

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Владислав Росенов Дунев д.м.
Катедра "Урология", МУ-Плевен
на дисертационния труд „ЕН-БЛОК ХОЛМИУМ ЛАЗЕР ПРОСТАТНА
ЕНУКЛЕАЦИЯ С РАННО АПИКАЛНО ОСВОБОЖДАВАНЕ“
на д-р Георги Георгиев, "Хил Клиник"-София,
за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

Доброкачествената простатна хиперплазия е проблем, засягащ голям процент от мъжете по света и централен аспект в работата на почти всеки уролог и съответно урологичен център. Разработени са множество методи за лечението ѝ, в т.ч. медикаментозни и оперативни. Дисертационният труд касае един от най-новите оперативни подходи в лазерната урология, бързо доказващ се като достоен заместник, а вероятно и наследник на настоящия златен стандарт, трансуретралната резекция на простатата. Проучването освен да опише предимствата на ен-блок холмиум лазер простатната енуклеация, има за цел и да опознае кривата на обучение на хирурга, използващ тази техника.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд обхваща 154 страници. В тях са включени 54 фигури, 21 таблици и едно приложение в табличен вид (български превод на въпросника IPSS). Структуриран е по следния начин:

1. Заглавни страници, речник, съдържание и увод – 5 страници;
2. Литературен обзор – 47 страници;
3. Цел и задачи – 1 страница;
4. Материали и методи – 11 страници;
5. Резултати – 38 страници;
6. Обсъждане – 20 страници;
7. Изводи – 3 страници;
8. Приноси – 1 страница;
9. Приложения – 1 страница;
10. Използвана литература – 27 страници.

Литературен обзор

В началото на литературния обзор е описана подробно анатомията на простатната жлеза. Секцията е разделена на две части – конвенционална анатомия и такава от ендоскопска гледна точка. Според мен това е критична част от дисертацията, тъй като както всеки практикуващ уролог знае, при ендоскопски достъп перспективата е коренно различна от тази при конвенционалната отворена хирургия. Дълбоките познания за анатомичните ориентири са есенциални за правилно, ефективно и безпроблемно изпълнение на всяка оперативна техника. Представен е снимков материал и графики за онагледяване.

Разделът продължава с подробно разглеждане на доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ). Задълбочено са описани патофизиологията, рисковите фактори за развитието ѝ, клиничната картина, както и различните методи за диагностика. Секция „терапия“ е разделена на две части – медикаментозна и оперативна. Разгледани са всички широко използвани методи на консервативно лечение. В раздела за оперативно лечение се дискутират резекционни методи, нелазерни енуклеации, лазерна енуклеация и алтернативни техники. Надлежно са представени монополярната и биполярната трансуретрална резекция на простатата, включително и необходима апаратура, техника на изпълнение (с онагледяващ схематичен материал), като са обсъдени и възможните усложнения. По аналогичен начин, но в по-големи детайли, са описани основните техники на лазерна енуклеация на простатата, включително и обекта на дисертацията – модификацията „ен-блок лазерна енуклеация с ранно апикално освобождаване“. Следват задълбочени сравнения между HoLEP и ТУРП, както и между HoLEP и отворена аденомектомия. Разгледани са и икономическите аспекти на HoLEP, което считам за критична част от труда.

В края на литературния обзор стандартно са синтезирани изводите от него като се поставят основите за същинската част на дисертационния труд.

Целта и задачите на труда са ясно дефинирани и достатъчно конкретни. Същевременно задачите са практически ориентирани – проучване на резултатите на HoLEP по отношение на урофлоуметричните показатели, изследване на периоперативните, както и дългосрочните усложнения, сравнение на енуклеирания обем тъкан с предоперативно установения обем на аденома и не на последно място, изследване на кривата на обучение в рамките на усъвършенстване на техниката и познанията на хирурга.

