arteriovenous fistulas induced by femoral artery catheterization: percutaneous treatment. *Radiology* 1998; 209: 729–734.
- Mylankal KJ, Johnson B, Ettles DF. Iatrogenic arteriovenous fistula as a cause for leg ulcers: a case report. *Ann Vasc Dis* 2011;4:139–42.
- O'Brien J, Buckley O, Torreggiani W. Hemolytic anemia caused by iatrogenic arteriovenous iliac fistula and successfully treated by endovascular stent-graft placement. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W306.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петър Мърмъров
Клиника по съдова хирургия
Военномедицинска академия, София
drmmarmarov@gmail.com

Address for Correspondence:

Dr, Petar Marmarov
Clinic of Vascular Surgery
Military Medical Academy, Sofia
drmmarmarov@gmail.com

Комбинирано лечение гама нож радиохирургия и имунотерапия при пациент с мозъчни метастази от малигнен меланом

М. Чолакова¹, К. Желев¹, М. Михайлова – Христова²

¹ Отделение по лъчелечение и радиохирургия, „МБАЛ Сърце и Мозък“ – Плевен

² Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛ по онкология „Проф. Иван Черноземски“ – София

Combined treatment gamma knife radiosurgery and immunotherapy in a patient with brain metastases from malignant melanoma

M. Cholakova¹, K. Zhelev¹, M. Mihaylova – Hristova²

¹ Department of Radiotherapy and Radiosurgery, Heart and Brain Center of Clinical Excellence – Pleven

² Department of Nuclear Medicine, USHATO “Prof. Ivan Tzernozemsky” – Sofia

РЕЗЮМЕ

Меланомът е сложно заболяване с висока склонност към мозъчно разпространение. Радиохирургията с гама нож (GKRS) е минимално инвазивна процедура за лечение на интракраниални метастази с висок процент на локален контрол на тумора. В този доклад ние описваме текущото лечение на пациент с развитие на мозъчни метастази, което изисква радиохирургични процедури с Гама нож за общо 17 мозъчни метастази, получаващи едновременно имунотерапия с пембролизумаб. След проведената процедура GKRS на първото контролно образно изследване е отчетен добър локален контрол, който е запазен и до днес. Комбинираното лечение с имунотерапия и GKRS за мозъчни метастази доведе до удължена преживяемост при запазване на неврологичната функция и намаляване на неблагоприятните ефекти от лечението при пациент с напреднал метастатичен мозъчен меланом.

Ключови думи: меланом, гама нож, радиохирургия

ВЪВЕДЕНИЕ

Меланомът е петият най-разпространен рак в света, като представлява 6% от общата популация на рак [1]. Над една трета от пациентите с меланом в стадий IV развиват мозъчни метастази, което е свързано с ниска средна преживяемост от четири до

ABSTRACT

Melanoma is a complex disease with a high propensity for brain metastatic spread. Gamma Knife radiosurgery (GKRS) is a minimally invasive procedure to treat intracranial metastasis with a high rate of local tumor control. In this report, we describe the ongoing management of a patient with development of brain metastases that required GKRS procedures for a total of 17 brain metastases receiving concurrent immunotherapy with pembrolizumab. The first imaging of the patient showed better local control after GKRS. Combined management with immunotherapy and GKRS for brain metastases resulted in extended survival while preserving neurological function and reducing adverse treatment effects in a patient with advanced metastatic brain melanoma.

Key words: melanoma, Gamma Knife, radiosurgery

шест месеца. С появата на нова системна имунотерапия и таргетни терапии, преживяемостта при такива напреднали случаи започна да се подобрява [2-5].

Радиохирургията с Гама нож (GKRS) е ефективна и неинвазивна модалност на амбулаторно лечение, която сега е един от най-често използваните методи

за контрол на мозъчни метастази при пациенти с меланом. В сравнение с традиционната общомозъчно лъчелечение (WBRT), GKRS минимизира неврокогнитивния спад и подобрява локалния контрол на тумора. Клиничните ползи от GKRS, извършени в една процедура, надвишават тези на фракционираната лъчетерапия, така че GKRS до голяма степен замени традиционните показания за използване на WBRT [6-8].

В публикацията представяме ролята на GKRS, съчетани със системна имунотерапия при пациент с меланом и с нови мозъчни метастази.

1. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

1.1. Общ преглед

Касае се за пациент на 42г. с хистологично верифициран нодуларен меланом от бенка на горен крайник, оперативно отстранен през ноември 2022 (дълбочина по Бреслоу 1,7mm, ниво на Clark IV). Провел Позитронно-Емисионната Томография (ПЕТ/КТ) без данни за екстракраниално разпространение на болестта. По повод на парестезия на горен десен крайник през Януари 2023г е проведен Магнитно резонансна томография (МРТ) с данни за 17 мозъчни метастази, като таргетната лезия визуализирана в областта на десния таламус с приблизителни размери 27,3mm x 19,9mm (6,190cm³), оказваща компресия върху трети вентрикул. (Фиг.1)

1.2. Комбиниран подход

Поради относително младата възраст, доброто общо състояние, общия обем на метастазите (6,631cm³) и невъзможността от оперативна интервенция се отхвърли лъчетерапия на целия мозък (WBRT), поради риска да бъде причинен неврокогнитивен дефицит.

