



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Ljubomir (Aleksandar) Dinić

**Analiza i upoređenje kvaliteta života bolesnika sa
nemetastatskim karcinomom prostate koji su lečeni
radikalnom prostatektomijom i hormonoterapijom**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2022.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Ljubomir (Aleksandar) Dinić

**Analysis and comparison of the quality of life in
non-metastatic prostate cancer patients treated with
radical prostatectomy and hormonal therapy**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2022.

Mentor:

Prof. dr Dragoslav Bašić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Predsednik komisije:

Prof. dr Ivan Ignjatović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr Predrag Aleksić, Medicinski fakultet VMA (Vojno Medicinska Akademija), Beograd
2. Prof. dr Nebojša Đorđević, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Andrej Veljković, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: _____

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof. dr Dragoslav Bašić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
Naslov:	Analiza i upoređenje kvaliteta života bolesnika sa nemetastatskim karcinomom prostate koji su lečeni radikalnom prostatektomijom i hormonoterapijom
Rezime:	<p>Cilj istraživanja bio je da se proceni kvalitet života povezan sa zdravljem kod pacijenata sa nemetastatskim karcinomom prostate. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili ispitanici kojima je urađena RRP, a drugu su činili ispitanici koji su primarno lečeni hormonoterapijom u trajanju od 12 meseci a nakon toga su podvrgnuti spoljašnjoj zračnoj terapiji (H + Z). Za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL) korišćen je (EPIC) upitnik, za procenu erektilne funkcije (IIEF-SF) upitnik, za procenu urinarnе inkontinencije (ICIQ-UI) upitnik, a za procenu simptoma donjeg urinarnog trakta (IPSS) upitnik. Svi ispitanici popunjavali su upitnike pre početka lečenja, u 3., 6., 12., 15., 18. i 24 mesecu praćenja. Nakon 12 meseci praćenja u odnosu na bazičnu vrednost, najveći pad u srednjem IIEF skoru bio je nakon RRP ($p < 0,05$), najveći porast u srednjem ICIQ-UI skoru bio je nakon RRP ($p < 0,01$), najveći pad u srednjem IPSS skoru bio je u grupi nakon RRP ($p < 0,001$), a najveći pad u IPSS QoL skoru nakon RRP ($p < 0,001$). Za HRQoL, prema EPIC rezultatima, urinarna funkcija, urinarna inkontinencija i seksualna funkcija su značajno opale u odnosu na bazičnu vrednost nakon 12 meseci ($p < 0,05$ za sve) u RRP grupi, a hormonska funkcija, seksualna funkcija i seksualne smetnje ($p < 0,001$ za sve) u grupi na (H + Z). Od 12. do 24 meseca u RRP grupi nije bilo promena u srednjim skorovima IIEF, ICIQ-UI, IPSS, IPSS QoL u odnosu na 12. mesec kao ni u rezultatima HRQoL. U H + Z grupi je verifikovan značajan pad IIEF skora, pad seksualne funkcije i seksualnih smetnji, a porast hormonske funkcije. Iz perspektive HRQoL oba modaliteta lečenja mogu ponuditi zadovoljavajuće funkcionalne ishode. RRP ima najveći uticaj na urinarnu i seksualnu funkciju, hormonoterapija na seksualnu i hormonsku funkciju, a H + Z na seksualnu funkciju i seksualne smetnje.</p>
Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Urologija
Ključne reči:	karcinom prostate, radikalna prostatektomija, hormono terapija, kvalitet života

UDK:	616.65-006.6-089.87:615.357]:616 056.2
CERIF klasifikacija:	B 560 - urologija, nefrologija
Tip licence zajedničkog kreativnog dobra:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Dragoslav Bašić, MD, PhD, University of Niš, Faculty of Medicine
Title:	Analysis and comparison of the quality of life in non-metastatic prostate cancer patients treated with radical prostatectomy and hormonal therapy
Abstract:	<p>The aim of the study was to evaluate health-related quality of life in patients with non-metastatic prostate cancer. The patients were divided in two groups. The first group consisted of patients who underwent RRP, and the second group consisted of those who were primarily treated with hormonal therapy for 12 months and then underwent external radiation therapy (H + Z). The (EPIC) questionnaire was used to evaluate health-related quality of life (HRQoL), the (IIEF-SF) questionnaire was used to assess erectile function, the (ICIQ-UI) questionnaire was used to assess urinary incontinence, and IPSS questionnaire was used to assess lower urinary tract symptoms. All patients filled out questionnaires before the start of treatment, in the 3rd, 6th, 12th, 15th, 18th and 24th months of follow-up. At 12-month follow-up compared to baseline, the greatest decrease in mean IIEF score ($p < 0.05$), the greatest increase in mean ICIQ-UI score ($p < 0.01$), the greatest decrease in the mean IPSS score ($p < 0.001$), and the greatest decrease in IPSS QoL score ($p < 0.001$) was in RRP group. For HRQoL, according to the EPIC results, urinary function, urinary incontinence and sexual function significantly decreased compared to baseline after 12 months ($p < 0.05$ for all) in RRP group, and hormonal function, sexual function and sexual bother ($p < 0.001$ for all) in the (H + Z) group. From 12th to 24th months in the RRP group, there were no changes in the mean IIEF, ICIQ-UI, IPSS, IPSS QoL scores compared to the 12th month, nor in the HRQoL results. In the H + Z group, a significant decrease in the IIEF score, a decrease in sexual function and sexual bother, and an increase in hormonal function were verified. From a HRQoL perspective, both treatment modalities can offer satisfactory functional outcomes. RRP has the greatest impact on urinary and sexual function, hormonal therapy on sexual and hormonal function, and H + Z on sexual function and sexual bother.</p>
Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Urology
Key words:	prostate cancer, radical prostatectomy, hormone therapy, quality of life

UDC:

616.65-006.6-089.87:615.357]:616 056.2

CERIF
classification:

B 560 – Urology, nephrology

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

Za izradu ove doktorske disertacije posebnu zahvalnost dugujem:

Mentoru Prof. dr Dragoslavu Bašiću na nesebičnoj stručnoj i metodološkoj podršci, ukazanom poverenju i vremenu koje mi je posvetio tokom izrade doktorske disertacije.

Prof. dr Ivanu Ignjatoviću na dragocenim savetima, korisnim idejama, primedbama, sugestijama i na kritičkoj oceni rada.

Hvala mojim prijateljima, koji su verovali u mene i davali mi podršku svih ovih godina.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici na neizmernoj i nesebičnoj ljubavi, koja mi daje snagu i veru da istrajem na svim životnim putevima.

Skraćenice i simboli

KP – Karcinom prostate

PSA – Prostata specifični antigen

SAD – Sjedinjene Američke Države (SAD)

DHT – Dihidrotestosteron

LHRH – Lutenizirajući hormon riizing hormon

PAP – Prostatična kisela fosfataza

PIN – Prostatična intraepitelna neoplazija

GS – Gleasonov skor

RP – Radikalna prostatektomija

TRUS – Transrektalna ultrasonografija

KT – Kompjuterizovana tomografija

NMR – Nuklearna magnetna rezonanca

AUA – Američka Urološka Asocijacija

EAU – Evropsko Udruženje Urologa

LUTS – Simptomi donjeg urinarnog trakta

BHP – Benigna hiperplazija prostate

DRT – Digitorektalni pregled prostate

USG – Ultrasonografija prostate

AD – Androgena deprivacija

ADT – Androgena deprivaciona terapija

ED – Eretilna disfunkcija

QoL – Kvalitet života

HRQoL – Kvalitet života povezan sa zdravljem

UCLA-PCI – Upitnik ishoda kvaliteta života kod karcinoma prostate Univeziteta Kalifornija u Los Anđelesu

EPIC – Prošireni složeni indeks- upitnik za kvalitet života obolelih od karcinoma prostate

IPSS – Internacionalni prostata simptom skor

IPSS_t – Internacionalni prostata simptom skor ukupni

IPSS_s – Internacionalni prostata simptom skor deponovanja urina

IPSS_v – Internacionalni prostata simptom skor mokrenja

IPSS QoL – Kvalitet života kao posledica urinarnih simptoma

IIEF – Internacionalni indeks erektilne funkcije - kratka forma

ICIQ-UI – Upitnik Međunarodnog društva za inkontinenciju - kratka forma

ICIQ-SF – Skor upitnika Međunarodnog društva za inkontinenciju - kratka forma

RRP – Radikalna retropubična prostatektomija

Hormono th – Hormonoterapija

Zračna th – Zračna terapija

UIO – Skor urinarni iritativni/opstruktivni

H + Z – Hormonoterapija + Zračna terapija

EF – Eretilna funkcija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija karcinoma prostate	1
1.2. Embrionalni razvoj i postnatalne promene prostate	2
1.3. Anatomske i histološke karakteristike prostate	3
1.4. Struktura prostate	4
1.5. Fiziologija prostate	8
1.5.1. <i>Fiziologija na nivou organa i sistema</i>	8
1.5.2. <i>Fiziologija na nivou tkiva</i>	9
1.5.3. <i>Prostata i hormoni</i>	10
1.5.4. <i>Receptori</i>	12
1.6. Faktori rizika	15
1.6.1. <i>Antropometrijski i bihevioralni faktori rizika</i>	18
1.7. Karcinogeneza u prostati	19
1.8. Patologija i histopatologija karcinoma prostate	21
1.9. Premaligne lezije karcinoma prostate	24
1.10. Klasifikacija gradusa tumora	25
1.11. Klasifikacija stadijuma tumora	28
1.12. Prognostička klasifikacija karcinoma prostate	33
1.13. Simptomi karcinoma prostate	34
1.14. Dijagnoza karcinoma prostate	35
1.14.1. <i>Pregled prostate prstom kroz rektum (DRT)</i>	35
1.14.2. <i>Biomarkeri karcinoma prostate</i>	36
1.15. Lečenje karcinoma prostate	41
1.16. Radikalna zračna terapija	45
1.17. Hormonska (endokrina) terapija karcinoma prostate	46
1.18. Kvalitet života	49
2. OSNOVNE HIPOTEZE OD KOJIH SE POLAZI	54
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	55
4. MATERIJAL I METODE	56
4.1. Statistička obrada podataka	60
5. REZULTATI	62
5.1. Analiza bazičnih i preterapijskih parametara	62
5.2. Analiza intraoperativnih i posoperativnih parametara kod RRP	63
5.3. Poređenje po grupama pre početka lečenja	65
5.4. Procena kvaliteta mokrenja	67
5.5. Procena erektilne funkcije	70

5.6. Procena urinarne inkontinencije	73
5.7. Procena HRQoL i QoL	76
5.7.1. <i>Poređenje hormonske terapije i RRP nakon prvih 12 meseci praćenja..</i>	76
5.7.2. <i>Poređenje H + Z i radikalne terapije</i>	86
6. DISKUSIJA	109
7. ZAKLJUČCI	135
8. LITERATURA	137
9. PRILOZI	166
9.1. Prilog 1. IPSS.....	166
9.2. Prilog 2. IIEF.....	167
9.3. Prilog 3. ICIQ-UI-SF.....	168
9.4. Prilog 4. EPIC.....	169
10. BIOGRAFIJA AUTORA	178

1. UVOD

1.1. Epidemiologija karcinoma prostate

Karcinom prostate (KP) je posle karcinoma dojke, bronhopulmonalnog i kolorektalnog karcinoma najčešća neoplazma u humanoj patologiji. On u svetu čini 7,3% svih karcinoma, sa incidencom koja je 3 puta veća u razvijenim zemljama u odnosu na zemlje u razvoju. Stopa incidence varira u različitim zemljama, od 6,3 do 83,4 na 100.000 muškaraca. Najviše stope utvrđene su u Severnoj i Zapadnoj Evropi, Karibima, Australiji, Novom Zelandu, Severnoj Americi i Južnoj Africi, a najniže u Aziji i Severnoj Africi. Sa oko 1,4 miliona novih slučajeva u svetu godišnje, KP je drugi najučestaliji karcinom u muškoj populaciji (1). Naglo povećanje incidence KP u svetu kasnih osamdesetih i ranih devedesetih godina nastalo je sa početkom sprovođenja skrininga korišćenjem prostata specifičnog antigena (PSA). Poslednjih godina se u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ipak beleži smanjenje incidence KP, što je posledica pooštavanja kriterijuma za PSA testiranje (2). Sa druge strane, trend povećanja incidence KP zabeležen je u Kini i istočnoevropskim zemljama (3). U Srbiji je 2020. godine registrovano 3144 novih slučajeva, sa udelom od 12,3% od svih novo-otkrivenih karcinoma u muškoj populaciji.

Sa procenjenih 375 000 smrtnih slučajeva u svetu, KP je, od svih karcinoma, peti vodeći uzrok smrti kod muškaraca u 2020. godini (1). U periodu od 1965-1995. godine u SAD je zabeleženo povećanje stope mortaliteta od KP od 5,1% godišnje, a porast mortaliteta u istom periodu uočen je i u većini evropskih zemalja. Nakon 1994. pa do 2005. godine u SAD je zabeležen rapidan pad od 4,1% godišnje, a do 2007. godine smanjenje stope mortaliteta od 2,6% (4). Od 2009.-2013. godine u pojedinim razvijenim zemljama (SAD, Danska, Norveška, Švajcarska, Španija, Argentina, Novi Zeland, Izrael i Japan) došlo je do stabilizacije pada smrtnosti, dok se trend smanjenja nastavio u drugim zemljama (Ujedinjeno Kraljevstvo, Grčka, Italija, Austrija, Francuska, Nemačka, Holandija, Brazil, Kanada i Australija). U Srbiji je u 2020. godini registrovan 1251 smrtni ishod zbog KP, što ga čini tek šestim uzrokom smrti od svih karcinoma (1, 3).

Stope smrtnosti od KP znatno se razlikuju širom sveta. U 2018. godini najviše stope mortaliteta zabeležene su u Centralnoj Americi (10,7 na 100.000 ljudi), zatim u Australiji i Novom Zelandu (10,2) i zapadnoj Evropi (10,1). Najniža stopa zabeležena je u zemljama

Azije (Južna Centralna, 3,3; Istočna, 4,7 i Jugoistočna, 5,4) i Severna Afrika (5,8). Trećina smrtnih slučajeva od raka prostate dogodila se u Aziji (33%, 118,427 smrtnih slučajeva), a zatim u Evropi (29,9%, 107,315 smrtnih slučajeva). Stopa mortaliteta od karcinoma prostate raste sa godinama i gotovo 55% svih smrtnih slučajeva dogodi se nakon 65. godine života (5).

Za razliku od drugih vrsta karcinoma, KP sporo napreduje i u najvećem broju slučajeva ne daje kliničke manifestacije, zbog čega skoro 90% KP ostaje decenijama neprimetno. Ovakvo visoka učestalost slučajno otkrivene maligne bolesti bez kliničke manifestacije je jedinstvena osobina KP. Najveća incidenca je zabeležena kod muškaraca starosti od 60 do 69 godina (36,3%), a zatim između 70-79 godina (31,2%). Retko se javlja kod muškaraca mlađih od 50 godina života, a takvi slučajevi čine manje od 0,1% svih slučajeva. U momentu dijagnoze oko 55% karcinoma je lokalizovano u prostati, a kod 70-90% muškaraca starosti od 80 do 90 godina mogu se ustanoviti mikroskopski tumori prostate (6).

1.2. Embrionalni razvoj i postnatalne promene prostate

Tokom 10. nedelje gestacije iz primitivnog mokraćnog kanala koji je derivat endoderma izrasta u okolni mezenhim oko pet posebnih epitelnih pupoljaka. Razvoj ovih pupoljaka zavisi od induktivnog delovanja okolnog mezenhima koji reaguje na androgene. Iz Lajdigovih ćelija fetalnih testisa počinje lučenje testosterona čija je najveća koncentracija u periodu između 13. i 15. nedelje gestacije. U 10. i 11. nedelji gestacije, epitelni pupoljci pod dejstvom sintetisanog androgena počinju se granati i dobijaju lumen. U novostvorenom lumenu pojavljuje se sekret, što se vremenski podudara sa spomenutim visokim vrednostima testosterona.

Fibromuskularna stroma se razvija postupnom diferencijacijom iz mezenhima izazvanom njegovim kontaktom sa epitelnim trakama. Pri tome dolazi do prožimanja rastresitog vezivnog tkiva sa glatko-mišićnim ćelijama. Novija molekularno biološka istraživanja ukazuju da su mezenhim, androgeni receptori i enzim 5 alfa-reduktaza najvažniji faktori u razvoju prostate. Iako se još uvek sa sigurnošću ne može potvrditi, smatra se da ćelije mezenhima izlučuju za sada nepoznati faktor, koji pobuđuje endoderm mokraćnog kanala na razvoj i diferencijaciju. Drugi esencijalan faktor je prisustvo androgenog receptora i pretvaranje testosterona u dihidrotestosteron (DHT) pomoću enzima 5 alfa-reduktaza, koji nakon vezivanja za androgeni receptor pokazuje snažan uticaj na sintetsku aktivnost unutar ćelije. Osim uloge u razvoju prostate, DHT je esencijalan u organogenezi muških genitalija. U četvrtom mesecu embrionalnog razvoja iz pet grupa epitelnih pupoljaka koji se rapidno

izdužuju i granaju, razvija se pet jasno izraženih lobusa prostate: prednji, srednji, zadnji i dva lateralna. Ovi režnjevi se do 5. meseca fetalnog života vide kao odvojene celine, a tokom druge polovine fetalnog života dolazi do njihovog spajanja i pri rođenju među njima više nema jasnih granica. Na presecima prostate kod odraslog muškarca vidi se žlezdano tkivo koje daje utisak celine, a podela na režnjeve nije vidljiva. Ukoliko dođe do hormonskih poremećaja u toku procesa produkcije i regresije, mogu se ispoljiti brojne kongenitalne malformacije kako polnih organa tako i urotrakta, jer delovi urotrakta prvobitno nastaju od delova genitalnih organa. U sklopu malformacija genitalnih organa, mogu biti prisutne malformacije prostate od agenezije i atrofije do hipoplazije, a danas se ističu malformacije prvenstveno utrikulusa kao zaostatka Müller-ovog kanala. Tako se opisuju slučajevi značajnog uvećanja utrikulusa koje može da da pelvični tumor nastao kao posledica utrikulusne ciste, a što je često udruženo sa hipospadijom i jednostranom agenezijom bubrega (7).

Tokom puberteta prostata se znatnije povećava zbog uticaja testosterona i u periodu od 14. do 18. godine dolazi do njene maturacije i uvećanja na 16-22 grama. Maturacija se odvija umnožavanjem epitela subkapsularne i uretralne zone koji predstavlja glavnu sekretornu i funkcionalnu komponentu prostate. Kod 95% muškaraca starosti od 55-75 godina, nađena je ultrazvučno mereno zapremina prostate preko 22 grama, a kod samo 2% muškaraca u četvrtoj deceniji nađeno je makroskopsko uvećanje prostate. Uvećanje prostate se dešava uglavnom na račun centralne zone, a manje na račun prostate u celini, pa je shodno ovome nađeno da je za udvostručenje centralne zone potrebno 20 godina, a prostate u celini oko 35 godina.

1.3. Anatomske i histološke karakteristike prostate

Prostata ili kestenjača je neparna pomoćna polna žlezda muškog genitalnog sistema koja okružuje početni deo izvodnog mokraćnog kanala. Oblika je kestena odnosno kupe sa spljoštenim vrhom i u zdravog odraslog muškarca teži oko 20 (\pm 6) grama. Smeštena je u dnu male karlice (spatium retroperitoneale pelvis), iza simfize (fibrozne hrskavice koja povezuje obe preponske kosti) i ispred rektuma, a bazom je okrenuta prema bešici i semenim kesicama. U potpunosti je smeštena retroperitonealno, okružena je vezivnomišićnom kapsulom i uložena u vezivno tkivo visceralnog lista pelvične ovojnice (fascia pelvis visceralis). Na prostatu naleže rektoprostatična ovojnica (fascia rectoprostatica) i gornja pelvična dijafragmalna ovojnica (fascia superior diaphragmatica). Između prostate i simfize se nalazi puboprostatični ligament i mišić (lig. et m. puboprostaticum), a sa bešikom je povezana vezikoprostatičnim mišićem (m. vesicoprostaticus). Lateralno od prostate nalazi se mišić,

podizač anusa (m. levator ani), kranijalno rektoperinealni mišić (m. rectoperinealis), a kaudalno na dnu prostate nalazi se anoperinealni mišić (m. anoperinealis). Ispod prostate se nalazi područje trapezoidnog oblika (area trapezoidea), a napred intermedijarni deo uretre (pars membranacea urethrae). Prosečne dimenzije su: visina 3-4 cm, širina 4-5 cm i debljina 2,5 cm (9).

Na prostati je moguće razlikovati bazu, četiri strane (prednja, zadnja i dve bočne) i vrh. Prostata je bazom okrenuta prema bešici od koje polazi izvodni mokraćni kanal odnosno uretra. Baza prostate je u neposrednom odnosu sa vratom mokraćne bešike koga formira levkasti prelaz šupljine bešike i uretra. Iza spoja vrata bešike i prostate nalaze se donji krajevi semenih kesica i ampularna proširenja semevoda. Briznici (ductuli ejaculatorii) u prostatu ulaze kroz dva otvora na spoju baze i zadnje strane prostate. Vrh prostate je upravljen ka podu karlične duplje, prednja strana ka simfizi, a prostor između prostate i simfize je ispunjen spletom vena i vezivno-masnim tkivom. Zadnja strana prostate je okrenuta prema rektumu kroz čiji se zid može lako pregledati prstom.

Pri palpiranju kroz rektum, zadnja strana prostate je blago ispupčena i u njoj se u vidu plitkog udubljenja između levog i desnog reznja žlezdanog tkiva nalazi uzdužni žleb ili sulkus. Idući od gore prema dole ka vrhu prostate, bočne strane su blago zaobljene i sužavaju se. Idući od baze ka vrhu prostate, prolazi početni deo mokraćnog kanala koji je zbog ovakve lokalizacije i dobio naziv prostatični deo uretre (pars prostatica urethrae). Prosečna dužina ovog dela uretre je 3 cm, a distalno se ovaj deo nastavlja u membranoznu uretru (pars membranacea urethrae). Na sredini zadnjeg zida prostatične uretre uzdiže se semeni brežuljak (verumontanum, colliculis seminalis), koji je dugačak oko 2 cm, a visok 3-4 mm. Na njegovom vrhu se nalazi otvor mešinice prostate, a upolje od njega otvori levog i desnog briznika. Duž leve i desne ivice semenog brežuljka nalaze se otvori prostatičnih žlezda. Kroz prostatu prolaze i briznici (ejakulatorni kanali), koji se pružaju od zadnje strane do semenog brežuljka, na čijem vrhu se otvaraju. Između briznika, opkoljena žlezdanim tkivom prostate nalazi se mešinica prostate (utriculus prostaticus). Utrikulus ima oblik mehura, dužine 8-10 mm, širine 4-5 mm, čiji je gornji kraj slepo zatvoren, a otvara se na vrhu semenog brežuljka, između otvora oba briznika (pori ejaculatorii) (7).

1.4. Struktura prostate

Prostata je žlezdano mišićni organ koga kvantitativno većim delom čini fibromuskularna stroma a manjim delom sekretorni epitel i taj odnos je 5:1. Stroma prostate je mrežasta tvorevina koju grade glatka mišićna i elastična vlakna u čijim međuprostorima je

smešteno žlezdano tkivo prostate. Žlezdano tkivo prostate se deli na spoljašnje žlezde (glandulae prostaticae) koje čine glavni deo žlezdanog tkiva i unutrašnje žlezde koje se prema lokalizaciji dele na mukozne i submukozne. Mukozne žlezde odgovaraju Littreovim žlezdama prednje uretre i lokalizovane su na krovu prostatične uretre. Po mišljenju nekih autora, submukozne žlezde su poreklom od Milerovih kanala, pa zato mogu reagovati na dejstvo ženskih polnih hormona. Periuretralne žlezde otvaraju se pomoću dugačkih kanala na podu uretre, slično kao kanali spoljašnjih žlezda. Nalaze se ispod sluzokože i u samom zidu prostatičnog dela uretre, između unutrašnjeg uzdužnog sloja i spoljašnjeg cirkularnog sloja glatkih mišića uretre, od vrata bešike do nivoa verumontanuma. Po mišljenju nekih stručnjaka ove žlezde su osetljive na dejstvo ženskih polnih hormona ispoljavajući hiperplaziju (bujanje). Periuretralne žlezde otvaraju se pomoću dugačkih kanala na podu uretre, slično kao kanali spoljašnjih žlezda.

Spoljašnje žlezde su razgranate i raspoređene su koncentrično sa izvodnim kanalima koji se pružaju paralelno u odnosu na zadnju kurvaturu prostate i idu ka zadnjem zidu prostatične uretre. U žlebovima duž leve i desne ivice kolikulusa nalaze se otvori ovih žlezda. Procenju se da ima između 30 i 50 glavnih žlezda. Ove žlezde su tubuloalveolarnog tipa i sastoje se od vrećastih završetaka koji podsećaju na alveole i središnjeg cevastog dela. Svaka žlezda je okružena nežnim vezivnim tkivom od kojeg je odvaja bazalna membrana. Žlezde su obložene jednim redom epitelnih ćelija koje mogu biti sekretorne ili glavne epitelne ćelije, bazalne i neuroendokrine ćelije. Epitel sekretornih ćelija je jednoredan cilindričan, mada u nekim delovima može biti kubičan ili čak pločast. Ove ćelije pri vrhu sadrže sekretorne mehuriće u kojima se nalaze PSA, prostatična kisela fosfataza (PAP) i neki drugi enzimi. Sadržaj ovih mehurića se izbacuje u lumen žlezde putem egzocitoze. Bazalne ćelije su znatno manje, spljoštene i čine oko 10% broja epitelnih ćelija. One nemaju sekretorne mehuriće ali imaju sposobnost diferencijacije u glavne epitelne ćelije. Njihove membrane su bogate ATP-azom, a citoplazma keratinom. Za razliku od normalnih i hiperplastičnih acinusa koji su obloženi bazalnim ćelijama, u acinusima adenokarcinoma nema bazalnih ćelija što se može dokazati imunohistohemijskim bojenjem na p63 ili citokeratin. Neuroendokrine ćelije su smeštene u sluzokoži prostatične uretre, između glavnih epitelnih ćelija acinusa i izvodnih kanalića svih delova žlezdi. Najveći broj ovih ćelija sadrži serotonin i tiroid-stimulišući hormon, dok ostale sadrže kalcitonin i somatostatin. Glavna uloga ovih ćelija se sastoji u regulisanju sekretornih aktivnosti ostalih ćelija sa parakrinim delovanjem. Pored funkcionalnog značaja, epitelne ćelije su važne za nastanak karcinoma kao najčešće

neoplazme u prostati, dok sarkomi nastali iz stromalnih elemenata su relativno retke neoplazme.

Stroma prostate se sastoji od glatkih mišića, fibroblasta, kolagena, neuroendokrinih ćelija, kapilara, limfatika i aksona. Glatkomišićne ćelije svojom kontrakcijom učestvuju u istiskivanju sekreta iz lumena žlezda. Stroma predstavlja veći deo prostate i u slučaju benigne hiperplazije prostate njeno uvećanje je veće nego hiperplazija epitelne komponente. U ovom slučaju, glatkomišićne ćelije menjaju svoju morfologiju i veruje se da pod uticajem hormona proizvode kolagen koji čini sastavni deo vanćelijskog matriksa i pojačava rast epitelnih ćelija međusobnim uticajem strome i epitela. Vanćelijski matriks deluje kao skelet koji povezuje epitelne ćelije i stromu prostate a sastoji se od tri vrste biomolekula: strukturnih proteina (kolagen i elastin), specifičnih proteina (fibrin, fibronektin, laminin, nektini i dr.) i proteoglikana (7).

Podela žlezdanog tkiva prostate na režnjeve je jasno izražena u drugom trimestru fetalnog života. Zbog kasnijeg spajanja ovih režnjeva u fetalnom periodu, nije moguće ustanoviti granice pojedinih lobusa kako kod novorođenčeta tako i kod odraslog muškarca. Režnjevi koji se opisuju predstavljaju delove žlezdanog tkiva koje nosi ime prema određenim anatomskim strukturama. Danas je široko prihvaćena podela prostate na četiri zone koju je opisao McNeal koristeći sagitalne, koronalne i kose koronalne preseke. Prema ovoj podeli McNeal opisuje postojanje četiri različite zone koje imaju različite morfološke, funkcionalne i patološke osobenosti.

Svaka od ovih zona nalazi se u odnosu sa određenim delovima prostatične uretre, koja u visini gornjeg kraja verumontanuma pravi savijutak, tako da proksimalni i distalni segment prostatične uretre čine ugao od 35° otvoren prema napred. Prema McNeal prostata se deli u četiri zone: prednju fibromuskularnu stromu, perifernu, centralnu i prelaznu zonu. Prema ovoj podeli, uretra je uzeta kao primarna anatomska referentna tačka i u njoj baza seminalnog kolikulusa, koja deli uretru na proksimalni i distalni deo, sa tupim uglom između njihovih pravaca. Neposredno iza proksimalnog dela prostatične uretre nema žlezda. Prednja fibromuskularna stroma se pruža duž cele prednje površine prostate, sastoji od vezivnog tkiva i glatkih mišićnih vlakana, ne sadrži žlezdane elemente i čini 1/3 totalnog volumena žlezde. Najveći deo žlezdanog tkiva prostate čini periferna zona, oko 75%, nalazi se posterolateralno, glavnim delom ispod baze kolikulusa, a pruža se naviše obuhvatajući centralnu i prelaznu zonu kao „držač kuvanog jajeta”. Napred i lateralno od kolikulusa nalazi se prelazna zona u vidu dva mala lobusa, čiji se glavni duktus otvara na bazi kolikulusa i ona čini 5% žlezdanog tkiva prostate. Centralna zona čini 25% ukupnog žlezdanog tkiva prostate, a nalazi se iznad

kolikulusa, iza proksimalnog dela prostatične uretre, ispred ejakulatornih duktusa i naviše ide do vrata mokraćne bešike (10).

Prostata je dobro vaskularizovan organ. Arterije prostate potiču od visceralnih grana hipogastrične arterije: donje vezikalne arterije, srednje hemoroidalne arterije, a dopunski od unutrašnje pudendalne arterije. Parne prostatične arterije koje su grane donjih vezikalnih arterija snabdevaju krvlju glavni deo prostate. Donji deo prostate dobija arterijske ogranke iz prostatične arterija koja se odvaja od srednje hemoroidalne arterije, a vrh prostate iz unutrašnje pudendalne arterije. Flocks (1937) je podelio grane prostatične arterije na kapsularne koje ulaze sa bočnih strana prostate i irigiraju periferni deo prostate i uretralne koje probijaju kapsulu prostate na spoju bešike i prostate, posterolateralno, na 5 i 7, odnosno 4 i 8 sati.

Venski spletovi okružuju prostatu dominantno sa prednje i bočnih strana čineći Santorinijev venski plexus. Deo krvi se odvodi u dorzalnu venu penisa, a deo odlazi preko pudendalnog i vezikalnog venskog plexusa. Dalji odvod krvi je najvećim delom preko unutrašnje ilijačne vene i vertebralnog venskog sistema čime se objašnjava pojava koštanih metastaza karcinoma prostate bez istovremenog nalaza plućnih metastaza, jer se ovim putem zaobilazi plućni krvotok. Prostata i semene vezikule imaju simpatičku i parasimpatičku inervaciju iz pelvičnog plexusa. Simpatička inervacija ide preko hipogastričnog nerva, a parasimpatička preganglijska vlakna dolaze preko pelvičnih nerava (nn.erigentes) iz krsnog centra parasimpatikusa (S2-S4). Parasimpatička vlakna kontrolišu sekretornu funkciju žlezdi, a simpatička inervišu mišićno stromalni deo prostate i tokom ejakulacije zatvaraju vrat mokraćne bešike. Glavna inervacija prostate dolazi iz gangliona i spletova koji se nalaze između semenih vezikula i ulaza ejakulatornog duktusa u prostatu. U predelu vrata bešike ganglioni se nalaze u vezivnom tkivu između prostate i bešike i idu naviše ležeći između vlakana detrusora. Deo vlakana i gangliona ide preko posterolateralne strane i završava se na apeksu prostate odakle nervni završeci idu direktno u tkivo prostate i semene vezikule. Jako je važno da i kavernozi nerv ide dorzolateralnom stranom prostate što je esencijalno za njegovu prezervaciju kod radikalne prostatektomije. U prostati se nalaze receptori za oba dela vegetativnog sistema od kojih u stromi i mišićnim vlaknima dominiraju simpatički alfa 1-adrenergički receptori, a u malom broju u mišićima i krvnim sudovima nalaze se alfa 2-adrenergički receptori. Parasimpatički muskarinski receptori se nalaze u žlezdanom tkivu i nema ih u mišićima prostatične strome (7).

1.5. Fiziologija prostate

1.5.1. Fiziologija na nivou organa i sistema

Prostata sa semenim vezikulama spada u sekundarne muške polne organe i predstavlja raskrnicu urinarnog i polnog puta. Svojim položajem i konzistencijom daje oslonac bazi mokraćne bešike i učestvuje u stvaranju uretralnog tonusa. Tri su vremenska perioda u toku života u kojima prostata menja svoju veličinu i funkciju a to su: pre rođenja, za vreme puberteta i u starosti. U detinjstvu je mala, u pubertetu se pod dejstvom testosterona povećava tako da kod muškaraca oko 20. godine života postiže svoju konačnu veličinu. Kod nekih muškaraca se nakon 50. godine života smanjuje pa čak i atrofira zbog uticaja testosterona koji se tada smanjeno stvara. Ona je akcesorna polna žlezda koja ima egzokrinu funkciju, a najvažniji deo te funkcije je produkcija sekreta koji ulazi u sastav semene tečnosti. Sekret prostate potiče od epitelnih ćelija prevashodno iz lateralne, a najmanje iz periferne zone prostate. Količina sekreta prostate iznosi oko 0,5-2ml dnevno i čini oko 15% volumena ejakulata. Sekret prostate je heterogena mešavina organskih i neorganskih sastojaka, a glavni sastojak količinski čini voda. U sekretu se nalaze cink, magnezijum, kalijum, kalcijum, citrat, fosforilholin, poliamini, holesterol, fosfolipidi, proteini (PSA, PAP), profibrinolizin, fruktoza, prostaglandini i dr. Za sekret prostate karakterističan je visok sadržaj cinka čija koncentracija iznosi između 150 i 1500 mg/ml, a u velikim količinama se nalazi u prostate i tkivu adenoma. Cink igra važnu ulogu u metabolizmu spermatozoida, a na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije ispoljava baktericidno dejstvo. Spermin je alifatični poliamin koji se zbog pozitivnog naboja svojih molekula i izraženih alkalnih svojstava lako vezuje za kisele jone i molekule kao što su jon fosfora, nukleinske kiseline i fosfolipide. Stvaranje poliamina je povezano sa proliferacijom, rastom ćelija i karcinogenezom. Oksidacijom spermina nastaju reaktivni aldehidi koji daju specifičan miris spermi. Poliamini i njihovi razgradni produkti deluju takođe toksično na bakterije i zato se misli da poliamini štite genitalni aparat od infekcije. Holesterol se nalazi u koncentraciji od 80 mg/dl, a fosfolipidi (sfingomijelin, fosfatidil serin i etanolamin plazmalogen) od 180 mg/dl.

U humanoј spermi je nađeno 15 različitih vrsta prostaglandina od kojih u reproduktivnom aparatu muškarca preovlađuju prostaglandini grupe E. Glavni izvor prostaglandina su semene kesice a veruje se da učestvuju u procesima erekcije, ejakulacije i transporta spermatozoida. Od svih ugljenih hidrata, fruktoze ima najviše u semenoј plazmi, a njeno odsustvo može da ukaže na opstrukciju oba ejakulatorna kanala, kongenitalno odsustvo semenih kesica i semevoda ili postojanje retrogradne ejakulacije. Proteini kao što su PSA,

PAP, beta mikroseminoprotein (β MSP), semenogelini i prostata-vezujući protein (prostate-binding protein PBP), takođe se nalaze u sekretu prostate, a izlučivanje PSA i PAP je vezano za androgenu stimulaciju (11).

PSA je glikoprotein koji se stvara samo u epitelnim ćelijama prostate, ali ga stvaraju i hiperplastični i maligni epitel, uključujući i metastaze. Drugi vaskularni i stromalni elementi prostate ne stvaraju PSA. To je enzim proteaza i esteraza iz grupe kalikreina, a učestvuje u različitim mehanizmima regulacije ćelija. Njegovo dejstvo može biti inhibirano raznim inhibitorima proteaza, cinkom i spermidinom. Smatra se da je fiziološka uloga PSA u ejakulatu razgradnja semenog ugruška pod dejstvom semenogelina međutim, još nije poznato kako zgrušavanje i liza semenog ugruška utiču na reproduktivnu fiziologiju (12), Gen za PSA smešten je na hromozomu 19 (13). Epidermalni faktor rasta (EGF) smanjuje, a androgeni povećavaju sekreciju PSA (14). Obzirom da je PSA specifičan za epitelne ćelije prostate, od osamdesetih godina prošlog veka koristi se kao marker za karcinom prostate, kao skrinin metoda, u praćenju toka bolesti i ishodu lečenja. Koncentracija PSA u semenoj tečnosti je 0,41-5 ng/ml. PAP je glikoprotein koji razdvaja organske fosfataze. Iako se u ejakulatu nalaze visoki nivoi ove fosfataze, za sada nije tačno poznat njen biološki značaj. Nivo PAP u krvi zavisi od stimulacije androgenim hormonima, dok kastracija i androgeni imaju naprotiv, negativan uticaj.

1.5.2. Fiziologija na nivou tkiva

Ćelije strome i epitela međusobno deluju jedne na druge autokrino i parakrino pomoću raznih faktora rasta kojima utiču na razne funkcije kao što su proliferacija, diferencijacija, sekrecija i apoptoza. Mezenhim ili embrionalno vezivno tkivo okružuje endodermalni urogenitalni sinus iz koga nastaju prostata, prostatični deo uretre i bulbouretralne žlezde. Pre polne diferencijacije embriona, mezenhimne ćelije oba pola sadrže androgene receptore. Pod uticajem testikularnih androgena dolazi do diferencijacije u muške polne organe. Nakon toga epitelne ćelije urastaju u okolni mezenhim u obliku pupoljaka, a na rođenju solidni pupoljci se kanaliziraju od uretre prema vrhu pri čemu dolazi do diferencijacije luminalnih i bazalnih epitelnih ćelija uz diferencijaciju mezenhimnih ćelija u glatkomišićne i fibroblaste. Eksperimentima na životinjama je dokazano da je za diferencijaciju mezenhimnih ćelija važna prisutnost diferenciranih epitelnih ćelija, a za diferencijaciju epitelnih ćelija u normalne epitelne ćelije prostate je, osim prisustva androgena, bitno i prisustvo androgenih receptora na mezenhimnim ćelijama. Zbog toga je interakcija mezenhima sa epitelom bitna za razvoj i funkciju ćelija od samog početka razvoja prostate (15). Ovo uzajamno delovanje je važno i

kasnije jer je poznato da kastracija podstiče apoptozu epitelnih ćelija prostate, pri čemu androgeni receptori koji su prisutni u ćelijama zrele prostate nisu bitni za tu funkciju (16). Interakcija epitela i strome je važna i u karcinogenezi jer su kod karcinoma prostate nađene promene i u epitelnim i u stromalnim ćelijama, pa se pretpostavlja da je za razvoj karcinoma prostate osim uticaja androgenih hormona vrlo važna i poremećena epitelno-stromalna homeostaza, kao i interakcija između ćelija, odnosno ćelija i ekstracelularnog matriksa koji su važni za održavanje diferencijacije i funkcije obe vrste ćelija (15).

1.5.3. Prostata i hormoni

Prostata i semene kesice spadaju u akcesorne polne žlezde sa spoljašnjom sekrecijom i nema dokaza da luče hormone. Njihov sekret služi kao vehikulum za spermatozoide, koji u ovoj sredini koriste neke hranljive materije ili se oslobađaju izvesnih produkata metabolizma. Prostata je hormonski zavistan organ za čiji razvoj i funkciju su neophodni androgeni, dok estrogeni imaju sekundarni uticaj značajan u pojedinim oboljenjima prostate. Normalan razvoj prostate zavisi i od funkcije testisa i od funkcije hipofize koja svojim gonadotropnim hormonima deluje indirektno preko testisa. Kastracija kao i insuficijencija hipofize pre puberteta sprečava normalan rast i razvoj prostate, a posle puberteta dovodi do njene atrofije. Još 1941. godine su Higinis i Hodžs jasno pokazali androgenu zavisnost prostate i postavili temelje hormonske terapije karcinoma prostate koji pokazuju hormonsku zavisnost.

Testosteron je glavni androgen u organizmu koji se u 92-95% sintetiše u testisima, a 3-7% u korteksu nadbubrežnih žlezda. U testisima se u manjem procentu sintetišu i androstendion i dihidrotosteron (DHT) a najvećim delom u kori nadbubrežnih žlezdi. U plazmi je 95% testosterona i DHT vezano za beta globulin, a ostatak je fiziološki aktivan i može proći kroz membranu ćelija prostate. DHT kao glavni androgen u prostati najvećim delom nastaje iz testosterona ali i iz androgena kore nadbubrega pod dejstvom 5-alfa reduktaze. Manji deo DHT dolazi već sintetisan u prostatu iz testisa i kore nadbubrega. Dokaz da je DHT najvažniji androgen u prostati navodi se primer čoveka sa urođenim deficitom 5-alfa reduktaze koji je imao relativno dobro razvijene seksualne karakteristike, zbog dobrog nivoa testosterona, ali je imao rudimentiranu prostatu kao posledicu deficita DHT (7).

Samo slobodni testosteron prolazi kroz ćelijsku membranu i zatim podleže opisanoj transformaciji u DHT koji se zatim spaja sa androgenim receptorom sa jedarne strane. Ovako stvoreni kompleks aktivira receptor koji se translocira u jedro i deluje kao transkripcioni faktor što rezultuje translacijom RNK u celularne proteine na nivou ribozoma. Proteini odlaze

do određenih mesta u ćeliji, ili se deponuju u vidu granula koje se izbacuju u žlezdani lumen u momentu ejakulacije. DHT ima pet puta veći afinitet za vezivanje za receptor nego testosteron. Najvažniji enzim za konverziju testosterona u DHT (5-alfa reduktaza) se javlja u dva oblika i to: tip 1 - koji je dominantan u ekstraprostatičnim tkivima i tip 2 - koji se nalazi u prostatičnom tkivu (17). Na finasterid, kao inhibitor 5-alfa reduktaze, tip 1 je minimalno osetljiv, dok je tip 2 vrlo osetljiv. Kod kongenitalnog deficita 5-alfa reduktaze Tip 1 je neizmenjen, dok je Tip 2 deficitaran. U mladosti je nivo 5-alfa reduktaze i DHT značajno viši u epitelu nego u stromi, ali sa godinama dolazi do opadanja nivoa ovih enzima u epitelu, ali ne i u stromi tako da se nivoi DHT skoro izjednačavaju u oba dela prostate. Za razliku od DHT, nivo estrogena u epitelnim ćelijama se ne menja sa godinama, ali se estrogeni povećano akumuliraju u stromi pa se na ovaj način značajno menja odnos estrogena i androgena u prostati. Sa godinama dolazi do pada nivoa androgena odnosno slobodne frakcije testosterona koji je jedina efektivna frakcija u serumu, a formalni razlog za ovu pojavu je povišenje nivoa serumskog globulin nosača androgena (testosterona) (9). Između 40. i 70. godine života, pad ove frakcije je u proseku 1% godišnje (18). Nivo testosterona se smanjuje sa starenjem, ali i kod bolesnika sa karcinomom prostate i to prevashodno slobodne frakcije. Androgeni nisu uzročnici procesa karcinogeneze u prostati jer nemaju mitogeno dejstvo. Oni sami po sebi ne izazivaju malignu transformaciju ćelija ali pospešuju rast već postojećeg karcinoma.

Karcinogeneza zavisi od drugih faktora inicijacije od kojih su mnogi za sada nepoznati. I ako je produkcija estrogena kod muškaraca mala, oni su značajni za procese u prostati, a naročito odnos testosterona i estrogena koji se u toku života menja. Nastaju aromatizacijom testosterona prvenstveno u masnom tkivu. Njihova osnovna uloga se ogleda u regulaciji procesa aktivacije gena u ćelijama strome što predstavlja njihovo primarno dejstvo, dok dejstvom na procese u epitelnim ćelijama uzrokuju pojavu skvamozne metaplazije. U nekim dejstvima estrogeni deluju sinergično sa androgenima, ali ne sa testosteronom već samo sa njegovim 5 alfa derivatima. Tako je kod kastriranih pasa moguće izazvati žlezdanu hiperplaziju prostate simultanim delovanjem estrogena i DHT ili nekog drugog 5 alfa redukovanog steroida. Estrogeni povećavaju sadržaj androgenih receptora u jedru ćelija prostate.

Uticaj hormona na prostatu se odvija povratnom spregom na nivou hipotalamus, prednji režanj hipofize, kora nadbubrežnih žlezda, testisi. Kod pada nivoa serumskih androgena u hipotalamusu se sekretuju gonadotropin rilizing hormoni (GnRH) ili lutenizirajući hormon rilizing hormoni (LHRH), peptidi koji se transportuju u prednji režanj hipofize i dovode do

oslobađanja stimulatívnih hormona: luteotropni (LH), adenokortikotropni (ACTH) i prolaktin (LTH). LH pokazuje veliki afinitet za Lajdigove ćelije, a ACTH za ćelije kore nadbubrežnih žlezda. Pod njihovim dejstvom iz Lajdigovih ćelija u testisima i kori nadbubrežnih žlezda se oslobađaju androgeni značajni u metabolizmu prostate. Visok nivo cirkulišućih androgena i estrogena deluje inhibitorno na produkciju rilizing hormona u hipotalamusu i time smanjuju sopstvenu produkciju. Inhibitorni faktor za sintezu folikulostimulirajućeg hormona (FSH) je prostatični inhibitorni protein (PIP) koji je izolovan iz semene plazme i ima osobine negativnog faktora rasta. (19). Prolaktin indirektno utiče na rast i razvoj prostate stimulišući stvaranje testosterona i drugih androgena i direktno, potencirajući vezivanje testosterona za receptore prostate. Smatra se da direktno dejstvo može biti od značaja u patogenezi prostatične neoplazme preko produkcije citrata u sekretornim ćelijama, pokrećući genetski mehanizam i metaboličke procese (20).