Кохортите от пациенти, включени в проучването са две в две лечебни заведения – УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен и Хил Клиник – София. При 103 пациенти е извършен ТУРП и при 150 е извършена HoLEP. Периодът е тригодишен – 2017-2021 г. Средната възраст на пациентите е 66.98г (± 8.73). Най-младият пациент е на 42 г., а най-възрастният – на 88 г. С най-голям относителен дял на пациентите (46% при HoLEP и 32% при ТУРП) е групата 60-69 години.

Проследените периоперативни показатели са: цялостно оперативно време, време за резекция или енуклеация, време за морселяция (при HoLEP), теглото на отстранената тъкан, ефективност на резекцията или енуклеацията, болничнен престой в дни, както и време на катетеризация. Постоперативно показателите са отчетени на първи, трети и шести месец, въз основа на International Prostate Symptom Score (IPSS) и урофлоуметрия (Qmax). Считам за есенциален момент описването на усложненията при двете групи – развитие на стриктури, нужда от кръвопреливане, ревизии, перфорации и наличие на стрес инконтиненция.

В огромни детайли е описана конкретната техника, използвана при HoLEP метода, а именно модификацията с ранно апикално освобождаване, като е

представен и конкретният използван инструментариум. Операцията е описана стъпка по стъпка както дескриптивно, така и с графично онагледяване на много високо ниво; тази част прави връзка с по-рано представената ендоскопска анатомична перспектива.

Статистическият анализ е изпълнен изключително задълбочено и професионално с модерен софтуер. Приложени са 11 аналитични метода.

Секция „резултати“ следва стегната структура, позволяваща проследяване на всеки един аспект от проучването, като по този начин се демонстрира ясната визия на дисертационния труд за поставените цели и за начина на постигане на зададените въпроси. Движението на всеки един показател е представено с онагледяващи диаграми, подкрепени от таблици със статистическите резултати, както и е придружено с текстово обсъждане на получените стойности. Сравнени са:

- динамиката на PSA;
- пред- и постоперативен IPSS, както и динамиката му при двата метода;
- пред- и постоперативен Max flow, както и динамиката му при двата метода;
- болничен престой в дни при двата метода;
- време на катетеризация в дни при двата метода;
- таблично възникналите усложнения при двете групи;
- тоталния простатен обем и теглото на енуклеирана тъкан при HoLEP;
- тоталния простатен обем и теглото на резецирана тъкан при ТУРП;
- тоталния простатен обем при двата метода;
- теглото на енуклеирана тъкан при HoLEP и на резецирана тъкан при ТУРП;
- динамика на тоталния простатен обем, съотнесен с процеса на усъвършенстване на HoLEP техниката;
- динамика на оперативното време, съотнесено с процеса на усъвършенстване на техниката (HoLEP);
- динамика на времето за енуклеация, съотнесено с процеса на усъвършенстване на техниката (HoLEP);
- динамика на времето за морселяция, съотнесено с процеса на усъвършенстване на техниката (HoLEP);
- динамика на теглото на енуклеирана тъкан, съотнесено с процеса на усъвършенстване на техниката (HoLEP);
- динамика на ефективността на енуклеация, съотнесена с процеса на усъвършенстване на техниката (HoLEP);
- динамика на ефективността на морселяция, съотнесена с процеса на усъвършенстване на техниката (HoLEP).

В секция „обсъждане на резултатите“ авторът демонстрира много високо ниво на интеграция на своя труд със световната литература по темата. Многократно съотнася резултатите, до които проучването достига, с тези на утвърдени изследователи. Стегнато и ерудирано са извлечени изводите от статистическите изчисления в структуриран и последователен формат. В отделен

