

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**Факултет "Медицина"**  
**Катедра „Урология”**

*Д-р Георги Стефанов Георгиев*

**Ен-блок холмиум лазер простатна енуклеация с  
ранно апикално освобождаване**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен  
“ДОКТОР”

Професионално направление: 7.1 “Медицина”

Научна специалност:” Урология”

**Научен ръководител: Доц. д-р Боян Атанасов Стойков, д.м.**

Научно жури:

Проф. д-р Николай Колев, д.м.

Проф. д-р Димитър Младенов, д.м.н.

Доц. д-р Владислав Дунев, д.м.

Доц. д-р Тошо Ганев, д.м.

Доц. д-р Николай Евтимов, д.м.н.

Дисертационият труд се състои от 154 страници и е онагледен с 54 фигури и 21 таблици. Библиографският списък включва 204 литературни източника.

Дисертациония труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра „Урология“на факултет „ Медицина“ на МУ Плевен.

Публичната защита на дисертациония труд ще се проведе на .....от ..... часа в аулата „.....“на МУ Плевен.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет-Плевен (<http://www.mu-pleven.bg/>)

## РЕЧНИК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ АБРЕВИАТУРИ

AUA – American Association of Urology (Американска асоциация по урология)

EAU – European Association of Urology (Европейска асоциация по урология)

HoLEP – Holmium Laser Enucleation of the Prostate (Холмиум лазер простатна енуклеация)

IPSS – International Prostate Symptom Score (Международен простатен симптоматичен индекс)

PSA – Prostate Specific Antigen (Простатно-специфичен антиген)

Qmax – Maximum urinary flow rate, ml/s (максимален уринен дебит, мл/сек)

TPV – Total Prostate Volume (Тотален простатен обем)

ДПХ - Доброкачествена простатна хиперплазия

ОУ – Остатъчна урина

СДПП - Симптоми на долните пикочни пътища

ТУРП - Трансуретралната резекция на простатната жлеза

---

# СЪДЪРЖАНИЕ

---

<b>1</b>	<b>Увод</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Цел и задачи</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Материали и методи</b> .....	<b>4</b>
3.1	Обект и място на проучването .....	4
3.2	Източници на информация .....	8
3.3	Статистически методи .....	9
3.4	Използвана апаратура .....	9
3.5	Използвана оперативна техника .....	10
<b>4</b>	<b>Резултати</b> .....	<b>16</b>
4.1	Обща характеристика на терапевтичните групи .....	16
4.2	Статистически анализи .....	17
<b>5</b>	<b>Обсъждане</b> .....	<b>42</b>
5.1	Обща характеристика на изследвания контингент .....	42
5.2	Постоперативна симптоматика и функционални резултати .....	45
5.3	Ранни и късни постоперативни усложнения .....	47
5.3.1	Кръвозагуба .....	48
5.3.2	Стрикттури .....	48
5.3.3	Перфорация на пикочен мехур .....	49
5.3.4	Стрес-инконтиненция .....	50
5.4	Тотален простатен обем и тегло на енуклеирана тъкан .....	50
5.5	Крива на обучение и промяна в статистическите данни след усъвършенстване на техниката .....	52
5.5.1	Тотален простатен обем .....	53
5.5.2	Оперативно време .....	54
5.5.3	Време на енуклеация .....	55
5.5.4	Време на морселация .....	55
5.5.5	Тегло на енуклеирана тъкан .....	56
5.5.6	Ефективност на енуклеация и морселация .....	56
<b>6</b>	<b>Изводи</b> .....	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Приноси</b> .....	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>Използвана литература</b> .....	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>Публикации и научни съобщения свързани с темата на дисертация</b> .....	<b>75</b>

## 1. УВОД

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) е заболяване, което засяга мъжете в зряла и напреднала възраст. С тенденцията за застаряване на населението и увеличаващата се продължителност на живота, въпросът за лечение на ДПХ ще става все по-актуален. Развитието на новите технологии позволява инкорпорирането на съвременна апаратура в операционните зали и развитието на иновативни методи.

Терапевтичният подход за лечение на ДПХ може да бъде разнообразен и най-често има стъпаловиден характер. В зависимост от степента на оплакванията, валидни стратегии за лечение са: наблюдение, промяна в начина на живот, фитотерапия и медикаментозна терапия и хирургично лечение. При неуспех от консервативно поведение или при наличие на усложнения се пристъпва към оперативно лечение.

Множество фактори влизат в съображение при подбора на оперативно лечение - общото състояние на пациента, коморбидитет, размер на простатната жлеза, анатомични особености, прием на антикоагуланти, възраст, предпочитание на пациента/оператора и др. *Трансуретралната резекция на простатната жлеза (ТУРП)* е “златен стандарт” за лечение при мъже със симптоматична ДПХ и умерено уголемена простатна жлеза в продължение на няколко десетилетия. *Холмиум лазер енуклеацията на простатната жлеза (HoLEP)* предоставя възможност за минимално-инвазивна оперативна намеса при силно уголемени жлези, при които единствената алтернатива е отворена аденомектомия. HoLEP позволява комбинирането на минималните усложнения на ендоскопската хирургия с радикалността на отворената операция без да се прави компромис с постоперативните резултати. По тази причина методът набира все по-широка

популярност в урологичната практика. Самият метод продължава да се развива като технологично изпълнение, като множество клиници разработват собствени подходи с цел доусъвършенстване.

Въпреки множеството си предимства, стръмната крива на обучение е попречила методът да се утвърди в повече болнични заведения. Задълбочените анатомични познания са ключов момент за усвояване на методиката.

Различни модификации на техниката са въведени с цел улесняване на обучителния период и подобряване на постоперативните резултати. Повечето налични проучвания се базират на класическата три-лобова техника, въведена от Gilling в края на 90те години на миналия век. От тогава методът преминава през множество модификации - двулобова техника, en-bloc, “en-bloc no touch”, “омега”, с подковообразна инцизия и др. Тепърва се натрупва клиничен опит относно предимствата и недостатъците на тези похвати. В нашето проучване сме избрали en-bloc енуклеация с ранно апикално освобождаване поради обещаващите предимства на метода - понижена честота на стрес инконтиненция, съкратено оперативно време и крива на обучение и др.

## **2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

*Цел:* Да се въведе и усъвършенства нов оперативен метод за лечение на ДПХ, който да съчетае микроинвазивността и намалените рискове от усложнения при трансуретралните операции с радикалността и по-добрия ефект в дългосрочен план на отворената операция.

### ***Задача 1:***

Да проучим и сравним във времето ефективността на оперативния метод холмиум лазер простатна енуклеация по отношение на международния простатен симптоматичен индекс и подобрени показатели на урофлоуметрията, спрямо трансуретралната резекция на простатната жлеза.

### ***Задача 2:***

Да установим рисковете за усложнения интраоперативно и постоперативно в дългосрочен план при двата оперативни метода.

### ***Задача 3:***

Да сравним обема енуклеирана тъкан с обема резецирана тъкан, спрямо установения при трансректална ехография обем на простатната жлеза.

### ***Задача 4:***

Да опишем кривата на обучение и промяната в статистическите данни след усъвършенстване на техниката при холмиум лазер простатна енуклеация.

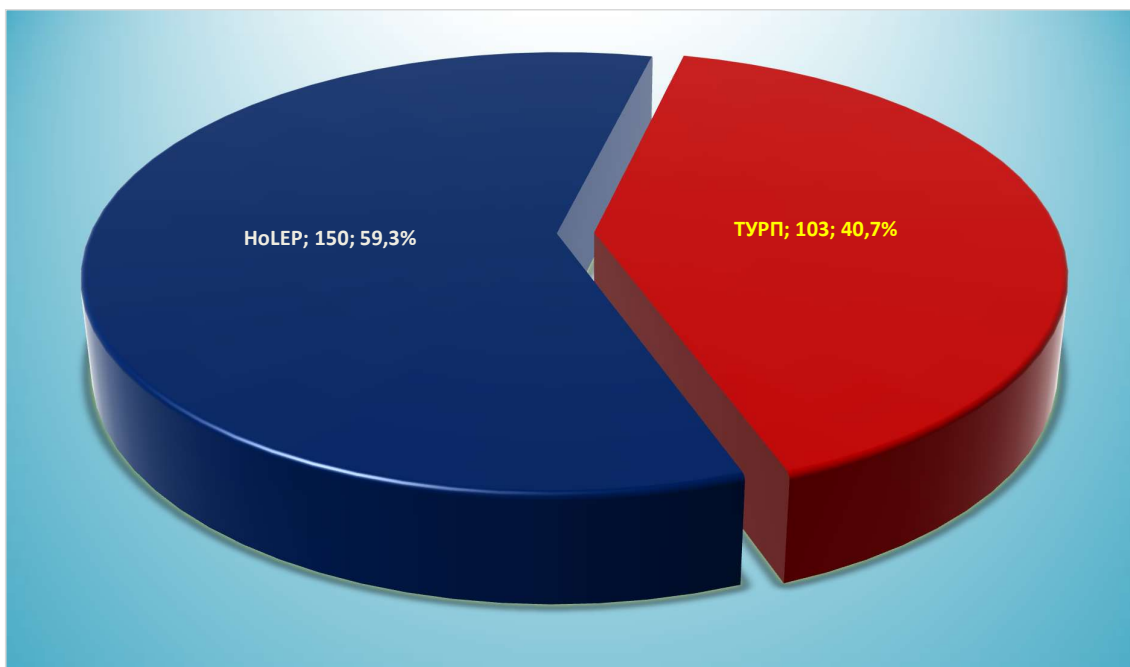
## **3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### ***3.1. ОБЕКТ И МЯСТО НА ПРОУЧВАНЕТО***

В проучването бяха включени общо 253 мъже, диагностицирани и оперирани в отделение по урология УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен и Хил Клиник - София за период от 3 години (2017 - 2021г). Пациентите бяха разделени на 2 групи в зависимост от оперативната техника - ТУРП (103 пациенти) и HoLEP (150 пациенти). Всички пациенти в HoLEP групата са оперирани от един уролог, като първите два случая са извършени под надзора

на ментор. Предоперативно бяха снети щателна анамнеза, статус и подписано информирано съгласие за лечение. На участниците беше разяснено подробно същността на патологичния процес и възможностите за оперативно лечение.

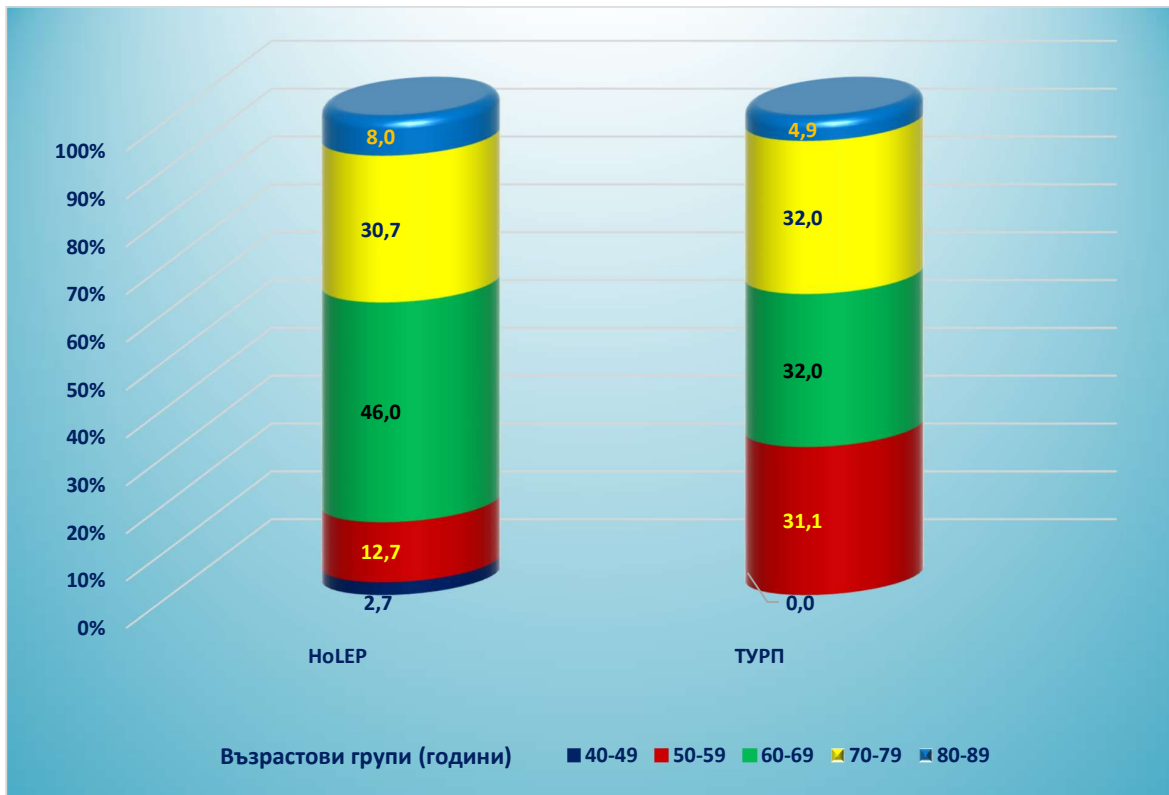
Изследваният клиничен контингент е със средна възраст  $66,98 \pm 8,73$  години в диапазона 42–88 години. От включените в извадката участници в проучването 150 (59,3%) са с оперативен метод HoLEP и 103 (40,7%) - ТУРП (фигура 1).



Фиг. 1. Честотно разпределение на изследвания контингент по оперативен метод.

Възрастовата група с най-голям относителен дял (46%) при оперираните с HoLEP е 60–69 години, следвана от 70–79 години с 30,7%, а с най-малък (2,7%) – 40–49 години. При оперираните с ТУРП с най-голям относителен дял (по 32,0%) са възрастовите групи- 60–69 и 70–79 години, следвани от 50–59 години с 31,1%, а с най-малък (0%) – 40-49 години (фигура 2).





Фиг. 2. Разпределение на участниците в проучването по оперативен метод и възрастови групи в проценти

Всички пациенти са оценени предоперативно спрямо препоръките на Европейското урологично дружество за добра клинична практика – простатно-специфичен антиген (Prostate-Specific Antigen), трансректален ултразвук, дигитално ректално изследване, изследване на урина и интернационалната скала за оценка на простатна симптоматика (International Prostate Symptom Score – IPSS), както и максимален уринен дебит (Maximum flow rate – Qmax) от извършената урофлоуметрия и стойности на хемоглобин. Средните стойности на предоперативните показатели при двете групи са представени на таблица 1.

	ТУРП	HoLEP
Брой пациенти	103	150
Възраст (г)	65.96	67.67
PSA (ng/ml)	2.63	3.54
Обем на жлезата (ml)	63.12	75.39
IPSS	22.54	21.84
Стойности на хемоглобин (g/l)	140	143
Qmax (ml/s)	9.46	8.31

*Табл. 1. Средни стойности на предоперативните показатели*

Периоперативно са отчетени: цялостно оперативно време, време за резекция/енуклеация, време за морселяция (при HoLEP групата), теглото на отстранената тъкан, ефективност на резекцията/енуклеацията, болничен престой в дни и време на катетеризация (таблица 2).

Постоперативното проследяване на пациентите се извършва на първи, трети и шести месец. Оценката на състоянието се извършва въз основа на IPSS и Qmax. Отчетени са наличието на усложнения при двете групи - стриктури, необходимост от кръвопреливане, ревизии, перфорации и наличие на стрес инконтиненция.

	ТУРП	HoLEP
Оперативно време мин.	53.90 мин	47.29 мин
Време за резекция	45.93 мин	-
Време за енуклеация	-	36.99 мин
Време за морселация	-	4.38 мин
Тегло отстранена тъкан	31.45 гр	57.22 гр
Ефективност на резекцията	0.68 гр/мин	-
Ефективност на енуклеацията	-	1.52 гр/мин
Болничен престой	4.17 дни	1.04 дни
Продължителност на катетеризацията	5.08 дни	1.38 дни

*Табл. 2. Средни стойности на интра- и периоперативни показатели.*

### **3.2. ИЗТОЧНИЦИ НА ИНФОРМАЦИЯ**

За систематизиране на данните на пациентите използвахме следните източници на информация:

- История на заболяването: данни за възрастта, стойностите на предоперативния PSA и предоперативен и постоперативен хемоглобин
- Ехографска оценка на обема на простатната жлеза предоперативно
- IPSS score попълнен предоперативно
- Qmax от извършена урофлоуметрия предоперативно
- Оперативен протокол: данни за общото оперативно време, време за резекция/енуклеация, време за морселация (при HoLEP групата), тегло на отстранената тъкан. От данните в протокола се изчисляват

ефективност на резекция (грам резецирана тъкан в минута), ефективност на енуклеацията (грам енуклеирана тъкан в минута), ефективност на морселиацията (грам морселирана тъкан в минута)

- Еликриза: данни за общият болничен престой в дни и наличието на периперативни усложнения
- Амбулаторен лист от преглед при сваляне на катетъра: отчита се общото време за катетеризация в дни
- Амбулаторен лист от контролен преглед на първи, трети и шести месец
- оценка на IPSS; Qmax и наличието на късни усложнения

### **3.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ**

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., както и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

#### **Бяха приложени следните методи:**

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.

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

3. *Сравняване на относителни дялове*.

4. *Fisher's exact test* - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.

5. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов* – за проверка на разпределението за нормалност.

6. *T-критерий на Стюдънт* - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.

7. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

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

9. *Непараметричен тест на Уилкоксон* - за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.

10. *Корелационен анализ* – за проверка на хипотези за наличие на линейна зависимост между количествени променливи

11. *Регресионен анализ* – за търсене и избор на регресионен модел описващ зависимостта между количествени променливи.

### **3.4. ИЗПОЛЗВАНА АПАРАТУРА**

Апаратурата, необходима за извършване на двете оперативни техники, е представена в точка 2.3.7.1. (ТУРП) и 2.3.7.3. (HoLEP) в литературния обзор. Тъй като обект на текущия научен труд е Ен-блок холмиум лазер простатна енуклеация, следва подробно описание на конкретната апаратура, използвана по време на оперативната намеса в HoLEP групата.

Използваният енергиен източник е 50 W holmium: YAG лазер с 600  $\mu$ m влакно (Auriga XL). По време на енуклеацията се използва мощност 36W.

Използва се 26Fr лазерскоп (Richard Wolf) и стандартен физиологичен разтвор (NaCl 0,9 %) за иригация. Енуклеираната тъкан се морселира чрез специализирана система PIRANHA (Richard Wolf), въведена през 0° нефроскоп.

### **3.5. ИЗПОЛЗВАНА ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА**

Болният се поставя в литотомно положение на тялото. В условията на обща/спинална анестезия се извършва стерилно обработване на гениталната област и покриване със стерилни компреси. Оперативна намеса се изразява във следните стъпки:

### Стъпка 1. Калибрация на уретра

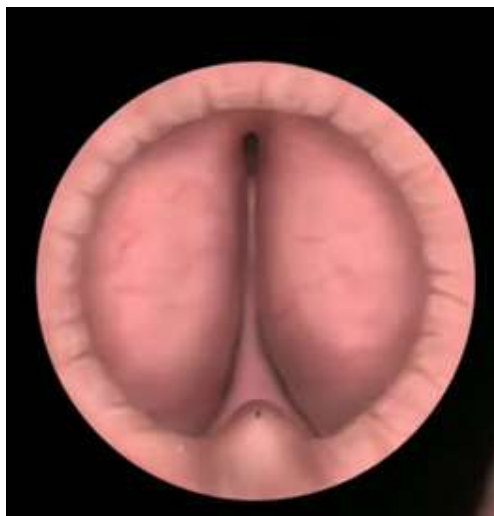
Калибрацията на уретрата се извършва посредством дилататори или уретротом на Отис. Целта е да се минимизира възможността за развитие на постоперативни стриктури.