1.5.4. Receptori

Ćelije prostate kao ciljne ćelije za dejstvo raznih hormona imaju različite receptore odnosno makromolekulske proteine, koji se vezuju za različite hormone dajući kompleks hormon-receptor. Samo ovakav kompleks može se transportovati u ćelijsko jedro i vezati za hromatin na posebno mesto (akceptor), čime započinje hormonska akcija u prostatičnoj ćeliji (9). Vezivanjem androgena za androgeni receptor u citozolu dolazi do aktivacije receptora koji nakon toga podleže konformacijskoj promeni, uključujući fosforilaciju, nuklearnu translokaciju i dimerizaciju. Dolaskom u jedro androgeni receptor se veže za odgovarajuće elemente (androgens response elements - AREs) smeštene u regulatornim delovima ciljnih gena i aktivno prikuplja esencijalne kofaktore i pokreće procese transkripcije koji su potrebni za ekspresiju androgenom regulisanih gena i stvaranje odgovarajućih proteina (21). Osim za delovanje hormona, receptori su važni i za ispoljavnje efekta faktora rasta. U najvećoj meri androgeni receptori su lokalizovani u jedru sekretornih epitelnih ćelija, a u malom broju ili čak odsutni u bazalnim i stromalnim ćelijama. U neuroendokrinim ili endokrinoparakrinim ćelijama androgeni receptori su odsutni ili slabe ekspresije što je razlog njihove rezistencije na hormonske uticaje (22). Prema afinitetu za androgen, receptori se dele se na tip-1 sa visokim afinitetom i malim kapacitetom i tip-2 sa niskim afinitetom i velikim kapacitetom za androgen. Nakon kastracije u prva 24 časa nivo androgenih receptora se značajno smanjuje, da bi se posle egzogenog davanja testosterona za 5 časova vratio na normalu. Nivo androgenih receptora je značajno viši kod dobro diferentovanog karcinoma prostate nego u srednjem ili slabo diferentovanom. Afinitet androgenog receptora za DHT je pet puta veći

nego za testosteron, a kompleks androgeni receptor-DHT je mnogo slabiji nego kompleks androgeni receptor- testosteron. Obzirom da je proces karcinogeneze sličan dediferencijaciji zrelih diferentovanih ćelija, uticaj androgena u razvoju i progresiji KP izrazito je važan, kao što je važan i u fiziološkom procesu razvoja prostate i diferencijaciji nezrelih ćelija. Ćelije raka prostate u početnoj fazi nastanka i širenja (metastaziranja) hormonski su zavisne od androgenih hormona. Redukcija i prekidanje stvaranja i vezivanja androgena na receptore važan su deo lečenja KP, pre svega zbog svog delovanja. Na ovaj način se govori o hormonoterapiji KP, i ako se ustvari prekida stimulatивно delovanje androgenih hormona (antihormonoterapija). Nažalost, nakon nekog vremenskog perioda lečenja, preživele tumorske ćelije KP postanu rezistentne i nezavisne od androgenih hormona i tada kod bolesnika dolazi do progresije njihove bolesti (23).

Estrogeni receptori su nađeni u vrlo malim koncentracijama u tkivu prostate muškaraca i najvećim delom se nalaze u stromi dok su oskudni u epitelnim ćelijama. U tkivu KP njihova koncentracija je slična kao u normalnom tkivu. Postoje dva tipa receptora od kojih jedni imaju visok, a drugi mali afinitet za estradiol. Progesteronski receptori se nalaze isključivo u jedrima stromalnih ćelija, ali njihov značaj u normalnom i hiperplastičnom tkivu humane prostate nije tačno poznat. Prosečna koncentracija progesterona u tkivu normalne i hiperplastične prostate muškarca je slična ili čak veća nego koncentracija testosterona. Progestini deluju kao antiandrogeni, tako što inhibiraju 5 alfa reduktazu. Vezivanjem za androgeni receptor deluju kao kompetitivni inhibitor DHT. Eksperimentalni nalazi ukazuju na to da prolaktin stimuliše rast i funkciju prostate, time što reguliše zahvatanje i korišćenje androgena. Mesta vezivanja prolaktina mogu se dokazati biohemijski i imunohistohemijski u benignom i malignom žlezdanom epitelu. Nesumnjivo je i prisustvo receptora za prolaktin u prostatičnoj ćeliji, ali su oni prilično nestabilni i zavisni od mnogih lokalnih uslova u prostatičnim ćelijama kao što su odgovarajuća temperatura, joni magnezijuma, kalcijuma, mangana i dr. Za neke hormone, pre svega androgene zna se dosta o posledicama njihovog delovanja, a za druge hormone saznanja su nepotpuna. Razumevanje postaje još komplikovanije kada se zna da se dejstvo hormona ne ostvaruje direktno na osnovne organele prostatične ćelije, već posredno, preko specijalnih proteinskih supstanci koje se zovu faktori rasta.

Faktori rasta su supstance peptidne strukture koje prenose informacije između pojedinih ćelija- intrakrini faktori, između ćelijskih populacija- parakrini faktori i unutar populacije- autokrini faktori rasta. I pored činjenice da neki faktori rasta potiču iz prostate, nijedan od faktora nije prisutan samo u prostati, a da se ne može naći u drugim tkivima.

Primećeno je da u kulturi tkiva pod uticajem androgena izostaje proliferacija epitelnih ćelija prostate ukoliko nisu prisutni faktori rasta. Dejstvo androgena kao i drugih hormona se ostvaruje indirektno, pa je prisustvo DHT kao glavnog androgena u prostati samo okidajući mehanizam koji aktivira i pokreće faktore rasta koji su odgovorni za proliferativne procese. U prostati se pored procesa proliferacije i umnožavanja ćelija, odvijaju i procesi izumiranja ćelija odnosno aktivne ćelijske smrti ili apoptoze, koja je fiziološki fenomen svojstven hormonski zavisni tkivima. Ceo ovaj proces se odvija za 3-4 sata kroz fazu prekondenzacije, kondenzacije, fragmentacije i fazu fagocitoze bez ikakvog aktiviranja imunog sistema (24). Razvoj i progresija KP uključuje složeno uzajamno delovanje mnogih faktora rasta uključujući epidermalni faktor rasta (EGF), fibroblastni faktor rasta (FGF), insulinu slični faktor rasta (IGF), transformirajući faktor rasta (TGF) i interleukin-6 (IL-6), koji zajednički regulišu ćelijsku diferencijaciju, proliferaciju, migraciju i preživljavanje. Za EGF se smatra da nastaje u stromi, a da se receptori nalaze u epitelnim ćelijama, a ne i u stromalnim. EGF-receptor i njegovi ligandi EGF, TGF-alfa i HB-EGF su u korelaciji sa KP visokog gradusa (25). EGF-receptor i njegovi ligandi su snažni mitogeni epitelnih ćelija i fibroblasta koji mogu izazvati niz događaja za povećanje aktivnosti transkripcije pro-onkogeno C-fos (26). TGF-alfa, EGF i EGF-receptor su često prekomerno prisutni kod KP (27). Nekoliko studija je pokazalo visoku ekspresiju EGF-receptora udruženu sa niskom ekspresijom TGF-alfa kod androgeno zavisnih tumora, a kod metastatskog posle kastracije rezistentnog KP nađena je ko-ekspresija EGF-receptora i TGF-alfa u epitelu (28). Ovi podaci ukazuju na parakrinu regulaciju tumorskog rasta za vreme stadijuma androgene zavisnosti i autokrinu regulaciju progresije u androgeno nezavisnost. FGF su porodica od preko 22 identifikovana proteina koje luče fibroblasti. Familija FGF je uključena u mnogim različitim biološkim procesima koji uključuju embriogenezu, angiogenezu i karcinogenezu i smatraju se ključnim parakrinim medijatorom proliferacije stromalnih i epitelnih ćelija stimulacijom mitoze (29). Deluju kao snažan mitogen za ćelije koje potiču od mezoderma. Stimulišu rast kapilara i neo-vaskularizaciju u tumorima kao i u drugim tkivima u razvoju. Kod KP, neki članovi familije FGF su ključni u rastu i preživljavanju epitelnih ćelija tumora izazivajući ekspresiju Bcl-2 onkogeno (30). IGF predstavljaju grupu peptidnih faktora koji podstiču mitogenu aktivnost prostatičnih ćelija. Najznačajniji su IGF-I i IGF-II koji deluju prevashodno na proliferaciju epitela prostate. Ovi faktori rasta vezuju se za receptore na ćelijskoj membrani, koji su slični insulinskim receptorima, a ovi receptori imaju aktivnost tirozin kinaze (31). Pacijenti sa KP imaju veće serumske nivoe IGF-I i uglavnom ekspresiju visokih nivoa IGF-I receptora. IGF-I se smatra jednim od najpotentnijih mitogena ćelija KP in vitro (32). Prekomerna ekspresija ili

aktivacija IGF-I receptora povećava proliferaciju transformisanih ćelija i blokira apoptozu. TGF predstavljaju grupu peptidnih faktora od kojih neki pokazuju međusobno suprotan efekat. U KP prisutan je TGF-alfa koji ima stimulatívni efekat sličan EGF i vezuje se na iste receptore, a pod fiziološkim uslovima TGF-beta inhibira proliferaciju epitelnih ćelija prostate izazvanu EGF i FGF2. U KP ekspresija TGF i njegovih receptora je regulisana androgenima, pa shodno tome androgena supresija povećava ekspresiju TGF-beta i beta glikana i izaziva apoptozu tumorskih ćelija. Uopšteno govoreći dominira inhibitorni efekat na proliferativne procese, odnosno stimulacija aktivne ćelijske smrti u epitelu i fibroblastima strome. IL-6 je pleotropni citokin koji igra glavnu ulogu u mehanizmima odbrane domaćina regulisanjem imunog odgovora i hematopoeze preko diferencijacije ili stimulacijom rasta raznih ćelija. IL-6 menja rast i diferencijaciju mnogih karcinoma i udružen je sa lošom prognozom naročito KP, limfoma i karcinoma ovarijuma (33). Postoje dokazi da je IL-6 uključen u razvoj kastraciono-rezistentnog KP. Mnoga istraživanja pokazuju da je IL-6 povišen u serumu bolesnika sa metastatskim KP i da njegov nivo korelira sa stadijumom tumora, vrednostima PSA i razvojem metastaza (34). Endotelijalni faktori rasta pomažu angiogenezu važnu za razvoj normalne prostate ali još više za karcinom prostate. U toj grupi faktora rasta najvažniji su trombocitni derivat (platelet-derived) faktor rasta - PDGF i vaskularni endotelijalni faktor rasta- VEGF.

1.6. Faktori rizika

Incidenca KP varira u odnosu na spoljne i unutrašnje činioce, odnosno egzogene i endogene uticaje. Nalaz više incidence pod dejstvom nekih faktora izdvaja ove kao potencijalne faktore rizika za nastanak KP ali se oni ne mogu smatrati uzrokom. U najznačajnije faktore rizika za nastanak KP ubrajaju se: životna dob, rasna i familijarna pripadnost, genetske predispozicije među različitim etničkim grupama, uticaj hormona, ishrana, životne navike kao što su pušenje i konzumiranje alkohola (16). Manje je jasan uticaj profesije, seksualne aktivnosti, infekcije virusima i životnih navika (35).

Incidenca i mortalitet od karcinoma prostate rastu progresivno sa starenjem. Dijagnoza KP do 40 godina je retka, a verovatnoća da se dijagnostikuje KP je kod 0,01 muškarca u ovoj starosnoj grupi. Verovatnoća se blago povećava do 2,44 (1 u 41) u starosnoj grupi između 40 i 59 godina (36). Ovo je značajna razlika kada uporedimo sa muškarcima preko 65 godina gde je verovatnoća pojave KP u preko 70% slučajeva u SAD. Verovatnoća KP se povećava na 12,48 (1 u 8) za muškarce preko 70 godina. Zanimljivo je da KP ima visoku prevalencu kao subklinička bolest sa rizikom od histološkog dokaza karcinoma kod 42% muškaraca

starijih od 50 godina života. U ovoj starosnoj grupi klinička manifestacija KP je samo 9,5% sa rizikom od mortaliteta od 2,9% (37). Autopsijske studije su pokazale da 10% muškaraca starosti 20 godina imaju histološke dokaze subkliničkih formi KP, a ovaj broj se povećava na skoro 80% kod starijih od 80 godina.

Proučavanje molekularne genetike tkiva pokazalo je različitu ekspresiju gena specifičnih od preneoplastičnih lezija do kliničkog KP. Od 2006. godine u GWAS (Genome-wide association studies) vrši se analiza rizika od razvoja KP korišćenjem podataka iz celog genoma, pa je tako ustanovljeno da su promene na hromozomima 8p23.2 i 11q13.1 vezane za progresiju karcinoma prostate. Iako je poreklo KP verovatno poligeno, otkriveni su i specifični prijemčivi geni (susceptibility genes) u koje spadaju HPC1 (hereditary prostate cancer-1) čiji će nosioci sa velikom verovatnoćom imati KP, ELAC 2 (HPC2, region 17p) i MSRI (8p22-23). Utvrđeno je da u članovima porodice koje su imale KP vezan za HPC1 se bolest dijagnostifikovala kod mlađih od 65 godina, u više od jednog člana porodice u dve uzastopne generacije. Druga studija je potvrdila da su visok gradus i uznapredovali stadijum bolesti KP još dve karakteristike vezane za naslednike HPC1 specifičnog gena (38). Dva glavna gena prijemčivosti za karcinom dojke (BRCA1 i BRCA2) nose povećani rizik od KP, a naročito BRCA2 čiji nosioci imaju 5-7 puta veći rizik od KP (39).

Ukoliko su u porodici aficirana najmanje dva srodnika možemo reći da se radi o familijarnom karcinomu, a ovaj termin se koristi kada dva bliska člana porodice (otac i sin ili dva brata) imaju KP bez istog naslednog gena. Rizik od KP je tri puta veći kod muškaraca čiji su muški rođaci prvog stepena srodstva umrli od KP, a relativni rizik je dva puta veći za muškarce čiji su otac ili brat imali KP. Rizik je nešto manji ako je muški rođak u drugom stepenu srodstva (deda, ujak, stric) imao KP.

Hereditarni KP se može smatrati podvrstom familijarnog karcinoma koji nastaje zbog nasleđivanja specifičnog gena, koji je lokalizovan na hromozomu 1 zbog čega je poznat kao HPC1 (40). Hereditarni lokus prijemčivosti nađen je i na X hromozomu, a u gene sa visokom penetracijom spada i ELAC2/HPC2 gen na hromozomu 17p12. U kombinovanom ispitivanju 360 porodica iz SAD, Finske i Švedske nađeno je da 16% bolesnika ima „gen prijemčivosti” na X hromozomu i da mutacija ovog gena višestruko povećava rizik od razvoja KP. Genetička dispozicija za KP uslovljena je nasleđivanjem gena prijemčivosti, ali oni su odgovorni za razvoj vrlo malog broja KP. U samo 5-9 % slučajeva KP ispunjeni su kriterijumi za hereditarni KP (tri sukcesivne generacije ili tri ili više obolelih muškaraca u prvom stepenu srodstva), a oko 20% svih slučajeva predstavljaju familijarni oblik bolesti (41).

Učestalost i mortalitet KP pokazuju značajne razlike među pripadnicima različitih rasa i etničkih grupa u istoj zemlji, a takođe i u različitim zemljama (42). Tako je incidencija kliničkog KP dva puta veća kod Afroamerikanaca nego kod belih Amerikanaca, a kod ovih je dva puta veća nego kod Japanaca koji žive u Americi. KP se javlja u mlađem uzrastu kod Afroamerikanaca i ima lošiju prognozu zbog većeg stepena maligniteta i češće pojave metastaza. Zato je petogodišnje preživljavanje kraće kod Afroamerikanaca nego kod belih Amerikanaca, iako se primenjuju iste metode dijagnostike i lečenja. Sve ove razlike ukazuju na različit maligni potencijal KP kod Afroamerikanaca.

Hronično zapaljenje ima značajnu ulogu u patogenezi i biologiji karcinoma pojedinih organa u koje spada i KP. Analizom više kontrolisanih studija nađena je veza između KP i seksualno transmisivnih bolesti kao i veza sa prostatitisom. Hronična inflamacija ima za posledicu ćelijsku hiperproliferaciju u cilju zamene i reparacije oštećenog tkiva (43), pa se razvija proliferativna inflamatorna atrofija (PIA) za koju je karakteristična atrofija epitela, nizak indeks apoptoze a povećan indeks proliferacije. Oksidativno oštećenje tkiva kompromituje njegovu odbranu pa zajedno sa hiperproliferacijom dovodi do inicijacije i daljeg razvoja karcinoma. U prilog značaju inflamacije može se navesti da se PIA često nalazi u okolini ognjišta mikroskopskih fokusa KP. Oksidativno oštećenje tkiva izaziva mutaciju i menja integritet DNA što izaziva inicijaciju karcinoma, pa je zato danas opšte prihvaćeno da PIA može biti ključni proces u razvoju KP. Virusni kao etiološki činilac su su razmatrani u mnogim studijama, kao i u etiologiji drugih tumora. Nađeni su partikuli citomegalo virusa u humanojoj prostati, za koje se zna da mogu dovesti do maligne transformacije tkiva. Takođe je kod bolesnika sa KP nađen pozitivan titar antitela za herpes simpleks virus i citomegalo virus, međutim ovi nalazi ne znače i utvrđivanje kauzaliteta između nalaza virusa, ili virusnih partikula i KP. Danas se smatra da infekcija sa papiloma virusom 33 povećava rizik za KP.

Uticao hormona je od nesumnjivog značaja za nastanak KP. Imajući u vidu hormonsku zavisnost prostate u embrionalnom periodu, ali i kasnijem razvoju u detinjstvu, pubertetu, adultnom dobu i senijumu, jasno je da promene u hormonskom statusu mogu imati značajne reperkusije na prostatu. Androgeni imaju važnu ulogu u prostatičnoj karcinogenezi odnosno, ekspozicija prostate dejstvu androgena jeste preduslov za razvoj KP. Pravi uticaj se zapaža kod evnuha ili kastriranih pre puberteta koji ne dobijaju karcinom prostate, jer prostata praktično ne postoji, pa nema ni glandularnog epitela iz koga bi nastao karcinom.

1.6.1. Antropometrijski i bihevioralni faktori rizika

Iako gojaznost ima jasnu povezanost sa povećanim rizikom u nastanku karcinoma dojke i debelog creva, povezanost sa KP je nešto složenija i drugačija. Dok neki istraživači sugeriraju invertnu povezanost između gojaznosti i rizika za nastanak KP, drugi sugeriraju da je velika gojaznost povezana sa višim gradusom tumora i pojavom biohemijskog recidiva posle hirurškog lečenja (44). Podaci iz literature bazirani na biološkoj verodostojnosti povezuju gojaznost sa KP pre svega preko metaboličkog sindroma kao faktora rizika za nastanak KP. Sa jedne strane, gojazni muškarci imaju u širem smislu hormonski profil za koji se može pretpostaviti da je zaštitni činilac protiv KP zbog nižih nivoa testosterona i većih nivoa estrogena zbog periferne konverzije u masnim ćelijama (45). Istovremeno, gojaznost može teoretski pokrenuti ili pospešiti KP dovodeći do metaboličkog sindroma koji rezultira povećanim nivoima IGF-1 i leptina (46).

Nema sumnje da su faktori spoljašnje sredine uticajan faktor na stopu KP u svetu, međutim postoje ograničene studije koje određuju njihovu vezu sa KP. Za pušenje je predloženo da bude faktor rizika za KP jer je izvor kancerogena koji su povezani sa povećanjem nivoa androgena i smanjenjem nivoa estrogena u telu, izazivajući oksidativni stres koji vodi u progresiju KP. Utvrđeno je da su muškarci koji su pušili više od jedne paklice cigareta dnevno imali 1,5 puta veći rizik za nastanak KP nego oni koji su pušili manje od jedne paklice (47). Ekološke studije su pokazale, a migracione studije potvrdile da postoji jaka povezanost KP za zapadnjačkim načinom života uključujući ishranu koja se sastoji od visokog unosa masti, mesa i mlečnih proizvoda. Posebna komponenta koja je tipična za zapadnjačku ishranu a povezana je sa KP je alfa linolenska kiselina (polinezasićena masna kiselina koja se nalazi u povrću i mlečnim proizvodima) i kalcijum. Jedan od načina na koji visok procenat masti u mlečnim proizvodima utiče na nastanak KP je stvaranje metil koenzim-A-remakaze, koji utiče na oksidaciju razgranatih masnih kiselina pri čemu dolazi do stvaranja kiseoničnih reaktivnih vrsta (kiseonični radikali) koji mogu ispoljiti kancerogeni efekat na prostatu (48).

Hrana koja sadrži likopen, karoten i retinoide je povezana sa smanjenim rizikom od KP što je potvrdilo istraživanje koje je pokazalo da su 16% manji rizik od KP imali muškarci koji su konzumirali ove sastojke. Takođe je zabeleženo da manji mortalitet od KP imaju muškarci koji uzimaju pretežno cerealije, ribe, biljna ulja i orahe. Laboratorijska istraživanja na životinjama su pokazala da omega-3 masne kiseline mogu inhibirati rast KP, a slično ovim, rezultati populacijskih kliničkih istraživanja preporučuju ishranu sa malo masnoća ali uz

dodatak omega-3 masnih kiselina iz riba i ribljeg ulja. Uloga fitoestrogena poput genisteina (izoflavonida) kao hemoprevencijskog agensa ili kao dopuna u lečenju KP je potvrđena u brojnim kliničkim ispitivanjima (49). Mnoga ispitivanja su pokazala da višegodišnje uzimanje selena smanjuje incidencu karcinoma prostate i mortalitet što je potvrđeno i za vitamin E (50). Češća upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova, a posebno aspirina, može rizik od KP smanjiti za 24-66% (51). Primena finasterida koji se koriste u lečenju benigne hiperplazije prostate (BHP) mogu smaniti rizik od KP jer sprečavaju stvaranje određenih androgena koji su važni u promociji tumorskih ćelija, ali dovode do smetnji sa erekcijom i smanjenja libida.

1.7. Karcinogeneza u prostati

Etiologija KP još uvek nije tačno poznata, ali se zna da je multifaktorijalna i da uzročni faktori počinju da deluju još u adolescentnom uzrastu i nastavljaju svoje dejstvo tokom života. Brojna klinička i eksperimentalna istraživanja su pokazala da u razvoju KP učestvuju dve vrste faktora. Pod dejstvom faktora inicijacije koji još uvek nisu tačno poznati, dolazi do maligne transformacije epitela žlezdanih meškova i izvodnih kanalića prostate, a pod dejstvom faktora promocije dolazi do stimulacije rasta i razmnožavanja već nastalih tumorskih ćelija. Iako je zadnjih godina ostvaren značajan uvid u moguće etiološke faktore, faktori inicijacije još uvek nisu tačno poznati. Pod dejstvom faktora inicijacije od normalnih ćelija nastaju maligne ćelije. Ove ćelije imaju sposobnost nekontrolisanog razmnožavanja koje prelazi granice normalnog obnavljanja tkiva, a neobuzdano razmnožavanje je udruženo sa invazijom okolnih tkiva i stvaranjem metastaza. Za razliku od klinički manifestnog KP, veći broj muškaraca ima latentni- subklinički karcinom u vidu mikroskopskih fokusa koji nikada ne napreduju u progresivno klinički karcinom. Šta dovodi do razvoja incidentalnog karcinoma u klinički manifestan tumor još uvek nije tačno poznato, ali se smatra da faktori rizika mogu imati ulogu promotora karcinoma. Za razvoj KP takođe su značajni faktori kao što su genetičke abnormalnosti, promene na molekularnom nivou i faktori sredine. Transformacija normalne epitelne ćelije prostate u krcinomatozne ćelije je posledica niza mutacija u genima čiji produkti imaju važnu ulogu u proliferaciji, deobi, prenosu signala, reparaciji oštećenja ili ćelijskoj smrti. Pored mutacija, u genetske promene spadaju i velike delecije na nivou celih delova hromozoma kao i prestrajavanje poput translokacija i na taj način doprinose inicijaciji, progresiji i metastaziranju tumora. Najčešće mutacije vezane za KP nalaze se u genima: ATBF1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CYP17, CYP3A4, ELAC/HPC2, EPHB2, GSTs, KLF5,

KLF6, MSR1, MYC, NKX3-1, p53, PTEN, RAS, čiji produkti imaju važne uloge u životu ćelije, a njihove mutacije onkogenom potencijalu tumora.

U mehanizmu nastajanja KP važna je i aktivacija onkogena, gena koji stimulišu razvoj tumora posle aktivacije svojih neaktivnih formi (proto-onkogeni) i inaktivacija gena supresora tumorskog rasta (52). Značaj onkogena je postao jasan nakon zapažanja da neki virusi mogu da ugrade svoje gene u genom domaćina i time transformišu normalne ćelije u ćelije koje se brzo dele i brzo rastu. Ove ćelije na taj način prenose deobom svoj genetički materijal na ćerke ćelije. Dalja ispitivanja su pokazala da su inaktivne forme ovih gena prisutne u skoro svim ćelijama sisara i zovu se proto-onkogeni jer nose zapise za sintezu raznih proteina koji su važni za prenošenje signala na nivou ćelije. Zbog biohemijske mutacije dolazi do aktivacije proto-onkogena u aktivni onkogen. Metodom kloniranja je otkriven veliki broj gena od kojih su neki važni i za KP. 21 (53). Po pravili, onkogeni proteini deluju na signalne puteve kojima se reguliše rast i deoba normalne ćelije. Strukturne i regulatorne mutacije u onkogenima utiču na fenotip ćelije i tako dovode do povećane aktivnosti proteina i bez odgovarajućih signala, kao i sinteze proteina na pogrešnom mestu ili u pogrešno vreme. Zbog dejstva onkogena ćelija dobija perzistentne signale rasta i pri odsustvu normalnih, spoljašnjih signala. Analize genoma kod KP metodom komparativne genomske hibridizacije su pokazale da je gubitak genetičkog materijala ili delecija mnogo češći nego dobitak ili amplifikacija. Delecija genetičkog materijala je čest nalaz na supresornim genima i može se otkriti već u ranim stadijumima razvoja KP. Najčešće nađen gubitak genetičkog materijala je na hromozomima 8p, 6p, 10q, 13q, 16q i 18q i smatra se da ovi delovi hromozoma nose „Tumor-Suppressor Genes” (TSG), čija inaktivacija stoji u vezi sa razvojem karcinoma (54).

Kod hormonorezistentnog i metastatskog KP nađena je amplifikacija genetskog materijala na hromozomskim regionima 8q, 7p/q i Xq. Amplifikacija na 8q hromozomskog regiona je udružena sa agresivnim ponašanjem tumora, a na dužem kraku ovog hromozoma je nađen MYC gen čija je amplifikacija nađena kod KP (55). Osim proto onkogena postoje i geni koji su sposobni da nadjačaju dejstvo onkoproteina i tako sprečavaju inicijaciju tumora. Zato se ovi geni supresori tumorskog rasta zovu i anti onkogeni. Jedan od najpoznatijih anti onkogena je p53. Njegova inaktivacija dovodi do značajno povećane učestalosti raznih tumora. Promena p53 gena nađena je u 6-20% uzoraka tkiva karcinoma prostate. Mutacija p53 gena je još češća u fazi kada karcinom prostate ne reaguje više na uobičajenu hormonsku terapiju. U osnovi svih karcinoma nalaze se genetičke abnormalnosti izazvane mutacijom nekih gena koje su uglavnom stečene. Posledica ovih mutacija može biti

inaktivacija gena supresora tumora, ili aktivacija onkogeni (53). Poslednjih petnaest godina otkriveno je više lokusa na nekim hromozomima, na kojima su locirani predisponirajući ili somatski mutirani geni odgovorni za malignu transformaciju, a kod obolelih od KP aberaciju pokazuju sledeći geni: glutation-s-transferaza pi gen (GSTP1), fosfataza i tenzin homolog gen (PTEN), tumor protein p53 gen (TP53) i gen androgenog receptora (AR) (56).

1.8. Patologija i histopatologija karcinoma prostate

Materijal koji se dobija za postavljanje dijagnoze KP najčešće se uzima iglenom biopsijom ili transureteralnom resekcijom (TUR), a može se uzeti i aspiracionom biopsijom pomoću fine igle kada se radi citološka analiza (57). Prilikom izvođenja iglene biopsije neophodno je pažljivo rukovanje sa materijalom jer je vrlo oskudan i podložan arteficialnom oštećenju. U uzorcima iglene biopsije ili TUR nije moguće makroskopski prepoznati karcinom, a u materijalu dobijenim posle radikalne prostatektomije (RP) karcinom se može videti ukoliko je promera većeg od 0,5 cm. Tumor u tkivu nakon RP je čvrst, najčešće solidan, sivo-bele do žućkaste boje, sa okolnim parenhimom koji je nešto svetliji, a područja hemoragije i nekroze su retka. Tumori koji se makroskopski uočavaju su obično višeg gradusa i stadijuma (58).

Mikroskopski se histološka dijagnoza KP temelji na kombinaciji arhitektonike tkiva, celularne atipije i invazivnosti rasta. Značaj za histološku dijagnozu imaju i histohemijske i ultrastrukturne promene, ali one ne spadaju u rutinsku dijagnostiku. Kod dobro diferenciranih KP celularna atipija je slabo izražena, dok kod slabo diferenciranih ili nediferenciranih karcinoma ćelije pokazuju velike varijacije u veličini, obliku i bojenju, a neretko pokazuju bizaran izgled. Glavni poremećaji arhitektonike se ogledaju u dsustvu bazalnih ćelija, iščezavanju lobularne građe žlezdanog tkiva i infiltrativnom rastu, a celularni poremećaji se ogledaju u prisustvu jedara različite veličine, hiperhromaziji i postojanju eozinofilnih makronukleolusa u jedru tumorskih ćelija (59). Nediferencirani karcinomi nemaju uopšte acinuse već se sastoje od difuzno raspoređenih traka i plaža kancerskih ćelija. U histološkom materijalu dobijenim iglenom biopsijom, karcinom je često prisutan u nekoliko žlezdi, pa su predloženi dodatni kriterijumi radi dokaza karcinoma. Oni obuhvataju pomeranje nukleolusa prema jedarnoj membrani, pojava multiplih nukleolusa, prisustvo mucina u lumenu acinusa, intraluminalni kristaloidi, prisutnost kolagenih mikronodula, glomerularizacija i drugi, ali većina ovih kriterijuma se može videti i u normalnim žlezdama (60).

Na osnovu poremećaja arhitektonike tkiva predloženo je više sistema za određivanje stepena maligniteta tumora: Mostofi- 1978, Gleason- 1977, Gaeta- 1980. Velika različitost

histološke slike sreće se u različitim delovima istog tumora i može se desiti da uzorci tkiva koji su dobijeni biopsijom ne pokažu sve histološke slike koje su značajne za biološko ponašanje tumora. Nakon probijanja bazalne membrane, karcinom ulazi u fazu invazivnog rasta, a prisustvo perineuralne invazije uz ogranke simpatikusa i parasimpatikusa ima veliki dijagnostički značaj. U preko 90% KP tumorske epitelne ćelije i celi acinusi nalaze se u perineuralni m prostorima, a širenje karcinoma u okolna tkiva i limfne noduse odvija se preko limfnih i krvnih sudova strome prostate. Važan znak agresivnosti karcinoma je proboj kroz kapsulu prostate i zahvatanje okolnih organa što ide u prilog lošoj prognozi. Lokalnim širenjem karcinom zahvata semene vezikule što je povezano sa povišenim rizikom od lokalnog recidiva, a nakon toga može infiltrirati vrat mokraćne bešike, spoljašnji sfinkter, rektum, levatore i karlične zidove (61). Limfogene metastaze KP su utoliko češće ukoliko je primarni tumor veći i slabije diferentovan. Širenje KP limfogenim putem se primarno dešava u opturatornim, hipogastričnim, pudendalnim i presakralnim limfnim nodusima, a u kasnijem toku zahvaćeni su nodusi zajedničke ilijačne arterije, aorte i donje šuplje vene. Hematogenim putem KP se širi u kosti karlice, lumbosakralne kičme, butnim kostima i rebrima, a visceralne metastaze se retko razvijaju (62).

Najčešći histološki tip KP je adenokarcinom ili acinusni adenokarcinom koji se javlja u 95% svih KP, a razvija se iz sekretornog epitela koji oblaže acinuse i izvodne kanaliće žlezdanih meškova. Sagrađen je od jednog reda cilindričnih ili kuboidnih ćelija sa svetlom ili tamnom citoplazmom, a jedra su okruglasta i imaju grudvast hromatin. Kod dobro diferentovanih tumora žlezde se teško mogu razlikovati od normalnih žlezda u prostati, a kod slabo diferentovanih tumora nekada je teško histološki utvrditi primarno poreklo iz prostate. U prostati se javljaju u 5-10% slučajeva i drugi tipovi karcinoma kao primarni tumori, imaju lošiju prognozu i često su prisutni zajedno sa adenokarcinomom prostate (63). Histološke varijante u kojima se pojavljuje adenokarcinom su mucinozni ili koloidni karcinom, mnogo ređe karcinom prstenastih ćelija, limfoepiteliom sličan karcinomu, sarkomatoidna varijanta, kao i pseudohiperplastična i atrofična varijanta (64). Mucinozni karcinom čini 0,4% svih karcinoma prostate, karakteriše se obilnom produkcijom ekstracelularne sluzi i da bi se potvrdila ova forma karcinoma više od 25% tumorskog tkiva mora da sadrži ekstracelularnu sluz. Prognoza je lošija od uobičajene varijante adenokarcinoma, češće metastazira u kosti, a diferencijalno dijagnostički treba isključiti metastaze mucinoznog karcinoma digestivnog trakta i prostatičnog dela ureter (65).

Atrofični adenokarcinom je teško razlikovati od prostatične hiperplazije je žlezde često liče na žlezde u benignoj atrofiji, pa u takvim slučajevima na dijagnozu upućuju infiltrativan

rast, odsustvo bazalnih ćelija i značajna citološka atipija, kao i žarišta uobičajenog karcinoma koji se često nalazi u okolini (66). Limfoepiteliom sličan karcinomu je loše diferentovan maligni epitelni tumor koji je veoma sličan limfoepiteliomu nazofarinksa, a pre postavljanja dijagnoze treba se isključiti infiltracija tumora iz mokraćne bešike. Sarkomatoidni karcinom se retko javlja, a u 50% slučajeva se može dijagnostikovati kod bolesnika koji su se lečili hormonoterapijom i zračnom terapijom zbog uobičajene forme adenokarcinoma. Biološko ponašanje ovog tumora je vrlo agresivno (67). Za dokazivanje pseudohiperplastičnog adenokarcinoma čije su žlezde slične žlezdama u benignoj hiperplaziji koristi se imunohistohemijsko bojenje kojim se dokazuje odsustvo bazalnih ćelija. Često je udružen sa klasičnom formom adenokarcinoma i pokazuje vrlo agresivno ponašanje (68). Za sve navedene podvarijante klasičnog adenokarcinoma važi Gleasonov sistem gradiranja.

Slabo diferentovani neuroendokrini karcinomi prostate se mogu drugačije nazvati karcinom sitnih ćelija ili nediferentovani karcinom krupnih ćelija, mada je prva terminologija opšte prihvaćena. Neuroendokrini diferencijacija pojedinačnih ćelija i mali fokusi neuroendokrinih ćelija su uobičajena pojava u sklopu klasičnog adenokarcinoma. U slabo diferentovanom neuroendokrinom karcinomu prostate nema žlezdanih struktura, a ćelije su male sa velikim jedrima koja sadrže gust hromatin što daje tumoru bazofilan izgled. U oko 50% slučajeva su prisutni sa klasičnim adenokarcinomom i češće se javljaju kod bolesnika koji su lečeni androgenom terapijom. Ovi tumori generalno nemaju androgene receptore niti se boje na PSA, ali je kod njih tumorski marker za pluća i tireoideju TTF-1 obično pozitivan (69), a kod 50% ovih tumora prisutna je prekomerna ekspresija prostata specifičnog marker gena ERG (70). Bez obzira u kom delu tela se javljaju, bilo u čistom obliku ili u kombinaciji sa klasičnim adenokarcinomom, slabo diferentovani neuroendokrini tumori imaju klinički agresivan tok, preživljavanje iznosi od 7,7 do 17,1 meseci, a njihovo lečenje je isto (71).

Duktalni adenokarcinom se smatra podvrstom klasičnog adenokarcinoma iako je prema trenutnim klasifikacijama svrstan u poseban vid adenokarcinoma prostate. On se javlja u 0,2-0,8% svih KP. On potiče od epitela primarnih i sekundarnih izvodnih kanalića i može se klinički manifestovati kao egzofitna papilarna masa u prostatičnoj uretri. Duktalni adenokarcinom često pokazuje ekstenzivan rast unutar prostatičnih duktusa sa morfologijom intraduktalnog karcinoma ili komedokarcinoma, a u preko 80% slučajeva je udružen sa klasičnim adenokarcinomom. Primarni urotelni karcinom prostate čini do 2,7% svih KP i može nastati iz urotela prostatičnog dela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa, a u 45% bolesnika se javlja kao širenje invazivnog tumora mokraćne bešike u prostatične

žlezde. Ima lošu prognozu sa petogodišnjim preživljavanjem od 45% (72). Drugi retki tipovi KP su bazocelularni, skvamoznocelularni i adenoskvamozni karcinom.

1.9. Premaligne lezije karcinoma prostate

Nekoliko histopatološki različitih žlezdanih proliferacija su predložene kao prekursorne lezije za KP. U njih spadaju prostatična intraepitelna neoplazija (PIN), atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) i proliferativna inflamacijska atrofijska (PIA) (63).

Razvoj PIN podrazumeva težak poremećaj diferencijacije i proliferacije epitelnih ćelija u već postojećim žlezdama i kanaliciama prostate. Sekretorne ćelije postaju displastične i stiču sposobnost pojačane proliferacije dok sloj bazalnih ćelija gubi tu sposobnost. Ovakva proliferacija površinskih ćelija može se širiti kroz prostatične duktuse i na taj način dolazi do zamene normalnih sekretornih epitelnih ćelija neoplastičnim ćelijama. Rana invazija strome se može uočiti u 2% slučajeva (73). Osim lobularne atrofije, AAH, kribriiformne hiperplazije i metaplastičnih promena koje nastaju posle zračenja ili prostatitisa, u diferencijalnoj dijagnozi poteškoće mogu stvarati duktalni karcinom, kribriiformni adenokarcinom i urotelni karcinom koji se širi kroz prostatične duktuse i acinuse (74). Za PIN je karakteristična atipija ćelija, jedarni pleomorfizam i prominencija nukleolusa, dok je bazalna membrana očuvana i pored postojećeg poremećenog kontinuiteta bazalnog sloja. Na osnovu veličine i oblika jedara i nukleolusa kao i izgledu hromatina razlikujemo PIN niskog gradusa i PIN visokog gradusa („High-grade PI”). PIN niskog gradusa se često nalazi u uzorcima prostate mlađih muškaraca pa se ne može reći sa sigurnošću da je povezan sa nastankom karcinoma. Na osnovu fenotipskih, biohemijskih i genetičkih promena koje su karakteristične za karcinom ali bez invazije fibromuskularne strome, PIN visokog gradusa predstavlja najraniji stadijum (preinvazivni stadijum) u karcinogenezi KP (75). Montironi je sa saradnicima objavio rezultate u kojima je prikazana udruženost PIN visokog gradusa od 70% sa invazivnim karcinomom u uzorcima cistoprostatektomija sa incidentalnim KP, a u 50% uzoraka prisustvo PIN bez prisustva KP (76). U 59-100% serijskih preseka patohistoloških uzoraka nakon radikalne prostatektomije, pored adenokarcinoma prostate nađen je i PIN visokog gradusa. (73). Kod čak 50% muškaraca kod kojih je u iglenoj biopsiji nađen PIN visokog gradusa, unutar dve godine u ponovnim biopsijama je nađen adenokarcinom prostate. Zbog toga se preporučuje praćenje bolesnika koji imaju mikroskopski dokaz PIN i druga ispitivanja radi dokaza ili isključenja KP (77).

U prekancerozne lezije spada i AAH koja je najčešće lokalizovana u prelaznoj zoni, a može se videti i u perifernoj zoni prostate. Mikroskopski AAH nalikuje na dobro

diferentovani karcinom Gleason gradusa 1 i 2 što predstavlja diferencijalno dijagnostički problem i može imati terapijske posledice. Najbitnija razlika u odnosu na ćelije karcinoma je u broju i veličini nukleolusa (78). Histološki se odlikuje proliferacijom žlezda koje su sitne, gusto zbijene i imaju uniforman okrugao ili ovalan oblik bez vidljivih jedaraca ili drugih anomalija jedra. U materijalu nakon TUR prostate, AAH se nalazi u 1,5-19,6% slučajeva, nakon RP u 33% slučajeva, a na obdukcijom materijalu AAH je nađena u 31% prostata sa karcinomom i u 15% prostata bez karcinoma. Za razliku od PIN visokog gradusa, za AAH nije dokumentovana mogućnost razvoja u karcinom (79). Prostatična atrofija može biti difuzna koja je posledica manjka androgena i zapaljenska ili žarišna, koja ukoliko je udružena sa hroničnom upalom pokazuje visoki indeks proliferacije. Iz ovih razloga za ovakve promene je predložen naziv PIA koja podrazumeva i sve oblike jednostavne atrofije i postatrofične hiperplazije koje su bile udružene sa upalom (80). Sugestije pojedinih autora da bi PIA mogla biti direktan prekursor karcinomu ili indirektan preko prelaska u PIN su bile opravdane, jer je uočeno prisustvo PIA u 34% slučajeva sa PIN (81), međutim kasnije objavljeni radovi nisu potvrdili ove rezultate (82). Prema novijim istraživanjima iz molekularne genetike se veruje da i PIA i PIN predstavljaju jednu od međufaza u razvoju KP, a da li se radi samo o različitim stadijumima istog procesa nastanka KP ili se radi o međusobno zasebnim fazama još uvek u potpunosti nije razjašnjeno (83).

1.10. Klasifikacija gradusa tumora

Postoje različiti kriterijumi za klasifikaciju KP, ali najveći značaj za kliničku praksu ima klasifikacija koja je zasnovana na određivanju stepena maligniteta tumora odnosno gradusa tumora i njegovoj rasprostranjenosti u organizmu što predstavlja stadijum razvoja tumora. Na bazi ovih karakteristika KP određuje se vrsta i način lečenja bolesnika kao i procena prognoze bolesti. Gradus sistemi KP obuhvataju histološku analizu slika tumorskog rasta izvedenu iz arhitektonskog rasporeda maligno transformisanih ćelija, njihove mitotske aktivnosti i nuklearnih abnormalnosti. Nije lako utvrditi stepen maligniteta jer se u različitim delovima tumora mogu naći različiti histološki nalazi. Iz tih razloga se mesto sa najvećim stepenom anaplazije i dediferencijacije uzima kao indikator malignog potencijala tumora. Postoji oko 40 gradus sistema KP od čega je primena 19 sistema u kliničko patološkim studijama potvrdilo opravdanost kao prognostički parametar (84).

Široku primenu u svetu ima gradus sistem Mostofija iz 1975. godine koji uporedno analizira i histološku sliku i stepen citološke anaplazije, a kao parametar maligne transformacije ćelija sekretornog epitela acinusa i duktusa prostate izdvaja uvećanje ili

hipertrofiju nukleolusa. Klasifikacija prema Mostofiju razlikuje tri stepena maligniteta: gradus 1 (slabo diferentovan karcinom), gradus 2 (umereno diferentovan karcinom), gradus 3 (slabo diferentovan karcinom), a ovakva klasifikacija može da omogući predikciju ponašanja tumora što može da utiče na odluku o izboru terapije (85). Sistem gradiranja koji je danas priznat i prihvaćen u celom svetu i predstavlja glavni standard za određivanje gradusa adenokarcinoma prostate u biopsijskim i operativnim uzorcima objavio je Donald Gleason 1966. godine (86).

Gleasonov gradus sistem baziran na stepenu arhitekturne diferencijacije tumorskih žlezda, kao i načinu njihovog rasta u odnosu na stromu, a ne na nuklearnoj atipiji, nastavlja da bude najjači prognostički faktor KP (87). Prema Gleasonu postoji pet stadijuma diferentovanosti adenokarcinoma prostate odnosno pet gradusa. Gleason gradus 1 označava najbolje diferentovani, a Gleason gradus 5 najslabije diferentovani tumor (88). Mikroskopski se Gleason gradus 1 karakteriše proliferacijom gusto zbijenih acinusa sastavljenih od pojedinačnih neoplastičnih žlezdi normalne ili srednje veličine, koje su oštro ograničene od normalnog tkiva prostate i ne pokazuju infiltrativni rast. Isključivo se vide u prelaznoj zoni, obično se ne uključuju u Gleasonov skor (GS) i u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti AAH, za šta je potrebno često sprovesti imunohistohemijsku analizu. Gleason gradus 2 se razlikuje u odnosu na prvi gradus po varijaciji u obliku i veličini žlezda, a ograničenost u odnosu na normalno tkivo prostate je relativna, pa se ponekada rubno može videti minimalna invazija u zdravo tkivo. I gradus 2 kao i gradus 1 su tipični za prelaznu zonu (86). Gleason gradus 3 je najzastupljeniji gradus, a sastavljen je od neoplastičnih žlezda različitog dijametra, manjih u odnosu na neoplastične žlezde u predhodnim gradusima, sa infiltrativnim rastom usled neravnomerne distribucije u odnosu na neoplastične žlezde. Citoplazma ovih ćelija je obilna i penušava, sa izraženom atipijom jedara i ekscentrično smeštenim eozinofilnim makronukleolusom. Neoplastični epitel u okviru Gleason gradusa 3 pokazuje i papilarni i kribriformni izgled, pa se može teško razlikovati od PIN visokog gradusa zbog čega je potreban oprez pri postavljanju dijagnoze (88). Gleason gradus 4 se karakteriše mikroacinusnim izgledom neoplastičnih žlezda koje su spojene i gusto zbijene, bez strome između susednih žlezda. Nekada su gusto zbijeni acinusi obloženi svetloćelijskim epitelom koji se može videti kod hipernefroma bubrega pa se zbog ove karakteristike nekada Gleason gradus 4 naziva i hipernefroidni tip. Prilikom mikroskopske analize tkivnog uzorka iz biopsije, jako je važno ne zameniti Gleason gradus 3 gradusom 4 jer prisutnost ovog gradusa ima veliko kliničko i prognostičko značenje. Najnediferentovaniji tip adenokarcinoma prostate označen je kao Gleason gradus 5. Morfološki elementi ovog gradusa su solidna

forma rasta, trabekularni izgled i nalik kribriformnoj formi tumorskog rasta, polja sa centralnom nekrozom i odsustvo žlezdanih elemenata.

Primarnom histološkom slikom se samatra ona koja čini više od 50% histološki analiziranog karcinoma u uzorku, a ona koja je manje zastupljena naziva se sekundarnom i čini manje od 50% analiziranog karcinoma ali više od 5% njegovog volumena. Pošto se i primarna i sekundarna struktura prema stepenu maligniteta ocenjuju brojevima od jedan do pet, sabiranjem brojeva ove dve strukture dobija se ukupni GS koji varira u vrednostima od 2 do 10. Na osnovu ovog zbira dobro diferentovanom KP odgovara GS od 2 do 4, slabo diferentovanom KP odgovara GS od 5 do 6, a GS od 8 do 10 odgovara slabo diferentovanom KP. Tumori GS 7 se smatraju srednje do slabo diferentovanim, pa u zavisnosti od gradusa koji dominira mogu biti svrstani u jednu od ove dve kategorije. Shodno ovom principu ukoliko se u tumoru prezentuje samo jedan Gleasonov gradus, onda se GS računa udvostručenjem, odnosno množenjem sa dva pa tako, ukoliko je prisutan samo Gleason gradus 3, onda GS iznosi 6 (3 + 3).

Internacionalno udruženje uropatologa (engl. International Society of Urologic Pathology) je na konferenciji 2005. godine modifikovalo GS i uvelo tercijarni gradus u biopsiranom tkivu prostate koji predstavlja najslabije diferentovanu komponentu (86). Prema ovoj modifikaciji, GS se računa sabiranjem najzastupljenijeg gradusa i najslabije diferentovanog, pa ukoliko je primarni gradus 3, sekundarni 4, a tercijarni 5, onda je definitivni GS (3 + 5) 8. Tercijarni Gleason gradus kod patohistološke analize preparata nakon radikalne prostatektomije (RP) se definiše kao deo slabo diferentovanog KP koji čini 5% ili manje u odnosu na ukupnu zapreminu tumora (ukupna procentualna zastupljenost tumora) (89).