подраздел е обсъден постоперативния момент, а именно симптоматиката на пациентите и обективните функционални показатели, достигнати при двете методики. В края на подраздела са изтъкнати изводите, доказващи предимствата на HoLEP – по-добри резултати по отношение на IPSS (най-вече при по-дълготрайно проследяване), добри постоперативни резултати, включително и по отношение на IPSS, още при първите случаи в опита на хирурга. Авторът отделно описва и Q_{max} (max flow) като есенциален обективен показател на субективните оплаквания на пациентите. Изводите от изследването му са, че постоперативните резултати са съпоставими с тези от световната литература, че има статистически значима разлика между двата метода в полза на HoLEP, че подобрието в Q_{max} е трайно и в късния постоперативен период, че съществува слаба корелация между опита на хирурга и подобряването на Q_{max} (добри показатели още в ранната фаза на кривата на обучение).

Следващ подраздел в обсъждането е отреден на усложненията от операциите, в частност ранни и късни постоперативни такива. В рамките на проучването 90.1% от HoLEP и 84.4% от ТУРП групата не демонстрират усложнения в рамките на болничния престой или периода на проследяване. По отношение на регистрираните усложнения:

- 1.3% от пациентите от HoLEP групата и 2.9% от ТУРП групата са се нуждаели от постоперативно кръвопреливане;
- 2% от пациентите от HoLEP групата и 4.9% от ТУРП групата са се нуждаели от ревизия;
- 2% от пациентите в HoLEP групата и 2.9% от ТУРП групата са с доказана постоперативна уретрална стриктура;
- при 0.7% от пациентите (един случай) в HoLEP групата е регистрирана перфорация на пикочен мехур по време на морселация (овладяна консервативно);
- 3.3% от пациентите в HoLEP групата и 4.9% от ТУРП групата имат клиника на стрес инконтиненция в рамките на проследяването.

Синтезирани са изводите на автора по темата за постоперативните усложнения – статистически несигнификантна разлика в честотата на възникналите усложнения в двете групи; съответствие на резултатите, представени от други автори; по-ниска честота на стрес инконтиненция при ен-блок енуклеацията на простатна жлеза при съпоставка с другите методи.

По отношение на количеството енуклеирана или съответно резецирана тъкан в сравнение с предоперативно определения обем на аденома постигнатите резултати показват, че HoLEP се явява по-радикален метод в сравнение с ТУРП. Допълнително са изчислени ефективност на енуклеация 1.52 г/минута и на морселация 14.09 г/минута.

Подробно са разгледани и изчислени и движенията на простатния обем, оперативното време, времената на енуклеация и морселация, теглото на енуклеирана тъкан, ефективността на енуклеация и морселация в контекста на кривата на обучение на оператора.

Секция „изводи“ изключително синтезирано представя заключенията на автора след провеждане на това задълбочено проучване и ги съотнася към всяка една от поставените в началото задачи на дисертационния труд. Тук отново докторантът демонстрира сериозните си познания по темата, как те са се обогатили по време на изследването, което е проведено целенасочено и детерминирано.

Дисертацията завършва със секция „приноси“, които са точни, съответни на поставените задачи, постигнатите резултати и показват адекватно мястото на труда в българската и световната литература.

Библиографията включва 204 световни заглавия на английски език от утвърдени автори и изследователи. 111 от източниците са от 2011 година или по-нови.

Заключение:

Д-р Георги Стефанов Георгиев завършва Медицински университет – Плевен през 2003 г. Добива специалност по урология през 2016 година. От 2004г до момента работи като уролог в „Он Клиник“ София с насоченост за лечение на сексуални смущения при мъжете. От 2009г до момента работи и в „Хил Клиник“ София като уролог-консултант и извършва оперативна дейност с насоченост ендouroлогия и андрология. Избраната тема е естествено продължение на професионалната му кариера в ендоскопската урология с профил андрология.