### Стъпка 2. Въвеждане на резектоскопа

В уретрата, чрез obturator, се въвежда резектоскоп-26 Ch при постоянна иригация, след което се въвежда лазерното влакно, като предварително се отстранява 3-5мм от дисталната изолация.

### Стъпка 3. Уретроцистоскопия и визуализиране на анатомията (фиг 3)

Извършва се оглед на уретрата за наличие на стриктури, фалшиви ходове и др. Маркира се началото на уретралния сфинктер и позицията му спрямо коликулус семиналис. Отбелязва се размера и простатната жлеза, степента на субвезикална обструкция и наличието или отсъствието на среден дял. Цистоскопски се оценява позицията на остиумите и тяхната близост до простатната жлеза. Прави се щателен оглед на пикочния мехур.



Фиг. 3. Оглед преди оперативната намеса.

Стъпка 4. Маркиране на “бяла линия” (фигура 4)

Посредством лазерното влакно се маркира ръба на външния уретрален сфинктер. Освен да служи като “граница” на дисекцията това прекъсване на мукозата предотвратява нейното разкъсване по време на процедурата. По този начин лигавицата на сфинктера не се наранява, намалявайки риска от постоперативна стрес инконтиненция.



*Фиг.4. Маркиране на “бяла линия”.*

Стъпка 5. Постериорна апикална дисекция (фигура 5a, b)

Посредством лазерна енергия се задълбочава планът на дисекция от ляво или от дясно на верумонтанума, след което се пристъпва към дисекция от контралатералната страна.

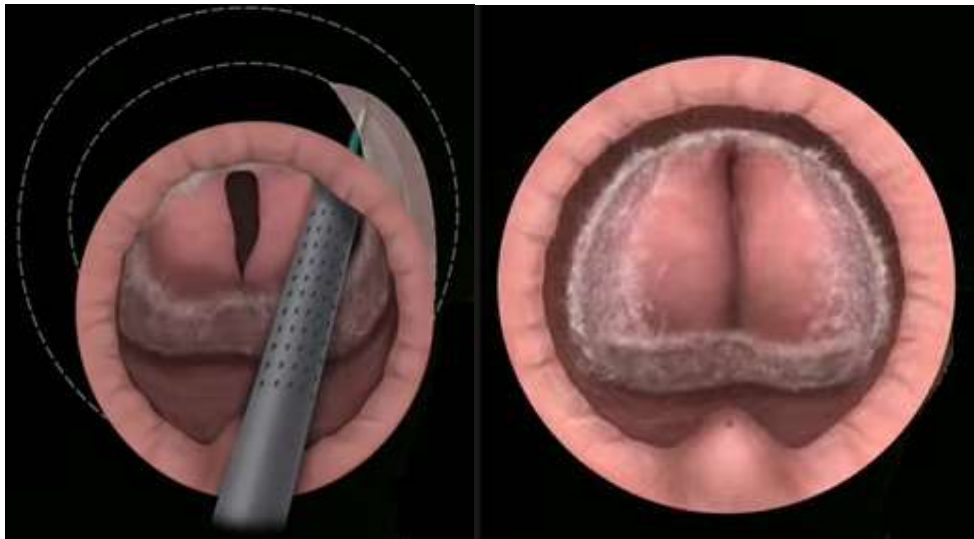
След достигане на задоволителна дълбочина от двете страни се прекъсва френулума на коликулус семиналис, като по този начин двете равнини се съединяват.



*Фиг. 5. Постериорна апикална дисекция (a), (b).*

*Стъпка 6. Антериорна апикална дисекция (фигура 6а, b)*

Посредством инцизия се задълбочава “бялата линия” в антериорната част на апекса, до достигане на анатомичен план на дисекция. Дисекцията се извършва вляво и вдясно, като двата плана се съединяват след прекъсване на тъканта на 12 часа.

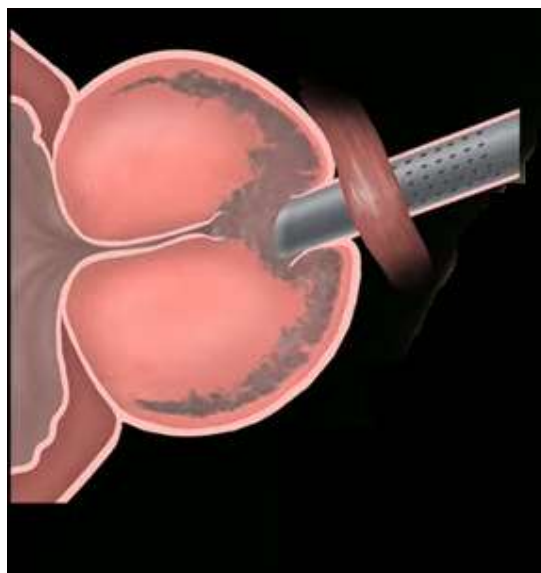


*Фиг. 6. Антериорна апикална дисекция (a), (b).*



Стъпка 7. Прогресиране на плана на дисекция към мехурната шийка (фигура 7)

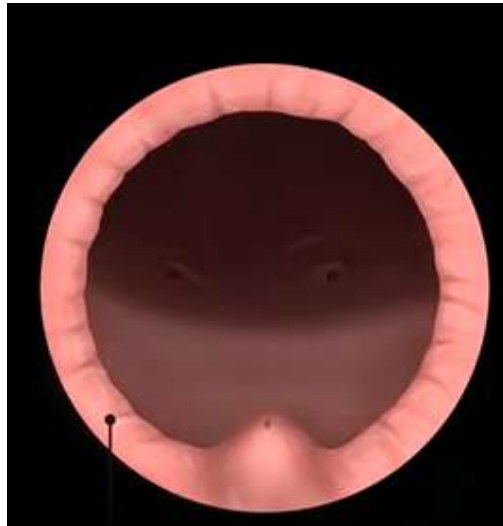
Чрез придържане към циркулярния план на дисекция се прогресира енуклеацията на аденомата тъкан. Патогномоничен белег за достигане на нивото на мехурната шийка са вертикалните фибри на 12 часа, които се прекъсват. Извършва се дисекция на мехурната шийка.



Фиг. 7. Прогресиране на плана на дисекция.

Стъпка 8. “Избутване” на простатната тъкан в лумена на пикочния мехур (фигура 8)

Финалната инцизия преди освобождаване на аденомната тъкан се извършва на 6 часа. След това простатата механично се избутва в лумена на мехура. Прави се оглед и при необходимост коагулация на простатното ложе.



*Фиг. 8. Простатна кухня.*

### Стъпка 9. Морселяция

Въвеждането на морселатора се извършва през нефроскоп. Основен момент в морселяцията на простатната тъкан е извършването ѝ при адекватно изпълнен пикочен мехур и при непрекъснат визуален контрол. По този начин се редуцира вероятността за перфорация на мехура.

Операцията приключва с поставяне на трипътен уретрален катетър (20–22 Ch) с постоянна иригация.

Смятаме, че тази техника, включваща отделянето на простатната тъкан като един материал, има следните предимства пред дву-лобовата и три-лобовата техника: скъсено оперативно време, оптимално визуализиране на оперативното поле по време на работа, по-малко кръвене, по-добра иригация като по този начин подобрява ефикасността и безопасността на метода. Маркирането на “бяла линия” позволява ранно освобождаване на сфинктера от апекса, което предотвратява неговото прерастягане и би редуцирало вероятността от постоперативна стрес инконтиненция. Множество автори съобщават за висока честота на преходна стрес инконтиненция след лазерна енуклеация независимо от източника на енергия. Съществуват множество

теории за произхода на тази инконтиненция, въпреки съхранението на сфинктера.

По време на класическата три-лобова техника мукозата на сфинктера, намираща се на 12 часа, се отделя в края на операцията, т.е. сфинктерът е съхранен, но лигавицата му е нарушена. На теория, сфинктерът ще бъде компрометиран до настъпване на нова епителизация. В допълнение в класическата техника, при инцизията на 12ч е необходим механичен натиск за достигане на капсулата, което води до “разцепване” на мукозата.

Възможно е да се касае за стрес индуцирана мехурна свръхактивност, която може да обясни стрес инконтиненцията, която отшумява с времето. Хипоактивният сфинктер при пациенти с уголемени жлези, при които външният сфинктер е изгубил своя тонус, както и по-продължителна катетеризация също са възможни фактори.

Друго предимство на метода, е осигуряването на единичен план на дисекция позволяващ ефективна иригация и чисто оперативно поле по време на цялата процедура. По време на три-лобовата техника е трудно да се коагулират ръбовете на енуклеираната тъкан. Освен това преминаването на иригационната течност към пикочния мехур намалява нейната ефективност.

Към настоящия момент се разработват множество допълнителни техники на фона на ен-блок модификацията.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ГРУПИ

На таблица 3 се вижда, че:

- Средната възраст на пациентите, оперирани посредством HoLER, е  $67,67 \pm 8,44$  години, а на групата с ТУРП –  $65,96 \pm 9,08$ , като разликата между тях няма сигнификантен характер
- По отношение на резултатите от предоперативния PSA и стойностите на хемоглобина статистически значимо по-високи стойности се установяват при пациентите от група HoLER
- Няма статистически значима разлика между двете групи по отношение на възрастта

Показател	HoLER (n=150)				ТУРП (n=103)				P
	$\bar{X}$	SD	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Min	Max	
Възраст (год.)	67,67	8,44	42,00	88,00	65,96	9,08	50,00	82,00	0,139
Предоперативен PSA тест (ng/ml)	4,37	3,57	0,20	20,13	2,86	1,50	0,51	7,33	<b>0,010</b>
Предоперативен хемоглобин	148,04	15,37	109,00	186,00	142,93	7,44	130,00	155,00	<b>&lt;0,001</b>

Табл. 3. Сравнителен анализ на изследваните групи по възраст, предоперативен простатно-специфичен антиген (PSA) и хемоглобин

### 4.2. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗИ

От таблица 4 и фигура 9 става ясно, че и при двете терапевтични групи е постигнат статистически достоверен спад на PSA един месец след операцията.

Сравнителният анализ на изследваните групи по следоперативен PSA и стойности на хемоглобин (табл. 5) показва, че:

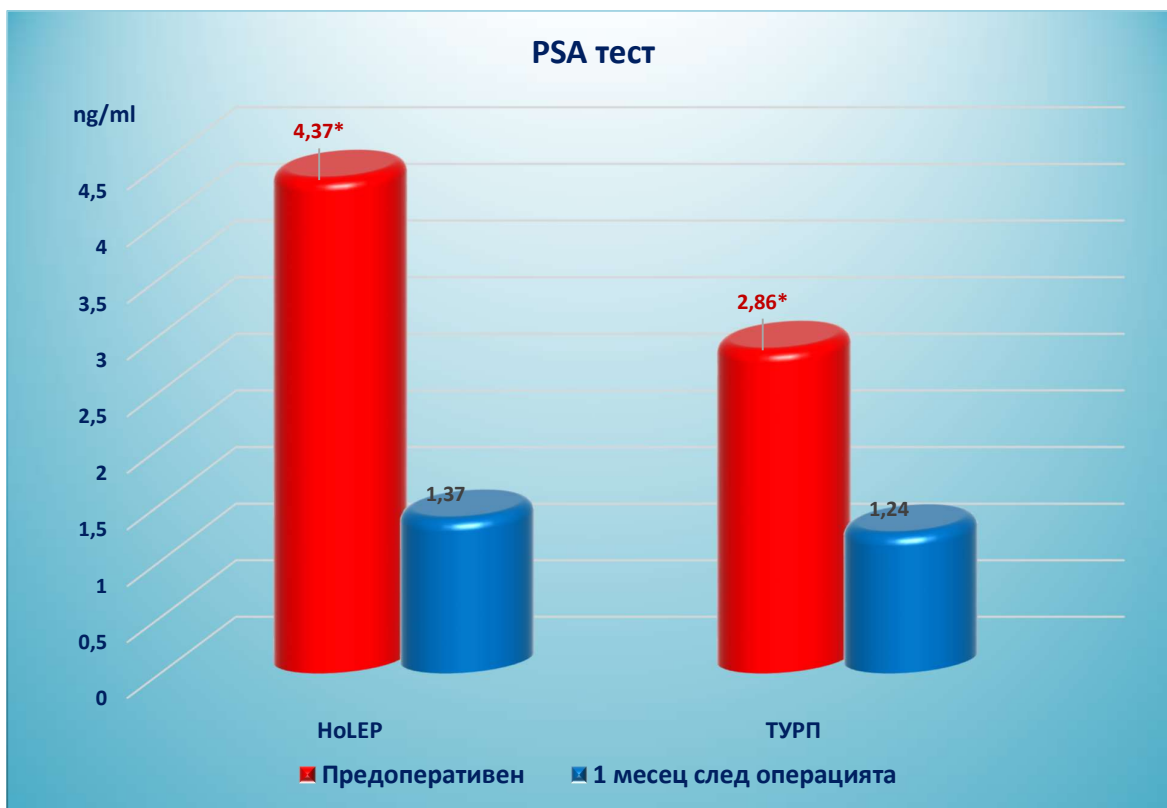
- Статистически значима разлика се наблюдава само при хемоглобина;
- По-високата средна стойност е на групата HoLEP.

Група	Предоперативен PSA тест (ng/ml)				PSA тест 1 месец след операцията (ng/ml)				P
	$\bar{X}$	SD	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Min	Max	
	<b>HoLEP (n=150)</b>	4,37	3,57	0,20	20,13	1,37	1,17	0,11	
<b>ТУРП (n=103)</b>	2,86	1,50	0,51	7,33	1,24	0,67	0,29	3,22	<b>&lt;0,001</b>

Табл. 4. Динамика на показателя простатно-специфичен антиген (PSA) в изследваните групи

Показател	HoLEP (n=150)				ТУРП (n=103)				P
	$\bar{X}$	SD	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Min	Max	
<b>Следоперативен PSA тест (ng/ml)</b>	1,37	1,17	0,11	5,60	1,24	0,67	0,29	3,22	0,272
<b>Следоперативен хемоглобин</b>	142,85	17,16	80,00	185,00	133,87	12,65	85,00	152,00	<b>&lt;0,001</b>

Табл. 5. Сравнителен анализ на изследваните групи според следоперативен простатно-специфичен антиген (PSA) и стойности на хемоглобин



Фиг. 9. Сравнителен анализ на динамиката на показателя простатно-специфичен антиген (PSA) в изследваните групи предоперативно и един месец след операцията

Интерес представлява и сравнителният анализ на двете изследвани групи по отношение на PSA. За завишен се счита PSA над 4ng/ml.

На таблица 6 се вижда, че:

- Относителният дял на пациентите със завишен предоперативен PSA тест в групата с оперативен метод HoLEP е статистически значимо по-голям от този на групата с TURP. Т. к. PSA е маркер тясно асоцииран с тотален простатен обем (TPV), това е косвен белег за по-високият простатен обем в HoLEP групата
- След операцията, разликата между двете групи по отношение на PSA е статистически нищожна. Това означава, че независимо от по-големите размери на жлезата предоперативно,

посредством HoLEP е постигнат резултат статистически изравнен с този след ТУРП

Показател	Честота	HoLEP	ТУРП	P
<b>Предоперативен PSA тест</b>				<b>&lt;0,001</b>
Наднормативен	N	65	18	
	%	43,3	17,5	
Нормален	N	85	85	
	%	56,7	82,5	
<b>Следоперативен PSA тест</b>				<b>0,082</b>
Наднормативен	N	5	0	
	%	3,3	0,0	
Нормален	N	145	103	
	%	96,7	100,0	

Табл. 6. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по завишен и нормален простатно-специфичен антиген (PSA)

Проведеният сравнителен анализ на двете изследвани групи по отношение на международен простатен симптоматичен индекс (IPSS), (табл. 7) установи, че:

- Разликата между тях предоперативно и един месец след операцията е статистически нищожна
- Постоперативно след 3 и 6 месеца разликата вече е статистически достоверна, като и в двата момента на измерване относителният дял на пациентите с леко изразена симптоматика е по-голям в групата HoLEP, докато имащите умерено изразена симптоматика са сигнификантно повече в групата с ТУРП
- Това означава, че резултатите на пациентите от първата група са статистически значимо по-добри

Показател	Честота	NoLEP	ТУРП	P
<b>Предоперативен IPSS</b>				0,451
Леко изразена симптоматика (0-7)	N %	3 2,0	0 0,0	
Умерено изразена симптоматика (8-19)	N %	51 34,0	36 35,0	
Тежко изразена симптоматика (20-35)	N %	96 64,0	67 65,0	
<b>Следоперативен IPSS след 1 месец</b>				0,174
Леко изразена симптоматика (0-7)	N %	106 70,7	64 62,1	
Умерено изразена симптоматика (8-19)	N %	44 29,3	39 37,9	
<b>Следоперативен IPSS след 3 месеца</b>				0,001
Леко изразена симптоматика (0-7)	N %	139 92,7	80 77,7	
Умерено изразена симптоматика (8-19)	N %	11 7,3	21 20,4	
Тежко изразена симптоматика (20-35)	N %	0 0,0	2 1,9	
<b>Следоперативен IPSS след 6 месеца</b>				<0,001
Леко изразена симптоматика (0-7)	N %	147 98,0	82 79,6	
Умерено изразена симптоматика (8-19)	N %	3 2,0	21 20,4	

Табл. 7. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по категориите на международен простатен симптоматичен индекс (IPSS)



Интерес представлява и сравнителният анализ на двете изследвани групи по поднормативен и нормален Max flow (максимален уринен дебит). Резултатите от табл. 8 показват, че:

- Относителният дял на пациентите с поднормативен резултат от предоперативния Max flow в групата с оперативен метод HoLEP е статистически достоверно по-голям, спрямо този на групата с ТУРП. Това означава, че пациентите от първата група са в по-отежнено състояние преди оперативната намеса;

- След операцията и в трите времена на измерване, разликата между двете групи по поднормативните и нормални резултати на Max flow е статистически нищожна. Това означава, че независимо от по-трудната предоперативна позиция методът HoLEP е постигнал резултати статистически изравнени с тези на метода ТУРП.