Na ovoj konferenciji je takođe postignut koncenzus u definisanju KP visokog gradusa u biopsijskom uzorku, prema kome najniži gradus ne treba uzimati u obzir ukoliko zauzima manje od 5% u zapremini tumora, a ukoliko je u manjoj zapremini prisutan veći gradus treba ga uračunati u ukupnom GS. Shodno ovome, ukoliko je u bipsijskom uzorku pune zapremine tumora Gleason gradus 4 prisutan u 98% tkiva, Gleason gradus 3 u 2% tumorskog tkiva, onda će ukupni GS biti 8 (4 + 4) umesto 7 (4 + 3). Sa druge strane, ukoliko karcinom sadrži 98% Gleason gradus 3, a 2% Gleason gradus 4, onda će definitivni GS biti 3 + 4 = 7 (86). Takođe se preporučuje da se GS verifikuje u materijalu dobijenom iglenom biopsijom čak i ako se radi o malom odnosno minimalnom KP, jer su istraživanja pokazala da upoređenjem GS u biopsijskom uzorku sa GS u radikalnoj prostatektomiji odstupanja su minimalna i najčešće zanemarljiva (90).

Većina KP koji se dokažu u biopsijskom uzorku su klasični acinusni adenokarcinomi mada se pored ove patohistološke slike mogu sresti različite morfološke varijante i varijacije ovog karcinoma. Gradiranje nekih od njih su takođe bili tema konzensusa konferencije Internacionalno udruženje uropatologa 2005. Adenokarcinome prostate koji sadrže jasne citoplazmatske vakuole treba razlikovati od pravih karcinoma prstenastih ili peharastih ćelija koje sadrže mucin i koje su klasifikovane kao Gleason gradus 5. Pseudohiperplastični tumor treba da se oceni GS 6 (3 + 3), duktalni adenokarcinom treba oceniti GS 8 (4 + 4), a u slučajevima kada se pojavi u kombinaciji sa klasičnim acinusnim adenokarcinomom treba ga oceniti Gleason gradusom 4 (86). Ne postoji konzensus u vezi mucinoznog (koloidnog) KP koji može biti skorovan kao GS 8 (4 + 4). Karcinom sitnih ćelija kao i retke varijante kao što su čist skvamocelularni karcinom, bazaloidni, sarkomatoidni i urotelni KP ne treba ocenjivati Gleason gradusom i GS, ali zbog važne uloge u prognozi i izboru terapije treba da budu posebno prikazani u patohistološkom izveštaju (64).

Da bi sistem gradiranja bio klinički koristan mora da bude ponovljiv i mora da postoji slaganje između gradusa u biopsijskom uzorku i materijalu dobijenom radikalnom prostatektomijom (RP). Nekoliko studija je koreliralo ove rezultate i potvrdilo poklapanje patohistološkog nalaza u 35-45% uzoraka (91). Veliki izvor neslaganja u oceni patohistološkog nalaza je varijabilnost među patolozima koji gledaju preparate što je neizbežno, bez obzira koliko je pažljivo sistem definisan. Problem u dobroj proceni biopsijskog uzorka je što je veličina uzorkovanog tkiva mala i često je prisutna heterogenost tumora, a to doprinosu subgradiranju biopsijskog uzorka.

Modifikacija Gleason gradus sistema je doprinela boljem slaganju patohistološkog nalaza između biopsijskih i postoperativnih preparata, pa je potvrđeno slaganje u 85% nalaza za GS 7 što je mnogo više u odnosu na 45% kada se koristio stariji Gleason gradus sistem ocenjivanja (91). Ukoliko je tumor prisutan u biopsijskom uzorku gotovo je sigurno da će ga biti u preparatu nakon RP, ali ako u biopsijskom uzorku nema tumora ne može se sa sigurnošću predvideti da tumora neće biti u tkivu prostate ukoliko se uradi RP.

1.11. Klasifikacija stadijuma tumora

Glavni cilj svakog stadiranja je grupisati malignitete koji imaju naizgled sličnu prognozu kako bi se napravio jedinstveni terapijski pristup, da se olakša izvođenje kliničkog ispitivanja i istraživačkih studija definisanjem homogenih grupa pacijenata, kao i da se omogući poređenje kliničko patoloških podataka iz ratličitih bolnica i istraživačkih grupa. Kod KP, određivanje tačnog stadijuma razvoja tumora je važno pre svega zbog činjenice da

je karcinom prisutan samo u prostati potencijalno kurabilan, a ukoliko tumor prevazilazi granice prostate mogu se primeniti druge terapijske metode.

Za utvrđivanje stadijuma razvoja koriste se kliničke metode kada definišemo klinički stadijum i hirurško-patološke kada definišemo patološki stadijum bolesti. Kliničke metode koje se koriste su: RT, određivanje vrednosti PSA, transrektalna ehosonografija (TRUS), scintigrafija koštanog sistema, kompijuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonancija (NMR). Zbog nedovoljne preciznosti kliničkih metoda često je moguća pogrešna procena rasprostranjenosti oboljenja „understaging”, što znači da bolesnik može da ima periprostatičnu ekstenziju tumora ili čak metastaze umesto pretpostavljenog lokalizovanog oboljenja (92). Patološki stadijum se utvrđuje mikroskopskim pregledom tkivnih uzoraka dobijenih biopsijom ili nakon otvorene operacije koja uključuje i limfadenektomiju (93). Generalno posmatrano, procena patološkog stadijuma i podstadijuma treba da pokaže dobar stepen podudarnosti sa kliničkim stadijumom ili podstadijumom kako bi se omogućilo direktno poređenje slučajeva.

Postoje različite klasifikacije stadijuma razvoja karcinoma ali se danas najčešće koristi TNM klasifikacija Međunarodne unije za borbu protiv karcinoma (IUCC) koja je objavljena 1978. godine (94). Prema preporukama IUCC sistem TNM klasifikacije iz 2010. godine (Tabela 1) razlikuje organ-ograničen (pT2) i organ-ne-ograničen KP (pT3a,b/pT4), da opiše obim KP u uzorku nakon RP. Kada je karcinom u stadijumu pT2 to znači da je u granicama prostate, uključujući i njenu spoljnu fibromuskularnu kapsulu (95).

Tabela 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate

T	Primarni tumor
Th	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Nije utvrženo postojanje primarnog tumora
T1	Tumor bez kliničkih manifestacija, nepalpabilan niti vidljiv imidžing tehnikama
T1a	Incidentalno otkriven tumor u manje od 5% reseciranog tkiva
T1b	Incidentalno otkriven tumor u više od 5% reseciranog tkiva
T1c	Tumor dokazan biopsijom prostate zbog povišenog PSA
T2	Intraprostatični karcinom (unutar kapsule prostate)
T2a	Tumor zahvata do polovine jednog lobusa
T2b	Tumor zahvata više od polovine jednog lobusa
T2c	Tumor zahvata oba lobusa
T3	Tumor sa lokalnom ekstraprostatičnom ekstenzijom
T3a	Ekstrakapsularno širenje unilateralno ili bilateralno
T3b	Zahvatanje semenih vezikula
T4	Tumor je fiksiran, vrši invaziju rektuma, mišića levatora i/ili zida karlice
N	Regionalne limfne žlezde
Nh	Regionalne limfne žlezde se ne mogu odrediti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim žlezdama
N1	Metastaze u regionalnim limfnim žlezdama
M	Udaljene metastaze
Mh	Udaljene metastaze se ne mogu odrediti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
M1a	Neregionalne limfne žlezde
M1b	Kosti
M1c	Druge lokacije

Procena substadijuma pT2 karcinoma je opcionalna obzirom na njegov nedostatak kliničke i akademske vrednosti. Iako klinički substadijumi kT2 KP imaju klinički značaj oni se ne podudaraju sa patološkim substadijumima. Ekstraprostatična ekstenzija je termin koji se koristi kada tumor prevazilazi normalne granice prostate (96). Ovaj naziv je zamenio termine kao što su invazija kapsule, penetracija kapsule i kapsularna perforacija koji do neke dvosmisleni. Ekstraprostatična ekstenzija je dobro poznat loš prognostički faktor KP i tačna identifikacija je potrebna za optimalno lečenje bolesnika nakon RP.

Prostata ne poseduje pravu histološku kapsulu i ponekad identifikacija granice žlezdanog tkiva može biti izazov, naročito kada je tumor udružen sa dezoplastičnom reakcijom na periferiji. Dijagnoza ekstraprostatične ekstenzije se može nedvosmisleno dijagnostikovati ukoliko patohistološki nalaz pokazuje pomešanost tumora sa periprostatičnom masnoćom. U posterolateralnoj regiji prostate, ekstraprostatična ekstenzija se

može definisati i kada je tumor unutar rasteresitog vezivnog tkiva ili perineuralnog prostora neurovaskularnih snopova, čak i u odsustvu direktnog kontakta između tumora i adipocita (97).

U prošlosti, invazija vrata bešike je bila kategorisana kao pT4 stadijum i bila zasnovana na osnovu urološkog nalaza velike invazije vrata bešike i spoljašnjeg sfinktera. Danas, većina nalaza pokazuje mikroskopsku invaziju vrata mokraćne bešike koja je definisana prisustvom tumorskih ćelija unutar glatko mišićnih snopova koji grade levak vrata bešike u odsustvu benignog žlezdanog tkiva prostate na posmatranom mikroskopskom preseku. Internacionalno udruženje uropatologa i Američka udružena komisija za karcinom (engl. American Joint Committee on Cancer- AJCC) su 2009. godine istakli neophodnost klasifikacije mikroskopske invazije vrata bešike u pT3a stadijum bolesti, a ne u pT4 stadijum kao što je ranije klasifikovana (93). Prodiranje tkiva prostate u ekstraprostatične glatke mišićne u nivou prednje fibromuskularne strome, ili u periprostatično masno tkivo je značajno zbog procene postojanja periprostatične ekstenzije. Pojedine studije koje su analizirale značaj ekstraprostatične ekstenzije, kao mogućeg prognostičkog faktora su pokazale da najmanje 50% pacijenata kod kojih je potvrđena ekstraprostatična ekstenzija nakon RP nije imalo progresiju tumora nakon 10 godina praćenja (97). Prilikom definisanja ekstraprostatične ekstenzije tumora potrebno je razgraničiti fokalnu od široke ekstraprostatične ekstenzije. Fokalna ekstenzija se odnosi na nekoliko neoplastičnih žlezdi koje se nalaze van prostate, ili kada se tumor ne širi van granica vidnog polja na mikroskopskom uvećanju 1x, u jednom ili dva tkivna preseka (96), a široka ekstenzija se odnosi na širenje van ivica (granica) prostate. Široka prostatične ekstenzija ima veći prognostički značaj nego fokalna, a fokalna ekstenzija ima isti rizik od progresije kao i organ-ograničen KP.

Invazija semenih vezikula je definisana invazijom mišićnog zida ekstraprostatičnih semenih vezikula i kategoriše se kao stadijum T3b. Potvrda zahvaćenosti semenih vezikula nakon RP je loš prognostički faktor i često je udružena sa ekstraprostatičnom ekstenzijom (98). Značajne varijacije u rukovanju patohistološkim materijalom i uzorkovanju semenih vezikula kod RP su razlog postojanja velikih razlika, koje su prikazane u velikim serijama, a koje su analizirale slučajeve sa invazijom semenih vezikula i petogodišnje preživljavanje bez biohemijskog recidiva (99). Kvalifikacija pT4 stadijuma u uzorku posle RP je veoma ograničena sada i podrazumeva zahvaćenost vrata bešike KP i uključuje samo KP koji je vidljiv golim okom ili je ekstenzija u vrat bešike dokazana radiološki. Dozvoljeno je da se stadijumom pT4 okarakteriše i RP ako je povezana sa biopsijom bešike, rektuma ili karličnog zida koja je pozitivna za KP koji direktno infiltriše ove strukture kako je procenjeno

kliničkim i/ili radiološkim metodama (97). Postojanje pozitivnih hirurških margina na vratu mokraćne bešike se ne definiše kao stadijum pT4 nego kao stadijum pT3a (100). U 10-35% uzoraka tkiva nakon RP na patohistološkom nalazu je potvrđeno postojanje pozitivnih hirurških margina. Period bez biohemijske progresije bolesti kod muškaraca sa pozitivnim hirurškim marginama je oko 60%, a oko 80% kod onih koji nisu imali pozitivne hirurške margine nakon operacije (101). Da bi govorili o pravoj pozitivnoj hirurškoj margini, prilikom mikroskopskog pregleda pločice preparata, tumorske ćelije moraju da budu u kontaktu sa bojom linije hirurške resekcije preparata. Emerson i saradnici su analizirali 278 pacijenata sa negativnim marginama nakon RP i utvrdili da je najmanja distanca između tumora i linije resekcije margina bila od 0,02-5 mm i da nije bilo moguće značajnije predvideti biohemijski recidiv bolesti univarijatom niti multivarijatom logističkom regresionom analizom, pa su zaključili da rutinski izveštaj u patohistološkom nalazu o ovoj distanci ne treba zahtevati (86). Tri glavna uzroka za postojanje pozitivnih margina su: a) arteficijalno pozitivan rezultata zbog rukovanja sa uzorkom, b) intraprostatska transekcija tumora i c) nemogućnost da se ekscidira ekstraprostatski tumor (102). I laceracije kapsule treba uzeti u obzir zbog toga što one mogu da daju lažno pozitivnu dijagnozu pozitivnih margina iako su tumorske ćelije obojene, što se objašnjava curenjem boje na mestu laceracije (101). Uprkos opštem konsenzusu o važnosti i kliničkom značaju statusa hirurških margina kod RP, i dalje postoji varijabilnost u tumačenju hirurških margina od strane patologa u različitim institucijama (96, 103).

Rizik od metastaza u limfnim nodusima zavisi od stadijuma tumora, serumskog nivoa PSA, GS i ekstenzivnosti disekcije karličnih nodusa. U većini slučajeva, invazija vaskularnog prostora tumorom se vidi u tankom zidu limfnih i sinusoidnih kapilara. Ovakav patohistološki nalaz se karakteriše pN+ stadijumom prema TNM klasifikaciji. Limfovaskularna invazija je neophodan parametar čije prisustvo ili odsustvo mora biti naznačeno u nalazu patologa posle RP kao i broj i lokaciju svih skinutih limfatika, a posebno i veličinu najvećeg metastatskog nodusa (99). Dijametar najvećih metastaza bi mogao da bude veći prediktivni faktor za karcinom specifično preživljavanje u odnosu na sam broj pozitivnih nodusa, međutim sadašnji sistem stadiranja AJCC ne uključuje bilo kakvu podelu pacijenata sa KP na osnovu broja pozitivnih nodusa. Drugi sistem klasifikacije je ABCD sistem američkih autora (Whitmore-Jewett), a prihvaćen je od strane Američke Urološke Asocijacije (AUA) koja ga je usaglasila sa TNM sistemom klasifikacije. Stadijum A KP znači vrlo rani stadijum bolesti, stadijum B znači da je karcinom ograničen na prostatu, stadijum C ukazuje da tumor prodire kroz kapsulu, dok stadijum D označava metastatsku bolest (62).

KP ima tendenciju da se širi regionalne limfne noduse i kosti, a u manjoj meri u pluća, jetru i mozak, dok su na drugim lokacijama metastaze retke. Zahvatanje dugih grupa limfnih nodusa van granica karlice se klasifikuje kao M1a stadijum bolesti. Osteoplastne metastaze su najčešća nenodalna lokalizacija metastaza KP, a više od 50% bolesnika sa uznapredovalim KP ima dokazane koštane lezije na osnovu kojih se ovi bolesnici svrstavaju u stadijum M1b. Prisustvo metastaza u jetri se obično kasno identifikuju i klasifikuju se kao M1c stadijum. Postojanje koštanih metastaza ukazuje na lošu prognozu i jedan je od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa KP. Komplikacije na koštanom sistemu su priznate kao faktor koji povećava smrtnost i smanjuje kvalitet života. Rano otkrivanje metastaza kostiju je naročito važno kod visoko rizične primarne bolesti pre izvođenja RP ili radioterapije.

1.12. Prognostička klasifikacija karcinoma prostate

Postoji više klasifikacija u kojima su KP svrstani u grupe sa sličnom prognozom i sličnim metodama lečenja. Najaktuelnija je klasifikacija koju je predložilo Evropsko Udruženje Urologa (EAU) i ona predstavlja modifikaciju originalne D'Amico klasifikacije iz 1998. godine (104). U zavisnosti od kliničkog stadijuma, vrednosti PSA i GS u biopsijskom uzorku, ova klasifikacija razlikuje lokalizovane tumore sa malim, umerenim i velikim rizikom za klinički i biohemijski recidiv nakon sprovedenog lečenja, pa se shodno tome terapija individualno prilagođava (105). U visokorizičnu grupu se osim lokalizovanog karcinoma kao podgrupa svrstavaju i lokalno uznapredovali karcinomi u T3-T4 stadijumu bez obzira na vrednosti PSA i GS ili postojanje metastatskih limfnih nodusa. Na osnovu kriterijuma ove klasifikacije lokalizovani KP se može svrstati u grupu sa malim rizikom, a može biti svrstan i u grupu sa velikim rizikom, što nije svejedno, jer su objavljeni podaci za specifični kancerski mortalitet nakon 15 godina od dijagnoze koji je iznosio 8,9% u grupi sa malim i 49,15% u visoko rizičnoj grupi (106). Za kliničku praksu je pogodna i podela na četiri grupe koju preporučuje National Comprehensive Cancer Network (NCCN), SAD, verzija iz 2004. godine. Na osnovu kliničkog stadijuma, GS i vrednosti PSA, razlikujemo bolesnike sa malim, umerenim, velikim i vrlo velikim rizikom od biohemijskog recidiva i progresije. Tumori u stadijumu T1-T2a spadaju u grupu sa malim rizikom od eventualne progresije bolesti ili smrti pod uslovom da je vrednost PSA manja od 10 ng/ml, a GS do 6. U grupi sa malim rizikom spadaju i nesignifikantni karcinomi („low-grade”, „small-volume”, „organ-confined”) za čiju procenu su najčešće prihvaćeni kriterijumi koje je dao Epstein sa saradnicima (107). Da bi KP bio okarakterisan kao nesignifikantan, gustina PSA mora da

bude manja od 0,15 ng/ml/gr, GS 6 ili manji, manje od tri pozitivna cilindra na biopsiji i manje od 50% tumorskog tkiva u zahvaćenom cilindru. Danas je u porastu broj novo-otkrivenih malih, lokalizovanih, dobro diferentovanih tumora, pre svega zbog PSA skrininga i više cilindrične biopsije. Neki autori smatraju da će oko 91% novih slučajeva biti sa lokalizovanim KP (108), 97% bolesnika sa KP koji budu svrstani u grupu sa malim rizikom umreti od neke druge bolesti (109), pa iz tog razloga, rano kurativno lečenje može biti nepotrebno („overtreatment”), a agresivno lečenje može imati negativan uticaj na kvalitet života kod polovine lečenih.

1.13. Simptomi karcinoma prostate

KP može biti otkriven u bilo kom stadijumu bolesti jer vrlo često ne izaziva nikakve simptome. Većina karcinoma se razvija na periferiji prostate i mogu izazvati simptome samo kada se razviju dovoljno da vrše kompresiju uretre ili invaziju sfinktera (110). Simptomi vezani za sve smetnje mokrenja su svedeni pod zajedničkim imenom LUTS (engl. lower urinary tract symptoms) i podrezumevaju simptome vezane za deponovanje urina u bešiku, simptome vezane za pražnjenje bešike i simptome koji se javljaju odmah nakon mokrenja (111). Simptomi deponovanja urina su učestalo mokrenje tokom dana, noćno mokrenje i urgentno mokrenje, simptomi pražnjenja bešike su tanak mlaz, isprekidan mlaz urina, čekanje i teško započinjanje akta mokrenja, naprezanje prilikom mokrenja i kapanje urina, a simptomi nakon pražnjenja bešike su osećaj nekompletnog pražnjenja bešike i postmikciono kapanje urina. Iako je nedavno većina simptoma LUTS standardizovana, oni su ipak definisani od strane svakog pojedinca i ne mogu se koristiti kao dijagnostička metoda. Hematurija je retko inicijalni simptom, a moguća je kompletna ili inkompletna retencija. U stadijumu T1 karcinom se ne palpira u prostati i klinička slika je obično tiha. U stadijumu T2 LUTS su manje ili više izraženi, a kod malih promena u prostati mogu biti i odsutni. U T1 i T2 stadijumu bolesnici mogu imati LUTS zbog istovremenog postojanja benigne hiperplazije prostate. U stadijumu T3 bolesnici obično imaju simptome vezane za pražnjenje bešike, zbog zahvatanja vrata bešike i prostatičnog dela uretre karcinomom. U stadijumu T4 zbog infiltracije i zahvaćenosti okolnih organa može doći do razvoja ureterohidronefroze praćene bubrežnom insuficijencijom. Brojne studije su pokušale da utvrde da li postoji razlika u prezentaciji simptoma KP i benignih stanja kao što su benigna hiperplazija prostate (BHP), ali bez jasnih karakteristika (112). Uznapredovali KP se prezentuje simptomima metastatske bolesti mnogo više nego LUTS. Ovi simptomi uključuju umor, gubitak težine i apetita ili bol u kostima koji je posledica metastatskog širenja KP. Kod nekih pacijenata sa KP mogu se

javiti i znaci seksualne disfunkcije koji su posledica lečenja ili progresije bolesti, a često su i psihološke prirode (113). Međutim, u nekim slučajevima, naročito ako bolesnici imaju uznapredovalu bolest, poremećaj seksualne funkcije može biti zbog LUTS, opšeg umora i bola u karlici. Nekada se KP može prezentovati simptomom kao što je hematospermija, ali to je veoma retko što je i potvrdila jedna skrining studija u kojoj je učestvovalo 26126 muškaraca. Kod 1708 (6,5%) muškaraca je dijagnostikovano KP, a samo 139 (0,5%) njih je imalo hematospermiju (114).

1.14. Dijagnoza karcinoma prostate

Dijagnoza KP u telu bolesnika se utvrđuje korišćenjem brojnih dijagnostičkih metoda, koje treba da ustanove prisustvo i osobine primarnog tumora, status limfnih nodusa i eventualno prisustvo lokalnih ili udaljenih metastaza. Postoje brojne dijagnostičke metode koje se mogu primeniti kod svakog obolelog, što nije uvek opravdano niti je potrebno, pa iz tih razloga u svakom konkretnom slučaju izbor metoda treba da zavisi od individualnih osobenosti bolesti. Ukoliko postoji sumnja na KP, glavne dijagnostičke metode koje treba primeniti kod svakog bolesnika su: RT, određivanje serumske vrednosti PSA, ehosonografski pregled prostate i iglena biopsija prostate. Ultrazvučni pregled prostate je najinformativniji ukoliko se uradi transrektalnim pristupom. Dijagnostičke metode koje se ne izvode rutinski a imaju veliki značaj za procenu najoptimalnijeg načina lečenja su: kompjuterizovana tomografija (KT), nuklearna magnetna rezonancija (NMR), scintigrafija koštanog sistema i radiografija pluća i srca.

1.14.1. Pregled prostate prstom kroz rektum (DRT)

DRT je jednostavna, lako izvodljiva i široko pristupačna metoda, koja je u eri pre PSA bila jedini oblik rane dijagnoze KP. Ovaj pregled većina urologa rutinski koristi jer ni PSA sam ne može otkriti sve karcinome (115). Prilikom DRT bitna je procena konzistencije prostate i njene ograničenosti. Ukoliko je nalaz konzistencije uredan to ne znači da treba isključiti postojanje karcinoma, već se može raditi o malom karcinomu lokalizovanom u prelaznoj zoni koji je nedostupan ili o tumoru periferne zone koji ne možemo palpirati. Većina karcinoma koji su lokalizovani u perifernoj zoni prostate mogu se identifikovati DRT kada su volumena 0,2 ml ili više. Za KP su karakteristične indurativne, čvoraste lezije u jednom ili oba lobusa prostate, a ponekada se pipa samo tvr čvorić okružen normalnim tkivom prostate. Kod trećine ili polovine bolesnika sa ovakvim nalazom dobićemo pozitivan nalaz na biopsiji. Nekada je prostata čvorasto tvrda i neravne površine zbog postojanja

difuzne čvoraste induracije, a kada karcinom probije kapsulu i širi se u okolinu, granice prostate postaju nejasne. U 18% svih pacijenata KP se otkriva na osnovu DRT bez obzira na vrednosti PSA (116). Kod pacijenata sa vrednostima PSA do 2 ng/ml, suspektan DRT ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 5-30% (117). Prava indikacija za biopsiju prostate je suspektan DRT i njime se može predvideti većina agresivnih KP sa GS 7 i više (118), a osetljivost DRT u proceni stadijuma ne prelazi 50% (119).

1.14.2. Biomarkeri karcinoma prostate

Biomarkeri se mogu definisati kao morfološke ili biohemijske karakteristike ili osobine koje mogu da se objektivno mere i ocenjuju kao indikator normalnih bioloških i patoloških procesa ili farmakoloških odgovora na primenjenu terapiju (120). Kao tumorski markeri koriste se specifični produkti tumorskih ćelija ili njihovi metaboliti, ili molekularno biološke ili imunohistohemijske osobine. Oni imaju nekoliko važnih uloga a to su: poboljšanje dijagnoze i procene stadijuma tumora, procena prognoze bolesti, praćenje odgovora na lečenje i uloga u selekciji pacijenata za različite modalitete lečenja. Markeri KP mogu biti tkivni, krvni i urinarni. Od svih ovih markera najveći značaj ima PSA i njegovi derivati koji se ubrajaju u markere koji se dokazuju iz krvi. Tkivni markeri koji se mogu koristiti su: fuzija TMPRSS2-ERG gena, gen EZH2, Ki-67 protein, tumor supresor gen- PTEN, enzim GSTP1, adhezivni molekul E-cadherin, ali svi ovi markeri imaju veći značaj za naučnoistraživački rad i ne koriste se u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

PSA je u upotrebi od 1987. godine i do danas je stekao reputaciju najboljeg kliničkog karkera za KP. Osnovna uloga PSA u organizmu je u likvefakciji semenog ugruška nastalog koagulacijom ejakulata, čime se oslobađaju progresivno pokretni spermatozoidi. On pripada velikoj familiji kalikreina i isključivo se luči u epitelnim ćelijama prostate. Ubraja se u organ specifične ali ne i tumor specifične markere jer njegov nivo u serumu može biti povišen i kod drugih nemalignih stanja, kao što su BHP i prostatitis. Sa druge strane, gojaznost, primena lekova kao što su hormonski preparati, finasteridi i dutasterid mogu smanjiti nivo PSA (121). PSA je pojedinačno bolji prediktor KP u odnosu na TRUS i DRT (122). Referentne vrednosti PSA u serumu se menjaju shodno godinama života, pa tako da, do pedesete godine normalne vrednosti su do 2,5 ng/ml, a za muškarce preko 70 godina života referentna vrednost iznosi 6,5 ng/ml (123). Raspodela referentnih vrednosti PSA prema godinama života nije apsolutno prihvaćena, pa se za muškarce starosti od 50. do 70. godine vrednosti PSA preko 4 ng/ml smatraju indikativnim za opravdanu sumnju na KP. PSA nije idealno sredstvo za skrining i ranu detekciju KP, jer se u preko 35% muškaraca sa vrednostima manjim od 4 ng/ml nalazi

kao intraprostatični karcinom (124). Klinički nesigurni KP danas predstavlja aktuelan klinički problem jer se javlja u rasponu normalnih vrednosti PSA ispod 4 ng/ml. Rasprostranjena primena PSA je doprinela otkrivanju velikog broja karcinoma koji su u značajnom procentu multifokalni i visokog malignog potencijala sa vrednostima PSA od 2,1-4 ng/ml. Kod 22% muškaraca sa vrednostima PSA između 2,6 i 4 ng/ml, Katalona je otkrio klinički značajne KP (122). Velika PCPT (eng. Prostate Cancer Prevention Trial) studija koja se bavila analizom prevencije KP analizirala je 2950 muškaraca sa vrednostima PSA nižim od 4 ng/ml i pokazala visoku incidencu KP uprkos niskim vrednostima PSA. Ova studija je jasno pokazala postojanje pozitivne prediktivne vrednosti za agresivne KP sa GS 7 i većim i dala preporuku da ne postoje granične vrednosti PSA koje bi sigurno isključile postojanje nepalpabilnih ali klinički značajnih KP (125). Na osnovu ovakvih tabela (nomograma) može se izbeći izvođenje nepotrebnih biopsija ili rebiopsija prostate (126).

Zbog veće senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na druge markere, PSA se koristi i za praćenje odgovora na primenjenu terapiju, pojavu recidiva bolesti ili rezidualnog stanja (92). Vrednosti PSA zavise od stadijuma patoanatomskog razvića tumora, pa su i veće ukoliko je veća narušenost arhitektonike tkiva. Sa druge strane, vrednosti PSA ne zavise od stepena maligniteta tumora, jer je produkcija PSA smanjena kod izrazite dediferencijacije ćelija i visokog malignog potencijala. U tom slučaju imamo agresivne tumore sa niskim vrednostima PSA u serumu. U cilju povećanja specifičnosti i senzitivnosti PSA, kao i smanjenja dijagnostičke greške, razvijeni su derivati PSA koji osim serumskih vrednosti PSA uzimaju u obzir i neke druge parametre.

Najčešće se koriste gustina PSA (engl. PSA density), brzina rasta PSA (engl. PSA velocity), vreme za koje se vrednost PSA udvostruči (engl. PSA doubling time), i odnos koncentracije slobodne forme PSA i ukupnog PSA (engl. free/total PSA). Merenje gustine PSA je zasnovano na odnosu serumskog PSA i ultrazvučno merenoj zapremini prostate, pa zbog subjektivnog karaktera ova metoda nije doživela široku primenu u praksi. Merenje brzine rasta PSA i PSA doubling time u odnosu na rezultate dobijene merenjem serumskog PSA nisu pokazale superiornost i ako su od pomoći u otkrivanju agresivnih karcinoma i selekciji pacijenata za reskrining u cilju rane detekcije KP (127, 128). Mnogo češće se u kliničkoj praksi koristi odnos koncentracije slobodnog i ukupnog PSA u cilju razgraničenja BHP od KP. Ovaj odnos ukazuje na rizik od KP kada je nalaz na DRT uredan, a vrednosti PSA se kreću između 4 i 10 ng/ml. Odnos je suspektan na karcinom kada je vrednost odnosa manja od 10 ili 15% i ovo je važan prediktor KP ukoliko je volumen žlezde manji od 30 ml (129). Vrednosti free/total PSA u rasponu od 15-25% je udružena sa povećanim rizikom za

postojanje KP, ali kod samo 30-50% muškaraca koji su imali vrednost free/total PSA manju od 15% nalaz na biopsiji je bio pozitivan na karcinom, a kod 8% muškaraca pozitivan nalaz je nađen kada je vrednost free/total PSA bila veća od 25% (130). Primena free/total PSA se ne preporučuje za kliničku upotrebu ukoliko su serumske vrednosti PSA iznad 10 ng/ml, niti za praćenje pacijenata sa već dokazanim KP.

Još jedna izoforma PSA koja ima veću vrednost u predviđanju KP na biopsiji u odnosu na PSA i free/total PSA, kada su vrednosti serumskog PSA u rasponu od 4-10 ng/ml je p2PSA ((-2) pro PSA) (131). U rutinskoj praksi može se određivati samo u specijalizovanim laboratorijama jer uzorak krvi treba obraditi unutar 3 sata od uzimanja, a rezultat se dobija unutar 1-2 nedelje.

Još jedna izoforma PSA koja ima velike šanse da postavi novi standard za bolesnike sa KP je EPCA-2 (engl. Early prostate cancer antigen 2). Povećanje EPCA-2 je različito kod lokalizovanog KP i pri njegovoj ekstrakapsularnoj ekstenziji. Autor Lemana je sa saradnicima ispitujući ovaj serumski marker našao da je on visokospecifičan za KP jer je pokazao specifičnost od 92% i senzitivnost od 94% što je više u odnosu na serumski PSA. Značajno je da pacijenti sa KP i niskim vrednostima PSA imaju povišene vrednosti EPCA-2 i obrnuto, muškarci sa povećanim vrednostima PSA bez dokazanog karcinoma imaju normalne vrednosti EPCA-2 (132). Od svih istraživanih gena do sada, najveću specifičnost je pokazao urinarni marker PCA3/DD3 (engl. Prostate Cancer Antigen 3) koji je zasnovan na merenju mRNA (messenger RNA), a njegova hiperekspresija je nađena u više od 95% primarnih KP. Na vrednost PCA3 skora ne utiču godine života bolesnika, volumen prostate, hronični prostatitis niti vrednosti PSA, a potvrđeno je da rezultat ovog urinarnog markera ima važnu ulogu u donošenju odluke o ponovnoj biopsiji prostate (133). Od tri eseja za merenje PCA3, najviše se koristi esej PROGENSA PCA3 test za određivanje ovog genetičkog materijala u urinu, a pozitivan test ukazuje da je indikovana biopsija ili rebiopsija prostate (134).

Ultrasonografija prostate (USG) je dijagnostička metoda kojom se služimo u cilju procene veličine prostate, promena u njoj strukturi, proboja karcinoma kroz kapsulu prostate i zahvatanje semenih vezikula, a ponekada možemo doneti zaključak o obimu primarnog procesa i odgovora na primenjeno lečenje. Transabdominalna metoda se najčešće koristi, mada precizniju i bolju sliku daje TRUS jer je lokalizacija prostate neposredno ispred rektuma ali se retko izvodi rutinski. TRUS se najčešće izvodi u sklopu indikovane ultrazvučno vođene biopsije zbog suspektnog DRT ili povišenih vrednosti PSA, a druge indikacije su pregled semenih vezikula i ejakulatornih duktusa u sklopu lečenja steriliteta, suspektne apscesi prostate i ispitivanja u sklopu bolnog sindroma u karlici. Rano otkrivanje

KP i procena lokalnog stadijuma su najveći izazov za TRUS, međutim senzitivnost i specifičnost ove metode u detekciji KP je oko 50% (135). Mali dijagnostički značaj TRUS je posledica različite ehogenosti promena u prostati koje često nisu karcinom specifične, jer tumor može da se prezentuje kao hipoehogena, izo ili hiperehogena struktura (136). Pošto KP karakteriše pojačana mikrocirkulacija i neovaskularizacija, upotrebom aparata novije generacije koji koriste kolor Doplerov efekat, senzitivnost za KP se može povećati do 87%, a specifičnost do 93% (137).

TRUS vođena biopsija prostate je standardna dijagnostička procedura koja se izvodi kada objektivni nalaz i klinička slika sa velikom verovatnoćom ukazuju na KP. Definitivna dijagnoza karcinoma se postavlja na osnovu histopatološkog pregleda uzoraka dobijenih iglenom biopsijom prostate TRUS biopsija prostate daje nesumnjivo najbolje rezultate u detekciji karcinoma, a komparabilan ovoj metodi može se primeniti i transperinealni način biopsije (138) koji je koristan naročito kod bolesnika kojima je urađena amputacija rektuma. Godine starosti, izražen komorbiditet kao i terapijske posledice su važni faktori koje treba dobro sagledati kako bi se smanjio rizik od izvođenja nepotrebnih biopsija prostate (139). Biopsija prostate se izvodi pomoću pištolja na kome se montiraju igle za biopsiju debljine 18 gauge. Pomoću snažne opruge pištolj izbacuje sekući deo igle i preko njega košuljicu, a kontrola mesta uzimanja isečaka se vrši korišćenjem igle trajektorije na ekranu ultrazvučnog aparata. Standardno se uzima 6 biopsijskih uzoraka iz periferne zone prostate i to po dva sa baze, iz sredine i apeksa prostate, a u novije vreme se sve češće uzima još dodatnih 2 do 6 isečaka iz udaljene lateralne zone prostate (140). Prema preporukama pojedinih autora formirani su nomogrami na osnovu kojih broj uzetih isečaka može da ide i do 18 u zavisnosti od volumena prostate i starosti bolesnika (141). Kod mlađih bolesnika čije su vrednosti PSA manje od 10 ng/ml i nemaju suspektan DRT, kao i kod indikovanih rebiopsija, preporučuje se uzimanje većeg broja biopsijskih isečaka. Ova intervencija se izvodi u lokalnoj ili kratkotrajnoj totalnoj intravenskoj anesteziji. Komplikacije koje mogu da se jave nakon TRUS biopsije su slaba ili jako izražena hematurija, hematospermija, rektoragija, akutna retencija, urinarna infekcija praćena temperaturom i urosepsa.

Dopunske dijagnostičke metode (KT, NMR, scintigrafija koštanog sistema) se rutinski ne izvode pre patohistološke potvrde za postojanje KP. Prema preporukama najsavremenijih vodiča za KP, KT ne treba koristiti u cilju procene lokalizovanog KP odnosno bolesnika sa malim rizikom od biohemijskog recidiva (142), jer je ova metoda pokazala senzitivnost u 18-50% slučajeva u proceni ekstrakapsularne ekstenzije karcinoma i zahvatanje semenih vezikula. Visok procenat lažno pozitivnih nalaza je posledica postojanja zapaljenskih procesa

na prostati koji daju sličan nalaz na tomografijama (92). Na polju dijagnostike KP danas, glavna uloga KT zajedno sa NMR je u proceni kliničkog stadijuma kod bolesnika koji se svrstavaju u grupu sa velikim ili vrlo velikim rizikom od biohemijskog recidiva i progresije bolesti (142), gde se očekuje postojanje metastatskih limfnih nodusa i onih koji su kandidati za hormono, radio ili hemioterapiju. Međutim, ukoliko je granična vrednost za veličinu metastatskih limfonodusa 10 mm, CT će imati senzitivnost ispod 40% (143). Za razliku od TRUS, KT i DRT, NMR pokazuje visoku preciznost u detekciji T2 stadijuma, ekstra-kapsularne ekstenzije i zahvatanje semenih vezikula tumorskim procesom. Senzitivnost ove metode u proceni ekstraprostatične ekstenzije tumora se kreće u rasponu od 50-84%, a specifičnost od 22-95%. Velike razlike u pogledu senzitivnosti ove metode se mogu objasniti varijacijama u opremi, iskustvu radiologa, različitim kriterijumima za procenu pozitivnog nalaza, kao i uključivanjem u analizu nesignifikantnih karcinoma i karcinoma prelazne zone, čija je detekcija teška zbog heterogenih signala benigne hiperplazije koja se razvija u ovoj zoni. Interpretaciju nalaza čini otežanim i predhodna biopsija zbog tamnih zona prisutnih polja krvarenja što je karakteristično i za karcinom (140), pa iz tih razloga ukoliko je PSA značajno visok ili postoji velika sumnja na karcinom zbog suspektog palpatornog nodusa, pojedini autori preporučuju izvođenje NMR pre biopsije prostate (144). Prisustvo metastaza se takođe može dijagnostikovati pomoću NMR. Veću senzitivnost i specifičnost u detekciji KP u odnosu na predhodno navedene ima multiparametrijska NMR, odnosno novi modaliteti tehnika NMR u koje se ubrajaju: difuzijski mereno oslikavanje - DWI (engl. Diffusion-Weighted Imaging), dinamički, kontrastom pojačani prikaz - DCEI (engl. Dynamic Contrast-Enhanced Imaging) ili magnetna spektroskopija - MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) (145). Dijagnostička vrednost DWI se ogleda u tome što bolje razlikuje tumorsko tkivo od benignog tkiva periferne zone i bolje razlikuje karcinome niskog od karcinoma umerenog i visokog rizika od biohemijskog recidiva i progresije (92). Multiparametrijska NMR može da otkrije tumor u prednjem delu prostate koji nije otkriven predhodnom sistemskom biopsijom (146). Multiparametrijska NMR je najvažnija za bolesnike koji su na terapijskom modalitetu aktivnog nadzora, jer ukoliko se dobije dobar rezultat njenom primenom, ovi bolesnici će izbeći ponovnu biopsiju (92). U novije vreme, metoda koja dobija na značaju ali nije široko dostupna je pozitron emisiona tomografija, pre svega što može da dokaže metastaze u limfnim nodusima i kostima sa stopom senzitivnosti do 73% i specifičnosti od 100% (147) i na taj način omogući pravilno lečenje bolesnika.

Koštane metastaze mogu biti osteoblastične, osteoklastične i mešovite. Savremeni vodiči savetuju upotrebu stintigrafije koštanog sistema kod bolesnika sa prisutnim

simptomima bez obzira na nivo PSA, GS ili kliničkog stadijuma, koji se inače smatraju nezavisnim pojedinačnim prediktivnim faktorima za postojanje metastatskih proena u kostima. Kod bolesnika čije su vrednosti PSA do 10 ng/ml i imaju dokazan KP u biopsijskom nalazu sa GS 6 ili manjim, ne preporučuje se rutinsko izvođenje scintigrafije koštanog sistema jer je verovatnoća za postojanje metastaza manja od 1%. Ukoliko su vrednosti PSA u rasponu od 10-20 ng/ml, mogućnost za postojanje metastaza u kostima je 1-33,3%, a ukoliko su vrednosti PSA od 20 do 50 ng/ml, ova mogućnost je veća i kreće se od 6,6-38,5% (148). Od dopunskih dijagnostičkih metoda mogu se još koristiti i određivanje kisele prostatične fosfataze (PAP) i alkalne fosfataze. Normalne vrednosti PAP ne isključuju postojanje lokalno uznapredovale bolesti i nodalnih metastaza, a perzistentno visoke vrednosti u serumu su dobar indikator postojanja metastaza. U poređenju sa PSA kao markerom skeletnih metastaza, skeletna alkalna fosfataza se pokazala kao superiorniji marker, jer u odsustvu metastaza njen nivo ne prelazi granice normalne vrednosti od 19 ng/ml.

1.15. Lečenje karcinoma prostate

U današnjici, KP predstavlja neoplazmu zahvalnu za lečenje pre svega zbog mogućnosti primene raznih terapijskih modaliteta sa sličnim ishodom kod karcinoma sa određenim kliničkim stadijumom, GS, i serumskim PSA. Koriste se kurativne i palijativne metode, a aktuelan je i multimodalni pristup koji ne zavisi samo od karakteristika lečenog tumora već se uzimaju u obzir i godine života obolelog, prisutan komorbiditet i motivisanost pacijenta. Ukoliko je karcinom ograničen na prostatu izlečenje je moguće primenom radikalnih metoda, ali ako se radi o lokalno uznapredovalom ili diseminovanom karcinoma, tada se može pristupiti multimodalnom lečenju kojim se može produžiti život za 5-10 godina uz odgovarajući kvalitet života (92). Incidenca lokalizovani i dobro diferentovanih KP je danas u porastu zahvaljujući sprovođenju skrining programa i dobrih šema za uzimanje tkivnih uzoraka u toku biopsije (149). Podaci iz savremene literature ukazuju da muškarci sa ovakvim KP neće imati benefit od definitivnog tretmana (150), a 45% njih su dobri kandidati za konzervativni tretman (151). Takođe, muškarci sa lokalno uznapredovalim karcinomom, prisutnim komorbiditetom i očekivanim kraćim životnim vekom, mogu u cilju očuvanja dobrog kvaliteta života, odložiti svoje lečenje i time izbeći komplikacije nakon primene odgovarajućeg načina lečenja. Da bi se smanjilo nesvrishodno lečenje obe pomenute grupe bolesnika, razvijen je konzervativan način lečenja koji ima dva pravca, a to su aktivan nadzor (engl. active surveillance) i posmatranje (engl. watchful waiting).

Aktivan nadzor kao vid lečenja je razvijen u poslednjoj deceniji u cilju razvoja konzervativnog lečenja i podrazumeva odlaganje početka lečenja obolelih. Bolesnicima koji su podvrgnuti ovom načinu lečenja, određuje se vrednost PSA jednom u tri meseca (sa izračunatom brzinom rasta i vremenom udvostručenja PSA), DRT na šest meseci i na dve godine se ponavlja bioopsija prostate radi procene gradusa tumora (140). Prema preporukama EAU i Evropskog udruženja onkologa, aktivno praćenje je metoda kojom se treba započeti lečenje bolesnika za koje se proceni da imaju KP niskog rizika od biohemijskog recidiva i progresije, u kliničkom stadijumu T1c-T2a, GS 6 ili manjim i vrednostima PSA manjim od 10 ng/ml. Takođe, ovo je terapijska opcija i za muškarce u T1a stadijumu, sa očekivanom dužinom života većom od 10 godina uz ponovno restadiranje, u T1b- T2b stadijumu koji ne prihvataju lečenje, kao i za bolesnike bez simptoma sa očekivanom dužinom života manjom od 10 godina. Ovom metodom se može odložiti ili potpuno izbeći aktivno lečenje bolesnika koji su potencijalni kandidati za RP ili radikalnu zračnu terapiju (92), pa im se ova opcija svakako treba predložiti prilikom donošenja definitivne odluke o lečenju. Sa aktivnim lečenjem se počinje na osnovu predhodno definisanih kriterijuma koji ukazuju na progresiju bolesti i tada se pravi procena najbolje opcije lečenja koja treba da vodi ka izlečenju. Prvi autori koji su objavili protokol za aktivno praćenje su bili Klotz i Choo koji su prospektivnom studijom pratili 450 pacijenata sa KP u T1c- T2a stadijumu, vrednostima PSA do 10 ng/ml i $GS \leq 6$. Srednje vreme praćenja bilo je 6,8 godina, desetogodišnja stopa preživljavanja 68,8%, desetogodišnje bolest specifično preživljavanje 97,2%, sa 62% muškaraca koji su bili i dalje na praćenju. Oko 30% pacijenata je bilo podvrgnuto radikalnom lečenju, a većina onih koji su umrli, smrt nije bila uzrokovana KP (152).

Posmatranje kao terapijska opcija podrazumeva odlaganje aktivnog lečenja do početka simptoma koji ukazuju na lokalnu ili sistemsku progresiju bolesti. Ova terapijska opcija je razvijena na osnovu zapažanja da je KP slabo progresivan naročito kod starijih muškaraca koji imaju češće pridružen značajan komorbiditet, kao i rizik od smrti izazvane nekom drugom bolešću (153). Indikacije za početak lečenja ovom terapijskom opcijom su bolesnici sa lokalizovanim KP i GS 2-4 bez obzira na godine starosti ili GS 5-6 kod starijih ili pacijenata gde je očekivana dužina života manja od 10 godina i gde nije razmatran radikalni vid lečenja, kao i ukoliko je bolest u T1a stadijumu bez obzira na vrednosti PSA. Na režimu posmatranja mogu se podvrgnuti i pacijenti sa očekivanom dužinom života manjom od 10 godina koji su nosioci dobro ili umereno diferentovanog tumora u T3 stadijumu, a koji nisu u dobroj kondiciji za drugi način lečenja. Ukoliko pacijent prihvati ovaj vid lečenja nakon detaljnog objašnjenja mogućih modaliteta lečenja i njihovih pratećih komplikacija, lečenje se

odlaže sve do pojave simptoma bolesti, a do tada se pacijenti javljaju lekaru na šest meseci radi anamneze, DRT i određivanja PSA. Ukoliko se razviju simptomi koji ukazuju na napredovanje bolesti i pojavu metastaza, kod ovih pacijenata se preporučuje nastavak lečenja hormonoterapijom i palijativnim tretmanom (140). Velika multicentrična randomizovana studija je poredila RP i posmatranje kao opciju lečenja kod bolesnika svrstanih u grupe sa malim rizikom od recidiva i progresije i zaključila da nema razlike u desetogodišnjem preživljavanju između posmatranih grupa (154). Bolesnike sa KP koji pripadaju grupi niskog rizika treba pre donošenja definitivne odluke o lečenju upoznati sa rezultatima studija koje su upoređivale RP i posmatranje.