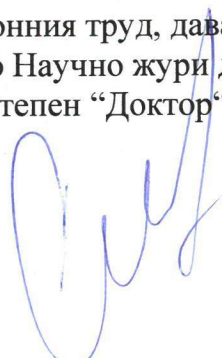
Според мен представеният дисертационен труд може да се тълкува като основополагащ в българската литература по отношение на лазерната урология, в частност ен-блок холмиум лазер простатната енуклеация с ранна апикална дисекция. Наджлежното описание на оперативната техника ще бъде от полза както за незапознати с методиката, така и с опитните уролози, които вече я практикуват. Подробното проследяване на периоперативните показатели и усложненията допринася значително за информираността на гилдията за все още набиращия популярност у нас оперативен метод. Много ценна в този аспект е съпоставката на HoLEP с ТУРП, която към момента е златен стандарт в оперативното лечение на доброкачествената простатна хиперплазия. Допълнителен принос има и разглеждането на т. нар. крива на обучение и демонстрацията на оперативните резултати в контекста ѝ.

Имайки предвид изложените качества на дисертационния труд, давам положителна оценка и предлагам членовете на уважаемото Научно жури да присъдят на д-р Георги Георгиев образователна и научна степен „Доктор“ по медицина в научна специалност „Урология“.

11.11.2022 г.

гр. Плевен

РЕЦЕНЗЕНТ:



(доц. д-р Владислав Росенов Дунев д.м.)

REVIEW

from Assoc. Professor Vladislav Rosenov Dunev MD, PhD
Dept. of Urology, MU-Pleven

of the dissertation

"EN-BLOC HOLMIUM LASER PROSTATE ENUCLEATION WITH EARLY APICAL RELEASE"

of Dr. Georgi Georgiev, Hill Clinic-Sofia,
for awarding the educational and scientific degree "PhD"

Benign prostatic hyperplasia is a problem affecting a large percentage of men worldwide and a central aspect of the work of almost every urologist and urology center. Many methods have been developed for its treatment, including conservative and operative. The dissertation concerns one of the newest operative approaches in laser urology, quickly proving to be a worthy substitute, and possible successor, to the current "gold standard", transurethral resection of the prostate. The study, in addition to describing the advantages of en-bloc holmium laser prostate enucleation, also aims to identify the learning curve of the surgeon using this technique.

The dissertation submitted for review covers 154 pages. They include 54 figures, 21 tables, and one appendix in tabular form (Bulgarian translation of the IPSS questionnaire). It is structured as follows:

1. Title pages, glossary, table of contents, and introduction – 5 pages;
2. Literature review – 47 pages;
3. Purpose and tasks – 1 page;
4. Materials and methods – 11 pages;
5. Results – 38 pages;
6. Discussion – 20 pages;
7. Conclusions – 3 pages;
8. Contributions – 1 page;
9. Applications – 1 page;
10. References - 27 pages.

Literature review

At the beginning of the literature review, the anatomy of the prostate gland is described in detail. The section is divided into two parts – conventional anatomy and endoscopic anatomy. In my opinion, this is a critical part of the thesis because, as any practicing urologist knows, with an endoscopic approach the outlook is radically different from conventional open surgery. In-depth knowledge of anatomical landmarks is essential for the correct, efficient, and trouble-free performance of any operative technique. Photographic material and graphics are provided for visualization.

The section continues with a detailed look at benign prostatic hyperplasia (BPH). The pathophysiology, the risk factors for its development, the clinical presentation, as well as the various methods of diagnosis are thoroughly described. The "therapy" section is divided into two parts - conservative and operative. All widely used methods of conservative treatment are reviewed. The operative treatment section discusses resection methods, non-laser enucleation, laser enucleation, and alternative techniques. The monopolar and bipolar transurethral resection of the prostate are properly presented, including the necessary equipment, the technique (with illustrative schematic material), and the possible complications are also discussed. In a similar way, but in greater detail, the main techniques of laser enucleation of the prostate are described, including the subject of the dissertation - the "en-bloc laser enucleation with early apical release" modification. In-depth comparisons between HoLEP and TURP, as well as between HoLEP and open adenomectomy, follow. The economic aspects of HoLEP are also discussed, which I consider a critical part of the paper.