Показател	Честота	HoLEP	ТУРП	P
<b>Предоперативен Max flow</b>				<b>0,016</b>
Поднормативен	n	115	72	
	%	84,6	71,3	
Нормален	n	21	29	
	%	15,4	28,7	
<b>Следоперативен Max flow след 1 месец</b>				<b>0,148</b>
Поднормативен	n	4	0	
	%	2,7	0,0	
Нормален	n	146	103	
	%	97,3	100,0	
<b>Следоперативен Max flow след 3 месеца</b>				<b>0,162</b>
Поднормативен	n	1	4	
	%	0,7	3,9	
Нормален	n	149	99	
	%	99,3	96,1	
<b>Следоперативен Max flow след 6 месеца</b>				<b>1,000</b>
Поднормативен	n	1	0	

	%	0,7	0,0
	n	149	103
Нормален	%	99,3	100,0

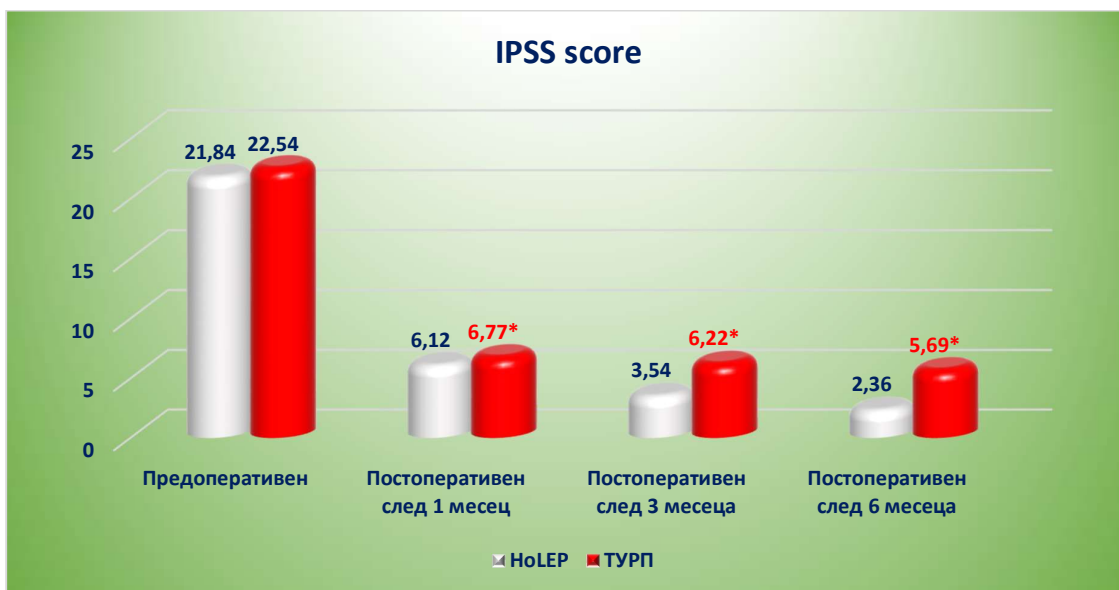
Табл. 8. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по поднормативен и нормален резултат на Max flow (максимален уринен дебит)

Проведеният сравнителен анализ (табл. 9 и фиг. 10) установи, че:

- Предоперативно пациентите от двете терапевтични групи имат статистически изравнени стойности на показателя IPSS
- При следващите три времена на измерване, сигнификантно по-високи средни стойности се наблюдават в групата с ТУРП, т. е. резултатите, постигнати посредством HoLEP са значимо по-добри

Показател	Метод	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Предоперативен IPSS	HoLEP	150	21,84	22,00	6,20	6,00	34,00	0,467
	ТУРП	103	22,54	22,00	5,69	14,00	32,00	
Постоперативен след 1 месец IPSS	HoLEP	150	6,12	5,00	3,43	1,00	18,00	<b>0,021</b>
	ТУРП	103	6,77	7,00	2,77	2,00	16,00	
Постоперативен след 3 месеца IPSS	HoLEP	150	3,54	3,00	2,30	1,00	12,00	<b>&lt;0,001</b>
	ТУРП	103	6,22	6,00	3,37	2,00	22,00	
Постоперативен след 6 месеца IPSS	HoLEP	150	2,36	2,00	1,60	0,00	8,00	<b>&lt;0,001</b>
	ТУРП	103	5,69	6,00	2,54	1,00	14,00	

Табл. 9. Сравнителен анализ на изследваните методи по отношение на международен простатен симптоматичен индекс (IPSS) в четирите момента на измерване



Фиг10. Сравнителен анализ на изследваните методи по отношение на международен простатен симптоматичен индекс (IPSS score) в четирите момента на измерване

Според резултатите от проведения сравнителен анализ на Max flow (максимален уринен дебит), (табл. 10 и фиг. 11):

- Предоперативно пациентите от група ТУРП са в по-изгодна позиция, имайки статистически значимо по-висока средна стойност на показателя
- При следващите три времена на измерване сигнификантно по-високи средни стойности се наблюдават в групата с HoLEP, т. е. независимо от по-тежката начална ситуация резултатите, постигнати посредством този метод, стават статистически значимо по-добри

Показател	Метод	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Max flow предоперативно	HoLEP	136	8,31	8,10	3,25	2,00	16,60	<b>0,010</b>
	ТУРП	101	9,46	9,50	3,55	3,30	15,80	
Max flow постоперативно след 1 месец	HoLEP	150	21,08	19,85	5,50	10,70	38,80	<b>0,005</b>
	ТУРП	103	19,09	18,40	2,86	15,00	25,10	
	HoLEP	150	21,90	21,05	5,02	10,00	37,90	

Max flow постоперативно след 3 месеца	ТУРП	103	18,34	18,40	3,06	7,00	25,70	
Max flow постоперативно след 6 месеца	HoLEP	150	22,62	22,00	4,95	9,70	39,10	<b>&lt;0,001</b>
	ТУРП	103	18,69	18,00	2,28	15,00	25,00	

Табл. 10. Сравнителен анализ на изследваните методи по отношение на Max flow (максимален уринен дебит) в четирите момента на измерване



Фиг. 11. Сравнителен анализ на изследваните методи по отношение на Max flow (максимален уринен дебит) в четирите момента на измерване

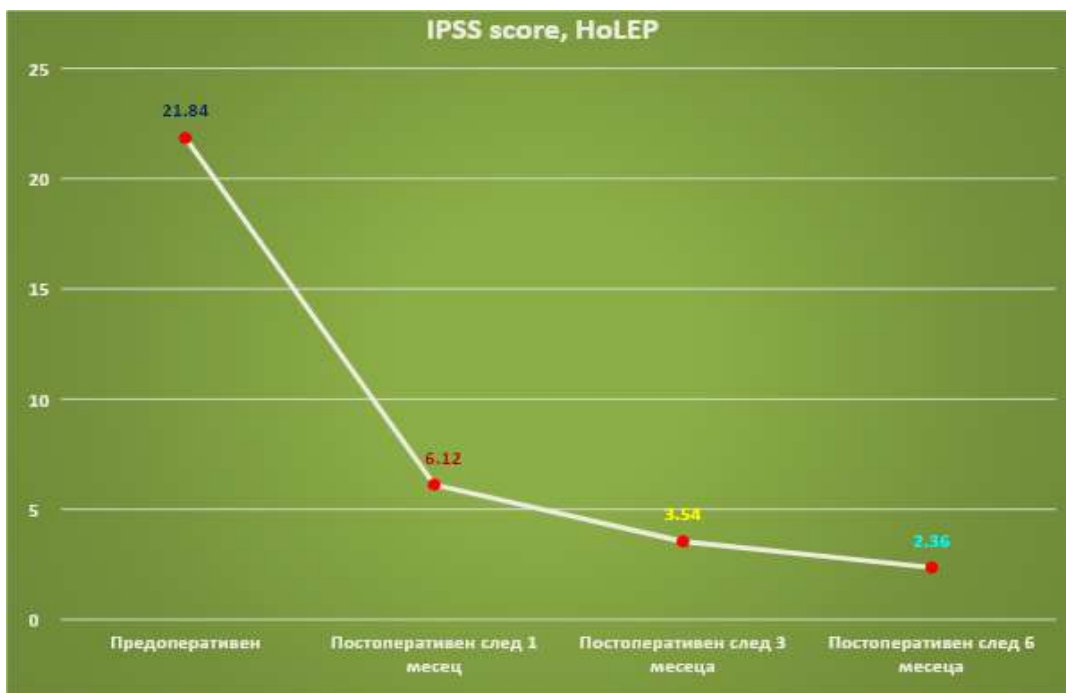
Проведеният анализ на динамиката на средните стойности на международния простатен симптоматичен индекс (IPSS), метод HoLEP (табл. 11 и фиг. 12) установи, че във всеки един момент на проследяването има сигнификантен спад на средна стойност на показателя IPSS.

Показател (метод-HoLEP)	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Предоперативен IPSS	150	21,84 <sup>a</sup>	22,00	6,20	6,00	34,00	
Постоперативен след 1 месец IPSS	150	6,12 <sup>b</sup>	5,00	3,43	1,00	18,00	<b>&lt;0,001</b>

Постоперативен след 3 месеца IPSS	150	3,54 <sup>c</sup>	3,00	2,30	1,00	12,00
Постоперативен след 6 месеца IPSS	150	2,36 <sup>d</sup>	2,00	1,60	0,00	8,00

Таблица 11: Сравнителен анализ на динамиката на средните стойности на международен простатен симптомаичен индекс (IPSS), метод HoLEP

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



Фиг. 12. Динамика на средните стойности на международен простатен симптомаичен индекс (IPSS score), метод HoLEP

### Динамиката на средните стойности на максимален уринен дебит (Max flow), метод ТУРП

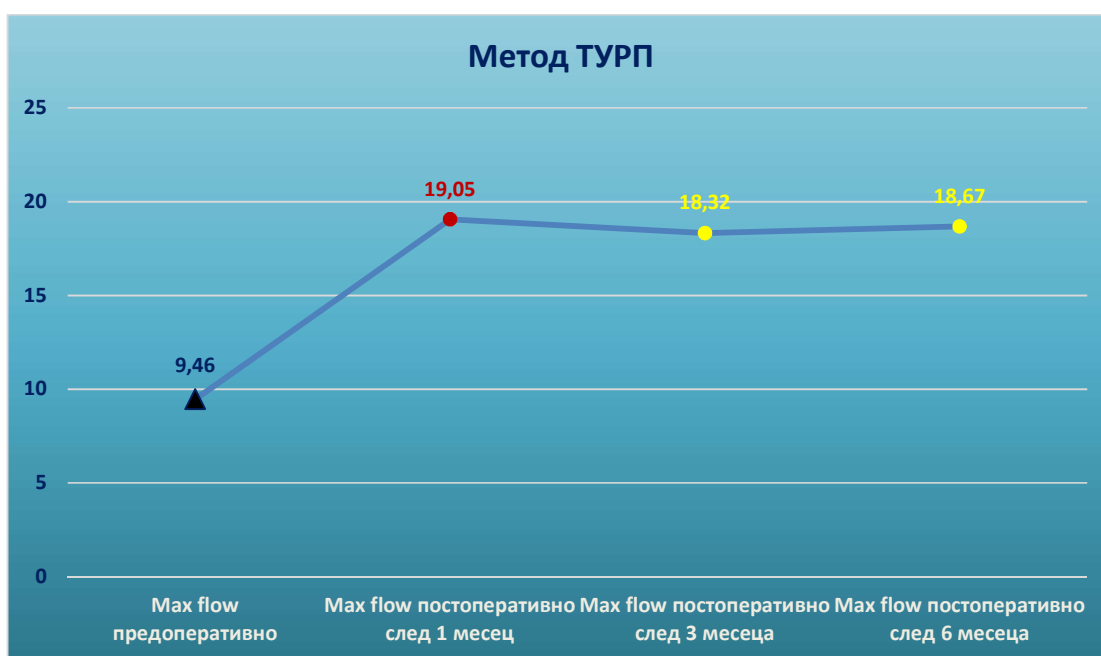
На фиг. 13 се вижда, че:

- Максималният уринен дебит постоперативно след 1 месец бележи сигнификантно увеличение спрямо предоперативната си средна стойност;
- На третия месец се наблюдава статистически достоверен спад спрямо първия, който продължава и в шестия месец, макар че разликата между последните две измервания е статистически минимална.

Показател (Метод - ТУРП)	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Max flow предоперативно	101	9,46 <sup>a</sup>	9,50	3,55	3,30	15,80
Max flow постоперативно след 1 месец	101	19,05 <sup>b</sup>	18,40	2,87	15,00	25,10
Max flow постоперативно след 3 месеца	101	18,32 <sup>c</sup>	18,40	3,09	7,00	25,70
Max flow постоперативно след 6 месеца	101	18,67 <sup>c</sup>	18,00	2,29	15,00	25,00

Табл. 12. Динамика на средните стойности на Max flow (максимален уринен дебит), метод ТУРП

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



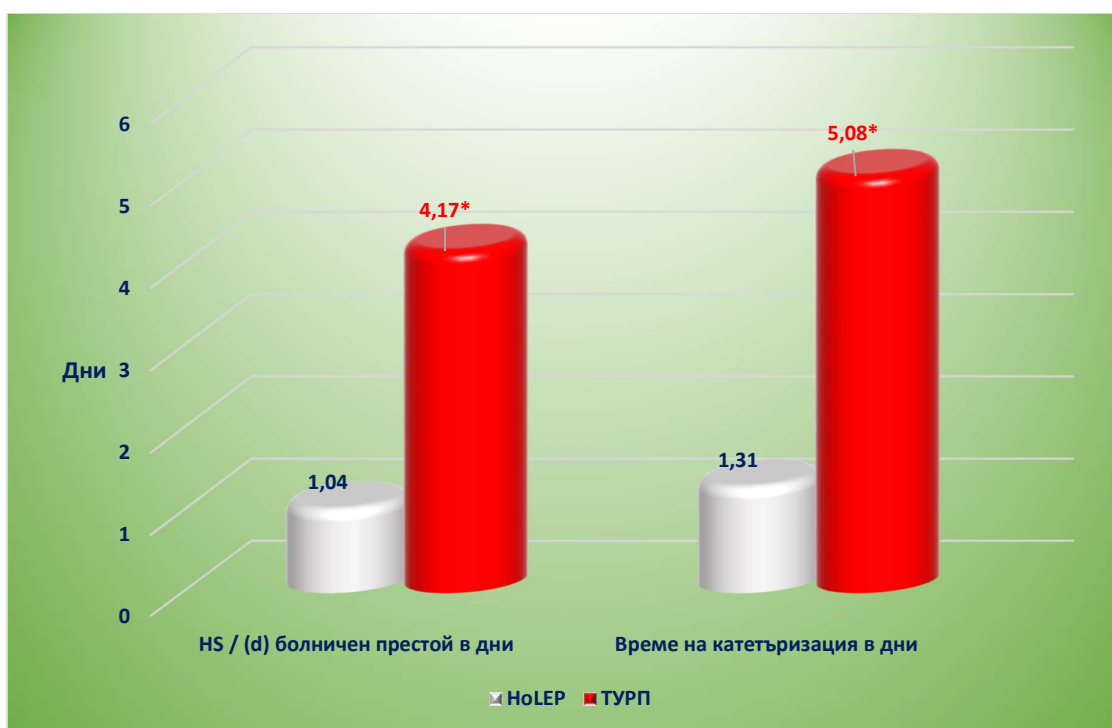
Фиг. 13. Сравнителен анализ на динамиката на средните стойности на Max flow (максимален уринен дебит), метод ТУРП

От табл. 13 и фиг. 14 става ясно, че:

- Изследваните оперативни методи се различават сигнификантно по показателите болничен престой в дни (HS/(d)) и време на катетъризация;
- Статистически значимо по-ниските средни стойности се наблюдават в групата оперирана посредством метода HoLER.

Показател	Метод	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
HS/(d) болничен престой (дни)	HoLEP	150	1,04	1,00	0,26	1,00	3,00	<0,001
	ТУРП	103	4,17	4,00	0,77	3,00	5,00	
Време на катетеризация (дни)	HoLEP	150	1,31	1,00	0,79	1,00	5,00	<0,001
	ТУРП	103	5,08	5,00	1,50	3,00	7,00	

Табл. 13. Сравнителен анализ на изследваните методи по отношение на показателите HS/(d) болничен престой и време на катетъризация в дни



Фиг. 14. Сравнителен анализ на изследваните методи по отношение на показателите болничен престой в дни (HS/(d)) и време на катетъризация в дни

Сравнителният анализ на двете изследвани групи по възникнали усложнения (табл. 14) установи, че:

- Разликата във честотата на възникналите усложнения в двете групи е статистически минимална

- Като цяло броят на усложненията е малък – най-често срещаното усложнение „Стрес инконтиненция“, например, се среща само при 10 (4%) от пациентите в извадката, следвано от „Ревизия поради хематурия“ при 8 (3,2%)

- Без усложнения са около 90% от пациентите, като в групата HoLEP относителният им дял е незначително по-висок

Усложнения	Честота	Общо	HoLEP	ТУРП	P
Не	n	228	138	90	0,229
	%	90,1	92,0	87,4	
Стриктурa	n	6	3	3	0,644
	%	2,4	2,0	2,9	
Кръвопреливане	n	5	2	3	0,367
	%	2,0	1,3	2,9	
Перфорация на пикочен мехур при морселация	n	1	1	0	0,396
	%	0,4	0,7	0	
Ревизия поради хематурия	n	8	3	5	0,197
	%	3,2	2,0	4,9	
Стрес инконтиненция	n	10	5	5	0,522
	%	4,0	3,3	4,9	

Табл. 14. Сравнителен анализ на двете изследвани групи по възникнали усложнения

\* сборът от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите имат повече от едно усложнение

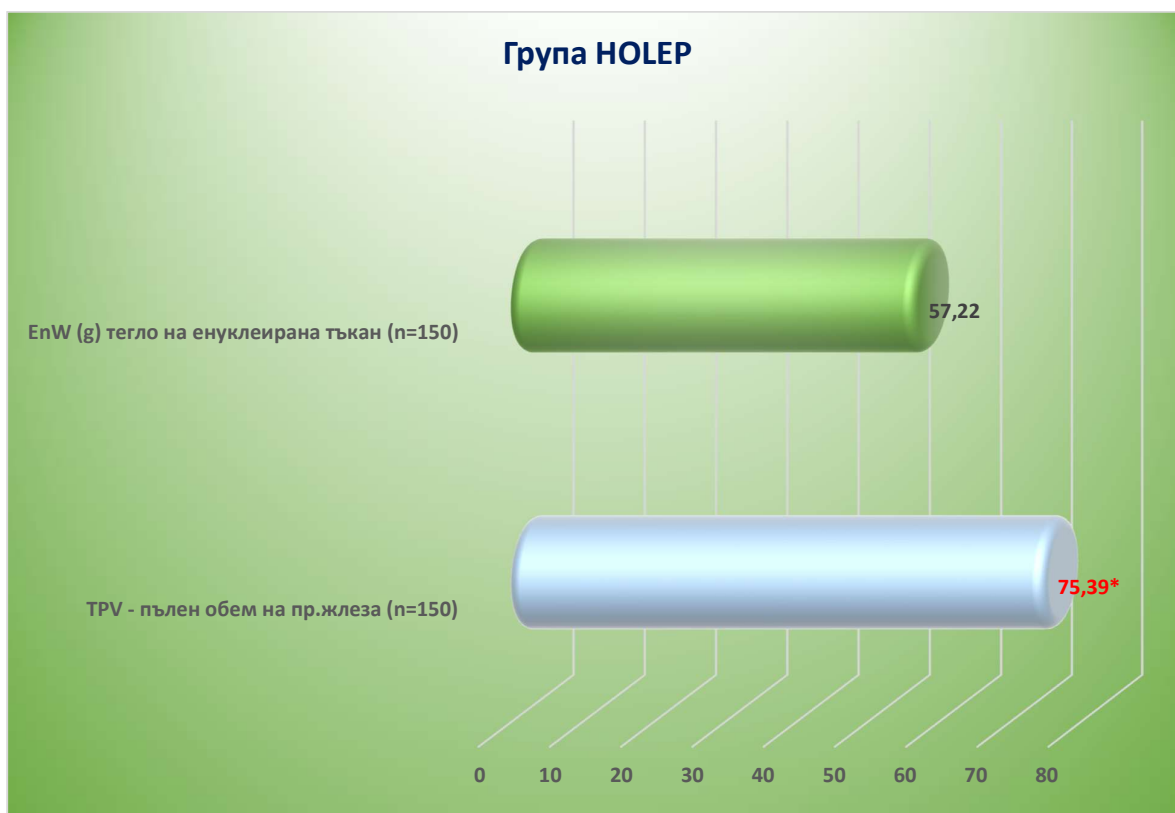
Резултатите от табл. 15 и фиг. 15 показват, че:

- Разликата между показателите тотален простатен обем (TPV) и тегло на енуклеирана тъкан (EnW) в група HoLEP е статистически достоверна
- По-високата средна стойност е на първия показател



Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
TPV - пълен обем на простатната жлеза	150	75,39	70,00	33,48	30,00	280,00	<b>&lt;0,001</b>
EnW (g) тегло на енуклеирана тъкан	150	57,22	50,00	30,46	15,00	160,00	

Табл. 15. Сравнителен анализ на тотален простатен обем с тегло на енуклеирана тъкан в група HoLEP



Фиг. 15. Сравнителен анализ на тотален простатен обем с тегло на енуклеирана тъкан в група HoLEP