Радиохирургията Gamma Knife® е предпочитан избор на лечение за множество метастази, тъй като се постига много висока интегрална доза към тумора, с бързо спадане на дозата в съседната здрава мозъчна тъкан.

Радиохирургията с Gamma Knife® може да бъде комбинирана с биологични и имунологични лекарства, което подобряват допълнително лечебните резултати.

Радиохирургията притежава синергичен ефект свързан с освобождаване на туморни агенти и акти-

виране на тумор-специфични Т-клетки, засилващи ефекта на имунотерапията.

Едновременната радиохирургия/имунотерапия подобрява общата преживяемост.

Следните фактори определят пациента като подходящ за прилагане на комбинирана радиохирургия/имунотерапия:

- ранна възраст
- олигометастатично заболяването
- ограничено системно заболяване, което е свързано с благоприятна прогноза

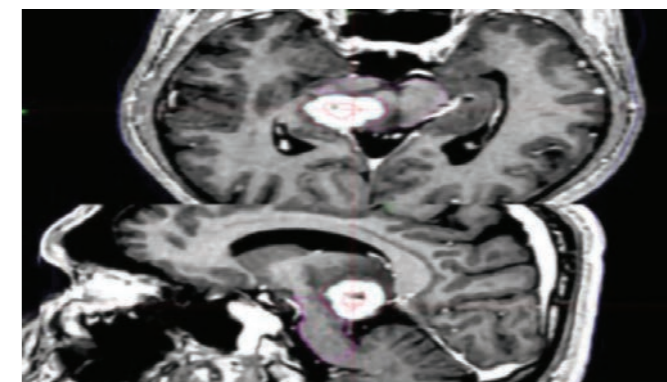
1.3. Протокол за лечение

Пациентът проведе радиохирургия с Gamma Knife® на 17 януари 2023г. Лечението базирано на маска, се извърши в една сесия, като се реализира 12 Gy в таргетната лезия към линията на 50% изодоза и 16 Gy за всяка от останалите лезии. Пациента стартира провеждане на първата си имунотерапия с Keytruda®(pembrolizumab), инхибитор на PD-1, седмица след радиохирургията, като последващите дози се прилагат на триседмичен интервал.

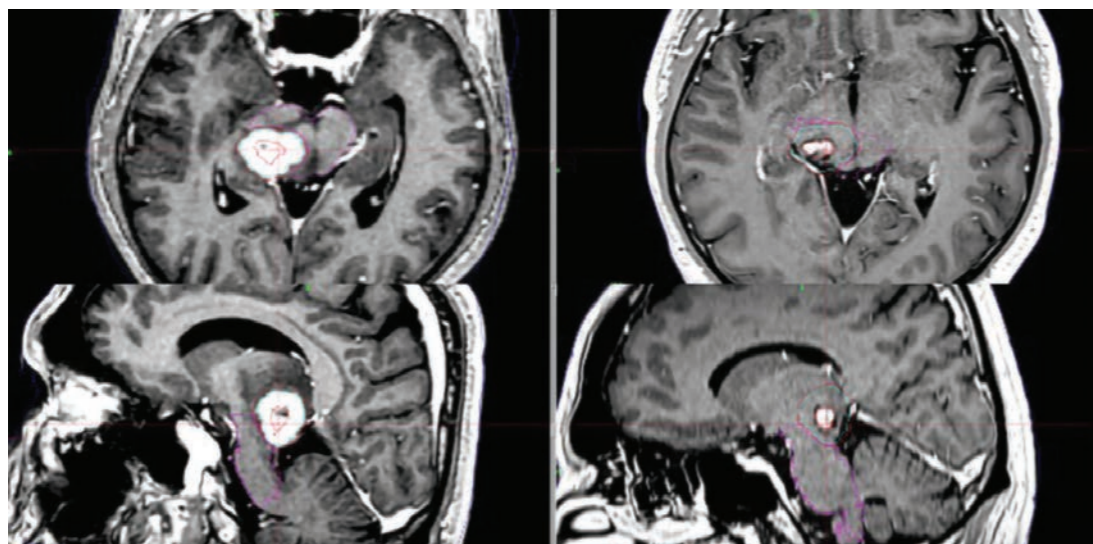
*Keytruda (pembrolizumab) е одобрено от FDA лекарство използвано за лечение на малигнен меланом. Използва се когато меланом се е разпространил или не може да бъде отстранен оперативно.