At the end of the literature review, the conclusions from it are synthesized; this section lays the groundwork for the central part of the dissertation work.

The purpose and tasks of the work are clearly defined and sufficiently specific. At the same time, the tasks are practically oriented – a study of the HoLEP results in terms of uroflowmetric parameters, a study of the perioperative, as well as long-term complications, a comparison of the enucleated tissue volume with the preoperatively established adenoma volume, and last but not least, an analysis of the "learning curve" within of improving the surgeon's technique and knowledge.

The cohorts of patients included in the study are two, from two medical institutions - UMBAL "Sveta Marina" - Pleven and Hill Clinic - Sofia; 103 patients with TURP performed and 150 with HoLEP performed. The period for the performed operations is three years - 2017-2021. The average age of the patients was 66.98 years (± 8.73). The youngest patient is 42 years old, and the oldest is 88 years old. The 60-69 age group has the largest relative share of patients (46% in HoLEP and 32% in TURP).

Perioperative parameters monitored were: total operative time, resection or enucleation time, morcellation time (in HoLEP), the weight of tissue removed, efficiency of resection or enucleation, hospital stay in days, and catheterization time. Postoperative indicators were recorded in the first, third, and sixth months, based on the International Prostate Symptom Score (IPSS) and uroflowmetry (Q_{max}). I consider it essential to describe the complications in both groups - development of strictures, need for blood transfusion, revisions, perforations, and presence of stress incontinence.

The specific technique used in the HoLEP method, namely the early apical release modification, is described in great detail, and the specific instrumentation used is also presented. The operation is described step-by-step both descriptively and with very high-level graphical representation; this part makes a connection with the previously presented endoscopic anatomical perspective.

The statistical analysis is performed extremely thoroughly and professionally, with modern software. 11 analytical methods are applied.

The 'results' section follows a tight structure, allowing each aspect of the study to be tracked; in this way, the clear vision of the dissertation work for the set goals and the way to achieve the set questions is demonstrated. The movement of each indicator is presented with illustrative diagrams, supported by tables with statistical results, and accompanied by a textual discussion of the obtained values. Compared:

- PSA dynamics;
- pre- and postoperative IPSS, as well as its dynamics in both methods;
- pre- and postoperative Max flow, as well as its dynamics in both methods;
- hospital stay in days for both methods;
- catheterization time in days for both methods;
- tabulated the complications that occurred in both groups;
- the total prostate volume and the weight of enucleated tissue in HoLEP;
- the total prostate volume and the weight of resected tissue during TURP;
- the total prostate volume in both methods;
- the weight of enucleated tissue in HoLEP and of resected tissue in TURP;
- dynamics of the total prostate volume, related to the process of improvement of the HoLEP technique;
- operational time dynamics related to the technique improvement process (HoLEP);
- dynamics of enucleation time related to the technique improvement process (HoLEP);
- morcellation time dynamics related to the technique improvement process (HoLEP);
- dynamics of the weight of enucleated tissue related to the technique improvement process (HoLEP);
- dynamics of enucleation efficiency related to the technique improvement process (HoLEP);
- morcellation efficiency dynamics related to the technique improvement process (HoLEP).

In the "discussion of results" section, the author demonstrates a very high level of integration of his work with the world literature on the subject. It repeatedly correlates the results of the study with those of established researchers. Concisely and eruditely, the conclusions of the statistical calculations are drawn, again in a structured and coherent format. In a separate subsection, the post-operative moment is discussed, namely the patients' symptoms and the objective functional indicators achieved with both methods. At the end of the subsection, the conclusions proving the advantages of HoLEP are highlighted - better results in terms of IPSS (especially at longer follow-up), good postoperative results, including in terms of IPSS, already in the first cases in the experience of the surgeon. The author also separately describes Qmax (max flow) as an essential objective indicator of the patients' subjective complaints. His study concludes that the postoperative results are comparable to those in world literature, that there is a statistically significant difference between the two methods in favor of HoLEP, that the improvement in Qmax is durable and in the late postoperative period, that there is a

weak correlation between the experience of the surgeon and the improvement of Qmax (good performance already in the early phase of the learning curve).