От табл. 16 и фиг. 16 става ясно, че:

- Разликата между показателите тотален простатен обем и тегло на резецирана тъкан в група ТУРП има сигнификантен характер

- По-високата средна стойност е на първия показател

При сравнението на показателите TPV, тегло на енуклеирана тъкан и тегло на резецирана тъкан при двата оперативни метода (табл. 17 и фиг. 17) бе установено, че статистически значимо по-високите средни стойности са на пациентите от група HoLEP по отношение, както на тотален простатен обем, така и на теглото на енуклеирана тъкан, спрямо теглото на резецирана тъкан

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
TPV - пълен обем на простатната жлеза	103	63,12	64,00	15,49	35,00	90,00	<b>&lt;0,001</b>
RW (g) тегло на резецирана тъкан	103	31,45	31,00	9,93	15,00	55,00	

*Табл. 16. Сравнителен анализ на тотален простатен обем с тегло на резецирана тъкан в група ТУРП*

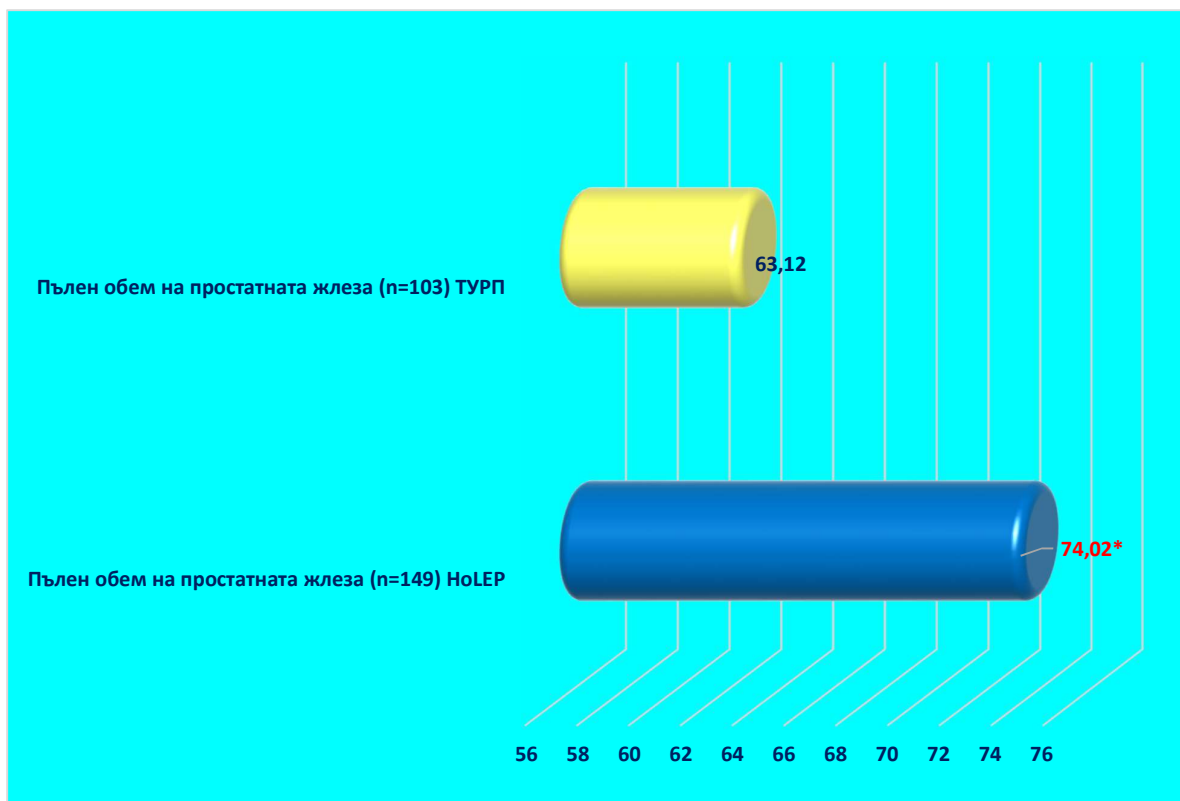


Фиг. 16. Сравнителен анализ на тотален простатен обем с тегло на резецирана тъкан в група ТУРП

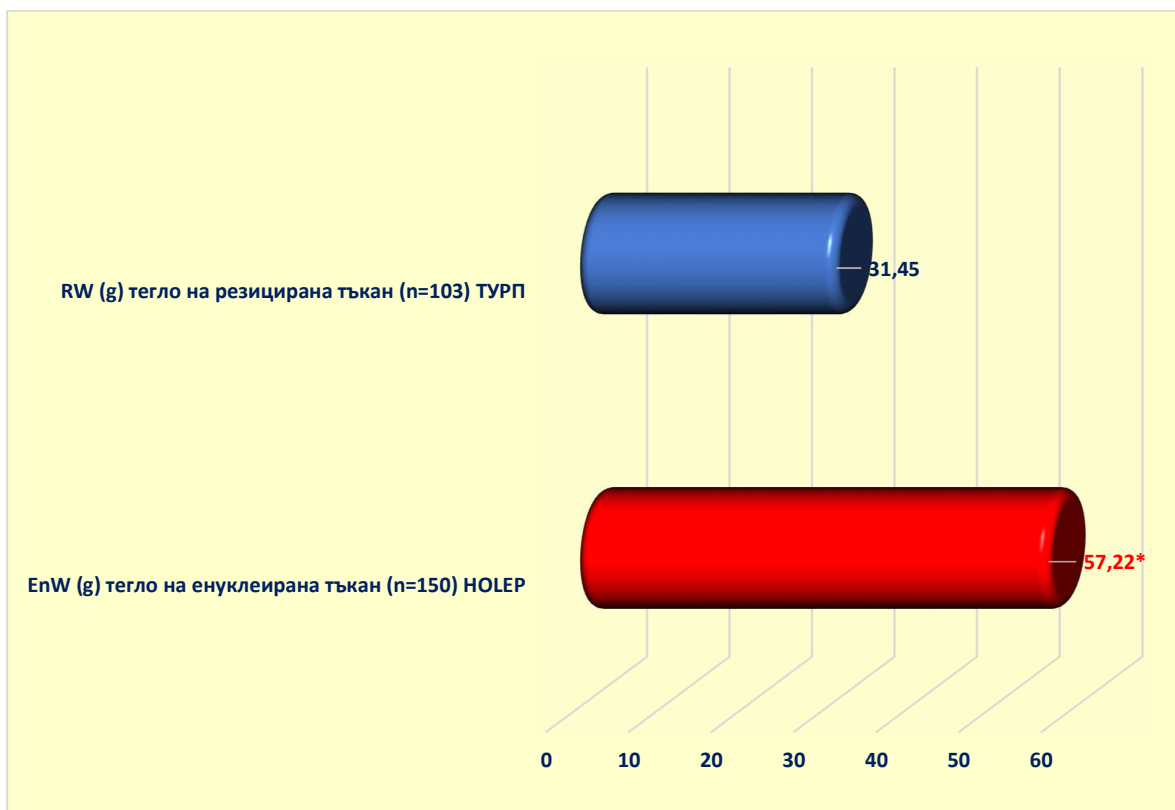
Показател	Метод	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
TPV	HoLEP	149	74,02	70,00	29,05	30,00	180,00	<b>0,017</b>
	ТУРП	103	63,12	64,00	15,49	35,00	90,00	
EnW (g) тегло на енуклеирана тъкан	HoLEP	150	57,22	50,00	30,46	15,00	160,00	<b>&lt;0,001</b>
RW (g) тегло на резецирана тъкан	ТУРП	103	31,45	31,00	9,93	15,00	55,00	

Табл. 17. Сравнителен анализ на тотален простатен обем (TPV), тегло на енуклеирана тъкан (EnW) и тегло на резецирана тъкан (RW) при двата оперативни метода

\* Стойността 280 на TPV в групата HoLEP не е отчетена в анализа като екстремна величина



Фиг. 17 Сравнителен анализ на тотален простатен обем (TPV) при двата оперативни метода



Фиг. 18. Сравнителен анализ на тегло на енукеирана тъкан и тегло на резецирана тъкан при двата оперативни метода

### Динамика на показателите, свързани с усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

#### *Пълен обем на простатната жлеза (TPV)*

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта на пълния обем на простатната жлеза от времето на усъвършенстване се описва най-добре от полиномиално уравнение от втора степен ( $R^2=0,199$ ,  $p<0,001$ ):

$$TPV = -0,0049t^2 + 0,9638t + 38,075$$

където  $t$  е поредния номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства плавно докъм 97-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Стойността на коефициента на детерминация

$R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят на около 20% от времето, а останалите (около 80%) – от други фактори (фиг. 19).



Фиг. 19. Регресионен модел на промените на пълния обем на простатата в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

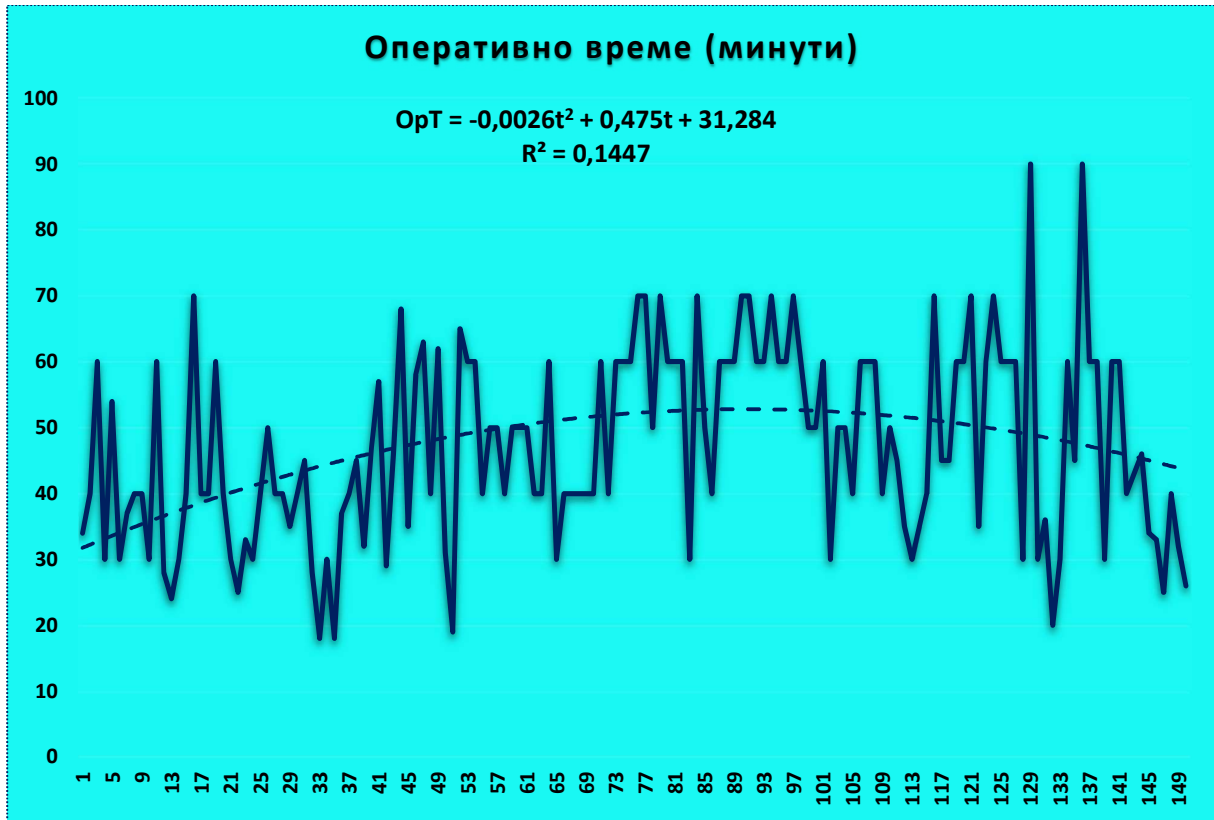
### **Оперативно време**

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта на оперативното време от времето на усъвършенстване се описва най-добре от полиномиално уравнение от втора степен ( $R^2=0,145$ ,  $p<0,001$ ):

$$OpT = -0,0026t^2 + 0,475t + 31,284$$

където  $t$  е поредният номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства плавно докъм 90-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Стойността на коефициента на детерминация

$R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят на около 14% от времето, а останалите (около 86%) – от други фактори (фиг. 20).



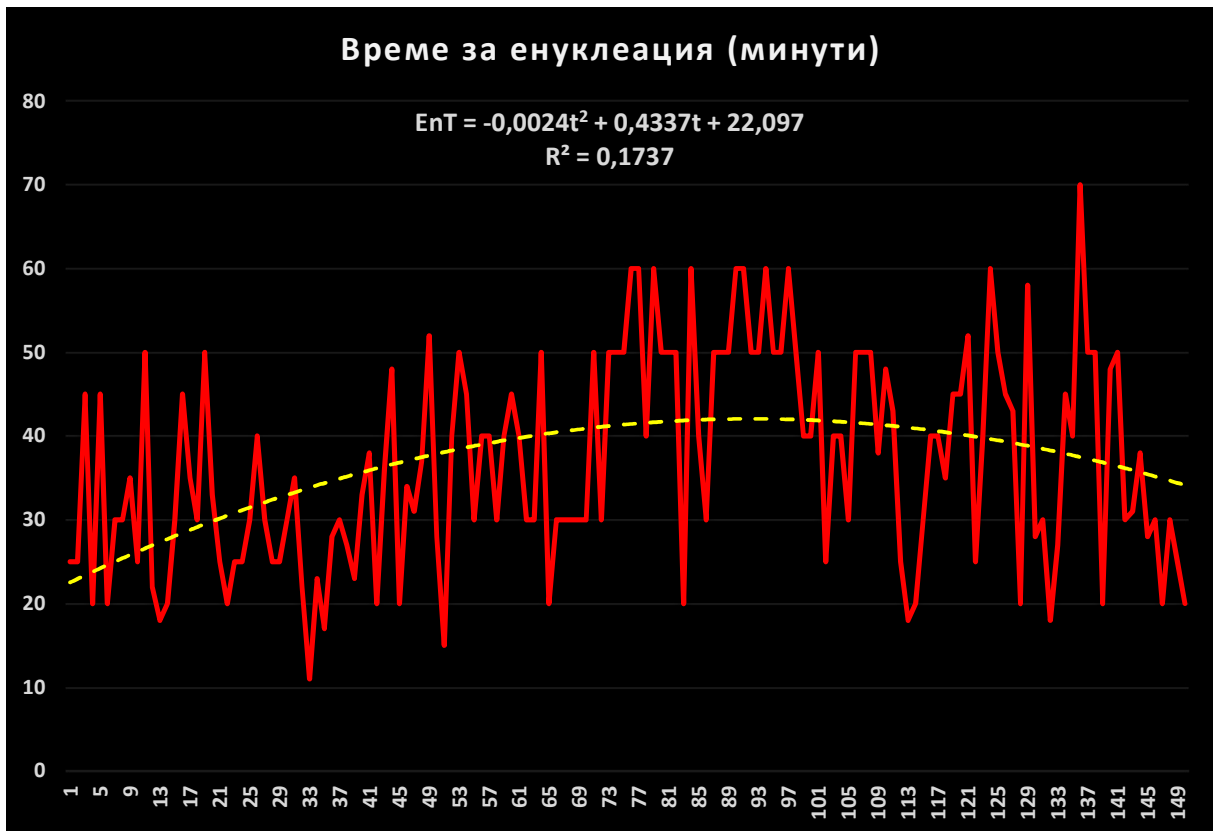
Фиг. 20. Регресионен модел на промените на оперативното време в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

### **Време за енуклеация**

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта на времето за енуклеация от времето на усъвършенстване се описва най-добре от полиномиално уравнение от втора степен ( $R^2=0,174$ ,  $p<0,001$ ):

$$EnT = -0,0024t^2 + 0,4337t + 22,097$$

където  $t$  е поредния номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства плавно докъм 93-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят на около 17% от времето, а останалите (около 83%) – от други фактори (фиг. 21).



Фиг. 21. Регресионен модел на промените на времето за енуклеация в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

### ***Време за морселяция***

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта на времето за морселяция от времето на усъвършенстване се описва най-добре от полиномиално уравнение от втора степен ( $R^2=0,137$ ,  $p<0,001$ ):



$$MT = -0,0004t^2 + 0,0764t + 1,5451$$

където  $t$  е поредния номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства плавно докъм 100-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят на около 14% от времето, а останалите (около 86%) – от други фактори (фиг. 22).



Фиг. 22. Регресионен модел на промените на времето за морсация в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

### ***Тегло на еноклеирана тъкан***

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта на теглото на еноклеирана тъкан от времето на усъвършенстване се описва най-добре от полиномиално уравнение от втора степен ( $R^2=0,218$ ,  $p<0,001$ ):

$$EnW = -0,0052t^2 + 1,0404t + 17,879$$

където  $t$  е поредния номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства плавно докъм 103-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят на около 22% от времето, а останалите (около 78%) – от други фактори (фиг. 23).



Фиг. 23. Регресионен модел на промените на теглото на енуклеираната тъкан в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

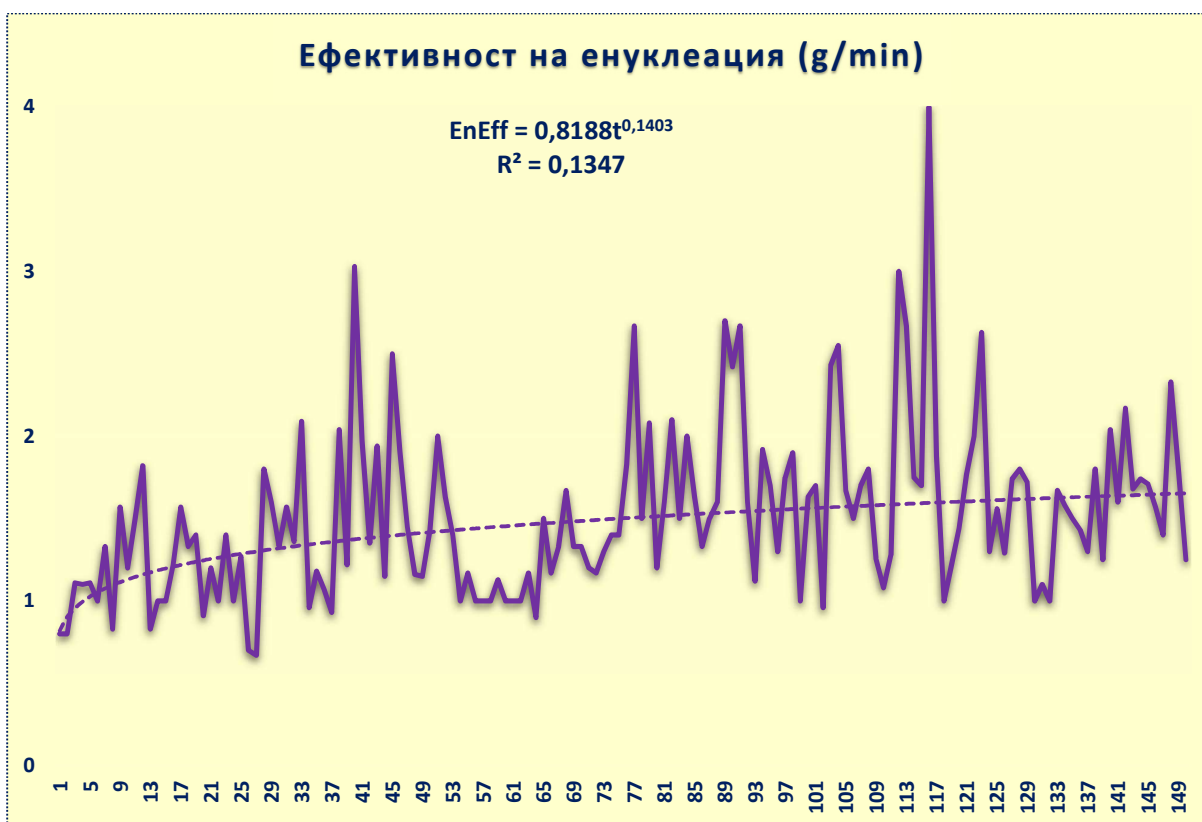
### **Ефективност на енуклеация**

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела

зависимостта на ефективността на енуклеация от времето на усъвършенстване се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,135$ ,  $p<0,001$ ):

$$EnEff = 0,8188t^{0,1403}$$

където  $t$  е поредния номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства малко по-стръмно в началото и плавно, но перманентно след това. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят на около 13% от времето, а останалите (около 87%) – от други фактори (фиг. 24).