Do pre desetak godina RP je smatrana zlatnim standardom za KP u stadijumu T1-T2 s jedne strane zbog činjenice da se odstranjenjem prostate u celosti sa inkapsuliranim karcinomom postiže izlečenje (93), a sa druge strane ova metoda je jedina pokazala karcinom specifično preživljavanje u odnosu na druge monoterapije u lečenju lokalizovanog KP (155). Rezultati velikih serija RP i skrinig studija u kojima su praćeni pacijenti sa KP su doprineli promenama u aktuelnom načinu lečenja KP, pa se kao najznačajniji kriterijum za lečenje lokalizovanog KP danas uzima procena rizika za nastanak biohemijskog recidiva i progresije bolesti, jer su klinička agresivnost i maligni potencijal pojedinih karcinoma različiti (92). Pored pomenutih kriterijuma preduslov za izvođenje operacije su i očekivana dužina života najmanje 10 godina, dobro opšte stanje i odsustvo značajnih pridruženih oboljenja. Prema preporukama EAU, RP je indikovana u T1a stadijumu za mlađe pacijente sa dužim očekivanim vremenom života i $GS \geq 7$. U stadijumu T1b-T2c kao standardna procedura za pacijente koji su prihvatili lečenje i moguće komplikacije i za koje se očekuje dužina života više od 10 godina. Cilj RP kod mlađih muškaraca je eradikacija bolesti sa očuvanjem kontinencije i erektilne funkcije kada god je to moguće. Radikalno hirurško lečenje je i opcija za pacijente u T3a stadijumu sa vrednostima PSA $PSA < 20$ ng/ml, $GS \leq 8$ i očekivanom dužinom života većom od 10 godina. U T3 stadijumu odluka za hirurško lečenje treba da bude doneta od strane veoma iskusnih hirurga, koji će proceniti prihvatljiv stepen morbiditeta, kao i očuvanje inkontinencije i eventualno i potencije (156). Hirurško lečenje lokalno uznapredovalog KP je tradicionalno obeshrabrujuće zbog visokog rizika od postojanja pozitivnih margina, matastatskih limfatika ili udaljene progresije. Zadnjih godina raste interesovanje za hirurško lečenje karcinoma u ovom stadijumu i nekoliko studija je pokazalo evidentan porast ove metode u lečenju lokalno uznapredovalog KP, bez obzira koliko to izgledalo kontraverzno (157). U oko 50% slučajeva radikalna prostatektomija je deo multimodalnog pristupa lečenju u kombinaciji sa radio ili hormonoterapijom. Generalno, RP se

moгу lečiti dobro selektovani pacijenti u lokalno uznapredovalom ili bilo kom T stadijumu sa metastazama u limfnim nodusima u sklopu multimodalnog pristupa. Odluku o multimodalnom lečenju donosi multidisciplinarni tim u kome učestvuju urolog, onkolog, radiolog i onkološki radiolog i tek nakon sagledavanja mana i dobrobiti svake terapijske opcije, saopštava se bolesniku najbolja preporuka za dalje lečenje. Za bolesnike sa KP u stadijumu T3b-T4 koji su lečeni RP, neke studije su objavile karcinom specifično preživljavanje do 5 godina od 88-92%, a ukupno preživljavanje do 5 godina se kretalo od 73-88% (158). Dobra selekcija bolesnika za RP, zasnovana na što preciznijoj proceni patološkog stadijuma na osnovu nomograma, PSA, GS i kliničkog stadijuma, je problem koji još uvek dominira (159). U sklopu RP nije neophodno raditi proširenu limfadenektomiju kod bolesnika iz grupe niskog rizika za biohemijski recidiv i progresiju bolesti. Kod bolesnika koji su svrstani u grupu umerenog i visokog rizika potrebno je uraditi proširenu limfadenektomiju jer je mogućnost za postojanje pozitivnih limfnih nodusa veća od 5% u grupi umerenog i od 15-40% u visoko rizičnoj grupi (160). Komplikacije u toku RP mogu biti intraoperativne, rane i kasne postoperativne. U toku retropubične RP komplikacije koje mogu da nastanu su krvarenje, lezija rektuma, povreda uretera i lezija opturatornog živca. Prosečan intraoperativni gubitak krvi iznosi oko 1000 – 1200 ml, a osim neadekvatne hemostaze i prostate velikog volumena, neki autori ističu i druge faktore koji povećavaju rizik od krvarenja a to su visok indeks telesne mase, predhodna transureteralne hirurgija i ekstezivna limfadenektomija (161). Povreda rektuma je vrlo ozbiljna komplikacija, dešava se u manje od 1% slučajeva, a nastaje prilikom pokušaja ulaska u prostorni plan između rektuma i Denonvilierove fascije (162). Povreda uretera se javlja u oko 0,36% operisanih (163), a moguća je u toku traženja klivaža između bešike i semenih kesica, kada se učini pogrešna disekcija između slojeva trigonuma. Povreda opturatornog nerva je retka komplikacija, a najčešće se dešava prilikom disekcije karličnih limfnih nodusa. Od ranih postoperativnih komplikacija najopasnije su tromboza dubokih vena koja se javlja u 3-12% operisanih i plućna embolija koja se javlja u 2-5% (164). U manje opasne komplikacije ubrajaju se produženo curenje urina, ispadanje katetera, limforeja duža od dve nedelje, limfokela, posoperativno krvarenje, infekcija operativne rane i infekcija urinarnog trakta. U kasne postoperativne komplikacije ubrajaju se laka i teška urinarna inkontinencija, opstrukcija vrata bešike, stenoza uretre i impotencija - erektilna disfunkcija (ED). Problem inkontinencije prema objavljenim podacima se kreće između 18-50% operisanih bolesnika, a ova komplikacija dovodi do frustracije i operisanog jer ima veliki negativni efekat na kvalitet života pacijenta i njegovog okruženja (165). Ova komplikacija može da bude jatrogenog porekla ili je posledica lokalne invazije baze

mokraćne bešike ili uretralnog sfinktera i nervnih puteva. Očuvana kontinencija se u većem procentu očekuje kod bolesnika kojima se radi pošteđna operacija jer se ovom tehnikom omogućava očuvanje autonomne inervacije glatkih mišića distalne uretre i somatskih vlakana prugastog sfinktera (166). Stenoza anastomoze se najčešće javlja unutar tri meseca od operacije, a faktori koji mogu doprineti njenom razvoju su urinarna infekcija, veliko krvarenje, curenje urina, ožiljna reakcija na šavni materijal, predugo trajanje operacije i nedovoljno iskustvo hirurga (167-169). Primenom laparoskopskog operativnog pristupa, pojava ove komplikacije je svedena na minimum (170). U daleko većem procentu, između 80% i 93% viđa se gubitak polne funkcije nakon operacije. Ova komplikacija je inače posledice radikaliteta, ali kod muškaraca kod kojih se radi pošteđna operacija stopa očuvane erekcije je od 63-68% u slučaju očuvanja oba neurovaskularna snopa, a kod unilateralne prezervacije ovaj procenat je nešto niži od 50% (168). Najvažniju ulogu u vraćanju erekcije nakon pošteđne operacije imaju godine života, pa je kod mlađih od 50 godina zabeležena posoperativno kvalitetna erekcija u 86-91% operisanih (137). Produžena limforeja i razvoj limfokele su posledica široke disekcije limfnih nodusa, broja ekscidiranih limfatika i starost bolesnika, a javljaju se u oko 2,5-6,2% operisanih (164, 171). Infekcija operativne rane se dešava u oko 0,3-7,5% operisanih, češće se javlja kod gojaznih muškaraca i povezana je sa većim krvarenjem i curenjem urina na mestu anastomoze (168).

1.16. Radikalna zračna terapija

Pojavom linearnog akceleratora osamdesetih godina, konformalnog i zračenja sa moduliranim intezitetom, radikalna zračna terapija predstavlja potencijalno kurativnu metodu za lečenje lokalizovanog KP uz minimalno oštećenje rektuma i bešike. Zračna terapija je indikovana kod svih lokalizovanih KP bez obzira kojoj grupi rizika pripadaju. Primena zračne terapije moduliranog inteziteta od 81 Greja (Gy) je pokazala desetogodišnje preživljavanje bez biohemijskog recidiva od 81% za niskorizične, 78% za umerenorizične i 62% za visokorizične lokalizovane KP (140). Primena zračne terapije sa više od 74 Gy u kombinaciji sa hormonskom terapijom je pokazala benefit kod bolesnika sa KP u T3-T4 stadijumu gde je očekivana dužina života veća od 10 godina. Kod bolesnika u N+ stadijumu bolesti, primena zračne terapije je jedan od modaliteta lečenja u kombinaciji sa adjuvantnom adrogenom deprivacionom terapijom u trajanju od tri godine. Kontraindikacije za ovu terapiju su predhodna zračenja u karlici, zapaljenske bolesti creva i jako izraženi simptomi donjeg urinarnog trakta. Neželjeni efekti su hematurija, smanjenje kapaciteta bešike u 4-23%, umereno ili jako izraženi simptomi donjeg urinarnog trakta i erektilna disfunkcija u 30-50%

slučajeva. Od strane gastrointestinalnog trakta mogu se javiti bol, krvave dijareje i stenoza rektuma u 3-32% slučajeva (92). Brahiterapija je savremena metoda zračne terapije koja se zasniva na transperinealnoj implantaciji radioaktivnog izotopa Joda 125 u prostatično tkivo, sa ciljem primene veće zračne doze u kraćem vremenu, uz poštedu okolnih zdravih tkiva. Indikacije za ovu terapiju su KP u T1-T2 stadijumu, GS \leq 7, PSA < 20 ng/ml i očekivana dužina života veća od 5 godina (140).

1.17. Hormonska (endokrina) terapija karcinoma prostate

Hormonska terapija je bazirana na principu hormonske zavisnosti prostatičnih ćelija i ona nije kurativna metoda lečenja, ali može suprimirati rast tumora ili dovesti do njegove regresije (172). Ova terapija je namenjena isključivo za lečenje adenokarcinoma prostate koji su zastupljeni u više od 95% slučajeva, jer su ostali histološki tipovi karcinoma rezistentni na hormonske uticaje. Svi terapijski postupci kojima se menja „androgeni milje” u organizmu i remete funkcije androgeno zavisnih ćelija mogu se pod jednim terminom nazvati „endokrina terapija”. Pošto se u većini slučajeva androgena supresija postiže davanjem egzogenih hormona ili drugih supstanci koje sprečavaju sintezu ili dejstvo androgena, onda se najčešće koristi termin hormonska terapija umesto termina endokrina terapija. Na androgenu zavisnost KP prvi su ukazali Huggins i Hodges još 1941. godine, tako da se neutralizacijom ili odstranjenjem androgenog stimulusa može postići privremena kontrola i značajna regresija karcinoma, uz olakšanje simptoma i značajno produženje života. Suštinu hormonske terapije čini androgena deprivacija (AD) odnosno snižavanje nivoa srmskog testosterona na 20-50 ng/dl. AD se može postići ablacijom organa koji stvaraju androgene, inhibicijom sinteze androgena (supresija oslobađanja gonadotropina), blokadom androgenih receptora čime se sprečava dejstvo androgena na ćelije karcinoma i inhibicijom steroidogeneze (92). Hormonsko dejstvo na KP može se postići izvođenjem hirurške kastracije, primenom estrogena, agonista LHRH, antagonista LHRH ili antiandrogena. Kastracija može biti hirurška ili farmakološka, a ukoliko se kombinuje sa antiandrogenima onda se naziva totalna (TAB) ili maksimalna androgena blokada. Primenom AD terapije (ADT) dolazi do regresije KP u 80% slučajeva, a oko 10-20% karcinoma ispoljava primarnu rezistenciju zato što metabolizam njihovih ćelija ne zavisi od androgena. Testisi su glavni proizvođači androgena u organizmu, dok nadbubrežna žlezda pod kontrolom sistema hipotalamus-hipofiza luči preostalih 5-10%. Standardna terapijska opcija za metastatski KP je androgena blokada koja se postiže hirurškom kastracijom koja je jeftina i bezbedna metoda. Ona se izvodi kada je potrebno rapidno smanjenje nivoa testosterona kod uznapredovale bolesti, kako bi se smanjile

tegobe koje mogu da potiču od kompresije u kičmenom kanalu ili usled oštećenja bubrežne funkcije. Ova procedura rapidno smanjuje nivo testosterona na 15 ng/dl i ne samo da smanjuje bolne simptome nego usporava i kompletnu tumorsku progresiju (173). Iako je pouzdana, ekonomična, jednostavna i bezbedna ona nije popularna među muškarcima jer ima nepovoljan psihološki uticaj, smanjuje kognitivne funkcije i ima neizbežne i nepovratne negativne uticaje na libido i potenciju. Ekvivalentni nivoi supresije testosterona i onkološka kontrola na hemijski baziranoj kastracionoj terapiji su učinili da orhiektomija bude ograničena u rutinskoj urološkoj praksi (174).

Mehanizam dejstva estrogena je kompleksan, jer njihova primena ne redukuje samo LHRH i time LH, već dovodi i do inaktivacije androgena direktnom supresijom Lajdigovih ćelija. Sintetski estrogeni imaju supresivan efekat na dihidroepiandrosteron sulfat koji je prekursor adrenalnih androgena (175) i mogu direktno delovati citotoksično na prostatični epitel što je potvrđeno u eksperimentalnim studijama (176). Najčešće korišćeni estrogeni preparati su dietilstilbestrol (DES), Hovnan i Estradurin (poliestradiol fosfat). Komplikacije estrogene terapije su brojne i teške, a nekada čak i smrtonosne. Gubitak libida, impotencija, ginekomastija se javljaju gotovo uvek, a u najteže komplikacije spadaju tromboza, srčani i moždani infarkt, kongestivna srčana insuficijencija i moždana apopleksija. Uprkos različitim pokušajima da se prevaziđu toksični efekti estrogena na kardiovaskularni sistem, uključujući parenteralnu primenu poliestradiol fosfata i upotrebu antitrombotskih lekova kao što su aspirin u malim dozama ili varfarin, nisu uspeli da smanje zabrinutost u vezi kardiovaskularnih komplikacija i povratak primene estrogena u svakodnevnoj praksi.

Agonisti LHRH su polipeptidi slične strukture kao i prirodni gonadotropni rilizing hormoni, a koriste se za medikamentnu kastraciju. Imaju mnogo veći afinitet vezivanja za pituitarne receptore što rezultira pojačanom oslobađanju gonadotropnih hormona, a time dolazi i do povećanja nivoa androgena. Prirodni LHRH se praktično isključuju iz akcije, a iscrpljivanjem veze LHRH analoga i pituitarnih receptora dolazi do pada gonadotropnih hormona, a time i androgena u plazmi. Na ovaj način se postiže medikamentna kastracija, koja je adekvatna hirurškoj ili kastraciji pomoću DES, a adrenalna produkcija androgena se ne menja. Preparati novije generacije iz ove grupe koji se koriste su goserelin (Zoladex), leuprorelin, triptorelin (Diphereline) i histerelin. Neki od ovih preparata mogu da se ordiniraju mesečno, tromesečno, polugodišnje ili godišnje, a ordiniraju se subkutano ili intramuskularno. Neželjeni efekti ove terapije su smanjenje libida, impotencija, napadi toplote, a nastaju usled pada serumskih nivoa androgena.

LHRH antagonisti direktno inhibiraju dejstvo LHRH na hipofizu i izazivaju brzi pad sekrecije LH i testosterona izbegavajući početni testosteroski talas koji se viđa kod primene LHRH agonista. Takođe dovode do pada FSH sekrecije iz hipofize, a nakon primene uzrokuju brzi pad nivoa testosterona koji je uporediv sa hirurškom kastracijom. Neželjena dejstva ovih preparata su mala (177).

Primena preparata abareliksa je ograničena zbog jako izraženih hipersenzitivnih reakcija (178), a primena degareliksa je odobrena u Evropi i Severnoj Americi u tretmanu metastatskih i simptomatskih KP.

U antiandrogene se ubrajaju supstance koje blokiraju androgene receptore i tako sprečavaju dejstvo androgena testikularnog i nadbubrežnog porekla. Dele se u steroidne i nesteroidne ili čiste antiandrogene. Steroidni antiandrogeni kao što je ciproteron acetat i nesteroidni kao što su bikalutamid, flutamid ili nilutamid, mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa LHRH antagonistima kada govorimo o kombinovanoj androgenoj blokadi. Čisti nesteroidni antiandrogeni kao što je bikalutamid (Casodex) blokiraju samo androgene receptore u prostati i kada se koriste kao monoterapija, obezbeđuju očuvanje normalno cirkulišućeg nivoa testosterona, pa je zbog toga kvalitet života muškaraca bolji zbog očuvane potencije i libida (179). Steroidni antiandrogeni kao što je ciproteron acetat (Androcur) imaju centralne progestagene efekte koji rezultiraju supresijom LH i smanjenjem cirkulišućeg nivoa testosterona i dovode do impotencije i pada libida. Njihova upotreba je ograničena zbog mogućih hepatotoksičnih i kardiovaskularnih toksičnih efekata (180). Upotreba flutamida je ograničena zbog neželjenih efekata od strane gastrointestinalnog trakta, a monoterapija bikalutamidom ima efekat ekvivalentan LHRH antagonistima u dozi od 150 mg dnevno u terapiji lokalno uznapređovalog (T3-T4M0) karcinoma (181).

Hormonoterapija se dugo godina primenjuje u lečenju uznapređovalog i metastatskog KP, a brojna istraživanja su dokazala njenu uspešnu primenu u vidu adjuvantne ili neoadjuvantne terapije u sklopu radikalnog hirurškog lečenja ili radikalnog zračenja (182). Zadnjih godina, na popularnosti dobija primarna hormonoterapija u lečenju lokalizovanog KP. Iako prema literaturnim podacima ovaj način lečenja lokalizovanog KP postaje drugi najčešći način lečenja posle RP (183, 184), do sada nisu objavljene randomizovane kontrolne studije koje bi uporedile hormonoterapiju kao primarni način lečenja lokalizovanog KP sa drugim terapijskim opcijama (185).

Prema preporukama najvećeg broja vodiča, indikacije za hormonoterapiju kod lokalizovanog karcinoma prostate su: nosioci karcinoma umerene grupe rizika za recidiv i progresiju koji nisu pogodni za radikalni vid lečenja i kod koji je očekivana dužina života

manja od 10 godina. Kod njih se preporučuje posmatranje sa odloženom hormonoterapijom. Bolesnici sa lokalizovanim karcinomom visokog rizika koji nisu kandidati za kurativno radikalno lečenje, preporučuje se posmatranje sa odloženom hormonoterapijom, mada evropski i američki vodiči preporučuju neposrednu primenu hormonoterapije kada je vrednost PSA veća od 50 ng/ml ili kratko vreme udvostručenja vrednosti PSA (manje od 12 meseci). U sklopu ove rizične grupe, hormonoterapija se može dati i kao adjuvantna nakon radioterapije. Oralni bikalutamid EAU preporučuje kao alternativa ADT terapije kod KP visokog rizika (186). Kod nemetastatskog karcinoma u T3-T4 stadijumima, primarna hormonoterapija je preporuka kod bolesnika koji nisu pogodni ili ne žele radikalno lečenje. Od strane EAU, preporuka je primena bikalutamida kao alternativa kastraciji za pacijente sa lokalno uznapredovalom bolešću jedino ukoliko je cilj terapije preživljavanje bez progresije bolesti (187). Kod bolesnika sa pozitivnim limfnim nodusima i otkrivenim metastazama, preporučuje se rana hormonoterapija, kao i kod rastućeg nivoa PSA nakon kurativnog lečenja. Kod bolesnika sa metastazama, AD popravља kvalitet života i smanjuje komorbiditet i to je nesumnjivo najbitnija indikacija za ovu vrstu terapije (188). Prema podacima iz savremene literature, od AD kliničku korist mogu imati bolesnici koji imaju karcinom koji je opasan po život zbog svoje agresivnosti i ukoliko bolesnik ima očekivanu dužinu života koja je dovoljna da karcinom ispolji svoj maligni potencijal sa metastazama ili smrtnim ishodom (189).

1.18. Kvalitet života

Kvalitet života (Quality of Life - QoL) se kao termin u medicinskoj literaturi prvi put pojavio 1966. godine, a Index Medicus ga je prihvatio kao pojam pretrage 1977. godine, da bi zatim QoL kao termin bio sve više prihvatani i priznati od različitih naučnih tela (190) sa razložnim povećanjem broja citata u medicinskoj literaturi. Na predlog Međunarodne radne grupe za sprovođenje istraživanja o povezanosti zdravlja sa kvalitetom života iz 1993. godine, Svetska zdravstvena organizacija definiše QoL kao percepciju pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi kao i u odnosu na sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja (191).

To je širok koncept koga čine: fizičko zdravlje pojedinca, psihološki status, materijalna nezavisnost (stepen samostalnosti), socijalni odnosi i odnos prema značajnim pojavama u okruženju. Specifičniji termin koji se izdvaja od termina QoL je kvalitet života povezan sa zdravljem (Health-related Quality of life- HRQoL). On je pogodniji za upotrebu u medicini, jer reflektuje procenu i zadovoljstvo pacijenta sa aktuelnim stepenom funkcionisanja, u poređenju sa onim što on smatra da je moguće ili idealno (192). Prepoznato je da je

bolesnik, pre nego lekar ili medicinska sestra, najbolji izvor za dobijanje informacija o kvalitetu života. Imajući u vidu kompleksnu prirodu koncepta, procena QoL je složen poduhvat koji zahteva višestruka merenja da bi se obuhvatila subjektivost i više-dimenzionalnost (193).

Koncept HRQoL obuhvata najmanje 4 dimenzije odnosno oblasti života koje se mogu smatrati glavnim komponentama kvaliteta života i to: fizičko funkcionisanje (briga o sebi, fizičke aktivnosti, društvene aktivnosti), simptome povezane sa bolešću ili lečenjem, psihičko funkcionisanje (uključuje emocionalno stanje i kognitivno funkcionisanje) i društveno funkcionisanje (obuhvata aktivnosti i druženje sa prijateljima, rođacima i drugim poznanicima) (194). Možda još važnije, HRQoL uključuje pacijentovu sopstvenu percepciju o ličnom zdravlju, sposobnost funkcionisanja u životu i opšti osećaj zadovoljstva životnim iskustvima (193). Stepem smetnji ili uznemirenosti povezanih sa funkcionalnim ograničenjima ili simptomima koji su rezultat same bolesti ili njenog lečenja takođe su važna razmatranja u ovom konceptu QoL. HRQoL je ishod usredsređen na pacijenta koji ne treba procenjivati na osnovu izveštaja lekara. Uticaj QoL na donošenje terapijskih odluka sada se smatra toliko važnim da neki sugerišu da u dizajnu kliničkog ispitivanja karcinoma treba rutinski uključiti procenu HRQoL kao meru ishoda.

Merenja QoL i HRQoL mogu biti jednodimenzionalnog karaktera i multidimenzionalna, a vrše se preko atributa, odnosno osobina ili karakteristika koje daje ispitanik a odnose se kako na nivo fizičkog i društvenog funkcionisanja, tako i na mentalno blagostanje (191). Najšire korišćeni instrumenti su generički i specifični. Generički tip instrumenta je primarno namenjen deskripciji, a kreiran je da obezbedi objektivno merenje subjektivnih senzacija i široko se koristi za procenu različitih domena zdravstvenog statusa različitih populacija (195).

Pošto su višedimenzionalni, ovi instrumenti su široko primenljivi, omogućavajući istraživačima da uporede QoL između zdravih i bolesnih pojedinaca, pacijenata sa istom bolešću i u različitim društvenim i kulturnim sredinama. Međutim, oni nisu senzitivni za specifične aspekte kvaliteta života koji se odnose na određeni morbiditet. Instrumenti koji se koriste za merenje HRQoL generalno sadrže pitanja podeljena u grupe (domene ili komponente) i dizajnirani su da procene specifične probleme koji ograničavaju zdravlje i dobrobit (195). Specifični instrumenti (HRQoL upitnici) se mogu konstruisati za određeno stanje, za određenu bolest ili za određenu vrstu tretmana. U kliničke i istraživačke svrhe poželjno je koristiti validne odnosno objavljene instrumente koji su predhodno provereni u relevantnoj populaciji (193).

U zavisnosti od stadijuma bolesti primenjuju se različiti terapijski modaliteti za obolele od KP. Do danas RP je jedini tretman lokalizovanog KP koji je pokazao poboljšano karcinom specifično preživljavanje u prospektivnom, randomizovanom ispitivanju u poređenju sa drugom monoterapijom (196). Međutim ova terapijska opcija je povezana sa urinarnom inkontinencijom i ED kao uobičajenim neželjenim događajima. Takođe, drugi modaliteti lečenja kao što su brahiterapija, radioterapija eksternim zračenjem sa ili bez hormonoterapije su pored seksualne disfunkcije povezani sa višom incidencom urinarnih i gastrointestinalnih problema, pojavom talasa vrućine i umora. Shodno tome ovi neželjeni događaji mogu imati veliki uticaj na HRQoL kod pacijenata sa KP (197). Pacijenti sa klinički lokalizovanim KP imaju više opcija za lečenje i balans između rizika i koristi je važan aspekt u donošenju odluka o lečenju (198).

Multimodalna ispitivanja su pokazala prednost u preživljavanju kada je hormonska terapija dodata RT kod stadijuma sa visokim rizikom bolesti od recidiva. Iako je primarni cilj svakog novog lečenja KP i dalje maksimiziranje očekivanog životnog veka, istraživači, kliničari i pacijenti posvećuju više pažnje uticaju standardnih i novih terapija ne samo na kvantitet, već i na QoL. Za mnoge pacijente kvalitet života je primarni ishod od interesa kada biraju između dostupnih opcija (198). Kod uznapredovale bolesti, gde terapija hormonske ablacije ostaje kamen temeljac lečenja, pitanja QoL su posebno istaknuta jer hormonska terapija ne nudi lek i može imati značajan uticaj na svakodnevno funkcionisanje i osećaj blagostanja. Svaka aktivna intervencija ima potencijalne neželjene efekte i dugoročne komplikacije koje mogu negativno uticati na QoL. Kada su pacijenti suočeni sa izborom, veoma je teško izabrati određeni tretman. Dakle, odgovornost za predlaganje najprikladnije opcije lečenja za pojedinačnog pacijenta leži na urologu (199).

Štaviše, kvalitet života nakon lečenja KP je važan zbog tri karakteristike bolesti: većina KP napreduje sporo, većina tretmana ostavlja određene rezidualne simptome, a prosečno preživljavanje nakon lečenja postepeno raste. Stoga bi istraživanje QoL moglo pružiti dodatne informacije za odabir tretmana. Izveštaj da oko 16% pacijenata koji su podvrgnuti lečenju lokalizovanog KP žale zbog izbora lečenja naglašava važnost pružanja najsvieobuhvatnijih mogućih informacija pacijentima o načinima lečenja pre nego što odaberu tretman (200).

U uroonkološkim istraživanjima razvijeni su karcinom-specifični moduli odnosno upitnici sa fokusom na domene kao što su seksualna i urinarna disfunkcija i smetnje sa crevima. Korišćenjem odgovora i iskaza pacijenata moguće je objektivizovati i standardizovati rezultate u domenima ED i urinarne inkontinencije. Od devedesetih godina

prošlog veka krenulo se sa razvojem specifičnih instrumenata i uputnika za HRQoL pacijenata sa KP koji prikupljaju podatke usmerene na pacijenta i obezbeđuju objektivnu procenu i percepciju i generičkih i specifičnih domena bolesti. Danas se najčešće koriste četiri instrumenta HRQoL: Upitnik za kvalitet života ishoda kod karcinoma prostate Univerziteta Kalifornija u Los Angelesu (UCLA-PCI)- (eng. University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index), EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire with its prostate cancer-specific module), FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Instrument) i EPIC (Expanded Prostate Cancer Index-Composite) (201).

UCLA-PCI je bio prvi validni instrument za merenje HRQoL ishoda kod pacijenata sa KP i sastoji se od 20 specifičnih pitanja koja se odnose na 6 domena- urinarna funkcija i smetnje, seksualna funkcija i smetnje i crevna funkcija i smetnje (202). Činjenica da UCLA-PCI generiše (prikuplja) odvojene rezultate za stepen simptoma (koji odražavaju funkcionalne poremećaje) i percepciju problema zbog postojećih simptoma (smetnje) je važna jer smetnja koju doživljavaju pacijenti ne mora nužno biti u visokoj korelaciji sa nivoom disfunkcije (203).

U okviru traganja za dubljim prethodnim domenima istraživači sa Univerziteta Mičigen razvili su EPIC upitnik koji je modifikovana forma UCLA-PCI upitnika sa ciljem da se proceni HRQoL na senzitivniji način, preko simptoma povezanih sa lečenjem KP i njihov negativan uticaj (204). Pored kategorija koje uključuje UCLA-PCI, EPIC uključuje domene koji se bave uticajem hormonske terapije i iritativnih simptoma mokrenja na HRQoL. EPIC omogućava kliničarima da istovremeno procene fizičke i mentalne aspekte QoL. Od svog pojavljivanja, EPIC je bio priznat kao koristan, sistematičan i sveobuhvatan alat koji se široko koristi (204).

Danas se kao precizno sredstvo u praćenju rezultata lečenja za procenu LUTS i QoL kao posledicu urinarnih simptoma koristi Internacionalni prostata simptom skor (International Prostate Symptom Skor - IPSS). Obzirom da su seksualna disfunkcija i ED posledica nekih modaliteta lečenja KP, za njenu procenu danas se najčešće koristi upitnik Internacionalni indeks erektilne funkcije (International Index of Erectile Function- IIEF) u kraćoj ili dužoj formi, razvijen i preporučen od strane Svetske zdravstvene organizacije (205).

Upitnik ICIQ-UI je upitnik Međunarodnog društva za inkontinenciju (engl. International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence) za procenu učestalosti, težine i uticaja urinarne inkontinencije na QoL muškaraca i žena i široko se koristi u istraživanjima i kliničkoj praksi. Kratka forma ovog upitnika ICIQ-SF (engl. Short

Form) je od koristi lekarima u ustanovama primarne i sekundarne zaštite da bi dobili kratak ali sveobuhvatan rezime stepena, uticaja i uočenog uzroka simptoma inkontinencije i na taj način olakšali diskusiju sa pacijentom (206).

2. OSNOVNE HIPOTEZE OD KOJIH SE POLAZI

Radikalna prostatektomija kao jedna od terapijskih metoda u lečenju karcinoma prostate će poboljšati kvalitet života ovih bolesnika.

Hormonoterapija kao jedna od terapijskih metoda u lečenju karcinoma prostate će poboljšati kvalitet života ovih bolesnika.

Nema razlike u kvalitetu života bolesnika sa karcinomom prostate lečenih radikalnom prostatektomijom i hormonoterapijom.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja proističu iz potrebe za procenom efekata operativnog lečenja i primarnog lečenja hormonoterapijom na QoL i HRQoL obolelih od KP.

1. Utvrditi u kojoj meri radikalna prostatektomija utiče na QoL i HRQoL bolesnika koji boluju od KP.
2. Utvrditi u kojoj meri hormonoterapija utiče na QoL i HRQoL bolesnika koji boluju od KP.
3. Utvrditi da li postoji razlika u HRQoL između bolesnika sa KP kojima je urađena radikalna prostatektomija i koji su primarno lečeni hormonoterapijom.
4. Utvrditi koji od životnih aspekata bolesnika biva najviše pogođen posledicama operacije.
5. Utvrditi koji od životnih aspekata bolesnika biva najviše pogođen posledicama primenjene hormonoterapije.
6. Utvrditi da li postoji razlika u HRQoL između grupe bolesnika sa KP koji su primarno lečeni hormonoterapijom a nakon toga spoljašnjom zračnom terapijom i grupe bolesnika koji su primarno lečeni radikalnom prostatektomijom.
7. Utvrditi u kojoj meri spoljašnja zračna terapija utiče na QoL i HRQoL bolesnika koji boluju od KP.

4. MATERIJAL I METODE

Sprovedena je klinička prospektivna studija u kojoj je učestvovalo ukupno 192 ispitanika podeljenih u tri grupe. Svi ispitanici su bili informisani o ciljevima istraživanja i potpisali su saglasnost za učešće u istraživanju. Ispitivanje je sprovedeno na Urološkoj klinici i Onkološkoj klinici Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu. Osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

- vrednost PSA < 40 ng/ml,
- verifikacija KP transrektalnom biopsijom,
- procena kliničkog stadijuma bolesti do T2c stadijuma,
- Glison skor ≤ 9 ,
- odsustvo metastatskih promena potvrđeno statičkom scintigrafijom skeleta za pacijente koji su bili svstani u grupu lokalizovane bolesti sa visokim rizikom za biohemijski recidiv,
- odsustvo drugih oboljenja za koje se jasno zna da umanjuju QoL.

Pored patohistološkog nalaza sa verifikovanim KP, histološkim gradusom i GS, ispitanicima sa KP je urađena KT ili NMR.

a) Ispitanici - jedinice posmatranja

Prvu grupu činilo je 64 ispitanika kojima je urađena otvorena radikalna retropubična prostatektomija (RRP) nakon transrektale biopsije prostate i dokazanog karcinoma.

Drugu grupu činilo je 64 ispitanika koji su primarno lečeni hormonoterapijom (Hormono th) primenom tromesečne doze LHRH agonista u trajanju od 12 meseci. Zadnja tromesečna doza je data u 9. mesecu od početka lečenja ovom terapijom. Na kraju isteka 12. meseca od početka primanja hormonoterapije, odnosno na prestanku delovanja LHRH agonista ispitanicima je sprovedena spoljašnja zračna terapija (Zračna th) u dozi od 72-74 greja (Gy) sa 34-36 seansi.

Kontrolnu grupu su činili ispitanici, dobrovoljni davaoci krvi koji nisu bolovali od maligne i hronične nezarazne bolesti i sve vrednosti ispitivanih i praćenih parametara kao i rezultata korišćenih upitnika su verifikovane u samo jednom vremenskom terminu.

Ispitanici prve i druge grupe su za sve korišćene upitnike (IPSS, IIEF, ICIQ-SF, EPIC-50) u studiji popunjavali ili davali odgovore pre početka lečenja, zatim u 3., 6., 12., 15., 18. i 24. mesecu praćenja. Do kraja 12. meseca od početka lečenja komparirani su rezultati između I (RRP) i II (Hormono th) grupe. Nakon primene spoljašnje zračne terapije u II grupi nastavljeno je praćenje analiziranih parametara u 3., 6. i 12 mesecu od primene ove terapije a takođe je nastavljeno i praćenje ispitanika u I grupi. Nakon završetka praćenja komparirani su rezultati između I i II grupe (RRP vs. Hormono th + Zračna th (H + Z)) u 3., 6., 12., 15., 18. i 24. mesecu praćenja.

b) Analiza parametara i praćenja

Bazični podaci - za obe grupe ispitanika analizirani su: godine starosti, PSA, GS, klinički stadijum i laboratorijski parametri (nivo serumskog hemoglobina, vrednosti ureje i kreatinin, urinokulturu i PSA).

Za prvu grupu ispitanika kojima je urađena RRP korišćena je operativna tehnika sa modifikovanim anatomskim pristupom koju je opisao Walsh (207). Postoperativni i intraoperativni bazični podaci su verifikovani iz aktuelne medicinske dokumentacije u toku hospitalizacije, a sadržali su prosečnu dužinu i trajanje: operacije, količinu izgubljene krvi, drenaže, nošenja urinarnog katetera, postoperativne limforeje, hospitalizacije, procenat transfuzija intraoperativnih i postoperativnih, patološki stadijum bolesti i pozitivnih limfnih nodusa. Podaci o intraoperativnim, ranim postoperativnim i kasnim komplikacijama, prikupljeni su putem izveštaja lekara operatora, specijaliste urologa kome se javljao pacijent na kontrolni pregled nakon operacije i iz bolničke dokumentacije. Definicija komplikacija je adaptirana na osnovu objavljenih i prikazanih komplikacija RP u literaturi, a za gradiranje komplikacija korišćen je sistem Clavien-Dindo (208).

Ispitanik je definisan kao kontinentan ako nije koristio uložak posle operacije ili je koristio jedan uložak dnevno (kao mera predostrožnosti uprkos dovoljnoj kontinenciji). Postoperativne komplikacije koje su se javile do 60 dana nakon operacije su definisane kao rane, a do 12 meseci kao kasne komplikacije.

Procena kvaliteta mokrenja - za procenu kvaliteta mokrenja i LUTS korišćen je IPSS upitnik koji se koristi kao precizno sredstvo u praćenju rezultata lečenja BHP. Ukupan IPSS skor (IPSS_t) čini zbir ocena odgovora na sedam pitanja u vezi sa tegobama pri mokrenju u poslednjih mesec dana (Prilog 1). Četiri pitanja se odnose na opstruktivne (simptome mokrenja) i tri na iritativne simptome (simptome deponovanja). Odgovori se ocenjuju od 0-5,

maksimalni zbir ocena je 35, a interpretiraju se na sledeći način: blagi simptomi (0-7), umereni simptomi (8-19) i teški simptomi (20-35). Uticaj primenjene terapije na kvalitet mokrenja je ocenjen kao pozitivan ukoliko su vrednosti IPSS skora na kraju vremenskog intervala praćenja manje nego bazične pre primene terapije ili kao negativan ukoliko su vrednosti skorova viši nego pre primene odgovarajuće terapije. Takođe skor simptoma mokrenja (IPSSv) i skor simptoma deponovanja urina (IPSSs) biće posebno analizirani kroz vrenske intervale.

Dodatno pitanje o QoL kao posledici urinarnih simptoma (IPSS QoL) određuje stepen subjektivnog doživljaja tegoba od strane pacijenta sa ocenama odgovora od 0 (odlično) do 6 (užasno). Uticaj primenjene terapije na IPSS QoL biće ocenjen kao pozitivan ukoliko je vrednost odgovora manja nego pre primene terapije ili kao negativan ukoliko su vrednost ocene viša nego pre primene odgovarajuće terapije.

Za merenje funkcionalnosti donjeg urinarnog trakta korišćeno je merenje volumena rezidualnog urina postmikciono, transabdominalnom ultrasonografijom po formuli (širina x visina x dužina x 0,52).

Procena erektilne funkcije - za procenu erektilne funkcije korišćen je IIEF upitnik (kratka forma upitnika) koga čine 5 pitanja (Prilog 2). Svako pitanje se boduje ocenama od 1 do 5, a maksimalan zbir ocena je 25. Pitanja su u vezi sa erektilnim problemima u poslednjih mesec dana, pri čemu se najpre određene definicije pojašnjavaju pacijentu: seksualna aktivnost podrazumeva seksualni odnos, predigru i masturbaciju; seksualni odnos podrazumeva vaginalnu penetraciju a ejakulacija podrazumeva emisiju semene tečnosti iz penisa. Na osnovu skora ocena rezultati su klasifikovani u pet kategorija: 1-7 (teška ED), 8-11 (otežana ED), 12-16 (blaga do umerena ED), 17-21 (blaga ili laka ED), 22-25 (Bez ED). Uticaj primenjenog načina lečenja na erektilnu funkciju EF je ocenjen kao negativan ukoliko je nakon popunjavanja upitnika, ukupan skor ocena svstao ispitanika u nižu kategoriju od bazične na kraju vremenskog intervala praćenja. Granična vrednost skora od 17 korišćena je da bi se napravila razlika između ispitanika bez ED do blage ED od pogoršane ED.

Procena urinarne inkontinencije - za procenu pojave i težine urinarne inkontinencije nakon primenjenih terapijskih modaliteta korišćen je upitnik Međunarodnog društva za inkontinenciju (ICIQ-SF), kratka forma koji se sastoji od šest pitanja (Prilog 3) koja se odnose na problem nemogućnosti zadržavanja urina. Odgovori se odnose na vremenski period u predhodnih mesec dana. Prvo pitanje se odnosi na datum rođenja, drugo pitanje na pol ispitanika, a šesto pitanje je informativnog karaktera i objašnjava u kojim situacijama dolazi do nevoljnog gubitka urina (nikada - nema nezadržavanja mokraće; pre odlaska u

toalet; pri kašljanju i kihanju; tokom spavanja; tokom fizičke aktivnosti/vežbanja; nakon što završim mokrenje i obučem se; nedefinisano; uvek). Ova tri pitanja se ne ocenjuju i ne ulaze u zbirni ICIQ skor. Odgovori se ocenjuju ocenom od 0-5 za treće pitanje, od 0-6 za četvrto pitanje i od 0-10 za šesto pitanje.

Treće pitanje glasi: Koliko često imate problem nezadržavanja mokraće? Maksimalan zbir ocena je 21, a rezultati su na osnovu skora ocena klasifikovani u pet kategorija: nema inkontinencije (0); blaga inkontinencija (0-5); umerena inkontinencija (6-12); teška inkontinencija (13-18); vrlo teška inkontinencija (19-21). Svaki skor ocena ≥ 1 smatran je urinarnom inkontinencijom. Uticaj primenjenog načina lečenja na urinarnu kontinenciju je ocenjen kao negativan, ukoliko je ukupan skor ocena na kraju vremenskog intervala praćenja svrstao ispitanika u neku od navedenih kategorija inkontinencije ili višu kategoriju od bazične.

Procena HRQoL i QoL - ispitanika je urađena na osnovu statističke analize skorova odgovora EPIC upitnika u zadatim vremenskim intervalima praćenja (pre početka lečenja, u 3., 6., 12., 15., 18. i 24. mesecu). Ovaj upitnik je senzitivniji u prikazu efekata različitih modaliteta lečenja KP (hirurško lečenje, brahiterapija, hormonoterapija, spoljašnja zračna terapija) na HRQoL, kao i efekte tumorske progresije na HRQoL (209) (Prilog 4). EPIC procenjuje aspekte specifične za KP i njegovo lečenje, a sadrži pitanja koja se odnose na stanje pacijenta sa posebnim osvrtom na urinarnu, crevnu, seksualnu i hormonsku funkciju, obuhvata analizu četiri domena (urinarni, crevni, seksualni i hormonalni). Upitnik se sastoji od 50 pitanja koja su podeljena u četiri grupe u zavisnosti od domena, a svaka grupa sadrži dve podgrupe pitanja od koji se jedna podgrupa pitanja odnosi na stepen simptoma koji odražavaju funkcionalne poremećaje (eng.-Function), a druga se odnosi na stepen smetnji odnosno percepciju problema (eng.-Bother) zbog postojećih simptoma odnosno stepen smetnji koje postoje. Prva grupa sadrži 12 pitanja koja se odnose na funkciju urinarnog sistema (5 pitanja se odnose na funkciju a 7 na urinarne smetnje). Druga grupa ima 14 pitanja koja se odnose na funkciju digestivnog trakta odnosno funkciju creva (7 pitanja se odnose na funkciju, a 7 na smetnje sa crevima). Treća grupa ima 13 pitanja koja se odnose na seksualnu funkciju (9 pitanja se odnose na funkciju a 4 na seksualne smetnje). Četvrta grupa ima 11 pitanja koja se odnose na hormonsku funkciju (5 pitanja na funkciju, a 6 na hormonske smetnje). Takođe, analiza rezultata urinarnog domena podržava podelu zbirnog rezultata na dve različite podskale, a to su inkontinencija i iritacija/opstrukcija. Odgovori u upitniku su po tipu Likertove skale, a skorovi svih odgovora se linearno transformišu na skali od 0-100 gde viši skor prezentuje bolji HRQoL.

Za korišćenje upitnika u ovom istraživanju predhodilo je dobijanje saglasnosti od strane autora upitnika kao i smernice za analizu i interpretaciju rezultata i korišćenje softverskih programa. Procenjeni broj ispitanika je računat na osnovu preporuka autora upitnika i iznosi 64 po ispitivanoj grupi, a za nivo značajnosti od 0,05. Skorovanje odgovora se vršilo po specifičnom algoritmu izrađenom od strane autora upitnika u računarskom programu SAS.

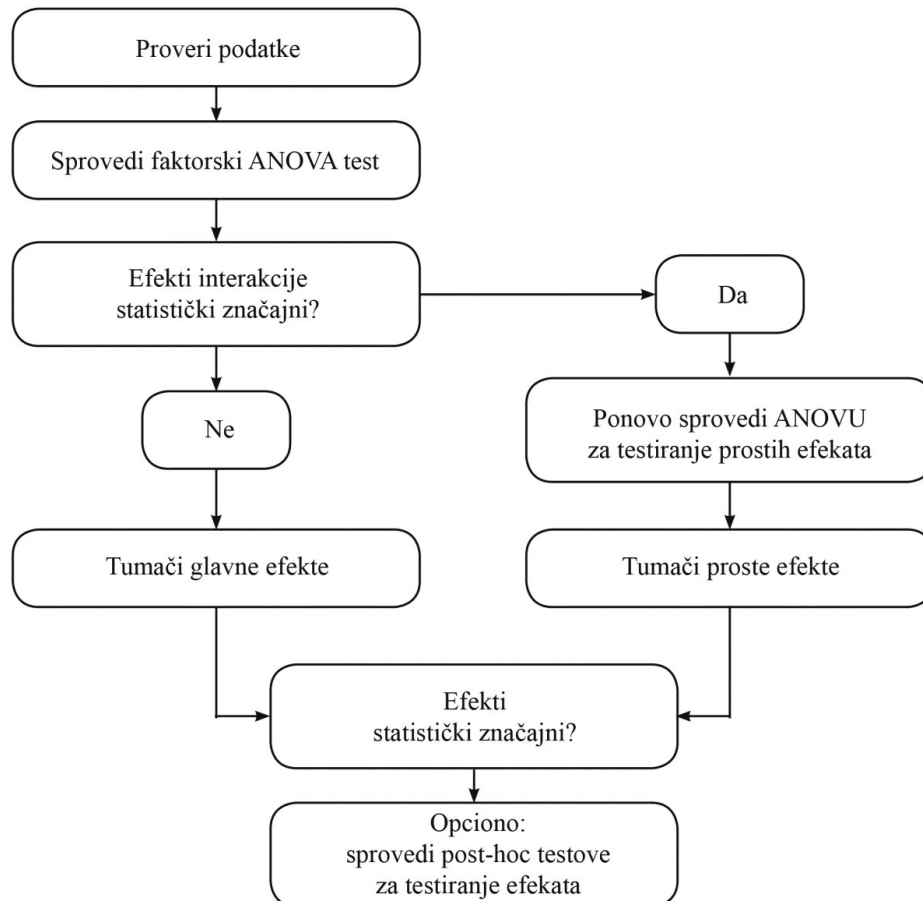
Uspeh lečenja - je procenjen na osnovu kontrolnih vrednosti PSA nakon 12 i 24 meseca. Ukoliko je vrednost PSA bila manja od 1ng/ml primenjena terapijska metoda je ocenjena kao uspešna, a ukoliko je vrednost PSA bila veća od 1 ng/ml, primenjena terapijska metoda se ocenjena kao delimično uspešna.

4.1. Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Normalnost raspodele podataka je testirana Kolmogorov-Smirnov testom. Poređenje kontinuiranih varijabli su vršene t tesom ukoliko je raspodela podataka normalna. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti između dve grupe vršeno je Mann-Whitney testom.