A further subsection in the discussion is devoted to the complications of operations, particularly early and late postoperative ones. Within the study, 90.1% of the HoLEP and 84.4% of the TURP group demonstrated no complications during the hospital stay or the follow-up period. Regarding registered complications:

- 1.3% of patients from the HoLEP group and 2.9% from the TURP group required postoperative blood transfusion;

- 2% of patients from the HoLEP group and 4.9% from the TURP group needed revision;

- 2% of patients in the HoLEP group and 2.9% of the TURP group have proven postoperative urethral stricture;

- in 0.7% of patients (one case) in the HoLEP group, bladder perforation was registered during morcellation (managed conservatively);

- 3.3% of patients in the HoLEP group and 4.9% of the TURP group had a stress incontinence clinic within the follow-up.

The author's conclusions on the topic of postoperative complications are synthesized - a statistically insignificant difference in the frequency of complications in both groups; consistency of results presented by other authors; lower incidence of stress incontinence in en-bloc enucleation of the prostate gland when compared with other methods.

Regarding the amount of enucleated or resected tissue compared to the preoperatively determined volume of the adenoma, the results obtained show that HoLEP is a more radical method compared to TURP. Additionally, an enucleation efficiency of 1.52 g/minute and a morcellation efficiency of 14.09 g/minute were calculated.

Prostate volume movements, operative time, enucleation and morcellation times, enucleated tissue weight, enucleation and morcellation efficiency in the context of the operator's learning curve are also detailed and calculated.

Section "conclusions" extremely concisely presents the conclusions of the author after conducting this in-depth study and relates them to each of the tasks set at the beginning of the dissertation work. Here again, dr. Georgiev demonstrates his serious knowledge of the subject, and how they were enriched during the research, which was carried out purposefully and determinedly.

The dissertation ends with a "contributions" section; the contributions themselves are accurate and relevant to the tasks set and the results achieved and adequately show the place of the work in Bulgarian and world literature.

The bibliography includes 204 world titles in English by established authors and researchers. 111 of the sources are from 2011 or newer.

Conclusion:

Dr. Georgi Stefanov Georgiev graduated from the Medical University - Pleven in 2003. Received a specialty in urology in 2016. From 2004 until now, he has been working as a urologist at "On Clinic" Sofia, focusing on the treatment of sexual disorders in men. From 2009 to the present, he has also been working at "Hill Clinic" in Sofia as a urologist-consultant and performs operative activities focused on endourology and andrology. The chosen topic is a natural continuation of his professional career in endoscopic urology with a profile in andrology.

In my opinion, the presented dissertation work can be interpreted as fundamental in the Bulgarian literature regarding laser urology, in particular, en-bloc holmium laser prostate enucleation with early apical dissection. The appropriate description of the operative technique will be useful both for those unfamiliar with the methodology and for experienced urologists who already practice it. The detailed follow-up of perioperative indicators and complications contributes significantly to the awareness of the guild about the operative method, which is still gaining popularity in our country. Very valuable in this aspect is the comparison of HoLEP with TURP, which is currently the "gold standard" in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. An additional contribution is the examination of the so-called "learning curve" and the demonstration of operational results in its context.

Bearing in mind the presented qualities of the dissertation work, I give a positive assessment and propose that the members of the esteemed Scientific Jury award Dr. Georgi Georgiev the educational and scientific degree "PhD" in Medicine in the scientific specialty "Urology".

11/Nov/2022

REVIEWER:

Pleven

Assoc. Professor Vladislav Rosenov Dunev MD, PhD