Фиг. 24. Регресионен модел на промените на ефективността на енуклеация в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

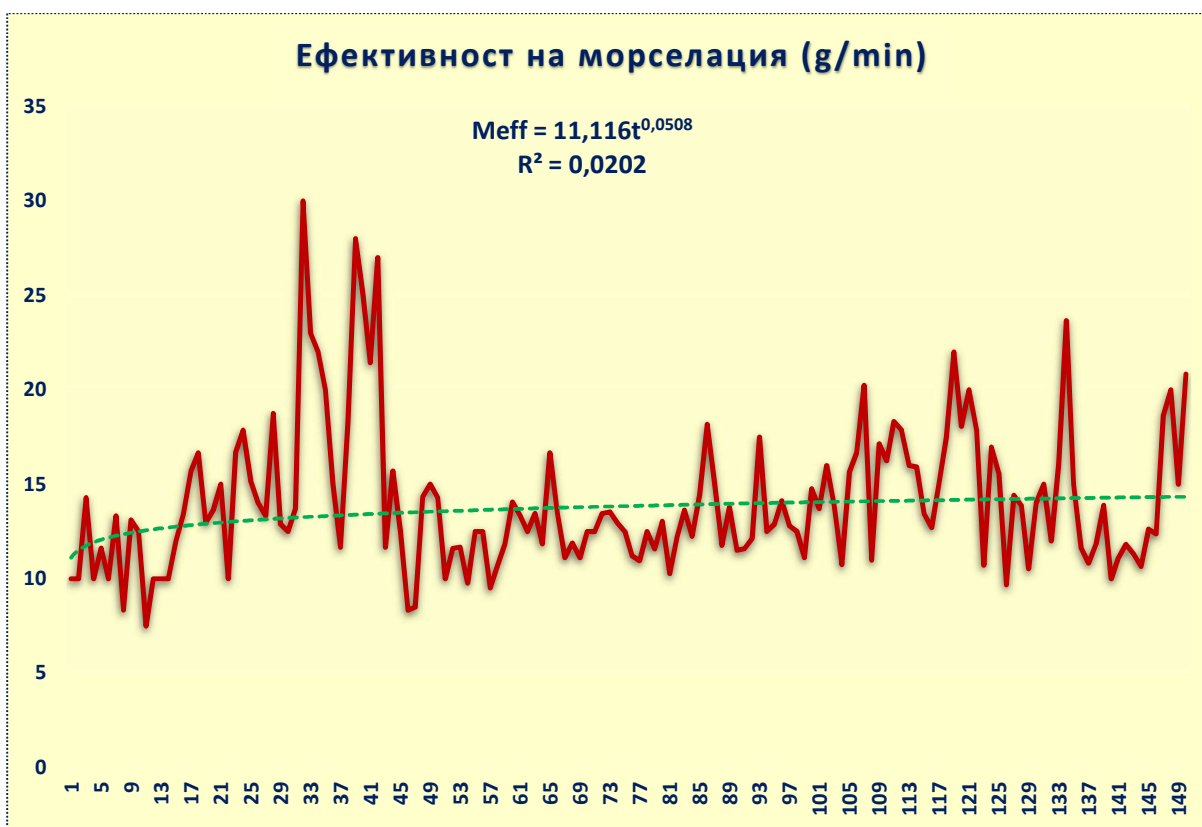
### **Ефективност на морселация**

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела

зависимостта на ефективността на морселия от времето на усъвършенстване се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,020$ ,  $p=0,018$ ):

$$M_{eff} = 11,116t^{0,0508}$$

където  $t$  е поредния номер на пациентите, подредени в хронологичен ред. Кривата на уравнението нараства малко по-стръмно в началото и плавно, но перманентно след това. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател зависят само на около 2% от времето, а останалите (около 98%) – от други фактори (фиг. 25).



Фиг. 25. Регресионен модел на промените на ефективността на морселия в процеса на усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

**Обобщение на установените трендове на показателите, предполагащи връзка с усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)**

Статистическите трендове на пет от показателите - "Пълен обем на простатната жлеза", "Оперативно време", "Време за енуклеация", "Време за морселаация", "Тегло на енуклеирана тъкан" се описват от полиномиално регресионно уравнение имащо следните характеристики:

- С течение на времето се наблюдава увеличение на стойностите докъм края на първите 2/3 от времето за проследяване;
- През последната третина на периода се наблюдава плавен спад.

Това предполага силна корелация между тях, но интерпретацията им с усъвършенстване на оперативната техника приключва в края на първите 2/3 от хронологичния ред, тъй като не обяснява спада след това.

При показателите, свързани с ефективността ("Ефективност на енуклеация" и "Ефективност на морселаация"), трендът е различен – там повишението е по-плавно, но перманентно, което предполага, че именно те са свързани с усъвършенстване на оперативната техника.

За да се проверят направените разсъждения бе проведен корелационен анализ (табл. 18), резултатите от които показват, че:

- Има силна, правопрпорционална корелация между първите пет показатели (всички без свързаните с ефективността)
- Ефективността на енуклеация корелира еднопосочно и най-силно с теглото на енуклеираната тъкан, TPV и времето за морселаация, а слабо с оперативното време и времето за енуклеация
- Ефективността на морселаация корелира само с три от изследваните показатели, а именно - разнопосочно и най-силно (но умерено като абсолютна стойност) с времето за морселаация, а слабо с оперативното време и времето за енуклеация

Показатели	Оперативно време	Време за енуклеация	Време за морселяция	Тегло на енуклеирана тъкан	Ефект. на енуклеация	Ефект. на морселяция
TRV- пълен обем на простатна жлеза	0,793***	0,765***	0,876***	0,944***	0,677***	-0,116
Оперативно време		0,949***	0,815***	0,820***	0,266**	-0,218**
Време за енуклеация			0,802***	0,817***	0,208*	-0,183*
Време за морселяция				0,919***	0,602***	-0,438***
Тегло на енуклеирана тъкан					0,703***	-0,096
Ефективност на енуклеация						0,039

Табл. 18. Корелационен анализ на показателите, свързани с усъвършенстване на оперативната техника (метод HoLEP)

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

## 5. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

### 5.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ

Изследваният клиничен контингент е със средна възраст  $66,98 \pm 8,73$  години в диапазона 42–88 години. Разпределението в HoLEP групата е както следва - 60–69 (46%), 70–79 (30,7%), 50–59 (12,7%), 80–89 (8,0%) и 40–49 (2,5%). За TURP групата разпределението е както следва - 60–69 с 32,0%, 70–79 с 32,0%, 50–59 (31,1%) и 80–89 (4,9%). Честотата на разпространение на ДПХ е в тясна корелация с възрастта. McConnell и екип доказат, че необходимостта от хирургично лечение на ДПХ е правопрпорционална на възрастта (от 0,1% на 9,5% при лица на възраст 40–49 години и 70–79 години, съответно) (McConnell et al. 2003). Това наблюдение до голяма степен съвпада

с нашите данни - 84.7% от HoLEP групата и 68.9% от ТУРП групата са на възраст над 60 год. Парадоксално ниският относителен процент на мъже над 80-годишна възраст и в двете групи може да се дължи на различни фактори - наличието на множество съпътстващи заболявания, които възпрепятстват извършването на оперативно лечение, увеличаване на здравната култура на населението водеща до медицинска интервенции при първа проява на заболяването и др.

По отношение на предоперативния PSA средните стойности в HoLEP групата са значително по-високи в сравнение с ТУРП групата - 4,37 и 2,86 ng/ml, съответно. Диапазона на тези стойности също е по-широк в първата група - от 0.2 до 20 ng/ml, в сравнение с втората - от 0.5 до 7.33 ng/ml. Тези различия се дължат на особеностите на PSA като маркер. Той е с висока сензитивност за простатна патология, но относително ниска специфичност за конкретните простатни заболявания. Един от факторите, които повлияват нивата на PSA в кръвта е възрастта. Връзката между двата фактора е толкова добре проучена, че границите на “нормален” PSA са съобразени с възрастовата граница-40-49 <2.5ng/ml, 50-59 <3.5ng/ml, 60-69<4.5, над 70 год <6.5 (Saleh et al 2016).

С цел онагледяване на резултати сме избрали стойността над 4 ng/ml за завишена. Друг фактор, повлияващ стойностите на PSA, е обема на простатната жлеза. Комбинацията от двата фактора - повишена възраст и по-висок TPV, които се наблюдават в HoLEP групата, са причина за по-високия PSA в тази група.

По време на HoLEP се извършва цялостна анатомична енуклеация на транзиторната зона на простатната жлеза. Поради тази причина се наблюдава 60 до 90 % спад в серумния PSA (Lambert et al. 2021). Elzayat и колектив описват средно понижаване на PSA от 5.8 ng/ml (0.11 - 26.7) на 2.1 ng/ml (0.10 - 10) на шести постоперативен месец (Elzayat EA, Elhilali MM 2006). В нашето проучване се наблюдава средна редукция с 68.6% от средния предоперативен

PSA в HoLEP групата - от 4.37ng/ml до 1.37 ng/ml на първи постоперативен месец. Въпреки че абсолютната средна стойност за постоперативния PSA в ТУРП групата е по-ниска (1.24ng/ml), вземайки предвид средната стойност на предоперативния PSA, се вижда, че редуцията в стойността е по-ниска - 56.6%. Това може да бъде обяснено с по-пълното отстраняване на простатната тъкан в HoLEP групата. От сравнителния анализ се установява, че и при двете терапевтични групи е постигнат статистически достоверен спад на PSA един месец след операцията.

При сравняване на стойностите на *предоперативния и постоперативния серумен хемоглобин* се установява статистически значима разлика между двете групи. Средните стойности на хемоглобина при HoLEP са 148,04ng/L предоперативно и 142,85ng/L постоперативно. Това демонстрира среден спад от 5.19 единици. ТУРП групата с пациенти е с предоперативен хемоглобин от 142,93 ng/L и 133,87 ng/L следоперативен, т. е. среден спад с 9.06 единици. Sun et al демонстрират сходни резултати от сравнителното си проучване между HoLEP и ТУРП, базиращо се върху 164 пациента. Авторите представят среден спад от 7.88 единици за HoLEP (139.43 изходен, 131.55 постоперативен хемоглобин) и 14.08 единици за ТУРП (140.49 изходен, 126.41 постоперативен хемоглобин) (Sun et al 2014).

Болничният престой оказва влияние, както на икономическата тежест на оперативната процедура, така и на комфорта за пациентите. Едно от неоспоримите предимства на лазерната енуклеация е по-краткотрайният болничен престой, в сравнение с други оперативни намеси - отворена аденомектомия, ТУРП и др. Според нашите данни средният болничен престой за HoLEP групата е 1.04 дни, като най-краткият е бил 1, а най-дългият 3 дни. За пациентите след ТУРП средният болничен престой е бил 4.17 дни - между 3 и 5 дни. Статистически значимо ( $p < 0,001$ ) по-ниските средни стойности се наблюдават в групата HoLEP. Множество автори са публикували сходни резултати относно средното време за хоспитализация. Kuntz и колеги правят



сравнително проучване между HoLEP и ТУРП, в което докладват съществена разлика в средното време за хоспитализация - 53.3ч /2.22 дни и 85.5ч /3.56 дни съответно (Kuntz et al., 2004). Tan и колеги описват следните резултати: 0.95дни за HoLEP и 3.82 дни за ТУРП (Tan et al 2007). Heidar и колектив съобщават за 1.29 дни среден престой за HoLEP и 2.05 за ТУРП (Heidar et al. 2020). Липсата на необходимост от продължителен болничен престой при енуклеация е толкова добре утвърдена, че някои уролози я извършват като амбулаторна процедура (Lee et al 2018).

Времето на катетъризация е друг показател в ранния постоперативен период, доказващ предимствата на лазерната енуклеация. Като правило екстракцията на уретралния катетър и при двата метода се извършва след трайна липса на постоперативна хематурия. Това се влияе от множество фактори - оперативна техника, размер на простатната жлеза, коагулационен статус на пациента, прием на антикоагуланти и др. Според нашите данни средното време за катетъризация за HoLEP групата е 1.31 дни, а за ТУРП групата - 5.08 дни. Статистически значимо ( $p < 0,001$ ) по-ниски средни стойности се наблюдават в групата HoLEP. Heidar описва средно катетъризационно време на HoLEP от 24.35ч (1.01 дни) и 50.6ч (2.1 дни) (Tan et al 2007). Kuntz и колеги правят сравнително проучване между HoLEP и ТУРП, в което докладват съществена разлика в средното време на катетъризация - 27.6ч /1.15 дни и 43.4ч /1.81дни съответно (Kuntz et al 2004).

Краткият болничен престой и време за катетъризация при HoLEP се дължи на няколко фактора. Техниката за енуклеация позволява максимално анатомично “отделяне” на простатната тъкан, намаляваща риска от кървене. Лазерната апаратура позволява ефективна електрокоагулация и съответно по-ниската кръвозагуба по време на оперативната намеса.

## ***5.2. ПОСТОПЕРАТИВНА СИМПТОМАТИКА И ФУНКЦИОНАЛНИ РЕЗУЛТАТИ***

Използването на IPSS скала позволява обективното оценяване на симптоматиката на пациентите. Освен за проследяване на динамиката на състоянието при всеки пациент, това позволява сравняването на ефективността на различните терапевтични методи. В зависимост от тежестта на симптоматиката се обособяват 3 групи - леко изразена (0-7т), умерено изразена (8-19т) и тежко изразена (20-35т). Разпределението на пациентите в HoLEP групата е както следва - лека 2%, умерена 34%, тежка симптоматика 65%. В ТУРП групата те са съответно 0%, 35% и 65%. Проследяването на тези пациенти се извършва на първи, трети и шести месец.

На първи постоперативен месец се проследява следната динамика в HoLEP групата - 70.7% имат леко изразена симптоматика и 29.3% имат умерено изразен симптоматика. Нито един от пациентите не демонстрира IPSS над 20, т. е. тежко изразена симптоматика. Средният IPSS е 6.12. В ТУРП групата 62.1% и 37.9% са съответно с леко и умерена изразена симптоматика. Средният IPSS е 6.77. На базата на тези данни не се открива статистически значима разлика между двете групи.

На трети постоперативен месец се наблюдават следните статистически значими промени в показателите. В HoLEP групата пациентите с лека и умерена симптоматика са съответно 92.7% и 7.3%. Нито един от пациентите не презентира с тежка симптоматика. Средният IPSS е 3.54. В ТУРП групата разпределението е 77.7% лека, 20.4% умерено и 1.9% тежко изразена симптоматика. Средният IPSS е 6.22.

Тази тенденция се запазва и на шести постоперативен месец. В HoLEP групата пациентите с лека и умерена симптоматика са съответно 98% и 2%. Нито един от пациентите не презентира с тежка симптоматика. Средният IPSS е 2.36. В ТУРП групата разпределението е 79.6% лека и 20.4% умерено изразена симптоматика. Средният IPSS е 5.69.

Тези наблюдения са докладвани и от други автори. Според Huang и колеги, не се наблюдава статистически значими отклонения в ранния постоперативен период между двата метода (Huang et al. 2019). До същите заключения достигат и други съвременни проучвания (Cornu et al 2015, Zhang et al. 2019, Yin et al. 2013). Както демонстрират нашите данни, ефективността на HoLEP по отношение на простатната симптоматика се подобрява във времето. Gu et al. представят 6-годишно проследяване, при което средният IPSS е по-благоприятен за HoLEP групата (8.79), отколкото за ТУРП (10.03) с  $p < 0.001$ . Ahyai и колеги съобщават за среден IPSS на първи, трети и шести месец от 4.3, 2.2 и 1.7 за HoLEP и 5.5, 3.7 и 3.9 за ТУРП (Ahyai et al 2007). Eltabey докладва следните резултати: среден IPSS на първи, трети и шести месец от 4.1, 2.6 и 2.2 за HoLEP и 5.3, 3.8 и 3.7 за ТУРП. Gilling et al представят следните резултати в проучването си от 2012г - среден IPSS на първи, трети и шести месец от 8.6, 6.0 и 4.6 за HoLEP и 5.8, 4.8 и 4.7 за ТУРП (Gilling et al 2012).

Докато IPSS позволява качествена оценка на субективните оплаквания, Qmax (максимален уринен дебит) е уродинамичен показател, демонстриращ функционалното състояние на микционната фаза. Max flow е максималната скорост, която достига потока на урината по време на микция. За нормални стойности се приемат над 15-20ml/s. В контекст на нашето проучване сме приели стойности над 15 ml/s за нормални, а тези под за поднормативни. Т. к. това е изследване, което отчита резултатите по време на спонтанна микция, пациенти, които са катетъризирани предоперативно, не могат да бъдат оценени - те са по дефиниция с поднормативен резултат. 115 пациенти или 85.6% от HoLEP групата са с Qmax под 15 ml/sec, докато 21 пациенти (15.4%) са с нормална урофлоуметрия. За ТУРП групата 72ма пациенти (71.3%) са с поднормативен Qmax и 29 пациенти (28.7%) са с нормална урофлоуметрия. Относителният дял на пациентите с поднормативен резултат от предоперативния Max flow в HoLEP групата е статистически достоверно по-

голям от този на групата с ТУРП. Средната предоперативна стойност на  $Q_{\max}$  е 8.31 в HoLEP групата и 9.49 за ТУРП групата. Това означава, че пациентите от първата група са с по-тежко изразена функционална симптоматика.

На първата постоперативна контрола (първи месец) се установиха следните резултати: само четири пациенти от HoLEP групата и нито един пациент от ТУРП групата имат поднормативен резултат на урофлоуметрията. При 97% от първата и 100% от втората група се наблюдава статистическо значимо подобрене. Средното  $Q_{\max}$  при енуклеацията се повишава от 8.31 до 21.08 ml/s, т. е. наблюдава се подобрене с 12.77 ml/s. В резекционната група средният  $Q_{\max}$  се повишава от 9.49 до 19.09, т. е. подобрене с 9.6 ml/s. На трети месец се наблюдава статистически значителна разлика между двете групи - 21.9 ml/s за HoLEP и 18.34 ml/s за ТУРП. Тази тенденция се запазва и на шести месец когато разликата между средните стойности на двете групи е 3.93 ml/s - среден  $Q_{\max}$  за HoLEP 22.63 ml/s и 18.69 ml/s за ТУРП.

Тези данни до голяма степен съвпадат с тези представени от други автори. Sun et al описват следните стойности на  $Q_{\max}$  на първи и дванадесети месец - 18.40 и 19.77 ml/s съответно. Beltran и колеги правят проследяване на първи и шести месец - of 27.4 ml/s и 20.9 ml/s съответно (Beltran et al 2022).

Според един метаанализ, публикуван от Tan и колеги, не се установява статистически значима разлика между двата метода по отношение на  $Q_{\max}$  (Tan et al.2007), докато според други автори такава се наблюдава в полза на HoLEP (Cornu et al. 2015).