Poređenje ispitivanim parametara u ponovljenim merenjima je testirano korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, odnosno rađena je dvofaktorska analiza varijanse sa jednim ponovljenim faktorom (vreme – sedam merenja u periodu pre operacije, 3 meseca, 6 meseci, 12 meseci, 15 meseci, 18 meseci i 24 meseca) i neponovljeni faktor – 2 grupe sa različitim tretmanima (hormonska vs špoljašnja zračna terapija). Poređenje vrednosti u ponovljenim merenjima je vršeno prema datoj šemi. Ukoliko se u analizi za ponovljenja merenja pokaže da postoji statistički značajna interakcija u tom slučaju je ponovno rađena ANOVA za ponovljena merenja gde je ispitivan prost efekat. Ukoliko je analiza pokazala da nema statistički značajne interakcije interpretiran je glavni efekat faktora. U analizi ponovljenih merenja tumačeni su sledeći efekti: ukupan efekat vremena, ukupan efekat grupa i efekat interakcije vreme i grupa. Ukupan efekat vremena ukazuje da ima statistički značajne razlike u vrednostima zavisne promenljive tokom vremena. Ukupan efekat grupa ukazuje da li u proseku ima statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima zavisne promenljive između grupa. Efekat interakcije vreme i grupa ukazuje da li se tokom vremena zavisna promenljiva statistički značajno menjala između grupa. Za procenu sferičnosti podataka korišćen je Mauchly-jev test. Ukoliko nije zadovoljena sferičnost podataka u ANOVA za ponovljena merenja korišćena je Greenhouse-Geisser ili Huynh-Feldt korekcija. I to po sledećem pravilu:

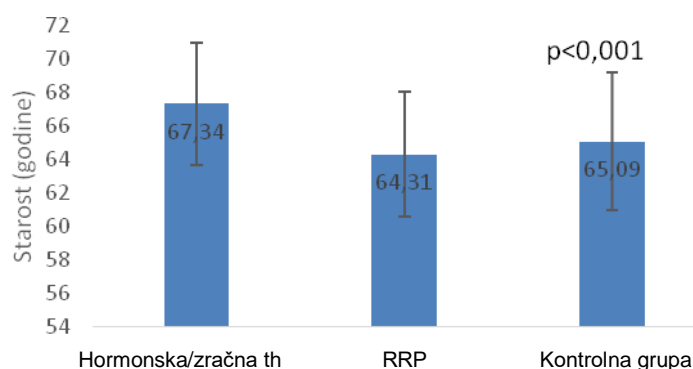
ukoliko je $\epsilon < 0,75$ primenjuje se Greenhouse-Geisser korekcija, u suprotnom primenjuje se Huynh-Feldt korekcija. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0. (Šema 1).



Šema 1. Koraci u dvofaktorskoj analizi varijanse za ponovljena merenja

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno po 64 ispitanika koji su podvrgnuti RRP (I grupa), 64 ispitanika koji su bili na hormonskoj i zračnoj terapiji (II grupa) i 64 ispitanika koji čine kontrolnu grupu (III grupa). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po starosti ispitanika ($p < 0,001$). Ispitanici koji su bili na hormonskoj i zračnoj terapiji su statistički značajno stariji u odnosu na ispitanike kojima je rađena RRP ($p < 0,001$), i u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p = 0,003$) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Starost ispitivane populacije po grupama

5.1. Analiza bazičnih i preterapijskih parametara

Deskriptivni, klinički i patološki parametri su prikazani u tabeli (Tabela 2). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima ureje, kreatinina i hemoglobina između prve i druge grupe pre početka lečenja kao ni nakon tri meseca. Bazična srednja vrednost serumskog PSA je statistički značajno bila veća u grupi II. Klinički stadijum T2a i T2b je bio najzastupljeniji među ispitanicima obe grupe, a T2c stadijum u manje od 10% slučajeva. Statistički značajna razlika između dve grupe bila je u rezultatima GS na biopsiji ($p = 0,003$). Nakon RRP u prvoj grupi nije nađena razlika između kliničkog i patološkog stadijuma bolesti, niti GS na biopsiji i nakon operacije.

Tabela 2. Preoperativni klinički i patološki parametri

Parametri/Karakteristike	RRP	%	H + Z	%	p
Godine života	64,3 ± 4,0	53-71	67,3 ± 4,7	61-72	0,002 ¹
Urea (mmol/l) pre lečenja †	6,1 ± 1,0		5,7 ± 1,3		0,053 ¹
Urea (mmol/l) 3, mesec †	5,7 ± 1,2		5,8 ± 1,2		0,638 ¹
Kreatinin (mmol/L) pre lečenja †	94,7 ± 16,4		93,1 ± 17,4		0,593 ¹
Kreatinin (mmol/L) 3, mesec †	91,5 ± 15,3		94,6 ± 16,2		0,269 ¹
Hemoglobin (g/L) †	125,7 ± 16,0		123,0 ± 14,5		0,319 ¹
Hemoglobin (g/L) †	127,2 ± 14,1		123,0 ± 12,1		0,073 ¹
Klinički stadijum					
T2a,b	57	89,1	55	85,9	0,593 ²
T2c	7	8,9	9	14,1	
Glison skor na biopsiji					
≤6	37	57,8	31	48,4	0,003 ³
7	20	31,2	17	26,6	
8	7	11,0	15	23,4	
9	0	0,0	1	1,6	
Bazični PSA, (ng/ml) †	10,99 ± 5,11	1,6-23,2	20,06 ± 11,0	3,6-38,6	< 0,001 ⁴
ASA score					
0	6	9,4	1	1,6	0,052 ²
1	7	10,9	14	21,8	
2	51	79,7	49	76,6	
Patološki stadijum					
T1	1	1,6			0,742* ²
T2a,b	55	85,9			
T2c	8	12,5			
Patološki Glison skor					
≤6	30	46,9			0,097* ²
7	24	37,5			
8	9	14			
9	1	1,6			
Preoperativna težina prostate(g) †	34,4 ± 12,2	15-76	31,0 ± 15,6	19-82	0,172 ¹
Postoperativna težina prostate(g) †	38,5 ± 13,1	15-90			

Podaci su prikazani kao n or (%); † Mean ± standardna devijacija, Min-Max.; ASA = American Society of Anesthesiologists; * Komparacija stadijuma I GS u grupi sa RP, ¹ t-test, ² Hi-kvadrat test, ³ Fisher-ov test, ⁴ Mann-Whitney test.

5.2. Analiza intraoperativnih i posoperativnih parametara kod RRP

Intraoperativni i postoperativni parametri koji su praćeni kod ispitanika kojima je urađena RRP prikazani su u tabeli (Tabela 3). Bilo je 12 ispitanika kojima je urađena poštedna operacija zbog preoperativno dobre seksualne funkcije. Prosečno trajanje operacije bilo je 170 min., prosečan gubitak krvi po operaciji 867 ml, a 22 ispitanika je intraoperativno i neposredno postoperativno primilo transfuziju krvi. Kod ukupno 38 (54,4%) ispitanika urađena je disekcija limfnih nodusa i kod nijednog nije dokazano postojanje metastatskih

promena. Prosečna hospitalizacija je trajala 10,5 dana, a dužina nošenja urinarnog katetera u proseku 15 dana. Kod najvećeg broja operisanih (76,6%) dren je skinut unutar 5 dana od operacije. Nakon 12 meseci praćenja ukupno je bilo 12,5% ispitanika koji su prijavili neki vid inkontinencije, a 87,5% operisanih nije nosilo nikakav uložak za gubitak urina. Bilo je ukupno 15 (23,4%) pacijenata kod kojih su verifikovane komplikacije.

Tabela 3. Intraoperativni i postoperativni parametri pacijenata kojima je urađena RRP

Parametri	n	%
Sačuvani neurovaskularni snopovi	12	18,7
Ne Sačuvani neurovaskularni snopovi	52	81,3
Disekcija limfnih nodusa	38	59,4
Proširena	14	21,9
Ograničena	24	37,5
Nije urađena	26	40,6
Prajanje operacije (min) [†]	170,8 ± 41.4	90-280
Prosečan gubitak krvi (ml) [†]	827.1 ± 564.9	50-2750
Intraoperativna transfuzija krvi	22	34,4
Dužina hospitalizacije (d) [†]	10.5 ± 3.1	6-21
Dužina nošenja katetera (d) [†]	14.6 ± 2.3	9-21
Dužina nošenja karličnog drena < 5 (d)	49	76,6
Prolongirana karlična drenaža 5-10 d	13	20,3
Prolongirana karlična drenaža > 14 d	2	3,1
Inkontinencija do 6 meseci	17	26,6
Inkontinencija nakon 12 meseci	8	12,5
Nisu nosili uložak	56	87,5

Podaci su prikazani kao n ili (%); [†] Mean ± standard deviation, Min-Max.

Postoperativne komplikacije koje su se javile do 60 dana nakon operacije su definisane kao rane, a do 12 meseci kao kasne komplikacije. Detalji komplikacija su prikazani u tabeli (Tabela 4). Neposredna hirurška reintervencija je urađena kod dvojice ispitanika zbog curenja urina na mestu anastomoze i ispadanja urinarnog katetera neposredno nakon operacije. Većina komplikacija koje su bile Clavien-Dindo I (12,5%) i Clavien-Dindo gradusa II (10,9%) nisu zahtevale hiruršku reintervenciju, a najčešće komplikacije u Clavien-Dindo grupi ≤ II su bile primanje postoperativne transfuzije krvi i infekcija urinarnog trakta. Grupu komplikacija Clavien-Dindo ≥ III su činile grupe IIIa i IIIb, i verifikovane su 4,7% i 6,25% slučajeva. Ukupno 57,1% njih su činile kasne postoperativne komplikacije, stenoza vezikouretralne anastomoze i inkontinencija koje su zahtevale hiruršku intervenciju u

spinalnoj ili opštoj endotrahealnoj anesteziji. Nakon 6 meseci od operacije ovi pacijenti su podvrgnuti operativnom lečenju sa uspešnim ishodom.

Tabela 4. Komplikacije radikalne retropubične prostatektomije n = 15 (23,4%)

Komplikacije / Clavien Dindo gradus		≤ II		≥ III	
<i>Intraoperativne i rane postoperativne unutar 60 dana</i>	Stepen gradusa	n	%	n	%
Povreda rektuma intraoperativna	I	1	1,56		
Postoperativna transfuzija krvi	II	3	4,68		
Značajna hematurija	II	1	1,56		
Sutura urinarnog katetera	I	1	1,56		
Infekcija operativne rane	I	2	3,12		
Dehiscencija operativne rane	IIIa			1	1,56
Prolongirana sekrecija limfe	I	1	1,56		
Infekcija urinarnog trakta	II	3	4,68		
Curenje urina na anastomozi	I	1	1,56		
Curenje urina na anastomozi	IIIa			1	1,56
Ispadanje urinarnog katetera	IIIa			1	1,56
Akutna urinarna retencija	I	1	1,56		
Asimptomatska limfokela	I	1	1,56		
<i>Kasne postoperativne > 60 days</i>					
Stenoza anastomoze	IIIb			3	4,68
Operativno rešavanje inkontinencije	IIIb			1	1,56
Ukupan broj komplikacija	24 (37,5%)	15	23,4	7	10,9

5.3. Poređenje po grupama pre početka lečenja

Svi EPIC skorovi se razlikuju statistički značajno pre početka lečenja između grupa, osim skora crevne funkcije, ukupnog hormon skora i skora hormonske funkcije ($p < 0,05$) (Tabela 5). Ukupan urinarni skor, skorovi urinarne funkcije, urinarnih smetnji, urinarne inkontinencije i skor urinarni iritativni/opstruktivni-(UIO) se statistički značajno razlikuju između sledećih grupa: H + Z vs RRP ($p < 0,001$), H + Z vs kontrolna ($p < 0,001$).

Crevni skorovi se ne razlikuju statistički značajno između ispitivanih grupa ($p = 0,443$, $p = 0,366$, $p = 0,293$).

Seks skor se statistički značajno razlikuje između sledećih grupa: H + Z vs kontrolna grupa ($p < 0,001$), H + Z vs RRP ($p < 0,001$).

Seksulana funkcija se statistički značajno razlikuje između sledećih grupa: H + Z vs kontrolna grupa ($p < 0,001$), H + Z vs RRP ($p < 0,001$), RRP vs kontrolna grupa ($p < 0,001$). Seksualne smetnje se statistički značajno razlikuju između sledećih grupa: H + Z vs kontrolna grupa ($p < 0,001$), H + Z vs RRP ($p < 0,001$), RRP vs kontrolna grupa ($p < 0,001$).

Ukupan hormon skor se statistički značajno razlikuje između H + Z i kontrolne grupe ($p = 0,012$). Skor hormonskih smetnji se statistički značajno razlikuju između: H + Z i RRP ($p = 0,002$), H + Z i kontrolne grupe ($p = 0,001$).

Tabela 5. Vrednosti EPIC skora pre operacije između grupa

Pre terapije	H + Z	RRP	Kontrolna grupa	p ¹
Urinarni skor	84,43 ± 10,8 ^{a,b}	96,46 ± 2,75	96,64 ± 5,23	< 0,001
Urinarna funkcija	94,34 ± 6,66 ^{a,b}	99,17 ± 2,54	98,89 ± 2,36	< 0,001
Urinarne smetnje	77,34 ± 15,38 ^{a,b}	94,53 ± 3,18	95,03 ± 7,78	< 0,001
Urinarna inkontinencija	92,54 ± 9,87 ^{a,b}	99,26 ± 2,66	98,41 ± 4,56	< 0,001
UIO	81,75 ± 11,26 ^{a,b}	98,16 ± 2,77	95,37 ± 6,99	< 0,001
Crevni skor	99,08 ± 3,47	99,11 ± 2,51	99,61 ± 1,61	0,443
Crevna funkcija	99,39 ± 2,43	99,00 ± 2,58	99,55 ± 1,74	0,366
Crevne smetnje	98,77 ± 4,69	99,22 ± 2,58	99,67 ± 1,52	0,293
Seksualni skor	54,14 ± 23,86 ^a	51,26 ± 21,3	73,86 ± 11,28	< 0,001
Seksualna funkcija	52,17 ± 23,63 ^a	52,74 ± 25,44 ^a	73,20 ± 14,57	< 0,001
Seksualne smetnje	58,82 ± 25,62 ^{a,b}	47,95 ± 14,98 ^a	73,86 ± 8,25	< 0,001
Hormon skor	93,39 ± 7,87 ^a	95,10 ± 4,73	96,27 ± 3,35	0,016
Hormonska funkcija	92,66 ± 8,36	92,58 ± 6,11	95,00 ± 4,27	0,057
Hormonske smetnje	94,01 ± 7,6 ^{a,b}	97,20 ± 3,93	97,33 ± 3,00	< 0,001

¹ ANOVA – analiza varijanse, ^a vs kontrolna grupa, ^b vs RRP

Skorovi IIEF, IPSS_{St}, IPSS QoL, IPSS_v i IPSS_s se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa (0,005, odnosno $p < 0,001$ za ostale) (Tabela 6). IIEF skor se statistički značajno razlikuje između: između grupe RRP i kontrolne grupe ($p = 0,007$). IPSS_{St} skor se statistički značajno razlikuje između sledećih grupa: H + Z vs kontrolna grupa ($p < 0,001$), H + Z terapija vs RRP ($p < 0,001$), RRP vs kontrolna grupa ($p < 0,001$). IPSS_v skor se statistički značajno razlikuje između svih grupa ($p < 0,001$ za sve). IPSS_s skor se statistički značajno razlikuje između svih grupa ($p < 0,001$ za sve).

IPSS QoL skor se statistički značajno razlikuje između sledećih grupa: H + Z vs RRP ($p < 0,001$), H + Z vs kontrolna grupa ($p < 0,001$), i RRP vs kontrolna grupa ($p < 0,001$).

ICIQ-SF skor se ne razlikuje statistički značajno između ispitivanih grupa ($p = 0,052$). Inkontinenciju nije imalo 93,8% pacijenata na primarnoj hormonskoj terapiji, 96,9% pacijenata na RRP i 96,9% ispitanika kontrolne grupe.

Tabela 6. Rezultati skorova IIEF, IPSS i ICIQ-SF pre početka lečenja između grupa

Skor	H + Z		RRP		Kontrolna grupa		p ¹
IIEF	14,78 ± 6,08		13,69 ± 6,47 ^a		17,20 ± 5,82		0,005
IPSS _t	12,41 ± 4,86 ^a		11,98 ± 4,57 ^a		5,41 ± 1,69		< 0,001
IPSS _v	8,22 ± 3,56 ^{a,b}		6,02 ± 2,85 ^a		3,02 ± 1,00		< 0,001
IPSS _s	4,19 ± 1,59 ^{a,b}		5,97 ± 1,98 ^a		2,39 ± 0,94		< 0,001
IPSS Qol	1,91 ± 0,66 ^{a,b}		2,64 ± 1,23 ^a		1,02 ± 0,83		< 0,001
ICIQ-SF							
0	60	93,8	62	96,9	62	96,9	0,189 ²
1-5	4	6,3	0	0,0	2	3,1	
6-10	0	0,0	2	3,1	0	0	

¹ Kruskal-Wallis test, ^a vs kontrolna grupa, ^b vs RRP

5.4. Procena kvaliteta mokrenja

Na bazi analize LUTS urađena je procena kvaliteta mokrenja. Ukupan (IPSS_t) skor i njegove komponente, skor simptoma mokrenja (IPSS_v) i skor simptoma deponovanja urina (IPSS_s) se statistički značajno menjaju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve) i postoji statistički značajan efekat interakcije ($p < 0,01$ za sve).

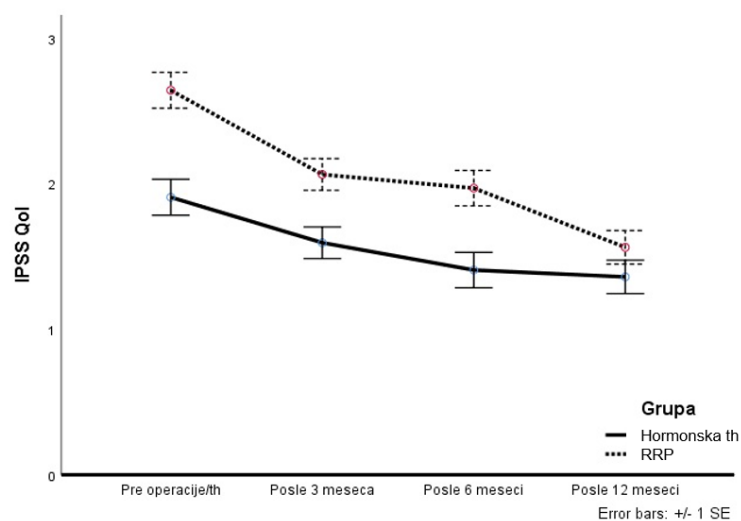
Kod grupe ispitanika na primarnoj hormono terapiji IPSS_t skor se konstantno statistički značajno smanjuje u periodu praćenja u odnosu na bazično merenje ($p < 0,001$ za sve). Kod ove grupe ispitanika IPSS_v se konstantno statistički značajno smanjuje u periodu praćenja u odnosu na prvo merenje ($p < 0,001$ za sve), a IPSS_s se ne razlikuje statistički značajno između merenja ($p > 0,05$ za sve). Kod ispitanika kojima je uađena RRP, IPSS_t se konstantno statistički značajno smanjuje u periodu praćenja u odnosu na prvo merenje ($p < 0,001$ za sve) a time i kvalitet mokrenja poboljšava. Kod RRP, IPSS_v se konstantno statistički značajno smanjuje u periodu praćenja u odnosu na prvo merenje ($p < 0,001$ za sve). Kod ove terapije IPSS_s nakon 3 meseca statistički značajno raste u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$), a zatim se od 6.meseca ne razlikuje statistički značajno u odnosu na period pre operacije ($p > 0,05$ za sve). Nakon 12 meseci kvalitet mokrenja se popravio jer se u proseku IPSS_t u grupi operisanih smanjio za četiri boda, a u grupi na hormonoterapiji za tri.

Tabela 7. IPSS skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

		Pre lečenja	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 12 meseci	p
IPSS _t	Hormonska th	12,41 ± 4,86	10,09 ± 3,39	9,23 ± 2,54	9,08 ± 2,5	< 0,001 ¹
	RRP	11,98 ± 4,57	10,45 ± 4,72	9,53 ± 3,7	7,41 ± 2,56	< 0,001 ² < 0,542 ³
IPSS _v	Hormonska th	8,22 ± 3,56	5,94 ± 2,32	4,97 ± 1,78	4,84 ± 1,75	< 0,001 ¹
	RRP	6,02 ± 2,85	3,38 ± 3,27	3,36 ± 2,44	1,91 ± 1,41	0,003 ² < 0,001 ³
IPSS _s	Hormonska th	4,19 ± 1,59	4,16 ± 1,35	4,27 ± 1,16	4,23 ± 1,16	< 0,001 ¹
	RRP	5,97 ± 1,98	7,08 ± 1,83	6,17 ± 1,74	5,5 ± 2,02	< 0,001 ² < 0,001 ³
IPSS Qol	Hormonska th	1,91 ± 0,66	1,59 ± 0,53	1,41 ± 0,50	1,36 ± 0,48	< 0,001 ¹
	RRP	2,64 ± 1,23	2,06 ± 1,11	1,97 ± 1,28	1,56 ± 1,21	0,010 ² 0,001 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

IPSS Qol se statistički značajno razlikuje i u periodu praćenja ($p < 0,001$), interakciji ($p = 0,010$) i po grupama ($p = 0,001$) (Tabela 7). Kod hormonske terapije IPSS Qol statistički značajno konstantno se smanjuje u periodu od 12 meseci (3 meseca: $p = 0,001$, 6 meseci $p < 0,001$, 12 meseci: $p < 0,001$). Posle RRP IPSSQol statistički značajno konstantno se smanjuje u periodu od 12 meseci (3 meseca: $p < 0,001$, 6 meseci $p < 0,001$, 12 meseci: $p < 0,001$) (Grafikon 2). Između grupa postoji statistički značajna razlika pre početka lečenja ($p < 0,001$) i posle 6 meseci ($p = 0,045$).



Grafikon 2. IPSS Qol kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

Pre početka lečenja ujednačen je broj ispitanika sa IPSS skorom ≤ 7 (26,6%, odnosno 17,2%, $p = 0,285$). Bilo je po 11 ispitanika (17,2%) u obe grupe koji su imali IPSS skor ≥ 20 . Nakon 3 meseca od operacije 75,0% ispitanika na hormonskoj terapiji ima IPSS skor > 7 odnosno 50,0% ispitanika nakon RRP ($p = 0,006$). Nakon 6 meseca od operacije kod 75,0% ispitanika na hormonskoj terapiji ima IPSS skor > 7 odnosno 43,8% nakon RRP ($p < 0,001$). Nakon 12 meseci od operacije kod 73,4% ispitanika na hormonskoj terapiji ima IPSS skor > 7 odnosno 23,4% nakon RRP ($p < 0,001$) (Tabela 8). Nakon 3, 6 i 12 meseci nije bilo ispitanika na hormonoterapiji sa IPSS ≥ 20 , a nakon 6 i 12 meseci u grupi nakon RRP. Nakon 12 meseci od RRP, 38 pacijenata (59,4%) je prešlo u kategoriju IPSS ≤ 7 . Poredeći isti period 1 pacijent je prešao u kategoriju IPSS ≤ 7 i jedan pacijent (1,6%) je prešao u kategoriju IPSS > 7 u grupi na hormonskoj terapiji.

Tabela 8. IPSS kategorije kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

Vreme	Grupe	≤ 7		> 7		p ¹
		Broj	%	Broj	%	
Pre terapije	Hormonska th	17	26,6	47	73,5	0,285 ¹
	RRP	11	17,2	53	82,8	
Posle 3 meseca	Hormonska th	16	25,0	48	75,0	0,006 ¹
	RRP	32	50,0	32	50,0	
Posle 6 meseci	Hormonska th	16	25,0	48	75,0	$< 0,001$ ¹
	RRP	36	56,3	28	43,8	
Posle 12 meseci	Hormonska th	17	26,6	47	73,4	$< 0,001$ ¹
	RRP	49	76,6	15	23,4	

¹Hi-kvadrat test

IPSS QoL kategorije pre početka lečenja i u periodu praćenja se statistički značajno razlikuju kod obe grupe ispitanika ($p < 0,001$ za sve) (Tabela 9). U grupi na hormonskoj terapiji u prva 3 meseca 15 ispitanika (23,4%) prelazi u niže kategorije IPSSQoL skora ($p < 0,001$) a samim tim i boljeg IPSSQoL. Od 6. meseca 24 ispitanika (37,5%) prelazi u niže kategorije ovog skora ($p < 0,001$), odnosno nakon 12 meseci -27 ispitanika (42,2%) prelazi u niže kategorije ovog skora ($p < 0,001$) i bolji IPSSQoL, 35 (54,7%) nije promenilo, a dvoje je pogoršalo (3,1%) svoj IPSS QoL. U grupi operisanih u prva 3 meseca 37 ispitanika (57,8%) prelazi u niže kategorije IPSS QoL skora ($p < 0,001$), 7 ispitanika (10,9%) u više kategorije IPSSQoL skora, a od 6. meseca 6 pacijenata (9,4%) prelazi u niže kategorije ovog skora ($p < 0,001$). Nakon 12 meseci 5 pacijenata (7,8%) prelazi u više kategorije ovog skora

($p < 0,001$) odnosno pogoršalo je IPSS QoL kao posledicu urinarnih simptoma, 45 ispitanika (70,3%) je poboljšalo IPSS QoL, a 14 (21,9%) njih nije promenilo svoj IPSS QoL.

Tabela 9. IPSS QOL kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

IPSS QoL ocena n (%)		0	1	2	3	4	5	p ¹
Pre terapije	Hormonska th		17 (26,6)	36 (56,3)	11 (17,2)	0(0,0)	0 (0,0)	< 0,001 ¹
	RRP		11 (17,2)	21 (32,8)	21 (32,8)	2 (3,1)	9 (14,1)	
Posle 3 meseca	Hormonska th	1(1,6)	24 (37,5)	39 (60,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 ¹
	RRP	0 (0,0)	29 (45,3)	10 (15,6)	17 (26,6)	8 (12,5)	0 (0,0)	
Posle 6 meseci	Hormonska th		38 (59,4)	26 (40,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 ¹
	RRP		34 (53,1)	11 (17,2)	12 (18,8)	1 (1,6)	6 (9,4)	
Posle 12 meseci	Hormonska th		41 (64,1)	23 (35,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 ¹
	RRP		49 (76,6)	6 (9,4)	2 (3,1)	2 (3,1)	5 (7,8)	

¹ Hi-kvadrat test

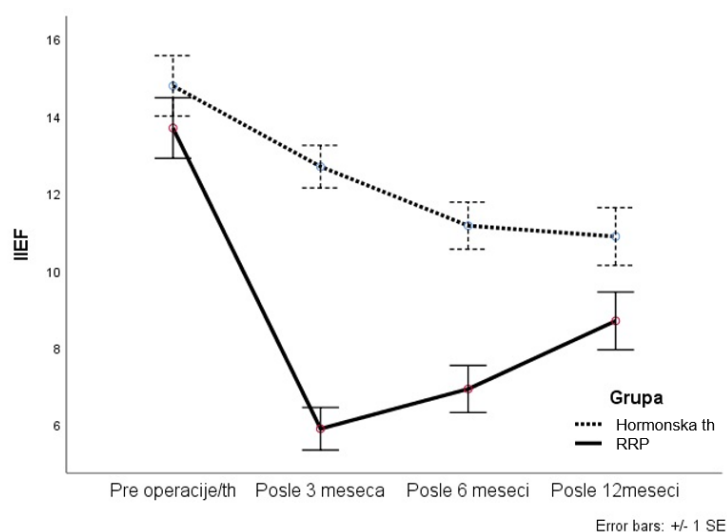
5.5. Procena erektilne funkcije

IIEF skor se statistički značajno menja u periodu praćenja ($p < 0,001$), postoji i statistički značajan efekat interakcije ($p < 0,001$) i efekat grupa ($p < 0,001$) (Tabela 10). Kod ispitanika na primarnoj hormonskoj terapiji vrednosti IIEF skora tokom perioda praćenja konstantno statistički značajno padaju ($p < 0,001$ za sve u odnosu na bazičnu vrednost) zbog pogoršanja erektilne funkcije. Kod ispitanika kojima je urađena RRP u prva 3 meseca dolazi do statistički značajnog smanjenja IIEF skora ($p < 0,001$), a zatim kreće do 12. meseca da se statistički značajno povećava ($p < 0,001$). Preoperativno, 22 ispitanika (34,4%) je imalo laku ili nije imalo ED, nakon 3 meseca 63 (98,4%) je imalo tešku ED, a u 6. mesecu njih 59 (92,2%). I ako je 12 ispitanika kojima je urađena RRP sa poštedom neurovaskularnih snopova povratilo svoju erektilnu funkciju nakon 12 meseci, vrednosti IIEF skora su i dalje statistički značajno manje u odnosu na vrednosti pre terapije ($p < 0,001$) (Grafikon 3).

Tabela 10. IIEF kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u odnosu na period praćenja

IIEF	Pre operacije	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 12 meseci	p
Hormonska th	14,78 ± 6,08	12,69 ± 6,21	11,16 ± 5,71	10,88 ± 5,84	< 0,001 ¹
RRP	13,69 ± 6,47	5,89 ± 0,65	6,92 ± 3,86	8,69 ± 6,13	< 0,001 ² < 0,001 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 3. IIEF kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u odnosu na period praćenja

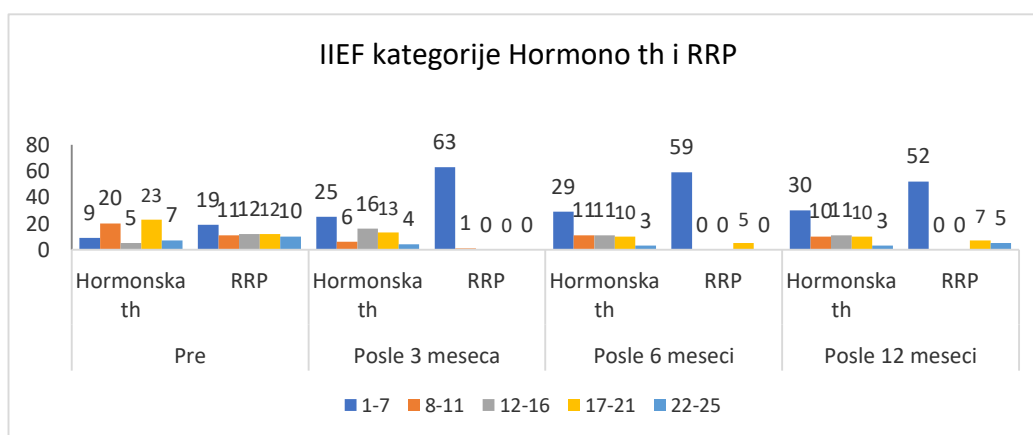
IIEF kategorije pre početka lečenja i u periodu praćenja se statistički značajno razlikuju kod obe grupe ispitanika ($p < 0,001$ za sve), pre operacije ($p = 0,010$), 3 meseca nakon operacije ($p < 0,001$), 6 meseci nakon operacije ($p < 0,001$), 12 meseci nakon operacije ($p < 0,001$) (Tabela 11). U grupi na hormonskoj terapiji u prva 3 meseca 33 ispitanika (51,6%) prelazi u niže kategorije IIEF skora ($p < 0,001$), nakon 6 meseci još 18 (28,1%) ($p < 0,001$), odnosno nakon 12 meseci - 52 ispitanika (81,2%) prelazi u niže kategorije ovog skora ($p < 0,001$). Poređenje pre terapije i 12 meseci nakon terapije kod pacijenata na hormonskoj terapiji je pokazalo da je 21 pacijent ostao u istoj kategoriji IIEF (32,8%), a da je 43 pacijenta prešlo u nižu kategoriju (67,2%).

Tabela 11. IIEF kategorije kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u odnosu na period praćenja

IIEF kategorije n (%)		1-7	8-11	12-16	17-21	22-25	p ¹
Pre terapije	Hormonska th	9 (14,0)	20 (31,2)	5 (7,8)	23 (35,9)	7 (10,9)	< 0,011 ¹
	RRP	19 (29,7)	11 (17,2)	12 (18,7)	12 (18,7)	10 (15,6)	
Posle 3 meseca	Hormonska th	25 (39,0)	6 (9,4)	16 (25,0)	13 (20,3)	4 (6,3)	< 0,001 ²
	RRP	63 (98,4)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Posle 6 meseci	Hormonska th	29 (45,3)	11 (17,2)	11 (17,2)	10 (15,6)	3 (4,7)	< 0,001 ²
	RRP	59 (92,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,8)	0 (0,0)	
Posle 12 meseci	Hormonska th	30 (46,9)	10 (15,6)	11 (17,2)	10 (15,6)	3 (4,7)	< 0,001 ²
	RRP	52 (81,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (10,9)	5 (7,8)	

¹ Hi-kvadrat test, ² Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

Nakon 3 meseca od RRP, 44 (68,8) ispitanika prelazi u niže kategorije IIEF skora, nakon 6 meseci 5 (7,8%) prelazi u više kategorije, a nakon 12 meseci 12 (18,7%) ispitanika je prešlo u više kategorije IIEF skora. Poređenje pre RRP i 12 meseci nako RRP je pokazalo da je 40 pacijenta ostalo u istu kategoriji IIEF (62,5%), a da su 24 pacijenta prešlo u nižu kategoriju (37,5%) i 2 pacijenta su prešla u višu kategoriju (3,2%) IIEF skora (Grafikon 4).



Grafikon 4. IIEF kategorije kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja od 12 meseci

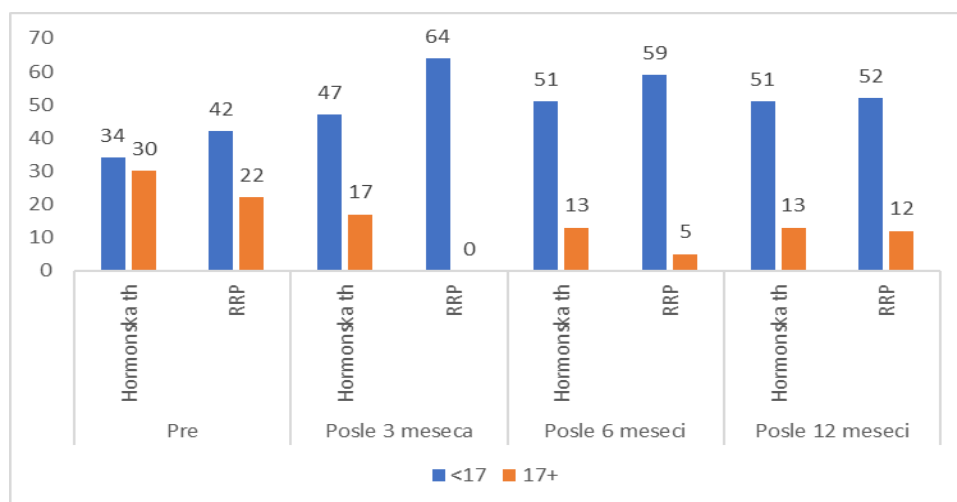
Pre terapije/operacije ujednačen je broj pacijenata sa IIEF skorom < 17 (53,1%, odnosno 65,6%, $p = 0,208$). Nakon 3 meseca od operacije kod 26,6% pacijenata na hormonskoj terapiji ima IIEF skor > 17 ($p < 0,001$). Nakon 6 meseca od operacije kod 20,3% pacijenata na hormonskoj terapiji ima IIEF skor > 17 odnosno 7,8% pacijenata sa radikalnom terapijom ($p = 0,075$). Nakon 12 meseci od operacije kod 20,3% pacijenata na hormonskoj terapiji ima IIEF skor > 17 odnosno 18,8% pacijenata nakon RRP ($p = 1,000$) (Tabela 12).

Tabela 12. IIEF skor < 17 i 17 + kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

IIEF skior	Grupe	< 17		17 +		p ²
		Broj	%	Broj	%	
Pre terapije	Hormonska th	34	53,1	30	46,9	0,208 ¹
	RRP	42	65,6	22	34,4	
Posle 3 meseca	Hormonska th	47	73,4	17	26,6	< 0,001 ²
	RRP	64	100,0	0	0,0	
Posle 6 meseci	Hormonska th	51	79,7	13	20,3	0,075 ²
	RRP	59	92,2	5	7,8	
Posle 12 meseci	Hormonska th	51	79,7	13	20,3	1,000 ²
	RRP	52	81,2	12	18,8	

¹ Hi-kvadrat test, ² Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

Pre početka hormonoterapije od 30 ispitanika (46,9%) koji su imali dobru erektilnu funkciju ili laku ED (IIEF ≥ 17), nakon 12 meseci 13 njih (20%) je ostalo u ovoj kategoriji. Pre RRP, od 22 (34,4%) ispitanika koji su imali dobru erektilnu funkciju ili laku ED (IIEF ≥ 17), nakon 12 meseci 12 njih (18,8%) je ostalo u ovu kategoriju (Grafikon 5).



Grafikon 5. Učestalost IIEF ≥ 17 skora kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja od 12 meseci

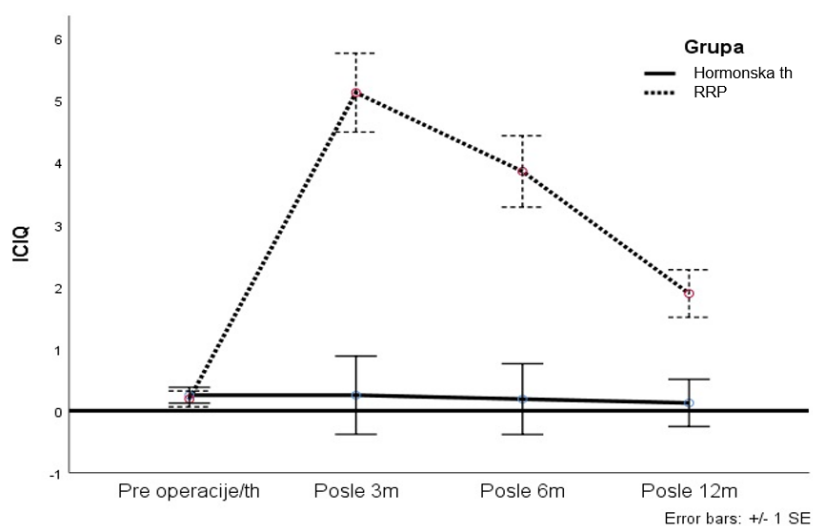
5.6. Procena urinarne inkontinencije

Prosečan ICIQ-SF skor se statistički značajno razlikuje i po glavnim i po prostim efektima u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve). Kod hormonske terapije vrednosti se ne menjaju statistički značajno u periodu praćenja ($p = 0,321$). Kod RRP vrednosti pre operacije su statistički značajno manje u odnosu na 3 meseca ($p < 0,001$), na 6 meseci ($p < 0,001$), i u odnosu na 12 meseci ($p = 0,007$). Između grupa ovaj skor se statistički značajno razlikuje nakon 3 meseca ($p < 0,001$), nakon 6 meseci ($p < 0,001$) i nakon 12 meseci ($p = 0,007$) (Tabela 13, Grafikon 6).

Tabela 13. ICIQ-SF kod pacijenata na hormonskoj th i radikalnoj RRP u odnosu na period praćenja

ICIQ-SF	Pre operacije	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 12 meseci	p
Hormonska th	0,25 \pm 0,98	0,25 \pm 0,98	0,19 \pm 0,85	0,13 \pm 0,70	$< 0,001$ ¹
RRP	0,19 \pm 1,06	5,13 \pm 7,09	3,86 \pm 6,42	1,89 \pm 4,26	$< 0,001$ ²
					$< 0,001$ ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



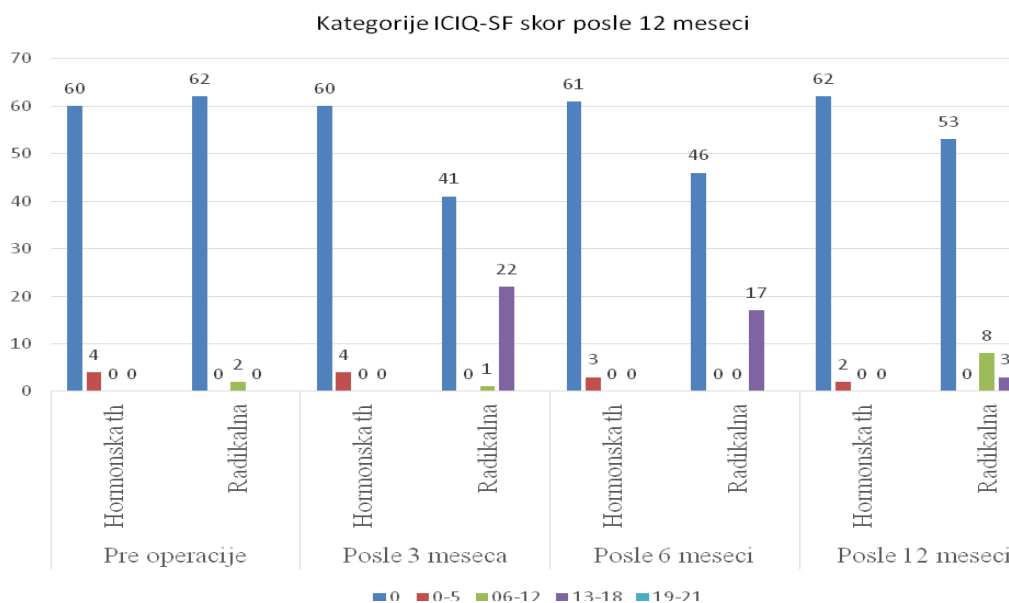
Grafikon 6. ICIQ-SF skor kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u odnosu na period praćenja

Pre operacije većina pacijenata u obe grupe nije imala inkontinenciju (93,8%, odnosno 96,9%) ($p = 0,059$). Nakon 3 meseca u grupi na hormonskoj terapiji i dalje 93,8% pacijenata nema inkontinenciju, a 6,3% imaju blagu inkontinenciju (skor 0-5). U grupi pacijenata nakon RRP, 64,1% nema inkontinenciju, 1,6% ima umerenju inkontinenciju (skor 6-12), i 34,4% ima tešku inkontinenciju (skor 13-18). Nakon 6 meseci u grupi na hormonskoj terapiji 95,3% pacijenata nema inkontinenciju, a 4,7% imaju blagu inkontinenciju (skor 0-5). U grupi pacijenata sa RRP 73,0% nema inkontinenciju i 26,6% ima tešku inkontinenciju (skor 13-18). Nakon 12 meseci u grupi na hormonskoj terapiji 96,9% je kontinentno, a 3,1% imaju blagu inkontinenciju (skor 0-5). U grupi pacijenata sa RRP, 82,8% nema inkontinenciju, 12,5% pacijenata ima skor 6-12, i 4,7% ima tešku inkontinenciju (skor 13-18) (Tabela 14, Grafikon 7).

Tabela 14. Kategorije ICIQ-SF skora kod pacijenata na hormonskoj th i RRP
u periodu praćenja

Kategorije ICIQ-SF skor											p ¹
Pre terapije n (%)	0		0-5		6-12		13-18		19-21		
Hormonska th	60	93,8	4	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,059 ¹
RRP	62	96,9	0	0,0	2	3,1	0	0,0	0	0,0	
Posle 3 meseca											
Hormonska th	60	93,8	4	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	< 0,001 ¹
RRP	41	64,1	0	0,0	1	1,6	22	34,4	0	0,0	
Posle 6 meseci											
Hormonska th	61	95,3	3	4,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	< 0,001 ¹
RRP	46	73,0	0	0,0	0	0,0	17	26,6	0	0,0	
Posle 12 meseci											
Hormonska th	62	96,9	2	3,1	0	0,0	0	0,0			0,003 ¹
RRP	53	82,8	0	0,0	8	12,5	3	4,7			

¹ Fisher-ov test egzaktne verovatnoće



Grafikon 7. Kategorije ICIQ-SF skor kod pacijenata na hormonskoj th i RRP
u periodu praćenja

5.7. Procena HRQoL i QoL

5.7.1. Poređenje hormonske terapije i RRP nakon prvih 12 meseci praćenja

Svi ispitivani EPIC urinarni skorovi su se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve). Za sve urinarne skorove postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p < 0,05$) (Tabela 15). Kod hormonske terapije urinarni skor se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca (pre vs 3 meseca $p < 0,001$), zatim se postepeno povećava i nakon 12 meseci je statistički značajno veći u odnosu na period pre operacije ($p = 0,033$). Vrednosti urinarne funkcije se statistički značajno smanjuju tokom 6 meseci u odnosu na period pre operacije (vs 3 meseca $p < 0,001$, vs 6 meseci $p = 0,007$). Vrednost urinarne funkcije nakon 12 meseci se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na period pre operacije ($p = 1,000$). Skor urinarnih smetnji se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca ($p = 0,024$), zatim se do 6. meseca ne menja statistički značajno u odnosu na bazičnu vrednost ($p = 1,000$) i u periodu do 12 meseci statistički značajno raste u odnosu na prvo merenje ($p = 0,008$). Skor urinarne inkontinencije se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca ($p < 0,001$), taj pad se nastavlja do 6. meseca (vs 6 meseci $p = 0,002$), a zatim se do 12. meseca vrednosti vraćaju na bazične vrednosti (pre operacije vs 12 meseci $p = 1,000$). Skor UIO je statistički značajno veći nakon 12 meseci u odnosu na period pre početka lečenja ($p = 0,033$).