1.4. Резултати

На контролен МРТ направен три месеца след приключване на процедурата се отчита пълен отговор на малките мозъчни метастази и редукция в раз-



Фигура 1. На направен МРТ с контраст с цел планиране Гама нож радиохирургия е посочена таргетната лезия (в червено).



Фигура 2. Директно сравнение между МРТ образи на проследяваната метастаза в областта на десен таламус в деня на провеждане на радиохирургия с Гама нож (вляво) и контролния МРТ след три месеца (вдясно).

мера на таргетната лезия в десен таламус над десет пъти (от 6см3 на 0.65см3) (Фиг.2) От контролен ПЕТ/КТ без данни за екстракраниални метастази. Пациентът остава на проследяване с периодични контролни МРТ, като на последния проведен през месец Август 2024г няма данни за мозъчна прогресия на болестта.

2. ДИСКУСИЯ

Гама нож радиохирургията е важна, минимално инвазивна стратегия за пациенти с новодиагностициран или рецидивиращ метастазирал рак в мозъка, с нива на локален контрол на мозъчния тумор една година след GKRS, които варират между 80 до 95% [9-11]. В сравнение с конвенционалната WBRT, GKRS води до подобрен локален туморен контрол, дългосрочна преживяемост и запазване на неврокогнитивните способности при пациенти с метастатичен меланом [12]. В проспективно проучване, включващо 213 участници с една до три мозъчни метастази, Brown et al. [13] съобщават, че пациентите, лекувани само със GKRS, показват намалено когнитивно влошаване в сравнение с пациентите, които са комбинирали GKRS и WBRT.

Както броят, така и кумулативният обем на тумора трябва да бъдат оценени при пациента, когато се определя курсът на лечение. Последните доказателства потвърждават, че кумулативният обем на тумора е важен прогностичен фактор при определяне на

преживяемостта на пациентите [14,15]. В настоящия случай установихме, че GKRS е ефективен метод на лечение на множество нови мозъчни метастази от малигнен меланом. Serizawa и др. [16] съобщават за липса на разлика в преживяемостта между пациенти с 2-4 и 5-10 мозъчни метастази на рак на гърдата, белите дробове и стомашно-чревния тракт след ретроспективен преглед на 1508 пациенти, което позволява на GKRS да лекува 10 или повече лезии наведнъж без случаи на карциноматозен менингит [9,17]. В проспективно проучване на 1194 пациенти Yamamoto et al. [14] съобщават, че GKRS без WBRT не е по-добър при лечението на пациенти с 5-10 мозъчни метастази в сравнение с пациенти с 2-4 мозъчни метастази. Взети заедно, броят на мозъчните метастази може да не е най-силният рисков фактор при прогнозиране на преживяемостта на пациентите.

Гама нож радиохирургията минимизира доставката на радиация към околната здрава мозъчна тъкан и намалява неврологичните дефицити след лечението, особено в критични места. В ретроспективно проучване на 547 пациенти с метастази, локализиращи в мозъчния ствол, Redmond et al. [11] съобщават за 85-95% едногодишен локален контрол на тумора свързан с по-високи дози. Luther et al. [18] ретроспективно прегледаха 96 пациенти с мозъчни метастази, разположени в моторния кортекс, и съобщиха, че 31% от пациентите са имали подобрена двигател-

на функция и 50% от пациентите са имали стабилна двигателна функция след GKRS. В настоящия случай ние показваме, че туморите в левия и десния моторен кортекс и моста са успешно контролирани с единична GKRS.