### ***5.3. РАННИ И КЪСНИ ПОСТОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ***

Най-честите усложнения от ендоскопската простатна хирургия, независимо от метода, могат да бъдат разделени на периперативни и постоперативни. Към първата група спадат перфорацията на пикочния мехур и хематурия, водеща до кръвопреливане и/или ревизия. Към постоперативните усложнения спадат стрес инконтиненцията и уретралните стриктури. Според нашите данни при 90.1% от HoLEP и 84.4% от ТУРП групата не са регистрирани усложнения в рамките на болничния престой и периода на проследяване.

### ***5.3.1. Кръвозагуба***

От оперативна гледна точка кръвозагубата е клинически релевантна, ако изисква някаква консервативна (медикаменти, кръвопреливане) или оперативна намеса (ревизия). Разликите в загубата на хемоглобин е резултат от различната характеристика на двата оперативни метода. По време на енуклеацията, която се извършва на ниво капсула, кръвоносните съдове се прекъсват еднократно и едномоментно се коагулират (Zhang et al 2015). По време на резекция, бримката се придвижва в няколко равнини, което води до многократно прекъсване на съдовете, увеличавайки вероятността за кървене, особено при по-големи жлези. В допълнение евакуацията на резекционната тъкан поетапно води до драматична разлика в налягането вътрелуменно, за разлика от морселацията, при която не се наблюдава толкова рязка промяна (Chen et al 2013).

В нашето проучване общо двама пациенти (1.3%) от HoLEP групата и трима пациенти (2.9%) от ТУРП групата се нуждаят от кръвопреливане постоперативно. Общо осем пациенти са се нуждаели от ревизия постоперативно - трима (2 %) от пациентите с енуклеация и петима (4.9%) от тези с резекция. Разликите в тези резултати са без статистическо значение. Подобни наблюдения публикуват и Heidar et al (Heidar et al 2020). В тяхното проучване, базирано върху 37,577 пациенти с ТУРП и 2869 пациенти с лазерна

енуклеация, кръвопреливане се е наложило при 682 пациенти (1.81%) от първата и 38 пациента от втората група (1.32), т. е. без статистическа разлика. По отношение на необходимостта от ревизия тенденцията се запазва същата - 833 (2.2%) пациенти от ТУРП групата и 54 (1.9%) пациенти от HoLEP групата. Qian и колектив публикуват метанализ върху 3 рандомизирани и едно ретроспективно проучване, при които не се установява статистически значима разлика между двата метода по отношение на кръвопреливане и ревизии (Qian et al 2017).

### ***5.3.2. Стриктури***

Уретралните стриктури презентират с обструктивна симптоматика, остатъчна урина и дизурия. Те са често срещано усложнение при всички видове трансуретрална хирургия. Честотата на постоперативните стриктури варира в широки граници според различните автори. Според нашите данни по трима пациенти в двете групи са с доказана постоперативна уретрална стриктура - 2% за HoLEP и 2.9% за ТУРП групата.

Woo et al публикуват метаанализ, сравняващ 408 пациенти с HoLEP и 353 с ТУРП. Двете групи презентират със сходна честота на уретрални стриктури 6.5% срещу 3.6% (Woo et al 2013). Krambeck et al. публикува проучване върху 1065 пациенти с HoLEP, при което се установяват следните резултати за първи, шести, дванадесети месец и над 5-годишен период - съответно 9 (0.9%), 11 (1.3%), 4 (1.3%) и 0 пациенти. Elzayat и Elhilali извършват ретроспективен анализ върху 225 пациенти със среден простатен обем 126 ml и средно проследяване от 31 месеца. Уретрална стриктура се е установила при 3-ма пациенти (1.3%), стеноза на меатуса при 1 пациент (0.4%) и склероза на мехурна шийка при 1 пациент (0.4%). Elmansy et al публикуват ретроспективен анализ на 949 пациенти, лекувани с HoLEP. Склероза на мехурна шийка и уретрална стриктура се установяват при 0.8% и 1.6% съответно при проследяване от 63 месеца (Elmansy et al 2011).

### ***5.3.3. Перфорация на пикочен мехур***

Перфорацията на пикочния мехур по време на морселагия е едно от най-притеснителните за хирурга усложнения по време на HoLEP. То е уникално за процедурата, поради използването на морселатор за евакуация на енуклеираната тъкан. Въпреки че има описани случаи на отворено възстановяване на везикална лезия, повечето наранявания обхващат само мехурната лигавица и нямат клинично значение (Seki et al. 2003). Вероятно, голяма част от тези повърхностни лезии остават незабелязани по време на оперативна намеса. Само при един пациент (0.7%) от изследвания в нашето проучване контингент е регистрирана лезия на пикочен мехур - овладяна консервативно. Честотата на перфорации варира в широки граници в различните публикации. В по-голяма част от статиите, в които операциите са извършени от опитен уролог, честотата на перфорации, изискващи реконструкция или такива с последици е 0.1% (Enikeev et al 2018). Други автори публикуват статистики, вариращи от 2.1% (Shigemura et al) до 13% (Shah et al. 2008).

### ***5.3.4. Стрес инконтиненция***

Оперативното лечение на ДПХ е причина за около 10% от случаите на стрес инконтиненция при мъжете (Arai et al 2009). Честотата на стрес инконтиненция варира - между 3%–9% след отворена аденомектомия и около 2% след ТУРП. Преходна стрес инконтиненция след HoLEP е описана в широки граници - 4.9%–12.5% (Elmansy et al 2011; Krambeck et al 2010). Според Saitta и колектив, чието проучване включва единствено похват с ранна апикална дисекция, идентичен с този, представен в нашето проучване, тези стойности са 5.8%, 1.5%, и 0.7% на първи, трети и шести месец. Според нашите данни по 5 пациенти от всяка група имат клиника на стрес инконтиненция в рамките на периода на проследяване - 3.3% от HoLEP групата и 4.9% от ТУРП групата. Докладвано е, че при 70% до 90% от

пациентите континентността се възстановява спонтанно в рамките на тримесечен период (Kobayashi et al 2016).

Според нашите наблюдения, оперативната техника при енуклеация е ключов фактор за развитие на стрес инконтиненция. По време на класическата три-лобова техника мукозата на сфинктера се отделя в края на процедурата, като остава само част от лигавицата на 12 часа. Това запазва “целостта” на сфинктера, но извършената деепителизация е предпоставка за преходна инконтиненция. Друго възможно обяснение е обструкция-обусловената хиперактивност на пикочния мехур, която отшумява след премахване на обструкцията. Ен-блок техниката с ранна апикална дисекция е разработена с оглед на този проблем. Ранната апикална дисекция позволява ранното отделяне на сфинктера, като по този начин се избягва неговата механична травма и дистензия. В допълнение тази техника е с по-кратко оперативно време, допълнително редуциращо риска от травмиране на сфинктерния апарат.

#### ***5.4. ТОТАЛЕН ПРОСТАТЕН ОБЕМ И ТЕГЛО НА ЕНУКЛЕИРАНА ТЪКАН***

Множество проучвания демонстрират, че HoLEP е необвързан с размера на простатната жлеза метод на лечение при пациенти с изразени СДПП (Assmus et al 2021). В сравнение - ТУРП е метод на избор при жлези с обеми между 30 и 80 ml. Съвременните препоръки за клинична практика на Европейското урологично дружество препоръчват извършването на отворена аденомектомия при жлези над 80ml, при отсъствието на лазерна апаратура за извършване на HoLEP. В нашето проучване средният TPV (пълен обем на простатна жлеза) за HoLEP е 74,02ml (30 -180ml), като в тази стойност не фигурира единичен пациент с простатен обем от 280ml, т. к. би променил статистически недостоверно средната стойност. За ТУРП групата средният обем е 63.12гр (35-90гр). Тази разлика е статистически значима в полза на



HoLER. Освен по-високата средна стойност при групата на енуклеация, прави впечатление наличието на пациенти със силно увеличени жлези. При 30 пациенти от HoLER групата са измерени жлези с обеми  $\geq 100\text{ml}$ . Именно това е основното предимство на метода - предоставя възможността за извършване на минимално инвазивна операция, без да се увеличава рискът от усложнения и без да се прави компромис с функционалния постоперативен резултат. Varma и колектив описват, че корелацията между обем и плътност на жлезата е равна на 1, т.е. 1 ml обем е равнозначно на 1 g тъкан (Varma M, Morgan JM 2010). При анализиране на отношението между TPV и количеството резецирана/енуклеирана тъкан правят впечатление следните резултати:

Ефективността (грам за минута) на енуклеация и морселяция, са често съобщавани резултати в публикациите относно HoLER, особено като сравнителен резултат с други хирургични модалности за ДПХ. Докладвани са големи диапазони в стойностите на ефективност на енуклеация и морселяция, които варират според размера на жлезата, опита на оператора, използваната апаратура и др. Динамиката на тези стойности се използва като косвен маркер за подобряване в техниката на оператора или като маркер за сравняване между различните оперативни техники. Едно проучване, изследващо HoLER в продължение на 8-годишен период на обучение, идентифицира начални нива ефективност на енуклеация от 0,55 g/min, които се подобряват до 1,32 g/min през последните 5 години от периода на изследване (Dusing et al 2010). Ефективността на морселяция е докладвана в широки граници - 1.73 g/min (0.1–7.7 g/min (Bae et al 2010) до 4.35 g/min (0.55–12.75 g/min) (Brunckhorst et al. 2015). Според нашите данни ефективността на енуклеация е 1.52 g/min, а на морселяция 14.09 g/min.

##### ***5.5. КРИВА НА ОБУЧЕНИЕ И ПРОМЯНАТА В СТАТИСТИЧЕСКИТЕ ДАННИ СЛЕД УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА ТЕХНИКАТА***

Въпреки утвърдените резултати на HoLER като терапевтичен подход, продължава да е разпространено схващането, че процедурата е технически трудна за изпълнение. Дори при опитни ендуроолози се наблюдава удължено оперативно време и затруднения в хода на работа (Cornu et al 2015; Kim et al 2013; Elzayat 2007). Кривата на обучение се дефинира като “Необходимото време/брой процедури необходими на хирурга да започне да извършва дадена процедура самостоятелно и със задоволителни резултати” (Subramonian et al 2004). След този инициален период операторът придобива опит, позволяващ редукия в оперативното време, редукия в честотата на усложнения и подобряване на функционалните резултати. Кривата на обучение зависи от множество фактори - уменията на хирурга, анатомичните му познания, характера на процедурата, честотата на изпълнение на процедурата за даден период, индивидуалност на пациента и др (Valsamis et al 2018).

Според Tan и колеги са необходими между 20 и 30 процедури при умерено уголемена жлеза (около 50ml) за добиване на първоначален опит (Tan et al. 2003). Подобни препоръки публикуват El Hakim и Elhilali, базирайки се върху проучването си от 2002 г (El Hakim et Elhilali, 2002). В това проучване е извършена енуклеация от старши специализант при 27 пациенти под наблюдението на опитен HoLER хирург. При първите 15 пациенти специализантът извършва средно 85% от операцията, като контролиращият хирург се намесва при всяко затруднение. Двете най-трудни технически стъпки са първоначалната апикална дисекция и инцизията на оставащото антеро-апикално прикрепване на лигавицата на страничните дялове. Последните 12 пациенти са оперирани изцяло от обучаващия се лекар без намеса от контролиращия хирург. Не се установява разлика в оперативното време или други оперативни променливи между първите 15 и следващите 12 пациенти, или разлика в постоперативните резултати или усложнения в сравнение с пациентите, лекувани от опитен хирург. Авторите заключават, че въпреки че HoLER е технически по-голямо предизвикателство от ТУРП, чрез

внимателно наблюдение и обратна връзка от опитен хирург, обучаващият се може да придобие увереност в процедурата след 10–15 случая.

Различните проучвания описват кривата на обучение, използвайки различни параметри. Според Brunckhorst и колектив, отчитайки ефикасността на енуклеация и морселяция, плато се достига около шестдесети случая (Brunckhorst et al. 2015). Според Placer този резултат се постига около 50–70 случая, базирайки се върху контингент от 253 случая (Placer et al 2009). Трябва да се отбележи, че тези случаи са извършени без наличието на ментор. El-Nakim et al. публикуват резултатите от първите 27 случая на неопитен уролог, извършени под контрол на опитен хирург. Според авторите са необходими 20 случая за пълна начална адаптация към метода.

Пациентите в HoLEP групата са оперирани от един уролог без опит в трансуретрална резекция на простатна жлеза. Този контингент обхваща началния опит на хирурга, като първите 2 операции са извършени под надзора на опитен в областта на лазерната енуклеация ментор. Според нашия опит са необходими между 20 и 30 случая за достигане на задоволителна увереност и за постигане на надеждни постоеперативни резултати. За да оценим кривата на обучение, ще разгледаме тенденциите за: простатен обем, оперативно време, време за енуклеация, време за морселяция, тегло на енуклеираната тъкан, ефективност на енуклеация и ефективност на морселяция.

### ***5.5.1. Пълен простатен обем - TPV***

Въпреки че едно от основните предимства на HoLEP е възможността за опериране на жлези със силно увеличен размер, техническото изпълнение на процедурата се затруднява. С увеличаване на TPV се увеличава рискът за кървене, общото оперативно време, времето за морселяция и др. Различните автори публикуват вариращи средни стойности на тотален простатен обем (TPV) при описване на кривата на обучение. Вае et al описват среден обем на

TPV от 51.6 ml (29-162 ml) за 161 пациента (Вае et al 2010) с трилобова техника. Според техните наблюдения са необходими поне 50 случая за постигане на основна компетентност. Elzayat и Elhilali предлагат същата бройка за начален обучителен период въз основа на 118 пациенти със среден TPV от 59.3ml (20–172ml) (Elzayat EA, Elhilali MM. 2006). Според El-Nakim, който описва най-краткия период на обучение - 20 пациента, средният TPV е 54.8 ml (21–122). В нашето проучване средният TPV е с тенденция за увеличаване до към 97-ми пациент, след което е с тенденция за плавен спад. Средният обем на жлезата е 74,02 ml (30 -180 ml), като при включване на единичния пациент с TPV от 280 ml тази стойност нараства на 75.39 ml. От данните става ясно, че нашият контингент е с диапазон на TPV, сходен на други публикации, но средната стойност е значително по-голяма. Простатният обем е косвен белег за прогресията на оператора, т. к. може да варира в много широки граници. С увеличаване на увереността на оператора HoLER може да бъде извършван при все по-големи жлези, без увеличаване на оперативните рискове и без компромис с функционалните постоперативни резултати.

### ***5.5.2. Оперативно време***

Оперативното време се влияе от две групи фактори - от страна на пациента (обем на жлезата, анатомични особености и др.) и на оператора. С увеличаване на опита на хирурга се наблюдава съкращаване на оперативното време. В същото време с натрупване на опит, както вече обсъдихме, се поемат и случаи с по-големи TPV. Brunckhofs описва средно оперативно време от 95.42 минути (38-240) на базата на 253 пациента със среден TPV от 95.84 ml (Brunckhofs et al 2015). El-Nakim описва средно оперативно време от 98мин (50–175) (El-Nakim A, Elhilali MM 2002), използвайки класическата техника. Scoffone описва оперативно време от 63.9мин, използвайки en-bloc техника (Scoffone, CM, Cracco, CM 2016). В нашия контингент средното оперативно време е

47.29мин (18–90 мин). Разликата в тези стойности по всяка вероятност се дължи на използваната оперативна техника в другите две проучвания - трилобова техника за лазерна енуклеация. Според проучвания, сравняващи ен-блок енуклеация с класическата техника, се наблюдава значително по-кратко оперативно време в първата група (Tuccio et al 2021). Аналогично с обема на простатната жлеза, кривата на TPV, проследена хронологично, демонстрира плавно нарастване докъм 90-ия пациент, след което бележи също така плавен спад.

### ***5.5.3. Време на енуклеация***

Времето за енуклеация зависи от опита на оператора, размера на простатната жлеза, анатомичните особености на жлезата и използваната оперативна техника. Средното оперативно време за HoLEP групата в нашето проучване е 36.99мин (11–70 мин). Кривата на обучение нараства плавно докъм 93-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Това до голяма степен съвпада с кривата на TPV и общо оперативно време. Според нашия анализ времето на енуклеация корелира еднопосочно и най-силно с теглото на енуклеираната тъкан ( $p < 0,01$ ) и TPV ( $p < 0,01$ ). El-Hakim описва средно време за енуклеация от 48мин (25–255), използвайки трилобова техника. Същата техника използват Bae и колектив, описвайки средно време за енуклеация от 61.3 мин (10–180 мин) (Bae et al 2010). Scoffone, използвайки en-bloc оперативна техника, описва време за енуклеация от 35 минути (Scoffone, CM, Cracco, CM 2016). Rucker и колеги описват време за енуклеация от 31.7мин със същата техника (Rucker et al 2021).

### ***5.5.4. Време на морселяция***

Времето на морселяция е втората компонента от общото оперативно време. Както и времето за енуклеация, то е тясно свързано с опита на оператора,

теглото на жлезата и използваната техника. Използвайки en-bloc техника с ранно апикално освобождаване, наблюдаваме средно време за морселация от 4.38мин (1–14.6мин). Кривата на уравнението нараства плавно докъм 100-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. El-Nakim описва средно време за морселация от 9мин (2–22 мин), използвайки 3-лобова техника. Същата техника използват Вае et al, описвайки средно време за енуклеация от 12.3 мин (2–60 мин) (Вае et al 2010). Според нашите данни, стойностите на времето на енуклеация са статистически достоверни ( $p < 0,01$ ) свързани с TRV, времето за операция и енуклеация. Поради тази причина повечето автори представят прогресията по отношение на този параметър под формата на ефективност, а не общо време на морселация.

#### ***5.5.5. Тегло на енуклеирана тъкан***

Теглото енуклеирана тъкан е абсолютното количество тъкан, измерена в грамове, което е енуклеирано в края на оперативната намеса. То зависи от TRV и оперативната техника. Както вече отразихме, HoLEP позволява максимално радикално отделяне на простатната тъкан от капсулата. Съответно с нарастване на TRV се увеличава теглото на енуклеираната тъкан. В нашето проучване при среден TRV от 74.02ml, средното количество енуклеирана тъкан е 57.22g. Кривата на уравнението нараства плавно докъм 103-ия пациент, след което бележи също така плавен спад. Теглото енуклеирана тъкан ни позволява да изчислим най-важните показатели за проследяване на прогреса в обучителния период - ефективност на морселация и енуклеация.

#### ***5.5.6. Ефективност на енуклеация и морселация***

Ефективността на енуклеация/морселация се дефинира като грам енуклеирана/морселирана тъкан за минута. Това е и един от основните показатели, отразяващи кривата на обучение. Също така той позволява надеждно сравняване на ефективността на различните оперативни техники.

Според нашите данни ефективността на енуклеация е 1.52 гр/мин (0.67–4.00), а ефективността на морселаация 14.99 гр/мин (7.50–30.00). Ефективността на енуклеация корелира с теглото на енуклеираната тъкан, TPV и времето за морселаация, а слабо с оперативното време и времето за енуклеация. Ефективността на морселаация корелира само с три от показателите, а именно - разнопосочно и най-силно (но умерено като абсолютна стойност) с времето за морселаация, а слабо с оперативното време и времето за енуклеация. Трендът е за по-плавно, но перманентно, повишаване, което предполага, че именно те са свързани с усъвършенстване на оперативната техника. Публикуваните от други автори данни варират в много широки граници.

Вае и колектив извършват три-лобова техника при 161 пациента със среден обем на жлезата 51.6 ml. По техни данни средната ефективност на енуклеация е 0.32 g/min (0.02–1.25 g/min), а на морселаация 1.73 g/min (0.1–7.7 g/min). Те описват достигане на адекватна ефективност на енуклеация около 30 ти случай и ефективност на морселаация около 20 ти случай (Вае et al 2010).