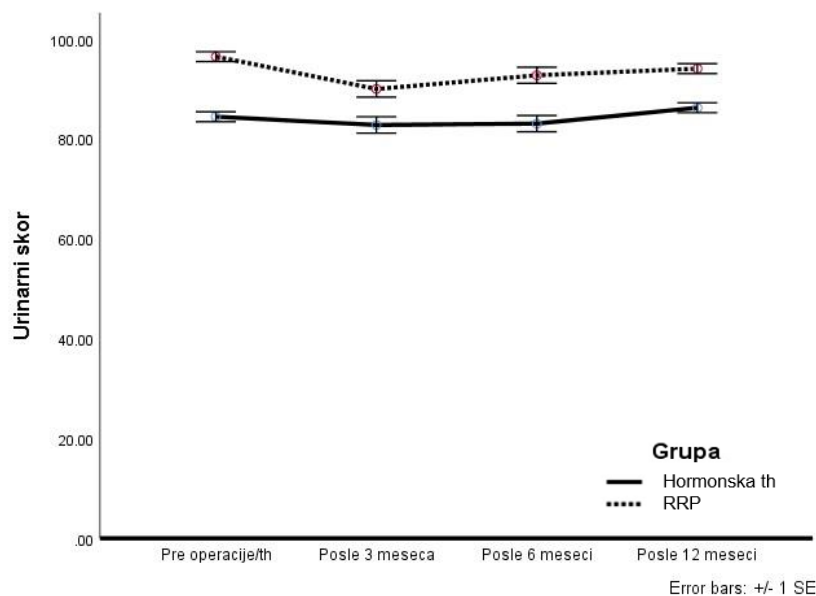
Tabela 15. EPIC urinarni skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi	Grupa	Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	p
Urinarni Skor	Hormonska th	84,43 ± 10,8	82,79 ± 10,64	83,04 ± 12,11	86,23 ± 9,27	< 0,001 ¹
	RRP	96,46 ± 2,75	89,99 ± 15,23	92,73 ± 13,76	94,06 ± 6,37	< 0,001 ² < 0,001 ³
Urinarna Funkcija	Hormonska th	94,34 ± 6,66	93,06 ± 7,64	92,59 ± 7,34	94,59 ± 5,09	< 0,001 ¹
	RRP	99,17 ± 2,54	88,87 ± 18,36	90,52 ± 18,70	92,99 ± 17,35	< 0,001 ² 0,658 ³
Urinarne Smetnje	Hormonska th	77,34 ± 15,38	75,45 ± 14,50	76,23 ± 16,89	80,08 ± 13,541	< 0,001 ¹
	RRP	94,53 ± 3,18	90,79 ± 14,56	94,31 ± 11,2	94,98 ± 11,78	0,103 ² < 0,001 ³
Urinarna Inkontinencija	Hormonska th	92,54 ± 9,87	90,15 ± 11,04	89,37 ± 12,17	92,58 ± 9,51	< 0,001 ¹
	RRP	99,26 ± 2,66	81,00 ± 30,09	84,93 ± 29,70	90,01 ± 25,30	< 0,001 ² 0,535 ³
UIO	Hormonska th	81,75 ± 11,26	80,86 ± 11,35	81,58 ± 12,97	83,65 ± 10,14	< 0,001 ¹
	RRP	98,16 ± 2,77	95,42 ± 10,11	97,27 ± 6,45	97,38 ± 7,26	0,034 ² < 0,001 ³

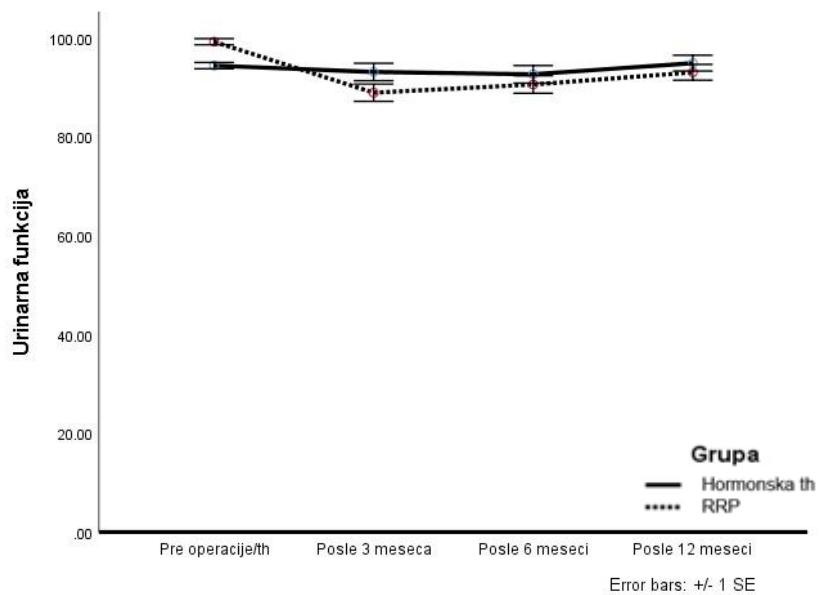
¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Kod RRP ukupan urinarni skor se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca u odnosu na bazičnu vrednost pre RRP (vs 3 meseca $p = 0,006$). Vrednosti ovog skora se razlikuju statistički značajno pre operacije u odnosu na 12 meseci nakon operacije ($p = 0,039$). Skor urinarne funkcije se kod RRP u prvih 3 meseca statistički značajno smanjuje ($p < 0,001$), zatim između 3 i 12 meseca statistički značajno raste ($p = 0,001$), ali je vrednost nakon 12 meseci i dalje statistički značajno manja u odnosu na period pre operacije ($p = 0,034$).

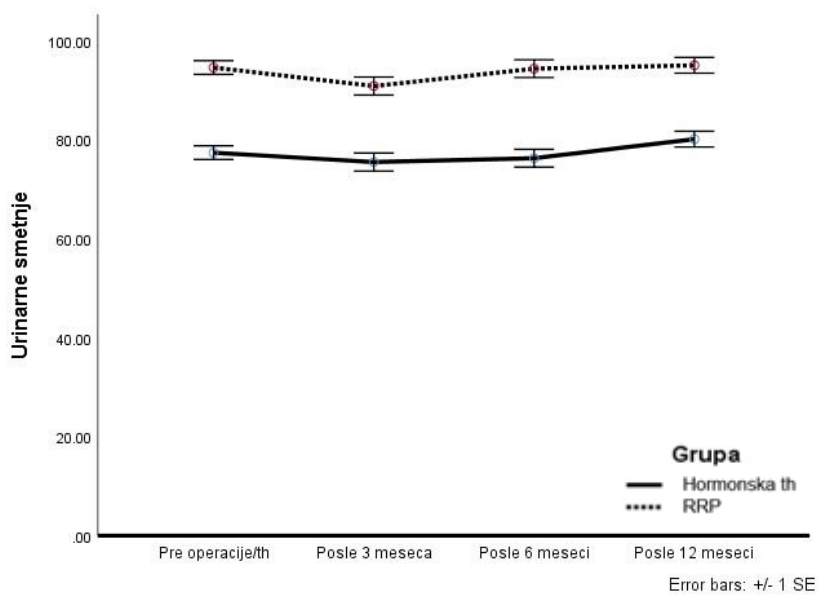
Kod ove vrste terapije, skor urinarnih smetnji se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca ($p = 0,037$), nakon čega nema više statistički značajne razlike u odnosu na period pre operacije. Skor urinarne inkontinencije se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca ($p < 0,001$), između 3. i 6. meseca se ova vrednost statistički značajno povećava ($p = 0,003$), kao i između 6. i 12. meseca ($p = 0,001$). Vrednost ovog parametra su statistički značajno manje nakon 12. meseci u odnosu na period pre operacije ($p = 0,003$). Skor UIO se statistički značajno smanjuje u prvih 3 meseca ($p = 0,029$), a zatim se vraća na vrednosti od pre operacije ($p > 0,05$) (Grafikon 8 A, B, C, D, E).



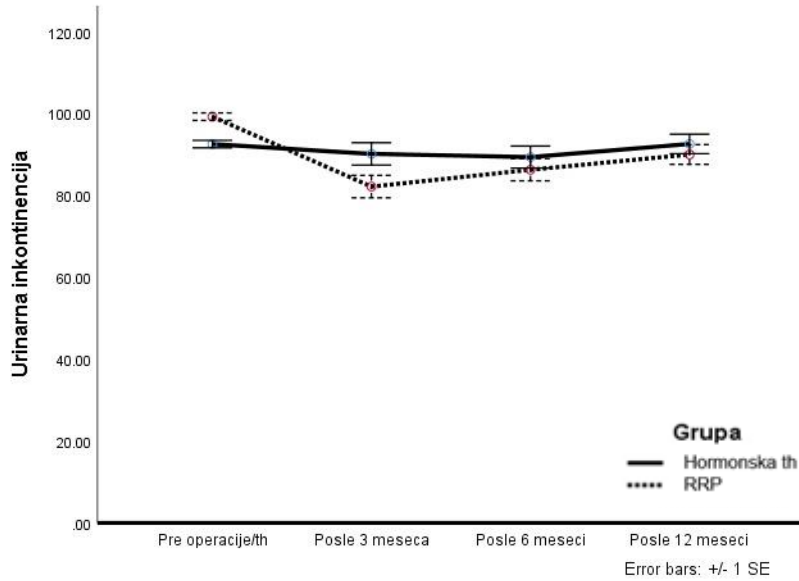
A – Urinarni skor (Grafikon 8)



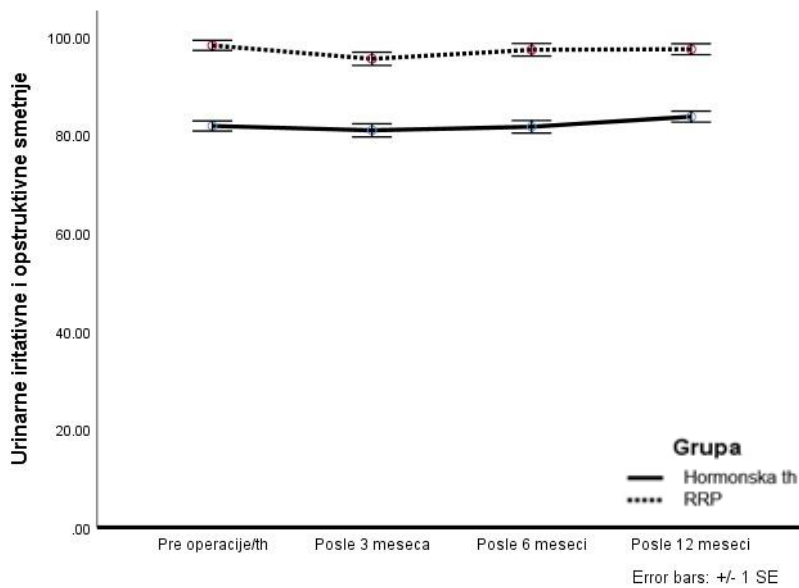
B – Urinarna funkcija (Grafikon 8)



C – Urinarne smetnje (Grafikon 8)



D – Urinarna inkontinencija (Grafikon 8)



E – Urinarne iritativne i opstruktivne smetnje (Grafikon 8)

Grafikon 8. Urinarni EPIC skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja od 12 meseci

Za ukupan crevni skor i skor crevnih smetnji postoji statistički značajna interakcija ($p = 0,024$, odnosno $p = 0,022$). Za skor crevne funkcije ne postoji statistički značajna razlika

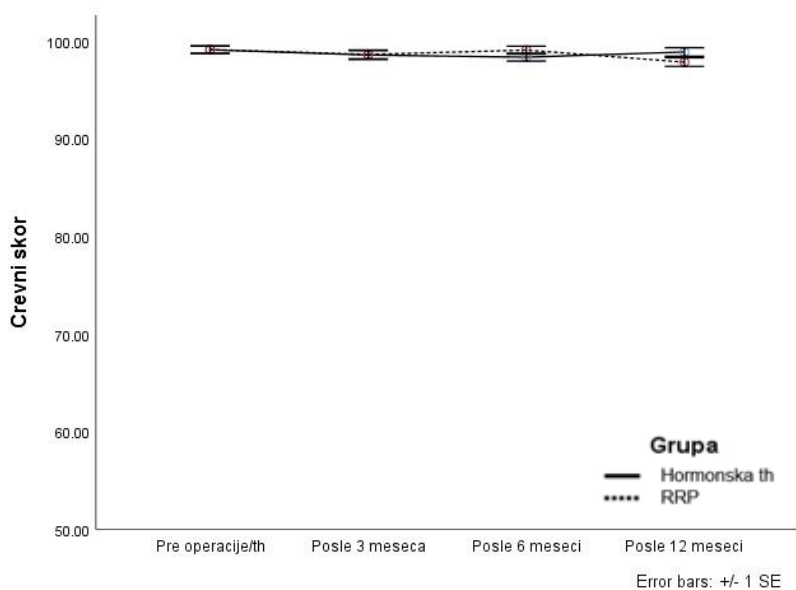
ni u glavnim efektima ni u prostim efektima. Kod hormonske terapije crevni skor se ne razlikuje statistički značajno u periodu praćenja ($p = 0,233$). Vrednosti skora crevnih smetnji su statistički značajno manje nakon 6 meseci u odnosu na period pre operacije ($p = 0,047$).

Kod RRP ukupni crevni skor se ne razlikuje značajno statistički pre operacije u odnosu na kraj perioda praćenja ($p = 0,056$). Vrednosti skorova crevnih smetnji statistički značajno padaju u prvih 3 meseca ($p = 0,007$), a zatim statistički značajno rastu od 3.meseca do 12 meseca ($p = 0,012$). Vrednosti skorova crevnih smetnji se ne razlikuju na kraju perioda praćenja u odnosu na period pre operacije ($p = 0,183$) (Tabela 16; Grafikon 9 A, B, C).

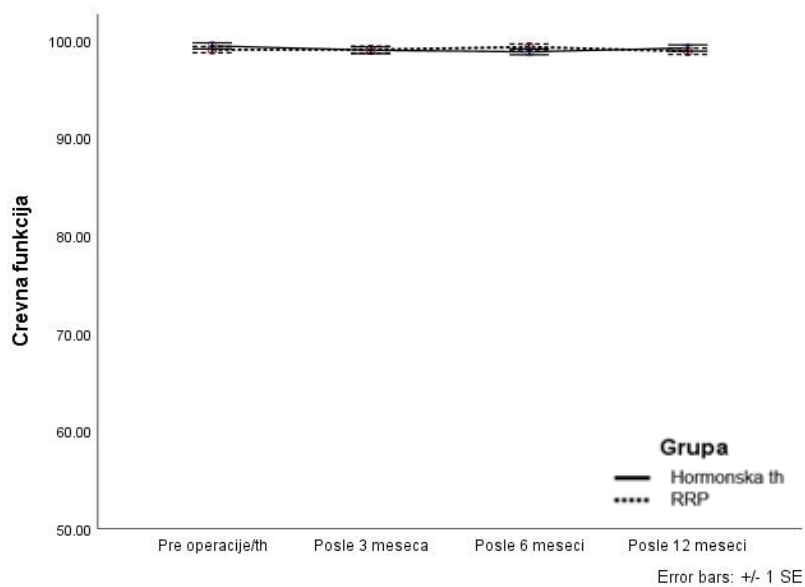
Tabela 16. EPIC crevni skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi		Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	p
Crevni Skor	Hormonska th	99,08 ± 3,47	98,55 ± 4,18	98,33 ± 4,05	98,86 ± 3,37	0,063 ¹
	RRP	99,11 ± 2,51	98,60 ± 2,96	99,05 ± 2,06	97,82 ± 3,68	0,024 ² 0,910 ³
Crevna Funkcija	Hormonska th	99,39 ± 2,43	98,94 ± 3,03	98,77 ± 2,93	99,16 ± 2,52	0,686 ¹
	RRP	99,00 ± 2,58	99,00 ± 2,50	99,27 ± 1,71	98,82 ± 2,60	0,129 ² 0,911 ³
Crevne Smetnje	Hormonska th	98,77 ± 4,69	98,16 ± 5,55	97,88 ± 5,5	98,55 ± 4,4	0,030 ¹
	RRP	99,22 ± 2,58	98,21 ± 3,92	98,83 ± 2,55	98,88 ± 2,21	0,022 ² 0,960 ³

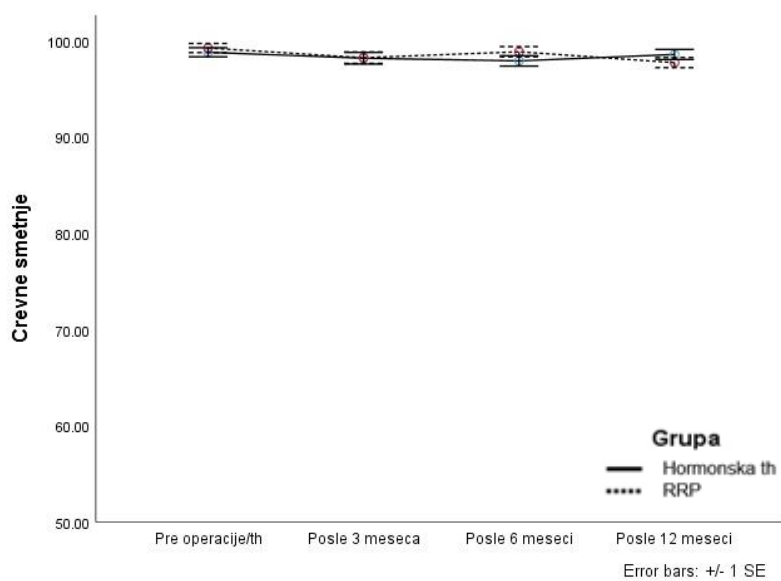
¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



A – Crevni skor (Grafikon 9)



B – Crevna funkcija (Grafikon 9)



C – Crevne smetnje (Grafikon 9)

Grafikon 9. Crevni EPIC skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja od 12 meseci

Svi skorovi vezani za seksualnu funkciju se menjaju statistički značajno tokom perioda praćenja ($p < 0,001$ za sve) i postoji statistički značajan efekat interakcije ($p < 0,001$ odnosno $p = 0,001$). Kod hormonske terapije vrednosti ukupnog seksualnog skora se statistički značajno smanjuju tokom perioda praćenja ($p < 0,001$ za sve) (Tabela 17). Kod ove terapije skor seksualne funkcije konstantno pada u periodu praćenja u odnosu na bazičnu vrednost ($p < 0,001$ za sve).

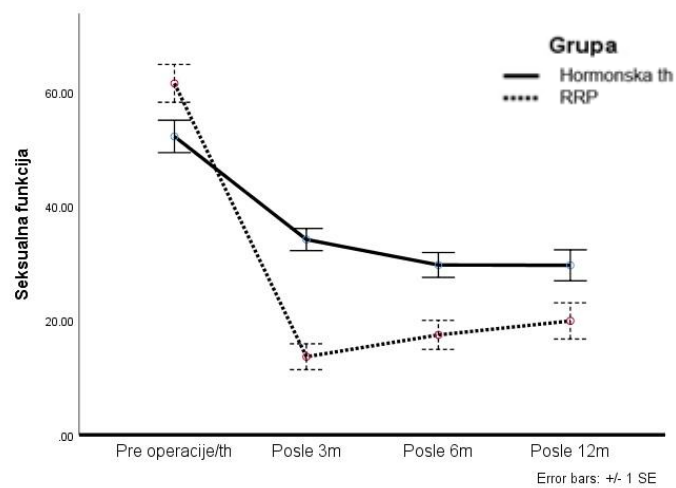
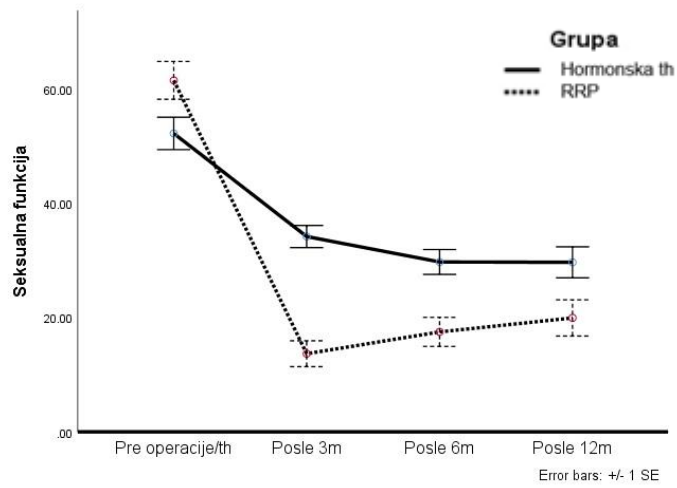
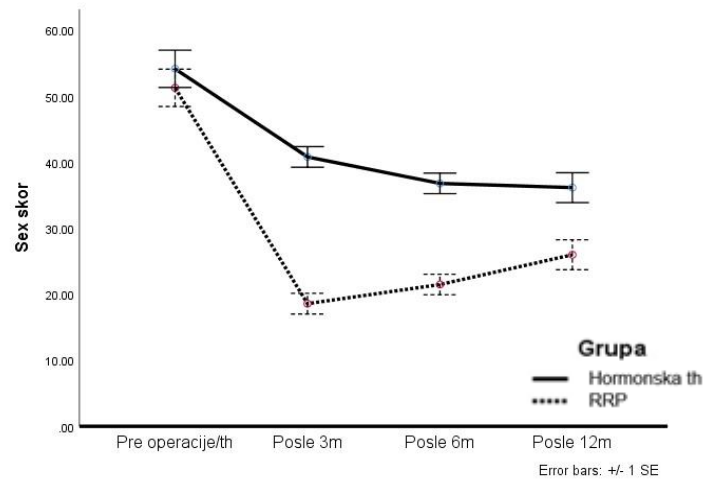
Tabela 17. EPIC seksualni skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi		Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	p
Seksualni Skor	Hormonska th	54,14 ± 23,86	40,80 ± 14,98	36,78 ± 11,62	36,14 ± 11,92	< 0,001 ¹
	RRP	51,26 ± 21,3	18,57 ± 9,47	21,47 ± 13,19	25,98 ± 22,69	< 0,001 ² < 0,001 ³
Seksualna Funkcija	Hormonska th	52,17 ± 23,63	34,15 ± 15,59	29,7 ± 12,83	29,64 ± 12,69	< 0,001 ¹
	RRP	52,73 ± 25,44	13,65 ± 15,41	17,47 ± 22,16	19,92 ± 29,91	< 0,001 ² 0,016 ³
Seksualne Smetnje	Hormonska th	58,82 ± 25,62	55,76 ± 18,38	52,73 ± 17,43	50,78 ± 17,9	< 0,001 ¹
	RRP	47,95 ± 14,98	37,5 ± 13,82	40,92 ± 14,64	51,46 ± 18,19	0,001 ² < 0,001 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Skor seksualnih smetnji konstantno pada u periodu praćenja u odnosu na bazičnu vrednost (vs 3 meseca $p = 0,025$, vs 6 meseci $p = 0,003$, i vs 12 meseci $p = 0,001$).

Kod RRP vrednosti ukupnog seksualnog skora se statistički značajno smanjuju do 6 meseca u odnosu na period pre operacije (vs 3 meseca $p < 0,001$, odnosno vs 6 mesecu $p < 0,001$). U periodu od 6. do 12 meseca vrednosti ovog skora statistički značajno rastu (vs 12 meseci $p < 0,001$), ali i dalje ostaje statistički značajno manji u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$). Skor seksualne funkcije kod RRP se statistički značajno smanjuje do 6. meseca u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$ za sve), od 6. do 12. meseca vrednosti ovog parametra se statistički značajno povećavaju ($p < 0,001$) i na kraju perioda praćenja su statistički značajno manje u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$). Skor seksualnih smetnji je najniži nakon 3 meseca (vs pre operacije $p = 0,001$, vs 6 meseci $p < 0,001$, vs 12 meseci $p < 0,001$). Vrednosti ovog skora nakon 12 meseci se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednost pre operacije ($p = 0,172$) (Grafikon 10).



Grafikon 10. Seks EPIC skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

Svi parametri vezani za hormonsku funkciju se statistički menjaju tokom perioda praćenje ($p < 0,001$), postoji i statistički značajan efekat interakcije ($p < 0,001$ za sve), kao i statistički značajna razlika između grupa ($p < 0,001$ za sve).

Kod hormonske terapije ukupan hormon skor se statistički značajno smanjuje u prvih 6 meseci u odnosu na period pre operacije (vs 3 meseca $p < 0,001$, odnosno vs 6 meseci $p < 0,001$), a zatim između 6. i 12. meseca statistički značajno raste ($p < 0,001$), ali je nakon 12 meseci i dalje statistički značajno manji u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$). Kod ove terapije vrednost skora hormonske funkcije se statistički značajno smanjuje u prvih 6 meseci u odnosu na period pre operacije (vs 3 meseca $p < 0,001$, odnosno vs 6 meseci $p < 0,001$), a zatim između 6. i 12. meseca statistički značajno raste ($p < 0,001$), i nakon 12 meseci je statistički značajno manja u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$).

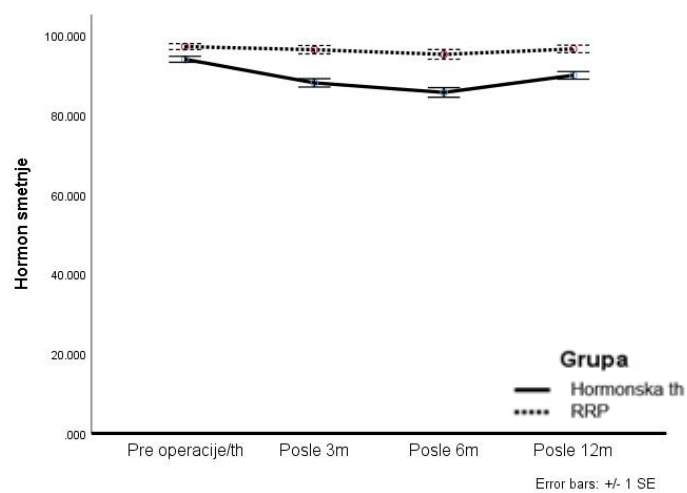
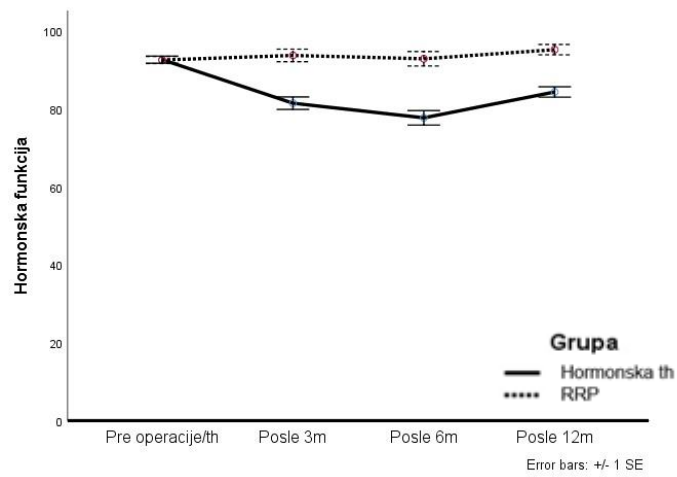
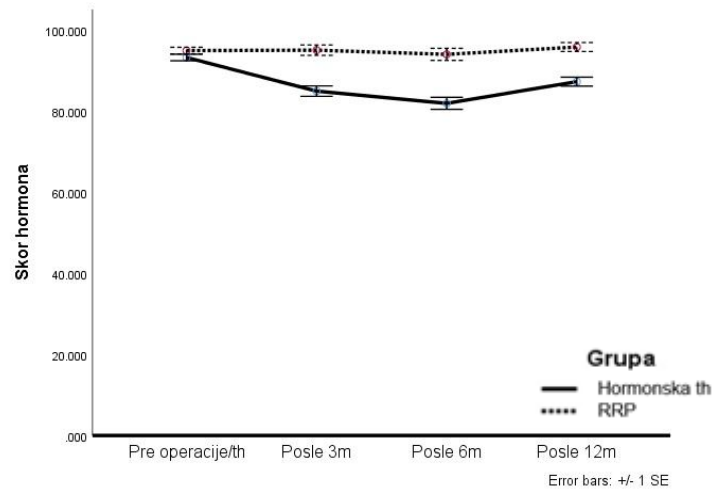
Skor hormonskih smetnji statistički značajno pada prvih 6 meseci u odnosu na period pre operacije (vs 3 meseca $p < 0,001$, odnosno vs 6 meseci $p < 0,001$), a zatim između 6. i 12. meseca statistički značajno raste ($p < 0,001$), ali je nakon 12 meseci i dalje statistički značajno manji u odnosu na period pre operacije ($p < 0,001$).

Kod RRP ukupan hormon skor i skor hormonskih smetnji se ne menja statistički značajno tokom perioda praćenja ($p = 0,122$, odnosno $p = 0,059$). Skor hormonske funkcije se statistički značajno menja tokom 12 meseci ($p = 0,036$), odnosno je statistički značajno veći nakon 12 meseci u odnosu na period pre operacije ($p = 0,004$) (Tabela 18, Grafikon 11).

Tabela 18. Hormonski EPIC skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi		Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	p
Hormon Skor	Hormonska th	93,39 ± 7,87	85,09 ± 13,84	82,07 ± 16,02	87,43 ± 11,71	< 0,001 ¹
	RRP	95,10 ± 4,73	95,21 ± 4,49	94,17 ± 5,11	95,99 ± 4,3	< 0,001 ² < 0,001 ³
Hormonska Funkcija	Hormonska th	92,66 ± 8,36	81,48 ± 17,13	77,73 ± 19,98	84,38 ± 14,13	< 0,001 ¹
	RRP	92,58 ± 6,11	93,75 ± 6,04	93,05 ± 6,52	95,23 ± 5,15	< 0,001 ² < 0,001 ³
Hormonske Smetnje	Hormonska th	94,01 ± 7,6	88,09 ± 11,33	85,68 ± 13,03	89,97 ± 10,17	< 0,001 ¹
	RRP	97,2 ± 3,93	96,42 ± 3,55	95,24 ± 3,55	96,61 ± 3,7	< 0,001 ² < 0,001 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 11. Hormon EPIC skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

5.7.2. Poređenje H + Z i radikalne terapije

Svi ispitivani EPIC urinarni skorovi su se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve). Za sve urinarne skorove postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p < 0,05$) (Tabela 19; Grafikon 12 A, B, C, D, E).

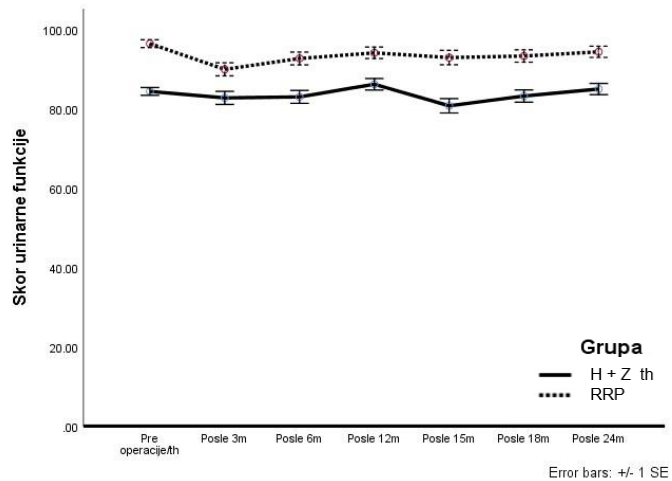
U grupi H + Z vrednosti skorova ukupnog urinarnog, urinarne funkcije, urinarnih smetnji, inkontinencije, UIO se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,005$, $p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti skorova urinarnog, urinarne funkcije, urinarnih smetnji pre terapije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 1,000$ za sve). Kod RRP vrednosti urinarnog skora, funkcije, smetnji, inkontinenciji se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,012$, $p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti urinarnog skora, funkcije, smetnje pre operacije/terapije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 1,000$, $p = 0,141$, $p = 1,000$, $p = 1,000$, $p = 0,124$).

Ukupan urinarni skor se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve, osim za posle 3meseca: $p = 0,002$). Skorovi urinarne funkcije i urinarne inkontinencije se statistički značajno razlikuju između RRP i hormona th ($p < 0,001$ za oba). Skorovi urinarnih smetnji se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve). Skorovi UIO se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve).

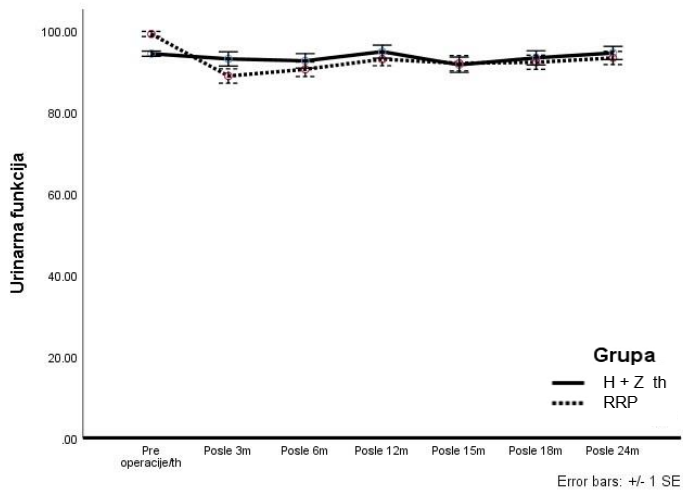
Tabela 19. EPIC urinarni skorovi kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi	Grupa	Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle12m	Posle 15m	Posle 18m	Posle 24m	p
Urinarni Skor	H + Z	84,43±10,8	82,79±10,64	83,04±12,11	86,23±9,27	80,78±14,89	83,26±11,20	85,02±9,22	<0,001 ¹ 0,006 ²
	RRP	96,46±2,75	89,99±15,23	92,73±13,76	94,06±6,37	92,96±14,04	93,35±13,64	94,41±13,18	<0,001 ³
Urinarna Funkcija	H + Z	94,34±6,66	93,06±7,64	92,59±7,34	94,59±5,09	91,62±11,89	93,32±8,89	94,52±7,05	<0,001 ¹ <0,001 ² 0,720 ³
	RRP	99,17±2,54	88,87±18,36	90,52±18,70	92,99±17,35	92,00±17,56	92,24±17,57	93,30±16,88	
Urinarne Smetnje	H + Z	77,34±15,38	75,45±14,50	76,23±16,89	80,08±13,541	73,05±18,31	76,06±14,49	78,24±12,08	<0,001 ¹ 0,004 ²
	RRP	94,53±3,18	90,79±14,56	94,31±11,2	94,98±11,78	93,64±12,93	94,14±11,93	95,20±11,70	<0,001 ³
Urinarna Inkontinencija	H + Z	92,54±9,87	90,15±11,04	89,37±12,17	92,58±9,51	89,63±14,90	91,16±12,10	92,18±10,75	<0,001 ¹ <0,001 ²
	RRP	99,26±2,66	81,00±30,09	84,93±29,70	90,01±25,30	88,46±25,88	88,46±25,88	90,50±24,78	0,559 ³
UIO	H + Z	81,75±11,26	80,86±11,35	81,58±12,97	83,65±10,14	77,90±14,49	80,75±10,81	82,25±8,46	<0,001 ¹ 0,002 ²
	RRP	98,16±2,77	95,42±10,11	97,27±6,45	97,38±7,26	96,54±9,65	97,21±7,32	97,49±6,99	<0,001 ³

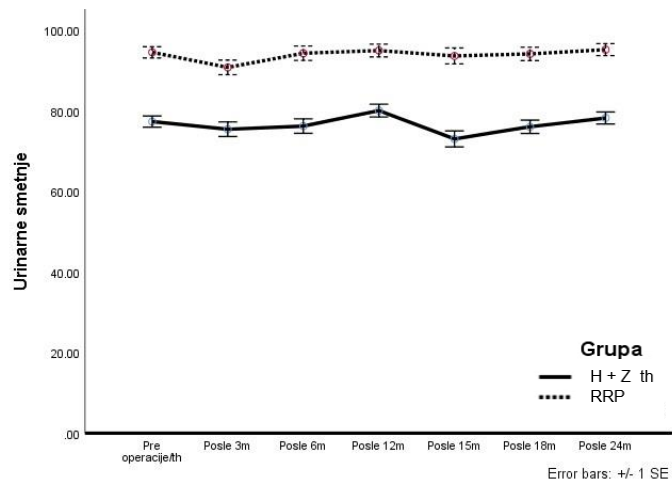
¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



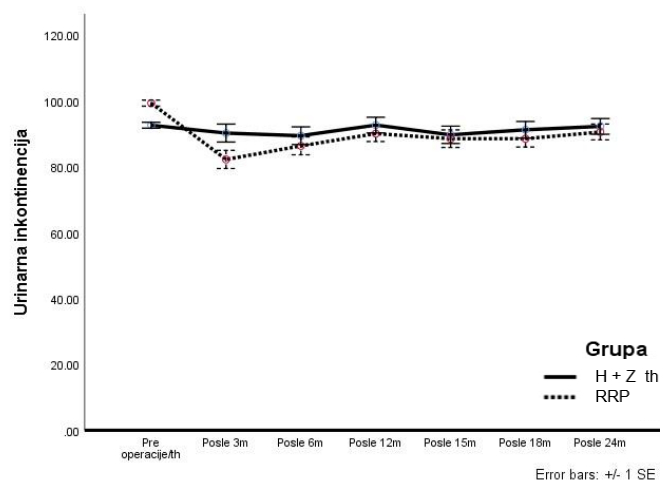
A - Skor urinarne funkcije (Grafikon 12)



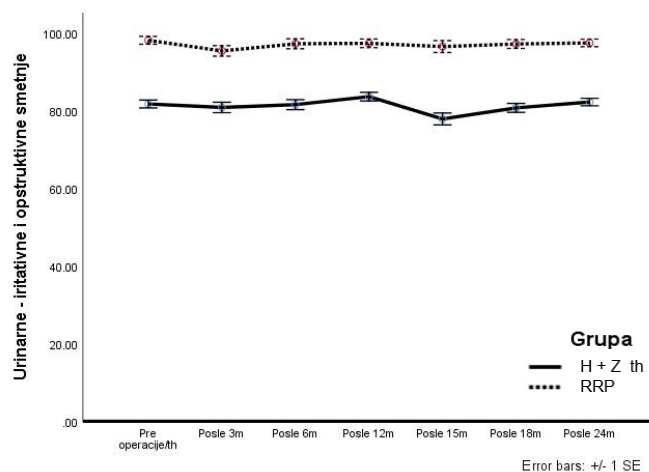
B – Urinarna funkcija (Grafikon 12)



C – Urinarne smetnje (Grafikon 12)



D – Urinarna inkontinencija (Grafikon 12)



E – Urinarne-iritativne i opstruktivne smetnje (Grafikon 12)

Grafikon 12. Urinarni EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z i radikalnoj terapiji u periodu praćenja od 24 meseca

U grupi H + Z vrednosti ukupnog crevnog skora, skora crevne funkcije i smetnji, se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti crevnog skora, funkcije i skora crevnih smetnje pre terapije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 0,323$, $p = 0,425$, $p = 0,262$).

Kod RRP vrednosti ukupnog crevnog skora i skora crevne funkcije se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p = 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,001$). Vrednosti skora crevnih smetnji se ne razlikuju statistički značajno u periodu praćenja od 24

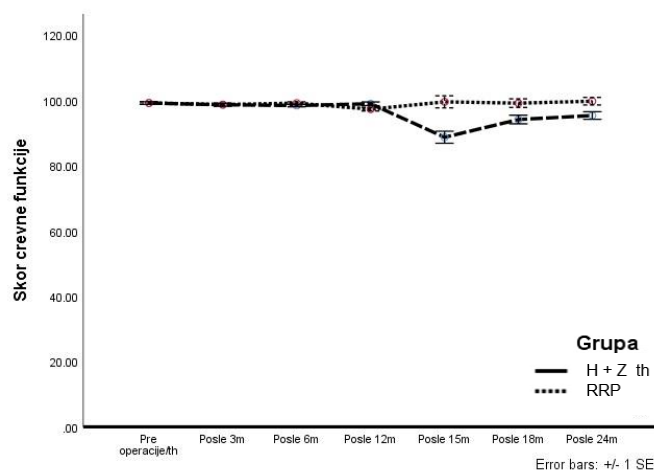
meseca ($p = 0,099$) kod RRP. U ovoj grupi vrednosti ukupnog crevnog skora i skora crevne funkcije pre RRP se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 1,000$, $p = 0,460$).

Svi ispitivani EPIC crevni skorovi su se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve). Za sve crevne skorove postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p < 0,05$). Crevni skor se statistički značajno razlikuje između grupa posle 12 meseci ($p = 0,038$), posle 15 meseci ($p < 0,001$), posle 18 meseci ($p = 0,008$) i posle 24 meseca ($p = 0,010$) (Tabela 20; Grafikon 13 A, B, C). Skor crevne funkcija se statistički značajno razlikuje između grupa posle 12 meseci ($p = 0,005$), posle 15 meseci ($p < 0,001$), posle 18 meseci ($p = 0,009$) i posle 24 meseca ($p = 0,014$). Skor crevnih smetnji se statistički značajno razlikuje između grupa posle 15 meseci ($p < 0,001$), posle 18 meseci ($p = 0,012$) i posle 24 meseca ($p = 0,008$).

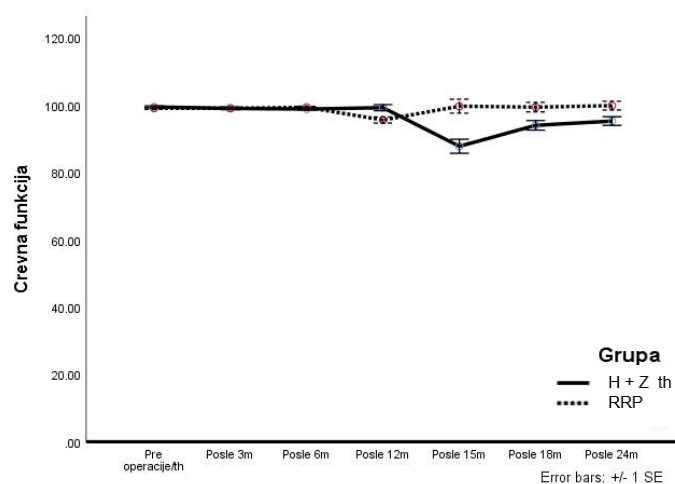
Tabela 20. Crevni EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi	Grupa	Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	Posle 15m	Posle 18m	Posle 24m	p
Crevni Skor	H + Z	99,08±3,47	98,55±4,18	98,33±4,05	98,86±3,37	88,62±20,79	94,05±14,58	95,26±13,07	<0,001 ¹
	RRP	99,11±2,51	98,60±2,96	99,05±2,06	97,82±3,68	99,44±1,49	99,05±3,40	99,64±1,16	<0,001 ² 0,003 ³
Crevna Funkcija	H + Z	99,39±2,43	98,94±3,03	98,77±2,93	99,16±2,52	87,71±23,44	93,92±15,87	95,19±14,50	<0,001 ¹
	RRP	99,00±2,58	99,00±2,50	99,27±1,71	98,82±2,60	99,61±1,12	99,33±2,45	99,78±0,87	<0,001 ² 0,006 ³
Crevne Smetnje	H + Z	98,77±4,69	98,16±5,55	97,88±5,5	98,55±4,4	89,52±18,57	94,15±13,80	95,32±12,20	<0,001 ¹
	RRP	99,22±2,58	98,21±3,92	98,83±2,55	98,88±2,21	99,27±2,03	98,77±4,42	99,50±1,67	<0,001 ² 0,002 ³

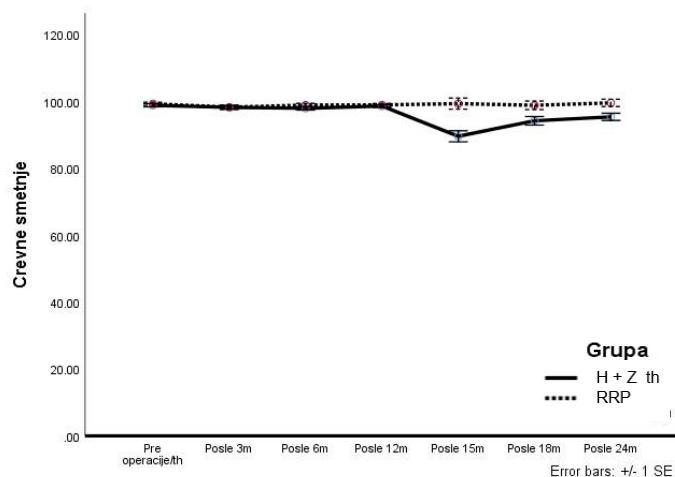
¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



A – Skor crevne funkcije (Grafikon 13)



B – Crevna funkcija (Grafikon 13)



C – Crevne smetnje (Grafikon 13)

Grafikon 13. Crevni EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja od 24 meseca

U grupi H + Z th vrednosti ukupnog seks skora, skora seksualne funkcije i smetnji, se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti seks skora, funkcije i smetnji pre početka terapije se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p < 0,001$ za sve). Kod RRP vrednosti ukupnog seks skora, skora seksualne funkcije i smetnji se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$ za sve). U ovoj grupi vrednosti seks skora i funkcije pre RRP se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24

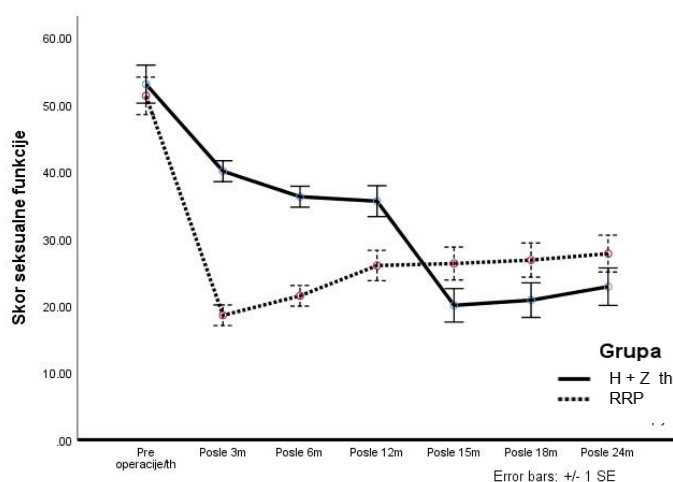
meseca ($p < 0,001$, $p < 0,001$), a vrednosti skora seksualnih smetnji se ne razlikuju statistički značajno ($p = 1,000$).

Svi ispitivani EPIC seksualni skorovi su se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve). Za sve seksualne skorove postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p = 0,001$) (Tabela 21; Grafikon 14 A, B, C). Ukupni seksualni skor se statistički značajno razlikuje između grupa posle 3 meseca ($p < 0,001$), posle 6 meseci ($p < 0,001$), posle 12 meseci ($p = 0,002$). Skor seksualne funkcije se statistički značajno razlikuje između grupa posle 3 meseca ($p < 0,001$), posle 6 meseci ($p = 0,001$), posle 12 meseci ($p = 0,002$) i posle 18 meseci ($p = 0,045$). skor seksualnih smetnji se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja (pre početka lečenja: $p = 0,004$, $p < 0,001$ za sve ostale), osim posle 12 meseci ($p = 0,831$).

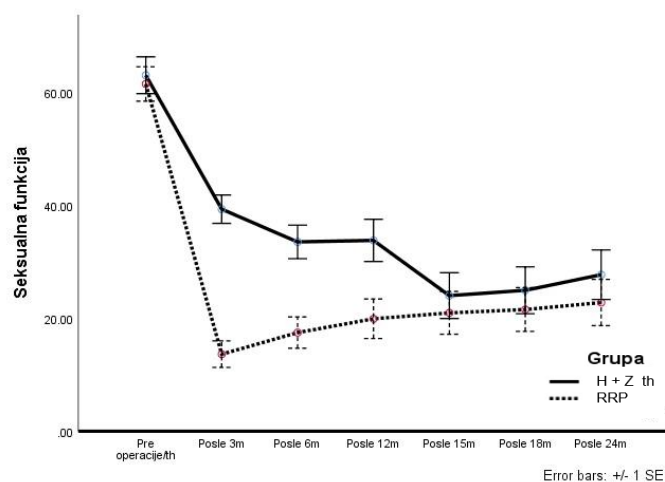
Tabela 21. Seksualni EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi	Grupa	Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle12m	Posle 15m	Posle 18m	Posle 24m	p
Seksualni Skor	H + Z	54,14±23,86	40,80±14,98	36,78±11,62	36,14±11,92	20,05±14,23	20,82±14,66	22,83±16,20	<0,001 ¹
	RRP	51,26±21,3	18,57±9,47	21,47±13,19	25,98±22,69	26,28±26,68	26,79±24,58	27,75±26,41	<0,001 ² 0,142 ³
Seksualna Funkcija	H + Z	52,17±23,63	34,15±15,59	29,7±12,83	29,64±12,69	24,00±16,02	24,95±16,09	27,71±17,31	<0,001 ¹
	RRP	52,73±25,44	13,65±15,41	17,47±22,16	19,92±29,91	20,95±32,13	21,55±32,99	22,78±34,75	<0,001 ² 0,036 ³
Seksualne Smetnje	H + Z	58,82±25,62	55,76±18,38	52,73±17,43	50,78±17,9	33,16±20,17	34,27±20,58	36,39±21,04	<0,001 ¹
	RRP	47,95±14,98	37,5±13,82	40,92±14,64	51,46±18,19	50,78±17,49	51,46±18,19	52,54±20,07	0,001 ² <0,001 ³

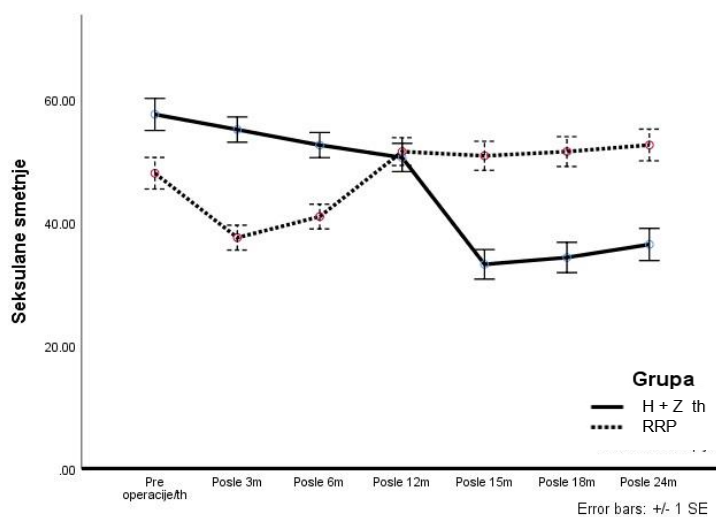
¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



A – Skor seksualne funkcije (Grafikon 14)



B – Seksualna funkcija (Grafikon 14)



C – Seksualne smetnje (Grafikon 14)

Grafikon 14. Seks EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja od 24 meseca

U grupi H + Z th vrednosti ukupnog hormon skora, skora funkcije i smetnji, se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti hormon skora, funkcije i smetnje pre početka terapije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 1,000$ za sve).