В този случай на метастатичен меланом със засягане на централната нервна система (ЦНС), мултимодалното управление е от ключово значение за осигуряване на продължителна преживяемост, като същевременно се поддържа високо качество на живот. Едновременната системна терапия при този пациент включва пембролизумаб, което е стандарт за лечение на пациенти с мозъчни метастази от меланом [5,19,20]. Пациентът е претърпял GKRS за общо 17 мозъчни метастази. Три от тези метастази са разположени в области на мозъка с критична неврологична функция. По време на този близо двугодишен интервал на проследяване пероралните антиконвулсивни препарати осигуряват контрол на гърчовете за тумори в епилептогенни области на мозъка. Гама нож радиохирургията съчетана със системна имунотерапия може да доведе до продължителна преживяемост при пациенти с метастази на интракраниален меланом.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021, 71:7-33. 10.3322/caac.21654
2. Bian SX, Routman D, Liu J, et al.: Prognostic factors for melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2016, 125:31-39. 10.3171/2016.8.GKS161359
3. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al.: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol.* 2004, 22:1293-1300. 10.1200/JCO.2004.08.140
4. Bowden G, Faramand A, Niranjana A, Lunsford LD, Monaco E 3rd: Gamma knife radiosurgery for the management of more than 15 cerebral metastases. *World Neurosurg.* 2019, 126:989-997. 10.1016/j.wneu.2019.03.019
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010, 363:711-723. 10.1056/NEJMoa1003466
6. White RJ, Abel S, Horne ZD, et al.: Melanoma brain metastases: is it time to eliminate radiotherapy?. *J Neurooncol.* 2020, 149:27-33. 10.1007/s11060-020-03485-w
7. Lesueur P, Lequesne J, Barraux V, et al.: Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from radioresistant primaries (melanoma and renal cancer). *Radiat Oncol.* 2018, 13:138. 10.1186/s13014-018-1083-1
8. Wei Z, Niranjana A, Abou-Al-Shaar H, Deng H, Albano L, Lunsford LD: A volume matched comparison of survival after radiosurgery in non-small cell lung cancer patients with one versus more than twenty brain metastases. *J Neurooncol.* 2022, 157:417-423. 10.1007/s11060-022-03981-1
9. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R: Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev.* 2014, 40:48-59. 10.1016/j.ctrv.2013.05.002
10. Grandhi R, Kondziolka D, Panczykowski D, et al.: Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases. *J Neurosurg.* 2012, 117:237-245. 10.3171/2012.4.JNS11870
11. Redmond KJ, Gui C, Benedict S, et al.: Tumor control probability of radiosurgery and fractionated stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021, 110:53-67. 10.1016/j.ijrobp.2020.10.034
12. Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, Kirkwood JM, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg.* 1993, 79:661-666. 10.3171/jns.1993.79.5.0661

13. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al.: Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016, 316:401-409. 10.1001/jama.2016.9839
14. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al.: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014, 15:387-395. 10.1016/S1470-2045(14)70061-0
15. Frakes JM, Figura NB, Ahmed KA, et al.: Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg*. 2015, 123:1261-1267. 10.3171/2014.12.JNS141919
16. Serizawa T, Yamamoto M, Sato Y, et al.: Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study. *J Neurosurg*. 2010, 113:48-52. 10.3171/2010.8.GKS10838
17. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Watanabe S, Kasuya H: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg*. 2014, 121:16-25. 10.3171/2014.8.GKS141421
18. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD: Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. *J Neurosurg*. 2013, 119:683-688. 10.3171/2013.6.JNS122081
19. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al.: Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018, 379:722-730. 10.1056/NEJMoa1805453
20. Niranjana A, Lunsford LD, Ahluwalia MS: Targeted therapies for brain metastases. *Prog Neurol Surg*. 2019, 34:125-137. 10.1159/000493057

Адрес за кореспонденция:

Д-р Кирил Желев, дм
Адрес: ул. „Пиер Кюри“ 2,
Плевен, 5800, България
Тел.: +359884741137

Address for correspondence:

Kiril Zhelev Zhelev, MD, PhD
Address: 2 Pierre Curie, str., Plevna, 5800, Bulgaria
k_zhelev_@abv.bg
Tel: +359884741137



Хирургичен лазер Moses

Водеца иновация за решения за литотрипсия

- Минимална ретропулсация - Максимален контрол
- Висока точност - По-голяма аблация
- 20% по-кратки процедури
- 25% засилена фрагментация
- 100% изчистване на камъни



EXACTVU™

Високочестотна Микро-ултразвукова система за таргетни биопсии на простата

- Откриване, визуализиране и диагностициране на рак на простата без нужда от ЯМР, а чрез визуализация в реално време;
- Биопсия на простата без необходимост от допълнителна MRI/Fusion система;
- Процедурите се извършват бързо, като разчитането на снимките става в рамките на няколко минути, посредством специално разработен протокол;
- Най-високочестотният в света трансректален трансдюсер с висока разделителна способност, позволяващ несравнима до момента визуализация на простатата и заобикалящата я анатомия.
- Наличност и на останалите конвенционални трансдюсери- абдоминален и нискочестотен ендокавитарен.





SOLTIVE Premium – SuperPulsed Laser System State-of-the-Art Lithotripsy

- Stone dusting in half the time of any other laser and with impressive generation of fine particles.¹
- Dramatically reduced retropulsion and less chasing of stone fragments.²
- Versatile, all-in-one laser platform with an unprecedented footprint – just 1/8th the size of a typical, high-powered laser.

➤ For further information visit: www.olympus.eu/soltive

¹ Ben Chew, Comparison of Dusting and Fragmenting Using the New Super Pulse Thulium Fiber Laser to a 120 W Holmium:YAG laser, AUA 2019

² DN0034924 – URSUS Laser Lithotripter Retropulsion Design Verification Test Report (p. 4: 2) Bodo Knudsen, Super Pulse Thulium Fiber Laser Compared to 120 W Holmium:YAG Laser: Impact on Retropulsion and Laser Fiber Burn Back AUA 2019 Presentation