Press и екипът му сравняват класическата три-лобова техника с ен-блок енуклеация. При 49 пациенти е извършена класическа техника, а при 46 ен-блок, като са селектирани пациенти със сходни TPV. На фона на по-късо оперативно време, втората техника се характеризира и с по-висока ефективност. Според техните резултати вторият похват се асоциира с по-висока ефективност на енуклеация - съответно 0.36 g/min и 0.49 g/min при  $p = .005$  (Press et al 2022).

Scoffone описва en-bloc енуклеацията при 251 пациенти със среден обем на жлезата от 52.5 ml с общо оперативно време от 63.9мин. Средно време за енуклеация - 35 мин и средна ефективност на енуклеацията от 1.8гр/мин (0.29–5.5). Тези стойности се доближават до тези, представени в нашия контингент от пациенти. Авторите не са описали ефективност на морселаацията (Scoffone, CM, Cracco, CM 2016).

Rücker и колектив правят сравнение между en-bloc, двулобов и трилобов оперативен метод. Трите групи пациенти са със сходен TRV - съответно 77.4 ml, 80.2 ml и 84.3 ml. Времето за енуклеация е значително по-кратко при третия метод - съответно 31.7мин, 32 мин и 37.7мин. Ефективността на енуклеация спазва същите тенденции - 1.82гр/мин, 1.76гр/мин и 1.67гр/мин. Ефективността на морселация в отчетена като 7.5 гр/мин за en- bloc, 7.2 гр/мин за двулобова и 7.1 гр/мин за трилобова техника (Rücker et al 2021).

## 6. ИЗВОДИ

По всяка от възложените задачи можем да представим следните изводи на фона на представените данни:

### **Общи наблюдения от изследвания контингент:**

- HoLEP е приложим при всички пациенти, независимо от възрастовата група
- Предоперативният PSA е тясно асоцииран с размерите на жлезата и възрастта на пациента
- Постоперативният спад на хемоглобин е значително по-малък в HoLEP групата
- Времето за катетъризация и болничният престой са значително по-кратки в HoLEP групата

**Задача 1** Да проучим и сравним във времето ефективността на оперативния метод холмиум лазер простатна енуклеация по отношение на международния простатен симптоматичен индекс и подобрени показатели на урофлоуметрията, спрямо трансуретралната резекция на простатната жлеза:



- HoLEP позволява ефикасно и трайно понижаване на простатната симптоматика свързана с ДПХ
- Независимо от тежестта на предоперативните симптоми, в постоперативния период се наблюдава трайно подобряване
- HoLEP показва превъзходство над ТУРП по отношение на постоперативния IPSS, особено при дълготрайно проследяване
- Функционалните резултати след HoLEP превъзхождат тези след ТУРП
- След HoLEP се наблюдава незабавно и трайно подобрене в Qmax при дълготрайно проследяване
- Постоперативните резултати относно IPSS и Qmax имат слаба корелация с опита на хирурга - т. е. ефективността на процедурата е налице още в ранната фаза на кривата на обучение
- HoLEP се характеризира с по-кратко време за хоспитализация, катетъризация и по-нисък спад в стойностите на серумния хемоглобин

**Задача 2.** Да установим рисковете за усложнения интраоперативно и постоперативно в дългосрочен план при двата оперативни метода.

- Без усложнения са 90% от пациентите, като в групата HoLEP относителният им дял е незначително по-висок
- Разликата в честотата на възникналите усложнения между двата оперативни метода е статистически минимална
- Най-често срещаното усложнение „стрес инконтиненция“, например, се среща при 3.3% от пациентите в извадката, следвано от „ревизия поради хематурия“ при 2%
- Ен-блок енуклеацията с ранна апикална дисекция се характеризира с по-ниска честота на стрес инконтиненция в сравнение с други похвати

**Задача 3.** Да сравним обема енуклеирана тъкан с обема резецирана тъкан, спрямо установения при трансректална ехография обем на простатната жлеза:

- HoLEP е оперативен метод, който няма ограничения относно размера на жлезата
- По време на HoLEP се отрастява по-голям процент тъкан в сравнение с изходната - 77.3% в сравнение с 49.82% при ТУРП
- HoLEP е по-радикален метод в сравнение с ТУРП, т.к. чрез него се отстранява по-голямо количество от аденома

**Задача 4.** Да опишем кривата на обучение и промяната в статистическите данни след усъвършенстване на техниката при холмиум лазер простатна енуклеация:

- HoLEP е процедура, която не изисква предварителни практически познания относно други ендоскопски оперативни техники за лечение на ДПХ
- Наличието на ментор съкращава кривата на обучение, но не променя постоперативните резултати
- С увеличаване на опыта на оператора се увеличава средният простатен обем на оперирания контингент
- Оперативното време нараства правопрпорционално с увеличаване на обема на простатната жлеза, до достигане около  $\frac{2}{3}$  кривата на обучение, след което настъпва плато
- Аналогично на оперативното време, времето на енуклеация и морселяция са пряко зависими от размера на жлезата, и в по-малка

степен от опита на оператора. Това става особено явно в последната  $\frac{1}{3}$  на кривата на обучение

- Ефективността на енуклеация и морселяция са единствените фактори, които са свързани с усъвършенстване на оперативната техника

## **7. ПРИНОСИ**

1. За първи път в нашата литература се представят постоперативни резултати, свързани с ен-блок лазерна енуклеация на простатна жлеза с ранно апикално освобождаване.
2. Описахме подробно техническото изпълнение на оперативната процедура с цел обогатяване на колективните урологични знания в страната ни.
3. Представяват се статистически данни, които обогатяват световната литература по отношение на резултатите от иновативна оперативна техника.
4. За първи път в българската урологична практика се извършва задълбочен сравнителен анализ на всички актуални ендоскопски методи на лечение.

## **8. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА**

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 Jan 1;61(1):37-49.
2. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *European urology*. 2010 Sep 1;58(3):384-97.
3. Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. *European urology*. 2007 Nov;52(5):1456-64.
4. Akinaga J, García-Sáinz JA, S. Pupo A. Updates in the function and regulation of  $\alpha$ 1-adrenoceptors. *British journal of pharmacology*. 2019 Jul;176(14):2343-57.
5. Al Khayal AM, Balaraj FK, Alferayan TA, Alrabeeah KA, Abumelha SM. Current surgical procedures for benign prostatic hyperplasia and impression of new surgical modalities. *Urology Annals*. 2021 Apr;13(2):95.
6. Alawad AA, Younis FH, Eltoum AM, Abdelgani SA. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in Sudanese patients with benign prostatic hyperplasia. *Age (year)*. 2014;51(61):62-72.
7. Ali A, Du Feu A, Oliveira P, Choudhury A, Bristow RG, Baena E. Prostate zones and cancer: lost in transition? *Nature Reviews Urology*. 2022 Feb;19(2):101-15.
8. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nature Clinical Practice Urology*. 2007 Jul;4(7):368-78.
9. Arai Y, Kaiho Y, Takei M, Nonomura K, Baba S, Habuchi T, Matsuda T, Takahashi S, Igawa M, Nakagawa H. Burden of male stress urinary incontinence: a survey among urologists in Japan. *International journal of urology*. 2009 Nov;16(11):915-7.
10. Assmus MA, Large T, Lee MS, Agarwal DK, Rivera ME, Krambeck AE. Same-day discharge following holmium laser enucleation in patients assessed to have large gland prostates ( $\geq 175$  cc). *Journal of endourology*. 2021 Sep 1;35(9):1386-92.
11. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 Jan;13(1):21-7.

12. Bach, T., et al. Aquablation of the prostate: single-center results of a non-selected, consecutive patient cohort. *World J Urol*, 2019. 37: 1369.
13. Bae J, Oh SJ, Paick JS. The learning curve for holmium laser enucleation of the prostate: a single-center experience. *Korean journal of urology*. 2010 Oct 1;51(10):688-93.
14. Bansal A, Sankhwar S, Kumar M, Jhanwar A, Purkait B, Aeron R, Goel S. Holmium Laser vs Monopolar Electrocautery Bladder Neck Incision for Prostates Less Than 30 Grams: A Prospective Randomized Trial. *Urology*. 2016 Jul 1; 93:158-63.
15. Barry MJ, Fowler Jr FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT, Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1992 Nov 1;148(5):1549-57.
16. Belanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Labrie F. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40-to 80-year-old men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994 Oct 1;79(4):1086-90.
17. Beltran, miguel, et al. lba01-05 surgical treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement by holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate and open adenectomy. *the journal of urology*, 2022, 207.supplement 5: e1037.
18. Best SL, Nakada SY, editors. *Minimally Invasive Urology: An Essential Clinical Guide to Endourology, Laparoscopy, LESS and Robotics*. Springer Nature; 2019 Dec 3.
19. Bhavsar, Anil, and Sadhna Verma. "Anatomic imaging of the prostate." *BioMed research international* 2014 (2014).
20. Bilhim T, Pisco JM, Furtado A, Casal D, Pais D, Pinheiro LC, O'Neill JE. Prostatic arterial supply: demonstration by multirow detector angio CT and catheter angiography. *European radiology*. 2011 May;21(5):1119-26.
21. Bosch R, Abrams P, Cotterill N, Gotoh M, Nitti V, Novara G, Oh SJ, Turner B. Lower Urinary Tract Symptoms in Men (Male LUTS): Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. *Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), An International Consultation on Male LUTS*.
22. Bostwick D. *The Pathology of Benign Prostatic Hyperplasia*. Kirby P, McConnell J, Fitzpatrick J, editors. London Isis Medical Media 2002
23. Boyle P. New insights into the epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Prog Clin Biol Res*. 1994; 386:3-18.

24. Brunckhorst O, Ahmed K, Nehikhare O, Marra G, Challacombe B, Popert R. Evaluation of the learning curve for holmium laser enucleation of the prostate using multiple outcome measures. *Urology*. 2015 Oct 1;86(4):824-9.
25. Capitan C, Blazquez C, Martin MD, Hernandez V, de la Pena E, Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol*. 2011;60(4):734–9.
26. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourology and urodynamics*. 2014 Jan;33(1):17-30.
27. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A. Persistence, and adherence with mirabegron versus antimuscarinic agents in patients with overactive bladder: a retrospective observational study in UK clinical practice. *European urology*. 2017 Sep 1;72(3):389-99.
28. Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology*. 2002 Nov 1;60(5):82-8.
29. Chen S, Zhu L, Cai J, Zheng Z, Ge R, Wu M, Deng Z, Zhou H, Yang S, Wu W, Liao L. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *European urology*. 2014 Aug 1;66(2):284-91.
30. Chen YB, Chen Q, Wang Z, Peng YB, Ma LM, Zheng DC, Cai ZK, Li WJ, Ma LH. A prospective, randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup. *The Journal of urology*. 2013 Jan;189(1):217-22.
31. Chen Z, Miao L, Gao X, Wang G, Xu Y. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(7):11289.
32. Chin PT, Bolton DM, Jack G, Rashid P, Thavaseelan J, Yu RJ, Roehrborn CG, Woo HH. Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2012 Jan 1;79(1):5-11.
33. Chiruvella M, Enganti B, Bendigeri MT, Ghouse SM, Ragoori D, Reddy P. Transurethral enucleation with bipolar energy (TUEB): AINU technique and short-term outcomes. *Urology*. 2018 Dec 1; 122:147-51.

34. Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Han SB, Kim SH, Kim HW, Cho SY, Kim JC. Preoperative factors affecting postoperative early quality of life during the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate. *International neurourology journal*. 2013 Jun;17(2):83.
35. Cho KJ, Koh JS, Choi JB, Kim JC. Factors associated with early recovery of stress urinary incontinence following holmium laser enucleation of the prostate in patients with benign prostatic enlargement. *Int Neurourol J* 2018; 22:200-5
36. Choo MS, Lee HE, Bae J, Cho SY, Oh SJ. Transurethral surgical anatomy of the arterial bleeder in the enucleated capsular plane of enlarged prostates during holmium laser enucleation of the prostate. *International Neurourology Journal*. 2014 Sep;18(3):138.
37. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *The Journal of urology*. 1993 Jul 1;150(1):85-9.
38. Cilotti A, Danza G, Serio M. Clinical application of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Journal of endocrinological investigation*. 2001 Mar;24(3):199-203.
39. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *European urology*. 2015 Jun 1;67(6):1066-96.
40. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, Aiyer LP. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety, and depression: EpiLUTS. *BJU international*. 2009 Apr; 103:4-11.
41. Cynk M. Holmium laser enucleation of the prostate: a review of the clinical trial evidence. *Therapeutic Advances in Urology*. 2014 Apr;6(2):62-73.
42. Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, Anagnostou T, Bagheri F, Waldert M, Kreuzer S, Fajkovic H. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*. 2004 Dec 1;64(6):1144-8.
43. Dmochowski RR, Staskin DR, Duchin K, Paborji M, Tremblay TM. Clinical safety, tolerability and efficacy of combination tolterodine/pilocarpine in patients with overactive bladder. *International Journal of Clinical Practice*. 2014 Aug;68(8):986-94.
44. Drobnis EZ, Nangia AK. 5 $\alpha$ -Reductase inhibitors (5ARIs) and male reproduction. *Impacts of Medications on Male Fertility*. 2017:59-61.

45. Dusing MW, Krambeck AE, Terry C, Matlaga BR, Miller NL, Humphreys MR, Gnessin E, Lingeman JE. Holmium laser enucleation of the prostate: efficiency gained by experience and operative technique. *The Journal of urology*. 2010 Aug;184(2):635-40.
46. Eglen RM. Muscarinic receptor subtype pharmacology and physiology. *Progress in medicinal chemistry*. 2005 Jan 1; 43:105-36.
47. El-Hakim A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate can be taught: the first learning experience. *BJU international*. 2002 Dec;90(9):863-9.
48. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. *J Urol* 2011; 186:1972-1976
49. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Is there a way to predict stress urinary incontinence after holmium laser enucleation of the prostate? *J Urol*. 2011; 186:1977–81.
50. Elshal AM, Soltan M, El-Tabey NA, Laymon M, Nabeeh A. Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs Greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years outcomes. *BJU international*. 2020 Dec;126(6):731-8.
51. Eltabey MA, Sherif H, Hussein AA. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *Can J Urol* 2010; 17:5447–5452.
52. Elzayat EA, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): the endourologic alternative to open prostatectomy. *European urology*. 2006 Jan 1;49(1):87-91.
53. Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. *Urology*. 2005 Oct 1;66(4):789-93.
54. Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new “gold standard”. *Urology*. 2005 Nov 1;66(5):108-13.
55. Endo F, Shiga Y, Minagawa S, Iwabuchi T, Fujisaki A, Yashi M, Hattori K, Muraishi O. Anteroposterior dissection HoLEP: a modification to prevent transient stress urinary incontinence. *Urology*. 2010 Dec 1;76(6):1451-5.
56. Enikeev D, Glybochko P, Rapoport L, Snurnitsyna O, Potoldykova N, Novoselova T, Laukhtina E, Taratkin M, Margulis V. Need for upper urinary tract stenting in cases of ureteral orifice injury during laser enucleation of the prostate. *International Urology and Nephrology*. 2018 Dec;50(12):2173-7.
57. Eredics K, Wachabauer D, Röthlin F, Madersbacher S, Schauer I. Reoperation rates and mortality after transurethral and open prostatectomy in a long-term nationwide analysis: have we improved over a decade?. *Urology*. 2018 Aug; 118:152-7.



58. Foo KT. Solving the benign prostatic hyperplasia puzzle. *Asian Journal of Urology*. 2016 Jan;3(1):6.
59. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *European urology*. 1998;33(1):69-72.
60. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *Eur Urol* 1998; 33:69-72.
61. Fried NM, Murray KE. High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94  $\mu\text{m}$ . *Journal of endourology*. 2005 Jan 1;19(1):25-31.
62. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2012 May 1;61(5):994-1003.
63. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *The journal of sexual medicine*. 2014 Jun 1;11(6):1554-66.
64. Geldof AA. Models for cancer skeletal metastasis: a reappraisal of Batson's plexus. *Anticancer research*. 1997 May 1;17(3A):1535-9.
65. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *European urology*. 2008 Apr 1;53(4):744-9.
66. Gilling PJ, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Roehrborn C. Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia: one-year outcomes. *Urology*. 2019 Mar 1; 125:169-73.
67. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU international*. 2012 Feb;109(3):408-11.
68. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2013 Mar 1;63(3):506-16.
69. Gong YG, He DL, Wang MZ, Li XD, Zhu GD, Zheng ZH, Du YF, Chang LS, Nan XY. Holmium laser enucleation of the prostate: a modified enucleation technique and initial results. *The Journal of urology*. 2012 Apr;187(4):1336-40.

70. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Reich O. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *The Journal of urology*. 2007 Apr 1;177(4):1419-22.
71. Greene LF. Transurethral prostatic resection. Greene LF, Segura JW. Transurethral surgery. WB Saunders: Philadelphia, PA; 1979: p 108.
72. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005 Sep. 12;112(17):2735–52.
73. Gu M, Chen YB, Liu C, Wan X, Cai ZK, Chen Q, Wang Z. Comparison of holmium laser enucleation and plasmakinetic resection of prostate: a randomized trial with 72-month follow-up. *Journal of Endourology*. 2018 Feb 1;32(2):139-43.
74. Hammarsten J, Lindqvist K, Sunzel H. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate. The role of the catheter. *British journal of urology*. 1989 Apr;63(4):397-400.
75. Hardy LA, Wilson CR, Irby PB, Fried NM. Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model. *Journal of Biomedical Optics*. 2014 Dec;19(12):128001.
76. Heidar NA, Labban M, Misrai V, Mailhac A, Tamim H, El-Hajj A. Laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: perioperative outcomes from the ACS NSQIP database. *World Journal of Urology*. 2020 Nov;38(11):2891-7.
77. Hellwege JN, Stallings S, Torstenson ES, Carroll R, Borthwick KM, Brilliant MH, Crosslin D, Gordon A, Hripcsak G, Jarvik GP, Linneman JG. Heritability and genome-wide association study of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the eMERGE network. *Scientific reports*. 2019 Apr 15;9(1):1-0.
78. Hiramatsu I, Tsujimura A, Soejima M, Yoshiyama A, Nagashima Y, Ishikawa K, Uesaka Y, Nozaki T, Ogishima T, Shirai M, Mitsuhashi I. Tadalafil is sufficiently effective for severe chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in patients with benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology*. 2020 Jan;27(1):53-7.
79. Hofmann R, Frohme C. Transurethrale Resektion (TURP) und transurethrale Inzision (TUIP) der Prostata. In *Endoskopische Urologie 2018* (pp. 61-113). Springer, Berlin, Heidelberg.

80. Holder KG, Galvan B, Knight AS, Ha F, Collins R, Weaver PE, Brandi L, de Riese WT. Possible clinical implications of prostate capsule thickness and glandular epithelial cell density in benign prostate hyperplasia. *Investigative and Clinical Urology*. 2021 Jul;62(4):423.
81. Holtgrewe HL. Transurethral prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 1995 May;22(2):357-68.94. Hawtrey CE, Williams RD. Historical evolution of transurethral resection at the University of Iowa: Alcock and Flocks. *J Urol*. 2008;180(1):55–61.
82. Huang SW, Tsai CY, Tseng CS, Shih MC, Yeh YC, Chien KL, Pu YS, Tu YK. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *bmj*. 2019 Nov 14;367.
83. Jones P, Alzweri L, Rai BP, Somani BK, Bates C, Aboumarzouk OM. Holmium laser enucleation versus simple prostatectomy for treating large prostates: results of a systematic review and meta-analysis. *Arab journal of urology*. 2016 Mar 1;14(1):50-8.
84. Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW, MTOPS Research Group. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *The Journal of urology*. 2011 Apr 1;185(4):1369-73.
85. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of benign prostatic hyperplasia. *Annu Rev Med*. 2016 Jan 14;67(1):137-51.
86. Kim M, Piao S, Lee HE, Kim SH, Oh SJ. Efficacy and safety of holmium laser enucleation of the prostate for extremely large prostatic adenoma in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2015; 56:218-26.
87. Kobayashi S, Yano M, Nakayama T, Kitahara S. Predictive risk factors of postoperative urinary incontinence following holmium laser enucleation of the prostate during the initial learning period. *Int Braz J Urol*. 2016; 42:740–6.
88. Koraitim MM. The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate. *The Journal of urology*. 2008 May;179(5):1683-9.
89. Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2010; 183:1105-9.
90. Kravchick S, Bunkin I, Peled R, Yulish E, Ben-Dor D, Kravchenko Y, Cytron S. Patients with elevated serum PSA and indwelling catheter after acute urinary retention: prospective study of 63 patients with 7-year follow-up. *Journal of endourology*. 2007 Oct 1;21(10):1203-6.
91. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad AM. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *The Journal of urology*. 2004 Sep;172(3):1012-6.

92. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S. Does perioperative outcome of transurethral holmium laser enucleation of the prostate depend on prostate size? *J Endourol.* 2004;18(2):183–188.
93. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *European urology.* 2008 Jan 1;53(1):160-8.
94. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *The Journal of urology.* 2002 Oct;168(4 Part 1):1465-9.
95. Kuntz RM. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2006;49(6):961–969.
96. La Rosette D, Lim TL. The ICS- ‘BPH’ Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *British journal of urology.* 1998 Nov;82(5):619-23.54. Oelke M, Kirschner-Hermanns R, Thiruchelvam N, Heesakkers J. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)?: ICI-RS 2011. *Neurourology and urodynamics.* 2012 Mar;31(3):322-6.
97. Lambert E, Goossens M, Palagonia E, Vollemaere J, Mazzone E, Dell’Oglio P, Pauwels E, De Groote R, D’Hondt F, Mottrie A, De Naeyer G. Changes in serum PSA after endoscopic enucleation of the prostate are predictive for the future diagnosis of prostate cancer. *World Journal of Urology.* 2021 Jul;39(7):2621-6.
98. Lee SM, Gordon K, McMillan R, Crystal F, Acher P. Day-case holmium laser enucleation of the prostate: feasibility, safety and predictive factors. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2018 Jul;100(6):475-9.
99. Lenzi A. Epidemiology, diagnosis and treatment of male hypogonadotrophic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32:934-8.
100. Li M, Qiu J, Hou Q, Wang D, Huang W, Hu C, Li K, Gao X. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one.* 2015 Mar 31;10(3):e0121265.
101. Liao CH, Kuo HC. How to choose first-line treatment for men with predominant storage lower urinary tract symptoms: a prospective randomised comparative study. *International Journal of Clinical Practice.* 2015 Jan;69(1):124-30.
102. Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian journal of urology.* 2017 Jul 1;4(3):148-51.
103. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2019;8(5):529-539.

104. Lourenco T, Armstrong N, N'dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, Vale L, MacLennan G, Fraser C, McClinton S, Wong S. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess.* 2008 Nov 1;12(35):1-46.
105. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World journal of urology.* 2010 Feb;28(1):23-32.
106. MacRae C, Gilling P. How I do it: aquablation of the prostate using the AQUABEAM system. *Can J Urol.* 2016 Dec 1;23(6):8590-3.
107. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *British journal of urology (Print).* 1999;83(3):227-37.
108. Madsen PO, Iversen P. A point system for selecting operative candidates. In *Benign prostatic hypertrophy* Springer, New York, NY.1983 p. 763-765).
109. Mahadevan V. *Anatomy of the lower urinary tract. Surgery (Oxford).* 2016 Jul 1;34(7):318-25.
110. Malek RS. Contemporary management of the benign obstructive prostate: an overview. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(6):589.
111. Mamoulakis C, Schulze M, Skolarikos A, Alivizatos G, Scarpa RM, Rassweiler JJ, De La Rosette JJ, Scoffone CM. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *European urology.* 2013 Apr 1;63(4):667-76.
112. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. *Indian journal of pharmacology.* 2016 Mar;48(2):134.
113. Matlaga, B. R., & Lingeman, J. E. *Ch. Glenn's urologic surgery* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health 2010. 166–175p
114. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. *BJU international.* 2012 Dec;110(11):1595-601.
115. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integrated pharmacy research & practice.* 2019; 8:1.

116. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg Jr LM, Clarke HS, Crawford ED. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*. 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
117. McNicholas TA, Woo HH, Chin PT, Bolton D, Arjona MF, Sievert KD, Schoenthaler M, Wetterauer U, Vrijhof EJ, Gange S, Montorsi F. Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. *European urology*. 2013 Aug 1;64(2):292-9.
118. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2011 May;185(5):1793-803.
119. Michel MC, Gravas S. Safety and tolerability of  $\beta$ 3-adrenoceptor agonists in the treatment of overactive bladder syndrome—insight from transcriptome and experimental studies. *Expert opinion on drug safety*. 2016 May 3;15(5):647-57.
120. Miernik A, Schoeb DS. "Three horse shoe-like incision" holmium laser enucleation of the prostate: first experience with a novel en bloc technique for anatomic transurethral prostatectomy. *World J Urol* 2019; 37:523-8
121. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, Valenti S, Vavassori I, Rigatti P. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2004 Nov;172(5):1926-9.
122. Moody Ja, Lingeman Je. Holmium Laser Enucleation For Prostate Adenoma Greater Than 100 Gm.: Comparison To Open Prostatectomy. *The Journal Of Urology*. 2001 Feb;165(2):459-62.
123. Nam JK, Kim HW, Lee DH, Han JY, Lee JZ, Park SW. Risk factors for transient urinary incontinence after holmium laser enucleation of the prostate. *The world journal of men's health*. 2015 Aug 1;33(2):88-94.
124. Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, Cestari A, Briganti A, Mazzoccoli B, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates > 70 g: 24-month follow-up. *European urology*. 2006 Sep 1;50(3):563-8.
125. Netto Jr NR, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*. 1999 Feb 1;53(2):314-6.

126. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011 Nov 1;82(4-5):184-99.
127. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *The Journal of urology*. 2013 Oct;190(4):1320-7.
128. Nomura H, Kawashima H, Masaki S, Hosono TY, Matsumura K, Tamada S, Tanaka T, Nakatani T. Effect of selective estrogen receptor modulators on cell proliferation and estrogen receptor activities in normal human prostate stromal and epithelial cells. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2009 Dec;12(4):375-81.
129. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, Jean J. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2013 Jul 1;64(1):118-40.
130. Oh SJ, Shitara T. Enucleation of the prostate: An anatomical perspective. *Andrologia*. 2020 Sep;52(8): e13744.
131. Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU international*. 2008 Feb;101(3):313-8.
132. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, Landis P, Platz EA. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jul 1;91(7):2562-8.
133. Parsons JK, Im R. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2009 Oct;182(4):1463-8.
134. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *The Journal of urology*. 2007 Aug 1;178(2):395-401.
135. Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology*. 1994;44(5):646-50.
136. Perera M, Roberts MJ, Doi SA, Bolton D. Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015 Apr 1;67(4):704-13.
137. Placer J, Gelabert-Mas A, Vallmanya F, Manresa JM, Menéndez V, Cortadellas R, Arango O. Holmium laser enucleation of prostate: outcome and complications of self-taught learning curve. *Urology*. 2009 May 1;73(5):1042-8.

138. Press B, Ghiraldi E, Kim DD, Nair H, Johnson K, Kellner D. “En-Bloc” Enucleation With Early Apical Release Compared to Standard Holmium Laser Enucleation of the Prostate: A Retrospective Pilot Study During the Initial Learning Curve of a Single Surgeon. *Urology*. 2022 Jan 19.
139. Qian X, Liu H, Xu D, Xu L, Huang F, He W, Qi J, Zhu Y, Xu D. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and Meta-analysis. *The Aging Male*. 2017 Jul 3;20(3):184-91.
140. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance†. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *The Journal of urology*. 2008 Jul;180(1):246-9.
141. Reynard JM. Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? *Current opinion in urology*. 2004 Jan 1;14(1):13-6.
142. Rieken M, Ebinger Mundorff N, Bonkat G, Wyler S, Bachmann A. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. *World journal of urology*. 2010 Feb;28(1):53-62.
143. Rivera ME, Lingeman JE, Krambeck AE. Holmium laser enucleation of the prostate. *Journal of Endourology*. 2018 May 1;32(S1) :S-7.
144. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU international*. 2011 Mar;107(6):946-54.
145. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002 Sep 1;60(3):434-41.
146. Roehrborn CG, McConnell JO, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, Schellhammer PF, Bruskewitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2000 Jan;163(1):13-20.
147. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F, CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic



- hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European urology*. 2010 Jan 1;57(1):123-31.
148. Roehrborn CG. Three months' treatment with the  $\alpha$ 1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2006 Jun;9(2):121-5.
149. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005;62(1):27–33.
150. Roos NP, Ramsey EW. A population-based study of prostatectomy: outcomes associated with differing surgical approaches. *The Journal of urology*. 1987 Jun 1;137(6):1184-8.
151. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, Cohen MM, Ramsey E. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*. 1989 Apr 27;320(17):1120-4.
152. Rucker F, Lehrich K, Böhme A, Zacharias M, Ahyai SA, Hansen J. A call for HoLEP: en-bloc vs. two-lobe vs. three-lobe. *World Journal of Urology*. 2021 Jul;39(7):2337-45.
153. Ryang SH, Ly TH, Tran AV, Oh SJ, Cho SY. Bipolar enucleation of the prostate—step by step. *Andrologia*. 2020 Sep;52(8): e13631.
154. Saitta G, Becerra JE, Del Álamo JF, González LL, Elbers JR, Suardi N, Gómez-Sancha F. 'En Bloc' HoLEP with early apical release in men with benign prostatic hyperplasia. *World journal of urology*. 2019 Nov;37(11):2451-8.
155. Sakakibara R, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Yamazaki M, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T. Is lumbar spondylosis a cause of urinary retention in elderly women? *J Neurol*. 2005 Aug;252(8):953-7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
156. Saleh AM, FOOLADI MM, PETRO-NUSTAS WA, DWEIK G, ABUADAS MH. Early Detection and Screening for Prostate Cancer. *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 2016:1-5.
157. Salonia A, Suardi N, Naspro R, Mazzoccoli B, Zanni G, Gallina A, Bua L, Scattoni V, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology*. 2006 Aug 1;68(2):302-6.
158. Samir M, Tawfick A, Mahmoud M, Elawady H, Abuelnaga M, Shabayek M, Tawfeek AM. Two-year follow-up in bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate in

- comparison with bipolar transurethral resection of the prostate in treatment of large prostates. Randomized controlled trial. *Urology*. 2019 Nov 1; 133:192-8.
159. Sarma AV, Wei JT. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med* 2012;367(3):248–57.
160. Sattar AA, Noël JC, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E. Prostate capsule: computerized morphometric analysis of its components. *Urology*. 1995 Aug 1;46(2):178-81.
161. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel O, Michl U, Haese A, Graefen M, Huland H. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *European urology*. 2011 Aug 1;60(2):320-9.
162. Scoffone, CM, Cracco, CM. The en-bloc no-touch holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) technique. *World J Urol* 2016; 34: 1175–1181.
163. Seki N, Mochida O, Kinukawa N, Sagiya K, Naito S. Holmium laser enucleation for prostatic adenoma: analysis of learning curve over the course of 70 consecutive cases. *The Journal of urology*. 2003 Nov;170(5):1847-50.
164. Sellers DJ, Chess-Williams R. Muscarinic agonists and antagonists: effects on the urinary bladder. *Muscarinic Receptors*. 2012:375-400.
165. Semple JE. Surgical capsule of the benign enlargement of the prostate. Its development and action. *Br Med J*. 1963; 1:1640–1643.
166. Shah HN, Mahajan AP, Hegde SS, Bansal MB. Peri-operative complications of holmium laser enucleation of the prostate: experience in the first 280 patients, and a review of literature. *BJU international*. 2007 Jul;100(1):94-101.
167. Shah, HN, et al. Influence of prostate size on the outcome of holmium laser enucleation of the prostate. *BJU Int*. 2008; 101:1536–1541.
168. Shaikhibrahim Z, Lindstrot A, Ellinger J, Rogenhofer S, Buettner R, Perner S, Wernert N. The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitionalzone: is the ETS family the key? *Molecular medicine reports*. 2012 Feb 1;5(2):313-6.
169. Shigemura K, Tanaka K, Yamamichi F, Chiba K, Fujisawa M. Comparison of predictive factors for postoperative incontinence of Holmium laser enucleation of the prostate by the surgeons' experience during learning curve. *Int Neurourol J*. 2016; 20:59–68.
170. Shigemura K, Yamamichi F, Kitagawa K, Yamashita M, Oka Y, Tanaka H, Fujisawa M. Does surgeon experience affect operative time, adverse events and continence outcomes in holmium laser enucleation of the prostate? A review of more than 1,000 cases. *The Journal of Urology*. 2017 Sep;198(3):663-70.

171. Sinanoglu O, Ekici S, Tatar MN, Turan G, Keles A, Erdem Z. Postoperative outcomes of plasmakinetic transurethral resection of the prostate compared to monopolar transurethral resection of the prostate in patients with comorbidities. *Urology*. 2012 Aug 1;80(2):402-7.
172. Singh DV, Mete UK, Mandal AK, Singh SK. A comparative randomized prospective study to evaluate efficacy and safety of combination of tamsulosin and tadalafil vs. tamsulosin or tadalafil alone in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *The journal of sexual medicine*. 2014 Jan 1;11(1):187-96.
173. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *Journal of endourology*. 2008 Oct 1;22(10):2333-40.
174. Söğütülen E, Haberal HB, Guliyev F, Akdogan B. Urethral stricture is an unpleasant complication after prostate surgery: a critical review of current literature. *Journal of Urological Surgery*. 2016 Mar 1;3(1):1.
175. Stravodimos KG, Petrolekas A, Kapetanakis T, Vourekas S, Koritsiadis G, Adamakis I, Mitropoulos D, Constantinides C. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH. *International urology and nephrology*. 2009 Dec;41(4):767-71
176. Subramonian K, Muir G. The 'learning curve' in surgery: what is it, how do we measure it and can we influence it? *BJU international*. 2004 Jun;93(9):1173-4.
177. Sun N, Fu Y, Tian T, Gao J, Wang Y, Wang S, An W. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a randomized clinical trial. *International urology and nephrology*. 2014 Jul;46(7):1277-82.
178. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Journal of British Surgery*. 2007 Oct;94(10):1201-8.
179. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *The Journal of urology*. 2003 Oct;170(4 Part 1):1270-4.
180. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England journal of medicine*. 2003 Jul 17;349(3):215-24.

181. Tubaro A, Batista JE, Nitti VW, Herschorn S, Chapple CR, Blauwet MB, Siddiqui E, Huang M, Oelke M. Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: a critical analysis of five phase III studies. *Therapeutic advances in urology*. 2017 Jun;9(6):137-54.
182. Tuccio A, Grosso AA, Sessa F, Salvi M, Tellini R, Cocci A, Viola L, Verrienti P, Di Camillo M, Di Maida F, Mari A. En-bloc holmium laser enucleation of the prostate with early apical release: are we ready for a new paradigm? *Journal of Endourology*. 2021 Nov 1;35(11):1675-83.
183. Turner-Warwick R. A urodynamic review of bladder outlet obstruction in the male and its clinical implications. *Urol Clin North Am*. 1979;6(1):171–192.
184. Valsamis EM, Chouari T, O'Dowd-Booth C, Rogers B, Ricketts D. Learning curves in surgery: variables, analysis and applications. *Postgraduate medical journal*. 2018 Sep 1;94(1115):525-30.
185. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*. 2006 Feb;66(3):287-301.
186. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, Reuter VE, Hricak H. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):894.
187. Varma M, Morgan JM. The weight of the prostate gland is an excellent surrogate for gland volume. *Histopathology*. 2010 Jul;57(1):55-8.
188. Vavassori, I, Valenti, S, Naspro, R, et al. Three-year outcome following holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation in 330 consecutive patients. *Eur Urol* 2008; 53: 599–604.
189. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Minana Lopez B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, Castro Diaz D, Romero-Otero J, Brenes FJ, Carballido J, Molero García JM. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU international*. 2018 Dec;122(6):1049-65.
190. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, Santi R, Filippi S, Sebastianelli A, Nesi G, Serni S. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *The Prostate*. 2013 Sep;73(13):1391-402.

191. Vignozzi L, Rastrelli G, Corona G, Gacci M, Forti G, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *Journal of endocrinological investigation*. 2014 Apr;37(4):313-22.
192. Vuichoud C, Loughlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol*. 2015 Oct 1;22(Suppl 1):1-6.
193. Wallner, C., Dabhoiwala, N. F., DeRuitter, M. C., & Lamers, W. H. (2009). The anatomical components of urinary continence. *European urology*, 55(4), 932-944.
194. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, Menon M, Mottrie A, Myers RP, Patel V, Tewari A. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. *European urology*. 2016 Aug 1;70(2):301-11.
195. Wang Z, Xiao X, Ge R, Li J, Johnson CW, Rassouljian C, Olumi AF. Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells. *PloS one*. 2017 Mar 2;12(3): e0173335.
196. Welk B, McArthur E, Fraser LA, Hayward J, Dixon S, Hwang YJ, Ordon M. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective  $\alpha$  antagonist: a population based cohort study. *BMJ*. 2015 Oct 26;351.
197. Westhofen T, Weinhold P, Kolb M, Stief CG, Magistro G. Evaluation of holmium laser enucleation of the prostate learning curves with and without a structured training programme. *Current Urology*. 2020;14(4):191-9.
198. Williams AM, Simon I, Landis PK, Moser C, CHRISTENS-BARRY WI, Carter HB, Metter EJ, Partin AW. Prostatic growth rate determined from MRI data: age-related longitudinal changes. *Journal of andrology*. 1999 Jul 8;20(4):474-80.
199. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *European urology*. 2006 Sep 1;50(3):569-73.
200. Woo H, Thangasamy I, Chalasani V. Photoselective vaporization with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2013 Apr;111(4): E137-.
201. Zhang K, Sun D, Zhang H, Cao Q, Fu Q. Plasmakinetic vapor enucleation of the prostate with button electrode versus plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic enlargement > 90 ml: perioperative and 3-month follow-up results of a prospective, randomized clinical trial. *Urologia Internationalis*. 2015;95(3):260-4.

202. Zhang Y, Yuan P, Ma D, Gao X, Wei C, Liu Z, Li R, Wang S, Liu J, Liu X. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Dec;22(4):493-508.
203. Zhao Z, Zeng G, Zhong W, Mai Z, Zeng S, Tao X. A prospective, randomised trial comparing plasmakinetic enucleation to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: three-year follow-up results. *European urology.* 2010 Nov 1;58(5):752-8.
204. Zheng SB, Liu CX, Xu YW. Application of intracavitary retrograde dissection in transurethral vaporization resection of the prostate. *Di 1 jun yi da xue xue bao= Academic Journal of the First Medical College of PLA.* 2005 Jun 1;25(6):734-5.

## 9. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯ

1. Георги Георгиев, Горан Деримачковски, Борислав Божков; Първи български опит с 50 случая на Ен-блок холмиум лазер простатна енуклеация с ранно апикално освобождаване. 2020; сп.Мединфо; бр.10, стр.72-73

2. Fernando Gomez Sancha, Georgi Georgiev, Vanesa Cuadros; Common trend: move to enucleation-Is there a case for GreenLight enucleation? Development and description of the technique. World J Urol. 2015; 33(4): 539-547

3. Георги Георгиев, Боян Атанасов; Първи български опит със сто и петдесет случая на ен-блок холмиум лазер простатна енуклеация с ранно апикално освобождаване.

сп.Клинична урология Фондация Урология и Андрология; том 1, бр.2/2021; стр.5-10