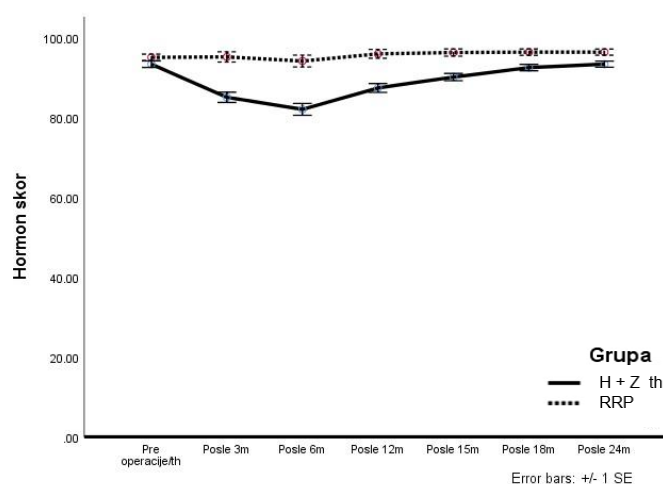
Kod RRP vrednosti hormon skora, funkcije i smetnje se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p = 0,008$, $p < 0,001$, $p = 0,021$). U ovoj grupi vrednosti hormon skora i skora hormonskih smetnji pre operacije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 0,608$, $p = 1,000$), a vrednosti skora hormonske funkcije se razlikuju statistički značajno ($p = 0,001$).

Svi ispitivani EPIC hormon skorovi su se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve). Za sve hormonske skorove postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p < 0,001$) (Tabela 22; Grafikon 15 A, B, C). Ukupni hormon skor se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja osim pre početka lečenja ($p < 0,001$ za sve, posle 18 meseci: $p = 0,001$, posle 24 meseca: $p = 0,007$). Skor hormonske funkcija se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja osim pre početka lečenja ($p < 0,001$ za sve, posle 18 meseci: $p = 0,006$, posle 24 meseca: $p = 0,042$). Skor hormonskih smetnji se statistički značajno razlikuje između grupa u svim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve, pre lečenja: $p = 0,004$, posle 18 meseci: $p = 0,001$).

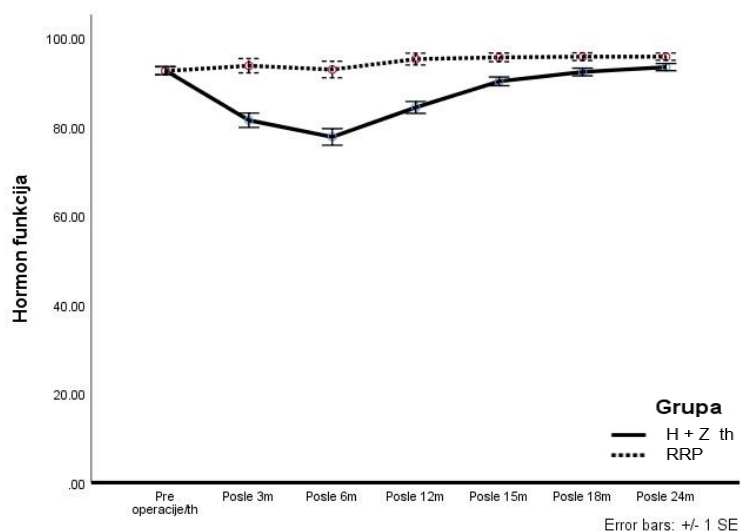
Tabela 22. Hormonski EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja

EPIC skorovi	Grupe	Pre	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	Posle 15m	Posle 18m	Posle 24m	p
Hormon Skor	H + Z	93,39±7,87	85,09±13,84	82,07±16,02	87,43±11,71	90,16±9,51	92,54±8,14	93,39±7,82	<0,001 ¹
	RRP	95,10±4,73	95,21±4,49	94,17±5,11	95,99±4,30	96,31±3,98	96,41±3,79	96,41±3,79	<0,001 ² <0,001 ³
Hormonska Funkcija	H + Z	92,66±8,36	81,48±17,13	77,73±19,98	84,38±14,13	90,23±9,94	92,34±8,64	93,44±7,91	<0,001 ¹
	RRP	92,58±6,11	93,75±6,04	93,05±6,52	95,23±5,15	95,62±4,76	95,78±4,56	95,78±4,56	<0,001 ² <0,001 ³
Hormonske Smetnje	H + Z	94,01±7,6	88,09±11,33	85,68±13,03	89,97±10,17	90,10±9,29	92,71±8,06	93,36±7,88	<0,001 ¹
	RRP	97,20±3,93	96,42±3,55	95,24±3,55	96,61±3,70	96,88±3,48	96,94±3,34	96,94±3,34	<0,001 ² <0,001 ³

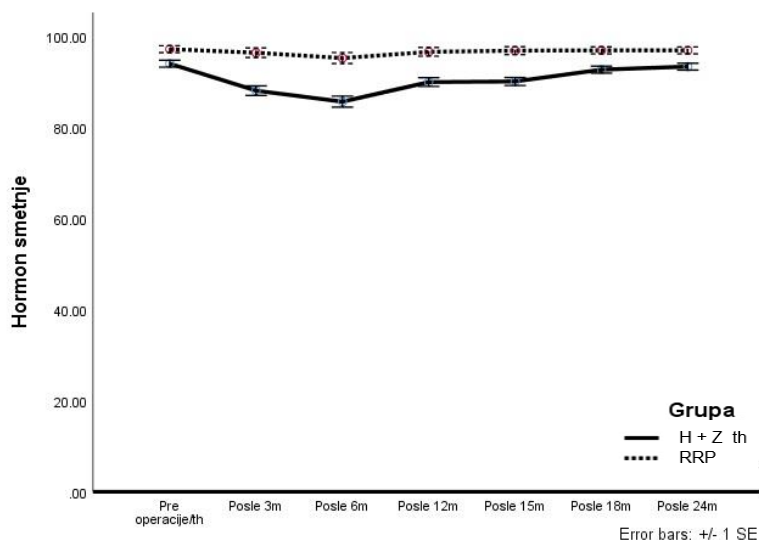
¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



A – Hormon skor (Grafikon 15)



B – Hormon funkcija (Grafikon 15)



C – Hormon smetnje (Grafikon 15)

Grafikon 15. Hormon EPIC skorovi kod pacijenata na H + Z i RRP u periodu praćenja

U grupi H + Z vrednosti IPSSst skora, IPSSv, IPSSs i IPSS Qol se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti IPSSst, IPSSv, IPSS Qol pre terapije se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p < 0,001$ za sve), dok se IPSSs ne razlikuje statistički značajno ($p = 0,088$).

Kod RRP vrednosti IPSS_{St}, IPSS_v, IPSS_s i IPSS Qol se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$ za sve). U ovoj grupi vrednosti IPSS_{St}, IPSS_v, i IPSS Qol pre operacije se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p < 0,001$ za sve), a vrednosti IPSS_s se ne razlikuju statistički značajno ($p = 0,235$). IPSS_{St}, IPSS_v i IPSS_s se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$ za sve), postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p < 0,001$) (Tabela 23, Grafikon 16). IPSS_{St} skor se statistički značajno razlikuje između grupa posle 12 meseci ($p < 0,001$), posle 15 meseci ($p < 0,001$), posle 18 meseci ($p < 0,001$), i posle 24 meseci ($p < 0,001$). IPSS_v i IPSS_s skorovi se statistički značajno razlikuju između grupa u svim tačkama merenja ($p < 0,001$ za sve).

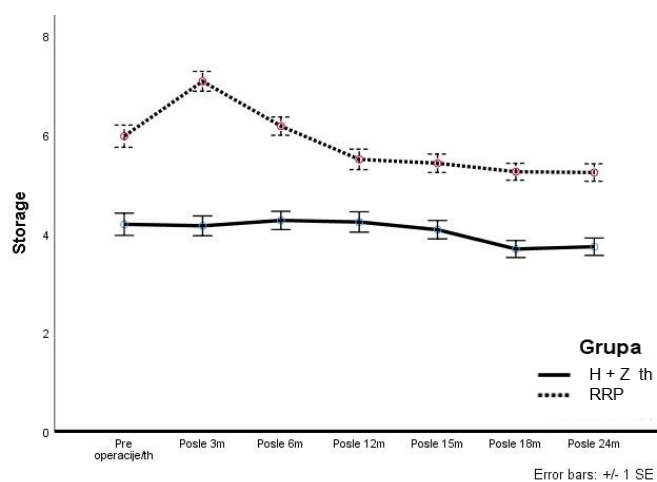
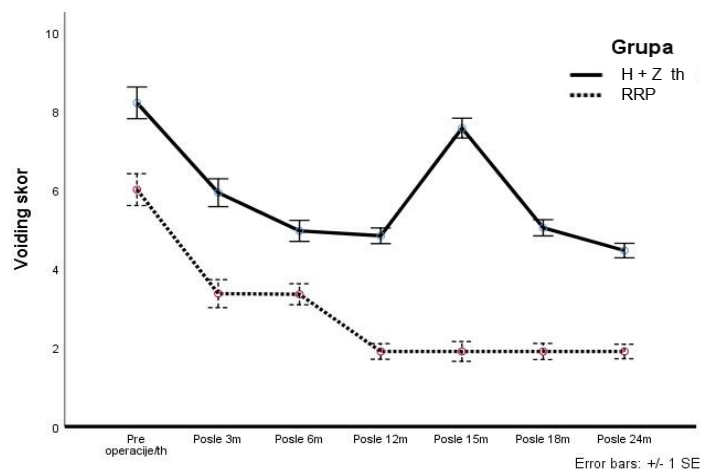
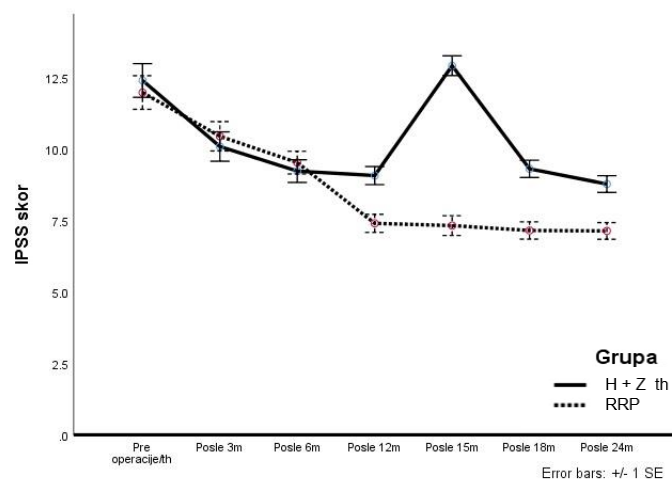
Tabela 23. IPSS skorovi kod pacijenata na hormonskoj th i RRP u periodu praćenja

	Grupe	Pre operacije	Posle 3m	Posle 6m	Posle 12m	Posle 15m	Posle 18m	Posle 24m	p
IPSS _{St}	H + Z	12.41±4.86	10.09±3.39	9.23±2.54	9.08±2.5	12,92±3,11	9,31±2,58	8,78±2,44	<0,001 ¹
	RRP	11.98±4.57	10.45±4.72	9.53±3.7	7.41±2.56	7,33±2,36	7,16±2,25	7,14±2,25	<0,001 ² 0,002 ³
IPSS _v	H + Z	8.22±3.56	5.94±2.32	4.97±1.78	4.84±1.75	7,58±2,47	5,05±1,86	4,47±1,53	<0,001 ¹
	RRP	6.02±2.85	3.38±3.27	3.36±2.44	1.91±1.41	1,91±1,41	1,91±1,41	1,91±1,41	<0,001 ² <0,001 ³
IPSS _s	H + Z	4.19±1.59	4.16±1.35	4.27±1.16	4.23±1.16	4,08±0,80	3,69±0,77	3,73±0,91	<0,001 ¹
	RRP	5.97±1.98	7.08±1.83	6.17±1.74	5.5±2.02	5,42±1,95	5,25±1,77	5,23±1,76	<0,001 ² <0,001 ³
IPSS Qol	H + Z	1,91±0,66	1,59±0,53	1,41±0,50	1,36±0,48	2,06±0,50	1,44±0,50	1,25±0,50	<0,001 ¹
	RRP	2,64±1,23	2,06±1,11	1,97±1,28	1,56±1,21	1,61±1,20	1,52±1,21	1,48±1,18	<0,001 ² 0,062 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa

Poredeći period pre početka lečenja sa periodom nakon 24 meseca utvrđeno je da su 22 pacijenta (34,4%) imala i zadržala isti IPSS Qol skor, 10 pacijenata (15,6%) je prešlo u niže kategorije ovog skora, a 32 pacijenta (50,0%) su prešla u više kategorije skora u grupi sa H+Z terapijom.

U istom vremenskom intervalu u grupi sa RRP utvrđeno je da je 14 pacijenata (21,9%) imalo i zadržalo isti IPSS Qol skor, 46 pacijenata (71,9%) je prešlo u kategorije nižeg skora, a četiri pacijenta (6,3%) su prešla u kategorije višeg skora.



Grafikon 16. IPSS skor kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja od 24 meseca

Pre početka lečenja ujednačen je broj pacijenata sa IPSS skorom ≤ 7 (26,6%, odnosno 17,2%, $p = 0,285$). Nakon 3 meseca od početka lečenja 75,0% pacijenata na H + Z terapiji

ima IPSSt skor > 7 odnosno 50,0% pacijenata nakon RRP ($p = 0,006$). Nakon 6 meseca 75,0% pacijenata na H + Z terapiji ima IPSSt skor > 7 odnosno 43,8% pacijenata u grupi RRP ($p < 0,001$). Nakon 12 meseci 73,4% pacijenata na H + Z terapiji ima IPSSt skor > 7 odnosno 23,4% pacijenata u grupi RRP ($p < 0,001$) (Tabela 24). Nakon 15 meseci praćenja 80,3% pacijenata na H + Z terapiji ima IPSSt skor > 7 odnosno 19,7% pacijenata nakon RRP ($p < 0,001$). Nakon 18 meseci praćenja, 78,7% pacijenata na H + Z terapiji ima IPSSt skor > 7 odnosno 21,3% nakon RRP ($p < 0,001$). Nakon 24 meseca, 79,7% pacijenata na H + Z terapiji ima IPSSt skor > 7 odnosno 20,3% pacijenata u grupi nakon RRP ($p < 0,001$).

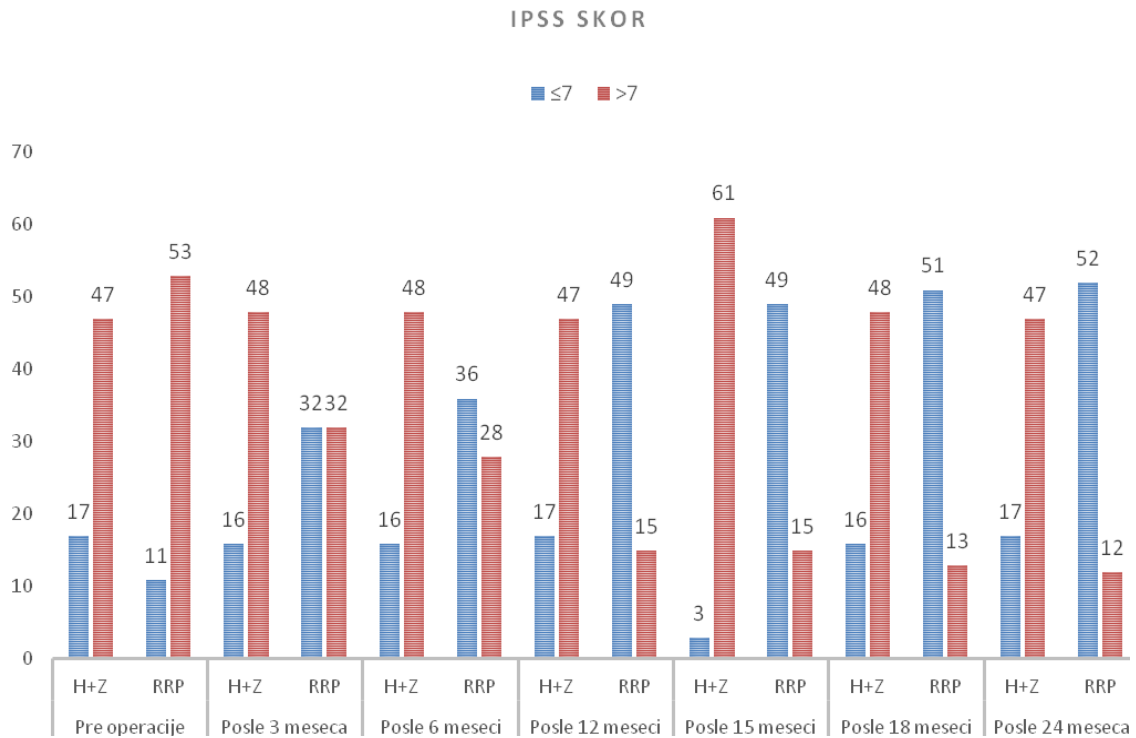
Tabela 24. IPSSt > 7 kod pacijenata na zračnoj i radikalnoj u periodu praćenja

Vreme	Grupe	≤ 7		> 7		p ¹
		Broj	%	Broj	%	
Pre	H + Z	17	26,6	47	73,5	0,285 ¹
	RRP	11	17,2	53	82,8	
Posle 3 meseca	H + Z	16	25,0	48	75,0	0,006 ¹
	RRP	32	50,0	32	50,0	
Posle 6 meseci	H + Z	16	25,0	48	75,0	< 0,00 ¹
	RRP	36	56,3	28	43,8	
Posle 12 meseci	H + Z	17	26,6	47	73,4	< 0,001 ¹
	RRP	49	76,6	15	23,4	
Posle 15 meseci	H + Z	3	5,8	61	80,3	< 0,001 ¹
	RRP	49	94,2	15	19,7	
Posle 18 meseci	H + Z	16	23,9	48	78,7	< 0,001 ¹
	RRP	51	76,1	13	21,3	
Posle 24 meseca	H + Z	17	24,6	47	79,7	< 0,001 ¹
	RRP	52	75,4	12	20,3	

¹Hi-kvadrat test

Poredeći period pre početka lečenja sa periodom nakon 24 meseca utvrđeno je da je 16 pacijenata (25,0%) imalo i zadržalo IPSSt skor ≤ 7, 46 pacijenata (71,9%) imalo i zadržalo skor IPSSt > 7, a da je po jedan pacijent prešao u nižu i višu kategoriju (po 1,6%) u grupi H + Z terapija (Grafikon 17).

U istom vremenskom intervalu kod RRP utvrđeno je da je 11 pacijenata (17,2%) imalo i zadržalo IPSSt skor ≤ 7, 12 pacijenata (18,8%) imalo i zadržalo skor IPSSt > 7, a da je po 41 pacijent (64,1%) prešao u nižu kategoriju skora, nije bilo pacijenta koji su prešli u višu kategoriju skora.



Grafikon 17. IPSS kategorije skora kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja od 24 meseca

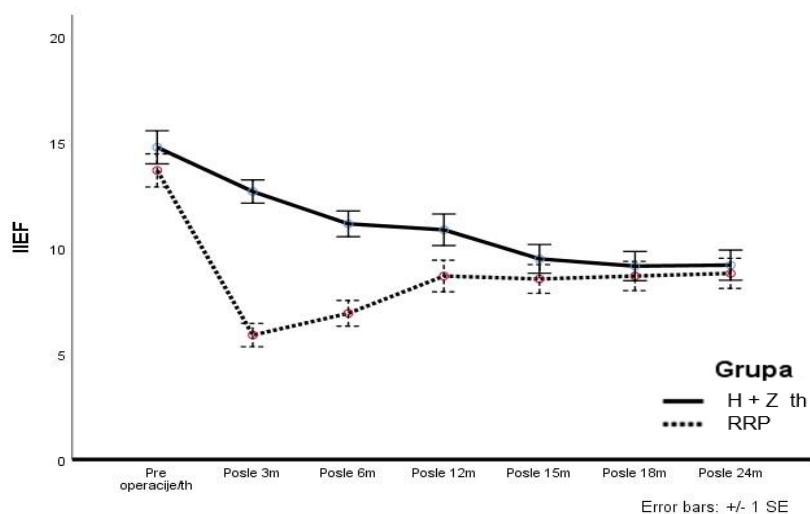
U grupi H + Z vrednosti IIEF skora, se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$). U ovoj grupi bazične vrednosti IIEF skora se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p < 0,001$). Kod RRP vrednosti IIEF skora se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti bazičnog IIEF skora se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p < 0,001$).

IIEF skor se statistički značajno razlikuju u periodu praćenja ($p < 0,001$), postoji statistički značajna razlika u interakciji ($p < 0,001$) i među grupama ($p = 0,009$) (Tabela 25, Grafikon 18). Ovaj skor se statistički značajno razlikuje između grupa na sledećim merenjima: posle 3 meseca ($p < 0,001$), posle 6 meseci ($p < 0,001$) i posle 12 meseci ($p = 0,041$).

Tabela 25. IIEF kod pacijenata na hormonskoj i radikalnoj terapiji u odnosu na period praćenja

IIEF	Pre operacije	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 12 meseci	Posle 15 meseci	Posle 18 meseci	Posle 24 meseca	P
H+Z	14,78 ± 6,08	12,69 ± 6,21	11,16 ± 5,71	10,88 ± 5,84	9,50 ± 5,01	9,16 ± 4,89	9,20 ± 4,96	< 0,001 ¹
RRP	13,69 ± 6,47	5,89 ± 0,65	6,92 ± 3,86	8,69 ± 6,13	8,55 ± 5,81	8,69 ± 6,13	8,81 ± 6,38	< 0,001 ² 0,009 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 18. IIEF kod pacijenata na H + Z th i RRP u odnosu na period praćenja

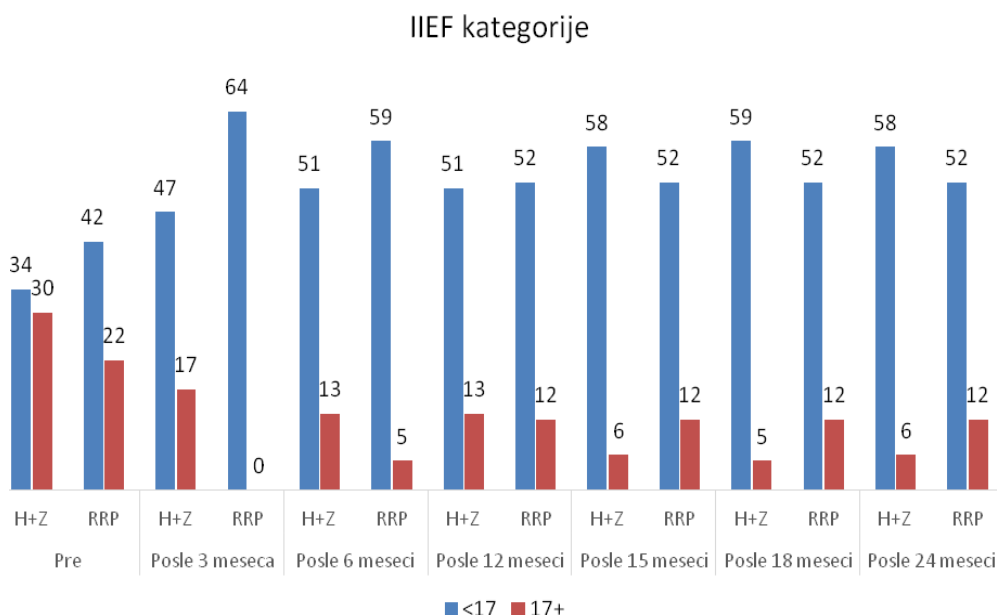
Učestalost kategorije IIEF ≥ 17 se statistički značajno razlikuje između grupa nakon 3 meseca od operacije/terapije ($p < 0,001$). Posle 3 meseca od operacije 26,6% pacijenata na H + Z th imaju IIEF ≥ 17 , a grupi nakon RRP ni jedan. Pre operacije i u ostalim tačkama merenja ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p > 0,05$) (Tabela 26).

Poredeći bazični period sa periodom nakon 24 meseca utvrđeno je da je 34 pacijenta (53,1%) imalo i zadržalo IIEF skor < 17 , 6 pacijenta (9,4%) imalo i zadržalo skor IIEF ≥ 17 , a 24 pacijenta (37,5%) je prešlo u nižu kategoriju u grupi H + Z th. U istom vremenskom intervalu kod RRP utvrđeno je da su 42 pacijenata (65,6%) imala i zadržala IIEF skor < 17 , 12 pacijenata (18,8%) imalo i zadržalo skor IIEF ≥ 17 , a 10 pacijenata (15,6%) je prešlo u nižu kategoriju skora (Grafikon 19).

Tabela 26. IIEF > 17 kod pacijenata na zračnoj i radikalnoj u periodu praćenja od 24 meseca

Vreme	Grupe	< 17		≥ 17		p ¹
		Broj	%	Broj	%	
Pre	H + Z	34	53,1	30	46,9	0,208 ¹
	RRP	42	65,6	22	34,4	
Posle 3 meseca	H + Z	47	73,4	17	26,6	< 0,001 ¹
	RRP	64	100,0	0	0,0	
Posle 6 meseci	H + Z	51	79,7	13	20,3	0,075 ¹
	RRP	59	92,2	5	7,8	
Posle 12 meseci	H + Z	51	79,7	13	20,3	1,000 ¹
	RRP	52	81,3	12	18,8	
Posle 15 meseci	H + Z	58	90,6	6	9,4	0,204 ¹
	RRP	52	81,3	12	18,8	
Posle 18 meseci	H + Z	59	92,2	5	7,8	0,118 ¹
	RRP	52	81,3	12	18,8	
Posle 24 meseca	H + Z	58	90,6	6	9,4	0,204 ¹
	RRP	52	81,3	12	18,8	

¹ Hi-kvadrat test



Grafikon 19. IIEF kategorije skora kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja od 24 meseca

Poredeći period pre početka lečenja sa periodom 24 meseca posle, utvrđeno je da je 34 pacijenta (53,1%) imalo i zadržalo ICIQ-SF skor 59 pacijenata (92,2%) imalo i zadržalo istu vrednost ICIQ-SF skora, da su dva pacijenta (3,1%) prešla u nižu kategoriju, a da su tri pacijenta prešla u višu kategoriju (4,7%) skora u grupi sa H + Z terapija. U istom

vremenskom intervalu u grupi sa RRP utvrđeno je da su 53 pacijenta (82,8%) imala i zadržala istu vrednost ICIQ-SF skora, a da je 11 pacijenta (17,2%) prešlo u više kategorije ovog skora.

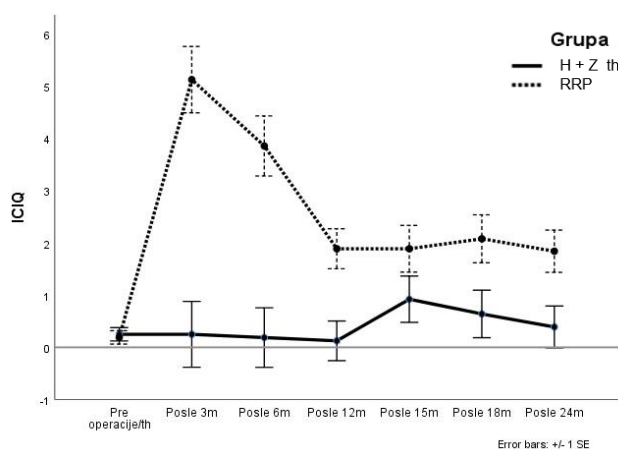
U grupi H + Z terapija vrednosti ICIQ-SF skora se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p = 0,018$). U ovoj grupi vrednosti ICIQ-SF skora pre terapije se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 1,000$). U grupi sa RRP vrednosti ICIQ-SF skora se statistički značajno menjaju u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$). U ovoj grupi vrednosti ICIQ-SF skora pre operacije se razlikuju statistički značajno u odnosu na vrednosti nakon 24 meseca ($p = 0,0271$) (Tabela 27, Grafikon 20).

Prosečan ICIQ-SF skor se statistički značajno razlikuje i po glavnim i po prostim efektima u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$ za sve). Na početku perioda praćenja nema statistički značajne razlike između grupa ($p = 0,435$). Statistički značajna razlika u vrednostima ICIQ-SF skora između grupa postoji posle 3 meseca od početka lečenja ($p < 0,001$), posle 6 meseci ($p < 0,001$), posle 12 meseci ($p = 0,007$) i posle 24 meseca ($p = 0,020$).

Tabela 27. ICIQ-SF kod pacijenata na hormonskoj i radikalnoj terapiji u odnosu na period praćenja

ICIQ-SF	Pre operacije	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 12 meseci	Posle 15 meseci	Posle 18 meseci	Posle 24 meseci	p
H + Z	0.25 ± 0.98	0.25 ± 0.98	0.19 ± 0.85	0.13 ± 0.70	$0.92 \pm 2,66$	$0,64 \pm 2,24$	$0,39 \pm 1,88$	$< 0,001^1$
RRP	0.19 ± 1.06	5.13 ± 7.09	3.86 ± 6.42	1.89 ± 4.26	$1,89 \pm 4,26$	$2,08 \pm 4,66$	$1,84 \pm 4,19$	$< 0,001^2$
								$< 0,001^3$

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



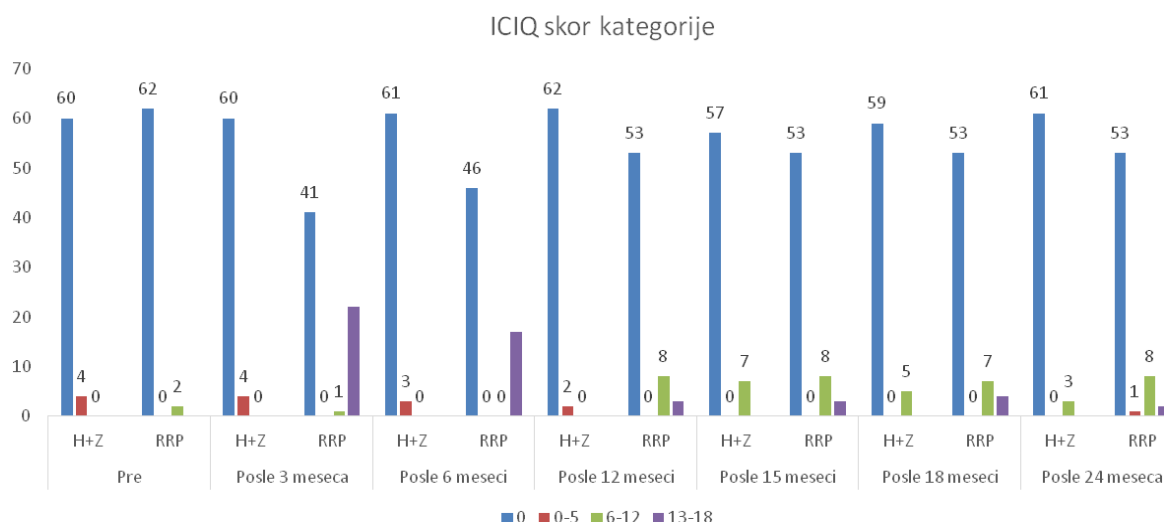
Grafikon 20. ICIQ-SF skor kod pacijenata na H + Z th i RRP u odnosu na period praćenja od 24 meseca

Tokom perioda praćenja od 24 meseca postoji statistički značajna razlika u ICIQ-SF kategorijama skora ($p < 0,05$) (Tabela 28, Grafikon 21). Pre početka lečenja većina pacijenata u obe grupe nije imala inkontinenciju (93,8%, odnosno 96,9%). Nakon 3 meseca u grupi na H + Z terapiji i dalje 93,8% pacijenata nema inkontinenciju, a 6,3% imaju blagu inkontinenciju (skor 0-5). U grupi pacijenata sa RRP, 64,1% nema inkontinenciju. Nakon 6 meseci inkontinenciju nema 95,3% pacijenata u grupi H + Z terapija i 71,9% pacijenata na RRP terapiji. Nakon 12 meseci inkontinenciju nema 96,9% pacijenata na H + Z i 82,8% pacijenata na RRP. Nakon 15 meseci inkontinenciju nema 89,1% pacijenata H + Z i 82,8% pacijenata na RRP terapiji. Nakon 18 meseci inkontinenciju nema 92,2% pacijenata u grupi H + Z i 82,8% pacijenata na RRP terapiji. Nakon 24 meseca inkontinenciju nema 95,3% pacijenata u grupi H + Z i 82,8% pacijenata u grupi sa RRP.

Tabela 28. Kategorije ICIQ-SF skora kod pacijenata na hormonskoj i radikalnoj terapiji u periodu praćenja

Vreme	Grupe	0		0-5		6-12		13-18		19-21		p ¹
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Pre	H + Z	60	93.8	4	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0,016 ¹
	RRP	62	96.9	0	0.0	2	3.1	0	0.0	0	0.0	
Posle 3 meseca	H + Z	60	93.8	4	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0,001 ¹
	RRP	41	64.1	0	0.0	1	1.6	22	34.4	0	0.0	
Posle 6 meseci	H + Z	61	95.3	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0,001 ¹
	RRP	46	71.9	0	0.0	0	0.0	17	26.6	0	0.0	
Posle 12 meseci	H + Z	62	96.9	2	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0,001 ¹
	RRP	53	82.8	0	0.0	8	12.5	3	4.7	0	0.0	
Posle 15 meseci	H + Z	57	89.1	0	0.0	7	10.9	0	0.0	0	0.0	0,028 ¹
	RRP	53	82.8	0	0.0	8	12.5	3	4.7	0	0.0	
Posle 18 meseci	H + Z	59	92.2	0	0.0	5	7.8	0	0.0	0	0.0	0,011 ¹
	RRP	53	82.8	0	0.0	7	10.9	4	6.3	0	0.0	
Posle 24 meseca	H + Z	61	95.3	0	0.0	3	4.7	0	0.0	0	0.0	0,008 ¹
	RRP	53	82.8	1	1.6	8	12.5	2	3.1	0	0.0	

¹ Fisher-ov test egzaktne verovatnoće



Grafikon 21. Kategorije ICIQ-SF skor kod pacijenata na H + Z th i RRP u periodu praćenja od 24 meseca

Bazične vrednosti postmikcionog rezidualnog urina se statistički značajno razlikuju između grupa ($p < 0,001$). U grupi sa RRP preoperativno 14,1% pacijenata ima postmikcioni rezidualni urin i 9,4% pacijenata na H + Z terapiji (Tabela 29). Nakon 12 meseci smanjen je broj pacijenata sa rezidualnim urinom i nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Nakon 24 meseca praćenja nije bilo pacijenata sa rezidualnim urinom većim od 50 ml.

Tabela 29. Postmikcioni rezidualni urin u odnosu na ispitivane grupe

Postmikcioni rezidualni urin		< 50 ml		50-100 ml		100-200 ml		p ¹
Vreme	Grupe	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Pre lečenja	H + Z	58	90,6	6	9,4	0	0	< 0,001 ¹
	RRP	55	85,9	7	10,9	2	3,2	
Posle 12 meseci	H + Z	63	98,4	1	1,6	0	0	> 0,001 ¹
	RRP	62	96,9	1	1,6	1	1,6	
Posle 24 meseca	H + Z	64	100,0	0	0	0	0	> 0,001 ¹
	RRP	64	100,0	0	0	0	0	

¹ Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

PSA kategorije pre terapije se statistički značajno razlikuju u odnosu na ispitivane grupe ($p < 0,001$). Najviše vrednosti PSA su češće u grupi H + Z u odnosu na RRP (43,8% vs 3,1%). PSA se nakon 12 meseci, statistički značajno razlikuju između grupa ($p = 0,001$), a nakon 24 meseca nema statistički značajne razlike ($p = 0,333$) (Tabela 30).

Tabela 30. PSA kategorije u ispitivanim grupama

PSA pre terapije	H + Z		RRP		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
0-10,0	13	20,3	27	42,2	< 0,001
10,1-20,0	23	35,9	35	54,7	
20,1-40,0	28	43,8	2	3,1	
PSA posle 12 meseci					
≤ 1,0 ng/ml	56	87,5	62	96,6	0,001
> 1,0 ng/ml	8	12,5	2	3,1	
PSA posle 24 meseca					
≤ 1,0 ng/ml	60	93,8	62	96,6	0,333
> 1,0 ng/ml	4	6,3	2	3,1	

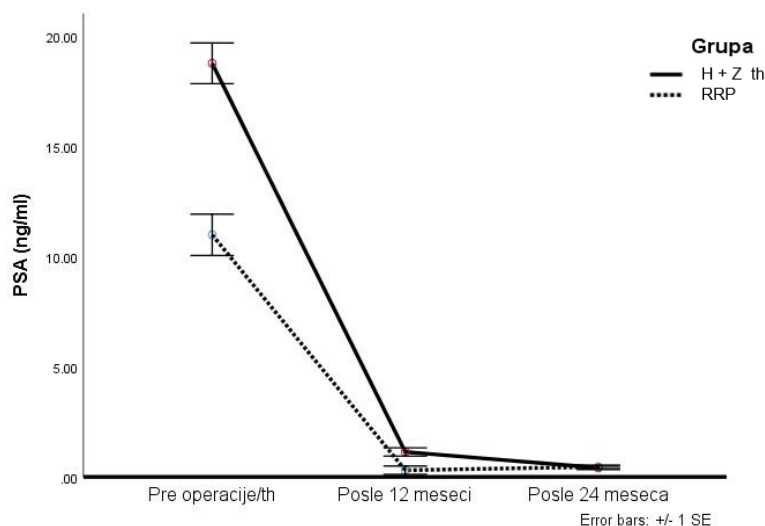
¹ Hi-kvadrat test

Prosečan PSA skor se statistički značajno razlikuje i po glavnim i po prostim efektima u periodu praćenja od 24 meseca (p < 0,001 za sve). Vrednosti PSA se statistički značajno razlikuju u svim tačkama merenja (pre terapije p < 0,001, posle 12 meseci: p < 0,001, i posle 24 meseca: p = 0,034) (Tabela 31, Grafikon 22).

Tabela 31. Vrednosti PSA u periodu praćenja

Skor	Pre početka terapije	Posle 12 meseci	Posle 24 meseca	p ¹
H + Z	18,79 ± 9,07	1,13 ± 2,09	0,41 ± 0,71	< 0,001
RRP	10,99 ± 5,12	0,31 ± 0,32	0,46 ± 0,50	< 0,001

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 22. Vrednosti PSA u periodu praćenja

Između grupa postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih EPIC skorova nakon 12 meseci osim crevne funkcije ($p < 0,05$) (Tabela 32). Između hormonske terapije i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u svim EPIC skorovima osim skorova urinarne funkcije, urinarne inkontinencije, crevne funkcije i crevnih smetnji. Između RRP i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u sledećim skorovima: urinarna funkcija, urinarna inkontinencija, crevni skor, cvrevne smetnje, seksualni skor, seksualna funkcija, seksualne smetnje, hormon skor, hormonska funkcija i hormonske smetnje.

Između grupa postoji statistički značajna razlika u vrednostima svih EPIC skorova nakon 24 meseca osim skora hormonske funkcije ($p < 0,05$) (Tabela 32). Između H + Z terapije i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u svim skorovima osim skorova urinarne funkcije i hormonske funkcije. Između RRP i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u sledećim skorovima: urinarna funkcija, UIO, seks skor, seksualna funkcija, seksualne smetnje, hormon skor, hormonska funkcija i hormonske smetnje.

Tabela 32. Vrednosti EPIC skorova posle 12 i 24 meseca u odnosu na ispitivane grupe

Pre terapije/posle 12 meseci	H + Z	RRP	Kontrolna grupa	p ¹
Urinarni skor	86,23 ± 9,27 ^{a,b}	94,06 ± 6,37	96,64 ± 5,23	< 0,001
Urinarna funkcija	94,59 ± 5,09	92,99 ± 17,35 ^a	98,89 ± 2,36	0,006
Urinarne smetnje	80,08 ± 13,54 ^{a,b}	94,98 ± 11,78	95,03 ± 7,78	< 0,001
Urinarna inkontinencija	92,58 ± 9,51	90,01 ± 25,30 ^a	98,41 ± 4,56	0,010
UIO	83,65 ± 10,14 ^{a,b}	97,38 ± 7,26	95,37 ± 6,99	< 0,001
Crevni skor	98,86 ± 3,37	97,82 ± 3,68 ^a	99,61 ± 1,61	0,021
Crevna funkcija	99,16 ± 2,52	98,82 ± 2,60	99,55 ± 1,74	0,449
Crevne smetnje	98,55 ± 4,4	98,88 ± 2,21 ^a	99,67 ± 1,52	0,032
Seksualni skor	36,14 ± 11,92 ^{a,b}	25,98 ± 22,69 ^a	73,86 ± 11,28	< 0,001
Seksualna funkcija	29,64 ± 12,69 ^{a,b}	19,92 ± 29,91 ^a	73,20 ± 14,57	< 0,001
Seksualne smetnje	50,78 ± 17,9 ^a	51,46 ± 18,19 ^a	73,86 ± 8,25	< 0,001
Hormon skor	87,43 ± 11,71 ^{a,b}	95,99 ± 4,30 ^a	96,27 ± 3,35	< 0,001
Hormonska funkcija	84,38 ± 14,13 ^{a,b}	95,23 ± 5,15 ^a	95,00 ± 4,27	< 0,001
Hormonske smetnje	89,97 ± 10,17 ^{a,b}	96,61 ± 3,7 ^a	97,33 ± 3,00	< 0,001
Pre terapije/posle 24 meseca	H + Z	RRP	Kontrolna grupa	p ¹
Urinarni skor	85,02 ± 9,22 ^{a,b}	94,41 ± 13,18	96,64 ± 5,23	< 0,001
Urinarna funkcija	94,52 ± 7,05	93,30 ± 16,88 ^a	98,89 ± 2,36	0,009
Urinarne smetnje	78,24 ± 12,08 ^{a,b}	95,20 ± 11,70	95,03 ± 7,78	< 0,001
Urinarna inkontinencija	92,18 ± 10,75	90,50 ± 24,78	98,41 ± 4,56	0,008
UIO	82,25 ± 8,46 ^{a,b}	97,49 ± 6,99 ^a	95,37 ± 6,99	< 0,001
Crevni skor	95,26 ± 13,07 ^{a,b}	99,64 ± 1,16	99,61 ± 1,61	0,001
Crevna funkcija	95,19 ± 14,50 ^{a,b}	99,78 ± 0,87	99,55 ± 1,74	0,003
Crevne smetnje	95,32 ± 12,20 ^{a,b}	99,50 ± 1,67	99,67 ± 1,52	0,001
Seksualni skor	22,87 ± 16,20 ^a	27,75 ± 26,41 ^a	73,86 ± 11,28	< 0,001
Seksualna funkcija	27,71 ± 17,30 ^a	22,78 ± 34,75 ^a	73,20 ± 14,57	< 0,001
Seksualne smetnje	36,39 ± 21,04 ^a	52,54 ± 20,07 ^a	73,86 ± 8,25	< 0,001
Hormon skor	93,39 ± 7,82 ^{a,b}	96,41 ± 3,79	96,27 ± 3,35	0,001
Hormonska funkcija	93,44 ± 7,91	95,78 ± 4,56	95,00 ± 4,27	0,071
Hormonske smetnje	93,36 ± 7,88 ^a	96,94 ± 3,34	97,33 ± 3,00	< 0,001

¹ ANOVA – analiza varijanse, ^a vs kontrolna grupa, ^b vs RRP

Svi skorovi u Tabeli 33 se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa. Između hormonske terapije i kontrolne grupe nakon 12 meseci statistički značajno se razlikuju sledeći srednji skorovi: IIEF (p < 0,001), IPSS_t (p < 0,001), IPSS_v (p < 0,001), IPSS_s (p < 0,001) i IPSS Qol (p = 0,016). Između RRP i kontrolne grupe nakon 12 meseci statistički značajno se razlikuju sledeći srednji skorovi: IIEF (p < 0,001), IPSS_s (p < 0,001), IPSS_v (p < 0,001), IPSS_s (p < 0,001), IPSS Qol (p = 0,041) i ICIQ-SF (p < 0,05).

Svi skorovi nakon 24 meseca se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, osim IPSS Qol. Između H + Z grupe i kontrolne grupe nakon 24 meseca statistički značajno

se razlikuju IIEF ($p < 0,001$), IPSS_t ($p < 0,001$), IPSS_v ($p < 0,001$), IPSS_s ($p < 0,001$). Između RRP i kontrolne grupe nakon 24 meseca statistički značajno se razlikuju IIEF ($p < 0,001$), IPSS_t ($p < 0,001$), IPSS_v ($p < 0,001$), IPSS_s ($p < 0,001$) i ICIQ-SF ($p < 0,05$).

Tabela 33. IIEF, IPSS skorovi i ICIQ-SF između grupa nakon 12 i 24 meseca

Skor pre th/12 meseci	H + Z	RRP	Kontrolna grupa	p ¹
IIEF	10,88 ± 5,84 ^{a,b}	8,69 ± 6,13 ^a	17,20 ± 5,82	< 0,001
IPSS _t	9,08 ± 2,5 ^{a,b}	7,41 ± 2,56 ^a	5,41 ± 1,69	< 0,001
IPSS _v	4,84 ± 1,75 ^{a,b}	1,91 ± 1,41 ^a	3,02 ± 1,00	< 0,001
IPSS _s	4,23 ± 1,16 ^{a,b}	5,5 ± 2,02 ^a	2,39 ± 0,94	< 0,001
IPSS Qol	1,36 ± 0,48 ^{a,b}	1,56 ± 1,21 ^a	1,02 ± 0,83	0,024
ICIQ-SF	0,13 ± 0,70 ^b	1,89 ± 4,26	0,47 ± 1,49	0,017
Skor pre th/24 meseca	H + Z	RRP	Kontrolna grupa	p ¹
IIEF	9,20 ± 4,96 ^a	8,81 ± 6,38 ^a	17,20 ± 5,82	< 0,001
IPSS _t	8,78 ± 2,44 ^{a,b}	7,14 ± 2,25 ^a	5,41 ± 1,69	< 0,001
IPSS _v	4,47 ± 1,53 ^{a,b}	1,91 ± 1,41 ^a	3,02 ± 1,00	< 0,001
IPSS _s	3,73 ± 0,91 ^{a,b}	5,23 ± 1,76 ^a	2,39 ± 0,94	< 0,001
IPSS Qol	1,25 ± 0,50	1,48 ± 1,18	1,02 ± 0,83	0,143
ICIQ-SF	0,39 ± 1,88 ^b	1,84 ± 4,19	0,47 ± 1,49	0,046

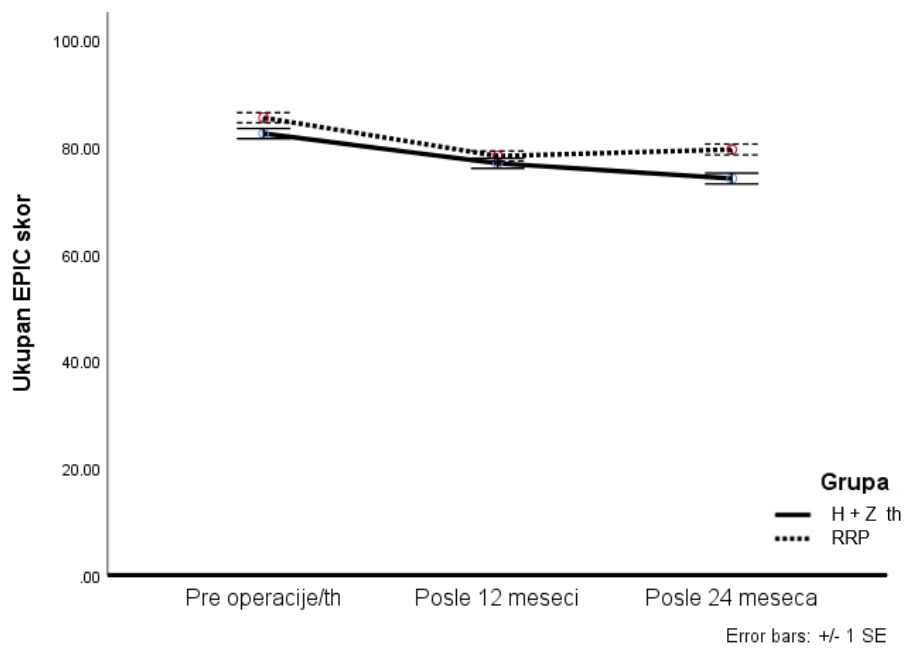
¹ Kruskal-Wallis test, ^a vs kontrolna grupa, ^b vs RRP

Ukupan EPIC skor se statistički značajno razlikuje i po glavnim i po prostim efektima u periodu praćenja od 24 meseca ($p < 0,001$ za sve). Vrednosti ukupnog EPIC skora se statistički značajno razlikuju između grupa pre operacije $p = 0,045$ i posle 24 meseca: ($p < 0,001$) (Tabela 34, Grafikon 23).

Tabela 34. Ukupan EPIC skor u periodu praćenja

EPIC skor	Pre početka terapije	Posle 12 meseci	Posle 24 meseca	p ¹
H + Z	82,53 ± 8,77	76,97 ± 6,68	74,12 ± 7,90	< 0,001 ¹
RRP	85,48 ± 6,03	78,33 ± 8,14	79,55 ± 8,21	< 0,001 ² 0,011 ³

¹ efekat vremena, ² interakcija, ³ efekat grupa



Grafikon 23. Ukupan EPIC skor u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

6. DISKUSIJA

Najčešći tumor u muškoj populaciji starijih od 50 godina je KP i vodeći je uzrok smrti od karcinoma u razvijenim zemljama (210, 211). U Severnoj Evropi i SAD drugi je uzročnik smrti od svih karcinoma, a među muškarcima u Srbiji je vodeća maligna neoplazma iza karcinoma pluća. Većina smrti od KP je uzrokovana metastatskom bolešću, a približno 10% novih slučajeva se dijagnostikuje sa udaljenim metastazama (212, 213). Razvoj i širenje skrininga PSA doprineli su ranom otkrivanju KP, što je zauzvrat smanjilo mortalitet od KP (214, 215). Više od 90% novodijagnostikovanih slučajeva KP u SAD je klinički lokalizovano na prostatu. Dok lokalizovani KP generalno ima dobru prognozu, oko 15% novodijagnostikovanih KP su sa visokim rizikom od progresije i imaju značajno lošiju prognozu od KP sa niskim i srednjim rizikom, sa petnestogodišnjom stopom mortaliteta od 22-38% (216, 217). Standardne opcije lečenja lokalizovanog KP uključuju operativno lečenje, zračenje ili konzervativno lečenje (218), a za lokalizovane KP visokog rizika (klinički stadijum T2c, nivo PSA \geq 20 ng/ml ili GS 8-10) prema smernicama EAU, NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology), preporučuje se RP sa proširenom disekcijom karličnih limfnih čvorova ili terapija zračenjem sa dugotrajnom androgenom deprivacionom terapijom (ADT), a samo ADT je trenutno indikovana u nekoliko slučajeva (218, 219, 220). Uloga ADT u upravljanju metastatskom bolešću je odavno prepoznata, a njeno mesto u lečenju lokalizovane i lokalno uznapredovale bolesti postalo je jasnije u poslednjih nekoliko godina (221). Iako ne postoje podaci koji bi podržali upotrebu terapije deprivacije androgena (ADT) za ranu fazu KP, ADT se široko koristi kao primarna terapija za lokalizovani karcinom prostate, posebno među starijim pacijentima (222, 223).

Svaka od primenjenih metoda lečenja može da dovede do neželjenih efekata i komplikacija koje mogu značajno uticati na zdravstveno stanje obolelog. Adekvatno prepoznavanje ovih faktora predstavlja stalni naučni problem u oblasti medicine. U dostupnoj literaturi još uvek je nedovoljno informacija o ispitivanju QoL lečenih od KP različitim metodama. U cilju boljeg razumevanja bolesti i opšteg životnog kvaliteta bolesnika postoji potreba sveobuhvatnog ispitivanja odnosa između ovih faktora i predloženih metoda lečenja u cilju poboljšanja zdravstvenog stanja bolesnika. Interes za razvijanje klinički orjentisanih upitnika i istraživanja QoL posledica je njihovog praktičnog značaja u odlučivanju u procesu lečenja. Objavljena istraživanja u domaćoj i stranoj literaturi u kojima su obrađeni različiti

aspekti ovog oboljenja potvrda su koliki je značaj razvoja, implementacije i tumačenja klinički orijentisanih instrumenata za ispitivanje QoL. U ovom istraživanju kao terapijski pristupi obolelih od KP prikazani su RRP i primarna hormonoterapija sa spoljašnjom zračnom terapijom. Mi smo sagledali lečenje KP analizom i upoređenjem komplikacija, simptoma donjeg urinarnog trakta, QoL, erektilne funkcije, inkontinencije i ishoda lečenja.

RP izvedena kao otvorena, laparoscopska ili robotska procedura, ostaje standard za zdrave muškarce sa lokalizovanim KP koji se mogu izlečiti i imaju očekivani životni vek od najmanje 10 godina. I pored većeg iskustva hirurga, boljeg poznavanja anatomije i usavršavanja hirurških tehnika, većina pacijenata koji se podvrgavaju RP imaju neželjene efekte povezane sa lečenjem. Oni mogu biti kratkoročni ili dugotrajni i mogu značajno uticati na QoL (224). Naši rezultati su pokazali da je RRP terapijski efikasna metoda lečenja pacijenata sa klinički lokalizovanim KP sa nekoliko teških komplikacija koje su u skladu sa rezultatima drugih publikovanih serija (225).

Komparirajući različite hirurške pristupe, De Carlo je sa saradnicima prikazao prosečne srednje gubitke krvi od 935 ml (418-1550), prosečan procenat intraoperativno i postoperativno datih transfuzija krvi od 19,63% (9-67), prosečno srednje operativno vreme od 179,03 min. (105-253), dužinu hospitalizacije 7.87 dana (3-16), a prosečne dužine nošenja katetera 12,85 dana (1,23-16) u serijama otvorenih RP (226). U našem istraživanju prosečan gubitak krvi je bio manji (827 ml), a prosečno trajanje operacije kraće (170,87 min), što se može objasniti dobro usavršenom tehnikom vaskularne kontrole tokom ORP kao i dobrim volumenom operacija svakog od hirurga (≥ 25 po operatopy). Komparacija operativnog vremena i procenata datih transfuzija nije laka i može dovesti u zabludu zbog varijacija u računanju vremena (da li je obuhvaćena priprema i/ili karlična limfadenektomija, kao i od krivulje učenja) i različite kliničke prakse među institucijama (226, 227). U odnosu na minimalno invazivne operativne pristupe, kod otvorene RP prosečan gubitak krvi je tri puta veći, a procenat datih transfuzija 5 puta (227, 228).

Velika varijabilnost u dužini hospitalizacije (6-21dan) i nošenja katetera (9-21dan) je posledica predostrožnosti prema pacijentima koji su upućeni iz drugih zdravstvenih centara koji ne izvode ove operacije, pa su do trenutka skidanja katetera bili hospitalizovani. Ovakva praksa je zastupljena u evropskim zemljama gde pacijenti često ostaju u bolnici dok se urinarni kateter ne ukloni, dok za razliku od Evrope, u SAD pacijenti obično budu brzo otpušteni nakon operacije (226). U našem istraživanju, zastupljenost svake od komplikacija pojedinačno, kao i

njihova distribucija prema Clavien-Dindo sistemu gradiranja je bez značajnih odstupanja u odnosu na rezultate u drugim publikovanim serijama (227, 229). I ako je ukupan broj komplikacija bio relativno visok (37,5%), reintervencija je urađena kod svega 4 (6,2%) operisana pacijenta. Slične rezultate prikazao je i Carlsson sa saradnicima (44,6%), gde je zbog intraabdominalnog krvarenja urađena reintervencija kod 14 (2,8%) operisanih (227).

Podaci nedavno objavljenog revijalnog istraživanja koje je uključilo 29 studija su prikazali prosečnu srednju incidencu komplikacija od 23,2% (6-68%) kod pacijenata koji su podvrgnuti RRP (3). Incidencija Clavien-Dindo komplikacija gradusa ≤ 2 je bila značajno veća (23,4%) u poređenju sa komplikacijama Clavien-Dindo gradusa ≥ 3 (10,9%) u našem istraživanju. Najzastupljenije komplikacije u Clavien-Dindo gradusu ≤ 2 bile su simptomatska infekcija urinarnog trakta i postoperativna transfuzija. Lenart i sar. (230), Cheng i sar. (229) i Wang i sar. (231) su u svojim rezultatima takođe prikazali ovu komplikaciju kod 4,2%, 1,4% i 1,7% operisanih, ali do sada u literaturi gotovo da nema podataka koji idu u prilog analizi ove komplikacije kao zasebnog parametra.

Mišljenja smo da možda postoji povezanost nošenja urinarnog katetera sa ovom komplikacijom, odnosno mogući mehanizam za ulazak čestica koje sadrže bakterije može da bude prilikom zamene urinarnog katetera tokom RRP. Čini se da infekcija urinarnog trakta povećava mogućnost nastanka curenja urina na mestu anastomoze i da postoji povezanost sa stenozom uretro vezikalne anastomoze, jer je 3/3 naših pacijenta koji su razvili stenozu je imalo urinarnu infekciju. Ovu povezanost mi nismo analizirali. Prolongirana limfna sekrecija je tipična komplikacija RP sa limfadenektomijom (225), čija se zastupljenost u literaturnim podacima kreće od 1,1-6% (229), a karlična limfadenektomija je sa druge strane udružena sa povećanim rizikom od formiranja limfocele (232).

U našem istraživanju limfocele se formirala kod 1 pacijenta kod koga je zabeleženo prolongirano curenje limfe. Analizom komplikacija, mi smo verifikovali još jednu komplikaciju koja nije do sada opisana u literaturi, a spontano se rešavala. Mi smo je definisali kao šav urinarnog katetera i klasifikovali u grupu gradusa I prema Clavien-Dindo klasifikaciji. Naime, nakon pražnjenja balona operativno plasiranog urinarnog katetera nije bilo moguće skinuti isti čak ni pri jačoj tenziji, ali je u narednih 48 sati dolazilo do njegovog spontanog ispadanja. Pretpostavka je da je uzrok ukrštanje katetera sa plasiranim šavovima na anastomozi pre vezivanja istih ili je poprečni presek katetera na mestu ispražnjenog balona širi od prečnika veziko uretralne anastomoze. Najčešća Clavien-Dindo gradusa ≥ 3 komplikacija u našem

istraživanju je stenoza na mestu uretrovezikalne anastomoze (4,7%), a njena učestalost u literaturnim podacima varira od 0,5-32% posle RRP (225, 227).

I ako nismo analizirali objavljene rizikofaktore (225, 227, 232) za razvoj stenozе na anastomozi, verujemo da postoji povezanost njenog formiranja sa infekcijom urinarnog trakta jer smo verifikovali kod 3/3 operisanih simptomatsku urinarnu infekciju. Da li je infekcija urinarnog trakta posledica ili jedan od uzroka za nastanak pomenute stenozе na anastomozi ostaje tema za buduća istraživanja. Nakon 12 meseci od RRP, bilo je 12,5% operisanih koji su prijavili neki vid inkontinencije urina (jedan preventivno, jedan ili više uložaka). Prevalenca ove komplikacije u literaturnim podacima kreće se od 6,3-29,3% (3). I ako je značajna i teška ova komplikacija, u našem istraživanju je samo jedan (1,6%) operisani podvrgnut hirurškom rešavanju ove komplikacije. Slične rezultate prikazao je i Carlsson sa saradnici (227). Kod muškaraca srednjih godina LUTS su veoma prisutni, a takođe su povezani sa približno 50% obolelih ok KP. Deo prikazane studije je dizajniran da utvrdi efekte RRP, hormono terapije i zračne terapije na LUTS u periodu praćenja do 12 i do 24 meseca. U grupi sa RRP utvrđen je efekat na LUTS za celu grupu ispitanika nezavisno od podgrupa sa blagim ili umerenim i teškim simptomima. Samo muškarci sa klinički značajnim simptomima ($IPSS \geq 8$) mogu imati koristi od RRP što se može pripisati poboljšanju simptoma.

Slova i Lepor (233) su u istraživanju sličnom našem analizirali rezultate IPSS_t, IPSS_v i IPSS kod 453 muškaraca koji su bili podeljeni u dve grupe ($IPSS < 8$ i $IPSS \geq 8$) nakon 12 i 48 meseci od RP. Nisu našli statistički značajnu razliku u srednjoj vrednosti IPSS_t nakon 12 meseci, ali su prikazali značajno smanjenje srednje vrednosti IPSS_v skora. Suprotno u odnosu na rezultat ovih autora, naši rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje srednje vrednosti IPSS_t posle 12 meseci, što bi moglo biti objašnjeno bazično većom srednjom vrednošću IPSS_t (11,9 vs 6,9), kao i većim brojem ispitanika sa $IPSS > 7$ u našem istraživanju. Takođe su prikazali značajnu razliku u srednjim vrednostima IPSS_t i IPSS_v za celu grupu ispitanika između preoperativne bazične vrednosti i nakon 48 meseci. Poboljšanje simptoma odnosno smanjenje srednje vrednosti IPSS_t pripisali su prvenstveno smanjenju srednje vrednosti IPSS_v skora u prvih 12 meseci i smanjenju srednje vrednosti IPSS_s skora u periodu 12-48 meseci nakon operacije (233).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali statistički značajno smanjenje srednjih vrednosti IPSS_v i IPSS_t skorova nakon 6 i 12 meseci posle RRP u odnosu na bazičnu vrednost, što sugeriše odnosno opravdava ulogu IPSS_v u poboljšanju srednjeg IPSS_t skora. Nakon 24

meseca od RRP, mi nismo uočili značajnu razliku u srednjim vrednostima IPSS_{St}, IPSS_V i IPSS_S u odnosu na rezultate ovih skorova u 12. mesecu. Sa druge strane, mi nismo mogli da procenimo da li rezultati IPSS_S pozitivno ili negativno utiču na IPSS_{St} posle 12 meseci jer su srednje vrednosti IPSS_S preoperativno i nakon 12 meseci bile približno jednake (5,9 vs. 5,5), a slične rezultate za isti vremenski interval praćenja su prikazali Slova i Lepor (4,2 vs. 4,5) (233). Međutim, oni su prikazali statistički značajno smanjenje vrednosti srednjeg IPSS_S nakon 48 meseci u odnosu na 12. mesec, što nije bio cilj našeg istraživanja. Nakon 6 i 12 meseci posle RRP došlo je do značajnog poboljšanja LUTS, jer su naši rezultati pokazali statistički značajno smanjenje IPSS_{St} u proseku za 2,5 i 4,5 simptom bodova u odnosu na bazičnu vrednost. Mišljenja smo da se ovo poboljšanje LUTS uglavnom dešavalo kod ispitanika koji su imali bazični IPSS_{St} > 7 (82,8%), jer je došlo do značajnog pada broja ispitanika u ovoj kategoriji posle 6 (43,8%) i 12 meseci (23,4%), dok je u 24. mesecu taj pad neznatan (20,3%) u odnosu na 12. mesec. Rezultati drugih istraživanja su takođe prikazali poboljšanje LUTS nakon RRP kod muškaraca sa IPSS \geq 8 (233, 234).

Bayoud je sa saradnicima (235) analizirao uticaj RP na LUTS kod 804 muškaraca i prikazao značajno povećanje srednje vrednosti IPSS_{St} posle 1. i 3. meseca ($11,1 \pm 7,1$; $7,6 \pm 6,1$) u odnosu na bazičnu vrednost ($5,5 \pm 6,6$), a u 6., 12. i 24. mesecu nije našao statistički značajnu razliku. Naši rezultati nisu pokazali porast srednje vrednosti IPSS_{St} u 3. mesecu ($10,5 \pm 4,7$) u odnosu na bazičnu vrednost ($11,9 \pm 4,5$), već blagi pad sa trednom opadanja u 6 i 12. mesecu. Ovu razliku u trendu opadanja srednjeg IPSS_{St} možemo objasniti jako visokim bazičnim IPSS_{St} u odnosu na posmatranu studiju i većim brojem ispitanika koji su imali IPSS_{St} \geq 8 u (82,8% vs. 34,5%). Autori su takođe prikazali trend pada broja pacijenata u IPSS \geq 8 podgrupi i to: 42,4%, 32,9%, 21,7% i 17% nakon 3, 6, 12 i 24 meseca redom (235), što smo takođe i mi potvrdili.

Brojne studije su prikazale korisnu ulogu RRP na LUTS. Papadopulos sa saradnicima (236), je prikazao značajno poboljšanje LUTS kod 240 pacijenata koji su podvrgnuti RRP. Proučavali su IPSS i maksimalnu brzinu protoka urina (Q_{max}). Zastupljenost pacijenata sa Q_{max} \leq 10 ml/s bio je 41,3% pre RRP, a nakon praćenja od 12 meseci, Q_{max} se povećao sa medijane od 12 ml/s u početku do 21 ml/s nakon 12 meseci. Kod pacijenata sa inicijalnim Q_{max} \geq 10ml/s nije bilo značajne razlike. Oni su takođe prikazali značajno smanjenje IPSS_{St} u grupi pacijenata sa umerenim i teškim simptomima mokrenja (236).

Nekoliko autora je proučavalo negativan uticaj RRP na LUTS. Pojava noćnog mokrenja, porast frekvence mokrenja i *de novo* inkontinencije koja se javlja u 2-77% posle RP, sa oporavkom do 50% su disfunkcionalni poremećaji koji mogu biti povezani sa prekomernom aktivnošću detrusora, oštećenjem komplijanse bešike i poremećajem kontraktilnosti detrusora (234, 237, 238). U osnovi hipoteze koja objašnjava LUTS je oštećenje karličnih pleksusa za vreme hirurške disekcije. Lezije nerava iz neurovaskularnog snopa su odgovorne za postoperativni poremećaj kontinencije (238, 239). Na ovaj način se narušava faza punjenja i pražnjenja bešike, jer je oštećenje funkcije bešike obično povezano sa slabošću sfinktera (238). Analizirajući QoL kao posledicu LUTS nakon RRP, naši rezultati su pokazali značajno poboljšanje IPSS QoL nakon 12 i 24 meseca sa značajnom razlikom u odnosu na bazičnu vrednost ($2,6 \pm 1,2$ vs $1,6 \pm 1,2$ vs $1,5 \pm 1,2$), a time i pozitivan uticaj operativnog lečenja na IPSS QoL. Takođe smo primetili da su promene srednjih vrednosti IPSS QoL direktno koreliraju sa trendovima poboljšanja i pogoršanja LUTS i IPSS nakon RRP. Slične rezultate su objavili i drugi autori. Mastubara i saradnici (237) su prikazali značajno poboljšanje IPSS i IPSS QoL nakon 3, 6 i 12 meseci od RRP posebno kod operisanih sa bazičnim IPSS ≥ 8 .

Schwartz je sa saradnicima prikazao nakon 12 meseci od RRP značajno poboljšanje svih urinarnih simptoma osim nokturije i poboljšanje IPSS QoL bez obzira na 10% pacijenata koji su imali ozbiljan stepen stres urinarne inkontinencije (240). Oni su zaključili da je većina pacijenata koji bili podvrgnuti RRP bilo zadovoljno svojom odlukom o izboru metode lečenja i da je poboljšanje IPSS QoL i IPSS imalo veći pozitivan efekat na pacijente nego što je stres urinarna inkontinencija imala negativan efekat (240). Takođe, nekoliko istraživanja je objavilo slične rezultate našim u periodu praćenja do 12 i 24 meseca nakon RP za IPSS QoL bez obzira na hirurški pristup (otvorena, laparoskopska, laparoskopska robotska RP) (235, 241, 242). Osim pozitivnog uticaja naši rezultati su pokazali i negativan RRP na IPSS QoL kod petorice operisanih što je verovatno posledica nekog stepena inkontinencije i pojave noćnog mokrenja što mi nismo analizirali u ovom istraživanju. Ovo naše zapažanje potvrdili su i drugi autori (234, 237, 241). Nakon 3, 6, 12 i 24 meseca od RRP, Namiki i saradnici su prikazali statistički značajno poboljšanja IPSS i IPSS QoL u 6. postoperativnom mesecu, ali nakon 24 meseca 26% operisanih je prijavilo da ima pogoršanje LUTS (234). Razlog ovome bila je pojava noćnog mokrenja kod operisanih koji preoperativno nisu ili su samo jednom ustajali noću da mokre. Oni sugerišu da je nokturija posledica poremećaja kontraktilnosti detrusora i slabosti sfintera kao posledica hirurškog rada (234).

Naši rezultati su pokazali pozitivan uticaj hormonoterapije sa LUTS jer je verifikovano statistički značajno poboljšanje srednjeg IPSS_t u odnosu na bazičnu vrednost u svakom od vremenskih intervala praćenja nakon prvih 12 meseci. U prirodi KP je da reaguje na hormone, pa se primenom ADT deluje citostatitski i citotoksično na ćelije KP a sami tim i na rast i održivost tumora (243). Slične rezultate našim objavili su i drugi autori (244, 245).

Choi i saradnici au analizirajući efekat ADT na ukupni volumen prostate i LUTS zaključili da nakon 12 meseci od početka ove terapije dolazi do značajnog smanjenja prosečnog volumena prostate, prosečnog IPSS_t, IPSS_v i IPSS_s (245). Prosečan volumen prostate se smanjio sa $36,6 \pm 14,6$ na $19,4 \pm 12,4$ ml i to kod 51,1% lečenih, IPSS_t sa $17,4 \pm 8,5$ na $12,2 \pm 7,6$, IPSS_v sa $9,8 \pm 6,1$ na $6,7 \pm 5,1$, a IPSS_s sa $7,6 \pm 3,7$ na $5,5 \pm 3,5$ bodovnih poena nakon 12 meseci (245).

Takođe su prikazali i poboljšanje IPSS QoL u proseku za 1 bodovni poen ($4,0 \pm 1,9$ vs. $3,2 \pm 0,9$) i poboljšanje maksimalnog protoka urina za 3 ml/s. Međutim, kod pacijenata koji su nastavili da primaju hormonoterapiju vrednosti ovih parametara se nisu značajno promenili u odnosu na rezultate nakon 12 meseci. U odnosu na navedenu studiju, u našem istraživanju verifikovan je značajno manji prosečan pad i za IPSS_t i za IPSS_v nakon 12 meseci što možemo objasniti značajno nižim bazičnim vrednostima ovih skorova u odnosu na predhodnu studiju. Mi nismo verifikovali pad u srednjim vrednostima IPSS_s do kraja ispitivanja i u odnosu na komparirane rezultate, kod naših ispitanika je bazična srednja vrednost ovog skora bila skoro duplo niža ($4,19 \pm 1,59$ vs. $7,65 \pm 3,75$) (245), pa možemo da pretpostavimo da je to jedan od razloga za ovako dobijen rezultat. Još jedna studija je prikazala slične rezultate svih IPSS nakon praćenja u trajanju od 24 nedelje i nije verifikovala značajne promene u IPSS_s (244). Bez obzira na statistički značajan ukupan pad srednjeg IPSS_t nakon 12 meseci, naši rezultatai su verifikovali samo jednog ispitanika (1,6%) koji je prešao u nižu kategoriju IPSS_t ≤ 7 i jednog ispitanika koji je prešao u kategoriju IPSS_t > 7 što je značajno manje u odnosu na grupu operisanih. I pored primene ADT, kod jednog broja pacijenata LUTS perzistiraju, mogu ući u progresiju, a neretko mogu dovesti do akutnog ili hroničnog razvoja retencije. Nekoliko studija je potvrdilo da je polovina pacijenata koji su ADT započeli sa teškim LUTS ili su imali permanentni urinarni kateter i dalje imalo teške simptome nakon 12 meseci, a polovina je i dalje nosila permanentni kateter (244, 246). Svakako da hormonoterapija dovodi do smanjenja zapremine prostate i tumora, pa se time može i objasniti poboljšanje LUTS kod bolesnika sa KP (244). Ovi klinički efekti mogu biti objašnjeni i drugim potencijalnim mehanizmom. Naime, receptori za gonadotropni rilizing hormon nalaze se na ćelijama glatkih mišića vrata

beške i prostate. Indirektni efekti na deprivaciju testosterona od strane receptora hipofize mogu povoljno uticati na statičke i dinamičke komponente odgovorne za pražnjenja mokraćne beške (247, 248). Blokada receptora na ovim ćelijama je povezana sa smanjenjem pro-inflamatornih citokina, različitih faktora rasta i alfa adrenoreceptora (249). Stoga, smanjenje volumena prostate pod dejstvom ADT nije jedini mehanizam koji može poboljšati LUTS i kvalitet mokrenja. Promene u samim tkivima prostate i beške pod dejstvom ADT mogu da izazovu dodatni morbiditet urinarnog trakta koji za posledicu ima pojavu iritativnih i opstruktivnih simptoma zbog kojih se žale pacijenti sa KP. U našem istraživanju, urinarni simptomi i QoL ostali su stabilni ili minimalno poboljšani za većinu ispitanika nakon sprovedene zračne terapije što je prikazano i u drugim istraživanjima (250, 251, 252).

Nakon tri meseca od sprovedene zračne terapije naši rezultati su pokazali statistički značajno povećanje IPSS, IPSSv i IPSS QoL, a nakon 6 i 12 meseci nije verifikovana značajna razlika niti u poboljšanju, niti u pogoršanju ovih skorova u odnosu na vrednosti pre zračenja i ako je bilo minimalnih razlika (u proseku manje od 0,5 bodovnih poena), a slične rezultate su objavile i druge studije (253). Chin je sa saradnicima analizirao urinarnu funkciju i kvalitet života povezan sa njom nakon 6 i 48 meseci od sprovedene zračne terapije. Neoadjuvantnu hormonoterapiju u trajanju od 6 meseci su primali pacijenti sa KP niskog rizika (13%), a duže od 6 meseci pacijenti sa umerenim (49%) i visokim rizikom od progresije bolesti (38%) (253). Kod 86% je verifikovana lokalizovana bolest a kod ostalih 14% lokalno uznapredovala. Kod 30% (174/574) pacijenata nakon 3 meseca od zračenja verifikovan je porast IPSS za ≥ 5 bodovnih poena, a 12% je imalo permanentan porast IPSS sa medijanom vremena do prvog porasta od 13 meseci (253).

Nakon 6 meseci praćenja oni su prikazali porast srednje vrednosti IPSS sa 3 na 4 u grupi pacijenata sa blagim urinarnim simptomima ($IPSS \leq 7$), pad srednjeg IPSS sa 12 na 9 u grupi sa umerenim simptomima ($IPSS 8-19$), a sa 24 na 12 bodovnih poena u grupi sa teškim urinarnim simptomima ($IPSS 20-35$). Nakon 48 meseci od zračne terapije IPSS je sa 4 pao na 3 bodovna poena u odnosu na 6. mesec u grupi sa umerenim simptomima, a u ostale dve grupe nije došlo do promene vrednosti IPSS. Naši rezultati su pokazali značajno smanjenje broja ispitanika sa 17 na 3 u grupi sa $IPSS \leq 7$ nakon 3 meseca od zračenja, a nakon 12 meseci od zračenja broj ispitanika se vratio na bazičnu vrednost.

Slično našim rezultatima, koristeći IPSS i IPSS QoL, druge studije su prikazale akutno pogoršanje i urinarnih simptoma i QoL (254) koji su se postepeno popravljali unutar 1-2 godine (251, 252). Akutno pogoršanje urinarnih simptoma posle zračenja nastaje zbog efekata

jonizacije u predelu spoja sluzokože i detrusora bešike, čime se menja kontraktilnost bešike, a urotelne ćelije reaguju upalom, vaskularnim oštećenjem i fibrozom što rezultira učestalim mokrenjem, krvarenjem i opstrukcijom urina (255, 256, 257).

Analiza ICIQ-SF

Analizirajući rezultate urinarne inkontinencije na osnovu kratke forme ICIQ-UI upitnika u našem istraživanju, uočili smo da je RRP imala veće negativne efekte na urinarnu inkontinenciju u odnosu na drugu grupu ispitanika koji su bili na H + Z terapiji. Prosečne vrednosti ovog skora u RRP grupi pacijenata drastično su varirale što se donekle i očekivalo. Nakon tri meseca od RRP, prosečne vrednosti ovog skora su daleko veće od bazičnih, a nakon 12 i 24 meseca prosečne vrednosti su tri puta manje u odnosu na vrednosti u 3. mesecu, ali nisu dostigle bazičnu vrednost. Nakon 12 meseci, kod 12,5% operisanih je verifikovana umerena a kod 4,7% teška inkontinencija, a identičan broj ispitanika sa inkontinencijom je verifikovan i nakon 24 meseca, što je uticalo na QoL.

Dve studije imaju rezultate koji su dosta slični našim (258, 259). Ouanes sa saradnicima je analizirajući urinarnu inkontinenciju i QoL posle RP prikazao statistički značajan porast srednje vrednosti ICIQ skora nakon 12 meseci u odnosu na preoperativni bazični skor (10,3 vs. 14,2) što su prikazali i naši rezultati (258). Takođe, navedena studija je analizirala skorove odgovora za svako od tri pitanja iz ICIQ upitnika. Rezultati odgovora na prvo pitanje koje se bavi učestalošću epizoda curenja urina nisu pokazali varijacije nakon operacije. Rezultati odgovora na drugo pitanje koje se bavi količinom izgubljenog urina pokazali su statistički značajno povećanje ovog parametra ($p = 0.003$), a u rezultatima odgovora na treće pitanje koje analizira uticaj inkontinencije na svakodnevni život pacijenti su prijavili značajno pogoršanje ($p < 0.001$) (258).

Machioka i saradnici su analizirajući korelaciju između ICIQ-SF, upotrebu dnevnih uložaka i dvadesetčetvoročasovni gubitak urina (24 h-pad test), prikazali medijanu ICIQ-SF ukupnog skora pre i nakon RP u 1., 3., 6., i 12. mesecu od 0, 10, 7, 5 i 4 redom (259). Nakon 12 meseci praćenja prikazali su da je 53% operisanih imao neki vid urinarne inkontinencije, a prevalenca ove komplikacije se u literaturnim podacima kreće od 2,5-90% (259). Ovaj trend porasta i opadanja ICIQ skora sa vremenom je verifikovan i u našim rezultatima sa znatno manjim brojem ispitanika koji su imali neki vid inkontinencije nakon 12 i 24 meseca (17,2%) od RRP. Takođe, njihovi rezultati su potvrdili da se procena preoperativne i postoperativne

inkontinencije najbolje postiže primenom kratke forme upitnika ICIQ i korišćenjem 24h-pad testa i da postoji značajna korelacija između ove dve metode (259).

Još jedna studija je analiziranjem broja korišćenih ulozaka preko dana, preko noći i u toku 24 časa, prikazala zastupljenost inkontinencije nakon praćenja od 24 meseca od 16,8%, što je približno identično našim rezultatima (260). Još uvek postoji dilema koja je od operativnih tehnika superiornija u pogledu smanjenja postoperativne incidence inkontinencije. Iz naših rezultata mi nismo mogli da izvedemo zaključak obzirom da ne izvodimo manje invazivne tehnike RP. Više studija je analiziralo ovu dilemu, a ubedljive rezultate su prikazali Magneli i saradnici (260).

Komparirajući rezultate srednjih vrednosti ukupnog ICIQ skora i rezultate pad testa između RRP i laparoskopske RP, prikazali su gotovo identične rezultate ($5,6 \pm 4,6$ vs. $5,3 \pm 4,7$) i (83,2% vs. 82,8% bez inkontinencije) u prosečnom periodu praćenja od 24 meseca. Komparirajući rezultate broja izvedenih procedura sa incidencom postoperativne inkontinencije zaključili su da postoji jaka povezanost (260). Hirurzi koji su izveli do 200 RRP su imali statistički značajno veći broj inkontinentnih pacijenata u odnosu na one koji su uradili do 500 RRP (21,1% vs. 12,9%) , a srednja vrednost ICIQ skora ($7,2 \pm 5,1$ vs. $3,9 \pm 3,3$). Njihovi rezultati su pokazali da hirurzi sa većim brojem izvedenih operacija imaju veći procenat kontinentnih pacijenata ukoliko se procena vrši korišćenjem ICIQ upitnika bez obzira na korišćenu operativnu tehniku (260). I nekoliko drugih istraživača je pokazalo da je iskustvo hirurga jedan od najvažnijih faktora koji utiču na onkološki i funkcionalni ishod bez obzira koja se od operativnih tehnika koristi (261, 262).

Stres urinarna inkontinencija koja se javlja kod muškaraca nakon operativnog lečenja je najčešće jatrogenog porekla i opisana je kao nevoljno curenje urina pri naporu, ili pri kihanju i kašljanju (263). Mehanizam inkontinencije ostaje nejasan uprkos postojanju nekoliko hipoteza (264). Kontinencija može biti narušen direktnom povredom samog unutrašnjeg sfinktera (264), lezijom spoljašnjeg radosfinktera ili njegovog skraćenja po dužini, lezijom nervnih vlakana (265), potpornih struktura uretre ili čak neaktivnošću detrusora (266). U našem istraživanju prilikom analize rezultata inkontinencije zapazili smo da ni jedan od 12 ispitanika kojima je urađena RRP sa poštedom neurovaskularnih snopova nije razvio bilo kakav oblik inkontinencije. Postoji određena debata o tome zašto je urinarna kontinencija bolja kod poštednih RP, da li je važnije sačuvati periprostatične strukture ili periprostatične nerve (266). Prilikom disekcije u toku RP dolazi do oštećenja nerava oko prostate i neretko je potrebno vreme da se erektilna funkcija (EF) vrati. U sklopu napred navedenog, jedna studija je iznela činjenicu, da

je maksimalni pritisak zatvaranja uretre bio veći neposredno postoperativno u grupi gde je izvođena poštedna tehnika nego u grupi gde nije, što sugerise da očuvanje periprostatičnih struktura što je moguće više može imati superiorniji efekat na urinarnu inkontinenciju nego efekat samog nerva (267).

I ako do sada nedostaju čvrsti dokazi o učestalosti prekomerno aktivne bešike koja se može javiti nakon RP, sa ili bez inkontinencije, ona predstavlja potcenjen uzrok urinarne inkontinencije nakon RP (268). U drugoj grupi ispitanika nakon primene hormonoterapije u trajanju od 12 meseci naši rezultati nisu ni u jednom vremenskom intervalu praćenja pokazali značajne promene prosečnih vrednosti ICIQ-SF skora u odnosu na bazičnu vrednost. Nakon 12 meseci, 2/4 ispitanika koji su pre početka terapije bili u kategoriju sa blagom inkontinencijom nisu prijavili da imaju bilo kakav vid inkontinencije. Možemo zaključiti da primena hormonoterapije kod muškaraca sa KP u trajanju od godinu dana može pozitivno uticati na smanjenje stepena inkontinenciju. Uvidom u dostupnu literaturu nismo našli povezanost hormonoterapije sa pojavom ili pogoršanjem postojeće inkontinencije. Yang i saradnici su objavili rezultate u kojima su potvrdili da postoji povezanost primene ADT sa povećanim rizikom za nastanak akutne urinarne retencije i da statistički značajno veći ritik od razvoja retencije imaju pacijenti mlađi od 80 godina koji su na ADT u odnosu na starije od 80 godina koji nisu na ovoj terapiji (269). Povezanost ADT i akutne urinarne retencije su i dalje kontroverzni. Li i saradnici su nedavno sprovedeli studiju zasnovanu na analizi povezanosti ADT i hiperaktivne bešike kod muškaraca sa KP. Njihovi rezultati su pokazali da je ADT povezana sa povećanim rizikom za pojavu hiperaktivne bešike i da se povećava kumulativni rizik sa povećanjem dužine trajanja terapije (270). Takođe su zaključili da je ADT na kraju praćenja imala incidencu za razvoj hiperaktivne bešike jednaku incidenci BHP. Nakon 12 meseci od sprovođenja zračne terapije naši rezultati nisu pokazali nikakvu razliku u srednjim vrednostima ICIQ skoru u odnosu na bazičnu vrednost, ali je ova vrednost bila statistički značajno manja u odnosu na vrednost u grupi sa RRP. Prema ICIQ kategorijama naši rezultati su pokazali da je 12 meseci nakon sprovedene zračne terapije bilo ukupno 95,3% kontinentnih ispitanika (kategorija 0) i 4,7% u kategoriji 6-12 poena (umerena kontinencija).

Uvidom u literaturne podatke nismo naišli na istraživanje koje je analiziralo pojavu inkontinencije nakon spoljašnje zračne terapije kod KP korišćenjem ICIQ kratke forme upitnika. Inkontinencija je retka komplikacija spoljašnje zračne terapije. Lee je sa saradnicima analizirao incidencu urinarne inkontinencije kod 758 muškaraca nakon sprovođenja definitivne zračne terapije. Prema LENT/RTOG (Late Effects Normal Tissues/Radiation Therapy

Oncology Group) sistemu gradiranja, incidenca inkontinencije gradusa 1 (blaga inkontinencija) verifikovana je kod 0,8%, a gradusa 2 i 3 kod 0,5% lečenih u periodu praćenja od 5 godina (271). Prema istom sistemu gradiranja, Liu i saradnici su prikazali stopu incidence inkontinencije od 1,7% sa medijanom praćenja od 52 meseca (272). Analizom erektilne funkcije, naši rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u srednjim vrednostima IIEF skorova između dve grupe ispitanika u svim vremenskim intervalima praćenja do 12 meseci, a nakon toga nije bilo razlike do 24 meseca, odnosno nakon sprovođenja zračne terapije IIEF skor u drugoj grupi je pokazao tendenciju smanjenja.

U literaturnim podacima ima puno objavljenih rezultata koji su analizirali i EF i ED kod pacijenata sa KP, ali zbog primene nekoliko različitih funkcionalnih upitnika za njihovu procenu, interpretacija i komparacija rezultata nije jednostavna. U grupi ispitanika nakon RRP naši rezultati su pokazali značajno smanjenje srednje vrednosti IIEF skora u odnosu na bazičnu vrednost, u proseku za 50% (6 bodovnih poena) nakon 3. i 6. meseca, a trend porasta vrednosti u 12. mesecu (5 bodovnih poena) koja je do kraja ostala ista. Slične rezultate našim objavili su i drugi autori (273, 274). Huang i saradnici su analizirali HRQOL uključujući urinarnu inkontinenciju i ED kod operisanih RRP, laparoskopskom RP i robotskom RP i nakon 12 meseci praćenja prikazali su značajno smanjenje srednjih vrednosti IIEF skora za RRP (18,1 vs. 5,3), za laparoskopsku RP (19,1 vs. 6,2), za robotsku RP (19,4 vs. 7,1), ali nisu našli statistički značajnu razliku između grupa i uradili su približno isti broj poštenih RP (273). Umerenu do tešku erektilne disfunkcije verifikovali su kod 67% muškaraca (RRP 66%, laparoskopska RP 66,1% i robotska RP 69,3%) i niko od njih nije imao preoperativno tešku ED (IIEF \geq 8). U odnosu na navedenu studiju naši rezultati su prikazali manje smanjenje prosečnog IIEF skora i manju incidencu ED (44,4%), što je posledica primarno manje bazične srednje vrednosti IIEF skora i primarno 29,7% ispitanika koji su imali tešku ED (IIEF \leq 7).

Putora i saradnici su analizirali EF pre i nakon brahiterapije (BT), RP i spoljašnje zračne terapije koristeći graničnu vrednost IIEF od 17 poena kako bi napravili razliku između pogoršane ED i bez-do umerene ED (274). Medijana od 65 godina je korišćena da bi se razlikovali mlađi od starijih pacijenata. Svi modaliteta lečenja su prikazali pogoršanje EF. U grupi pacijenata sa bazičnim skorom IIEF $>$ 17, BT je rezultirala većim IIEF skorom u odnosu na RP u proseku za 9,1 poen, spoljašnja zračna terapija većim IIEF skorom u odnosu na RP u proseku za 6,9 poena, a između BT i spoljašnje zračne terapije je bila mala statistički beznačajna razlika. U grupi pacijenata sa IIEF $<$ 17 skorom oni su prikazali manju ali ne i beznačajnu razliku u prosečnom IIEF skorom od 4,6 poena (BT vs. RP) i 2,7 poena (BT vs zračna

terapija). Autori ove studije su zaključili da se bolja prezervacija EF postiže primenom BT u odnosu na RRP i zralnu terapiju (274). Naši rezultati nisu pokazali značajnu razliku u srednjim vrednostima IIEF skorova između RRP i spoljašnje zračne terapije i u odnosu na navedenu studiju razlike mogu biti posledica u T stadijumu jer je u navedenoj studiji bilo više od 50% pacijenata u T1 stadijumu, a kod nas ni jedan, i znatno većim prosečnim srednjim vrednostima PSA u odnosu na ovu studiju (za RRP grupu 11 vs. 8,8 i za H + Z grupu 20 vs. 4,9 ng/ml). Takođe godine starosti su bile značajan prediktivni faktor u pogledu prezervacije potencije, pa su više godine života bile udružne sa manjim IIEF skorom, što se pokazalo značajnim u grupi pacijenata sa lošom EF (IIEF < 17) (274), ali mi ovo nismo analizirali u našem istraživanju.

Naši rezultati su pokazali u 3. mesecu nakon RRP najveći pad prosečnog IIEF skora za skoro 8 poena u odnosu na bazičnu vrednost i prelazak svih pacijenata u kategoriju IIEF < 17. Nakon toga je ovaj skor pokazao tendenciju porasta do 12. meseca i oporavljanja EF sa 0,0% u 3. na 18,8% ispitanika u kategoriji IIEF > 17 skora i ostao isti do 24. meseca posle RRP. Ovakva zapažanja i rezultate prikazale su i druge studije koje verifikovale oporavak EF i porast IIEF skora nakon RP posle 6, 9 i 12 meseci od operacije (273, 274, 275).

Nakon 12 meseci praćenja, naši rezultati su pokazali da se 12/22 (54,5%) ispitanika koji su preoperativno imali IIEF > 17 skor vratilo u istu kategoriju IIEF skora. Ukupno 5/10 (50%) ispitanika koji su imali IIEF skor od 22-25 poena i koji su imali EF dovoljno jaku za penetraciju i seksualni odnos, vratilo se nakon 12 meseci u istu kategoriju IIEF skora. Kod tih 12 ispitanika je urađena bilateralna neurovaskularna poštedna RRP, pa je 7/12 nakon 12 meseci bilo u grupi IIEF skora od 17-21 poen. Pompe i saradnici su prikazali slične rezultate našim (276). Nakon RP, od 78,4% pacijenata sa EF dovoljnom za penetraciju, nakon 3 meseca došlo je pada na 33,6%, a nakon toga do porasta broja pacijenata nakon 12, 24 i 36 meseci na 44,7%, 51,1% i 52,6% sa ovakvom EF. Takođe, rezultati ove studije su prikazali vraćanje EF na bazični nivo kod 55,4 i 62,7% pacijenata sa bilateralnom poštednom RP nakon 12 i 24 meseca. U sklopu ove studije, među svim pacijentima, 14% je prijavilo neprijanosti i 13% ozbiljne probleme sa njihovim partnerkama zbog nedostatka seksualnih odnosa (276). Uopšte posmatrano, različitost u rezultatima i interpretaciji ED zavisi od više faktora uključujući godine života, klinički i patološki stadijum bolesti, metodu izbora lečenja, preoperativnu procena seksualne i EF, vrednosti PSA, komorbidite i drugih parametara. Dobra procena kliničkih i patoloških parametara bolesti je od krucijalnog značaja prilikom donošenja odluke o izboru metode lečenja.

Zbog postojanja potrebe za što boljom procenom uticaja preoperativnih parametara pacijenta na EF, Briganti i saradnici su razvili model po kome se vrši analiza rizikofaktora koji uključuje godine starosti pacijenta, preoperativnu EF merenu IIEF i Carlsonov indeks komorbiditeta (Charlson Comorbidity Index-CCI) kao pokazatelja opšteg zdravstvenog stanja (277). Prema ovim autorima rizik od postoperativne ED se može svrstati u tri grupe rizika: nizak rizik od ED (≤ 65 godina života, $IIEF-EF \geq 26$, i $CCI \leq 1$), umereni rizik za ED (66~69 godina života i $IIEF-EF$ of 11~25, $CCI \leq 1$), i visoki rizik za ED (> 70 godina života, $IIEF-EF \leq 10$, ili $CCI \geq 2$) (277).

Rezultati ove studije su prikazali trogodišnju stopu oporavka EF od 85%, 59% i 37% za pacijente u kategorijama niskog, srednjeg i visokog rizika ($p < 0,001$). Novara i saradnici su u seriji pacijenata sa robotskom RP prikazali godine starosti i bazični IIEF skor kao nezavisne prediktivne faktore oporavka EF sa stopom oporavka od 82%, 57% i 29% u grupi sa niskim, srednjim i visokim rizikom nakon 12 meseci (278). Salonia i saradnici su u svojoj studiji potvrdili da je preoperativni status EF glavni prediktor za postoperativni oporavak EF (279). U sklopu navedenog 48% pacijenata sa bilo kojim stepenom ED pre RP će postoperativno imati ED (277, 278, 280). Kod pacijenata koji su primarno lečeni hormonoterapijom u trajanju od 12 meseci i nakon toga zračnom terapijom naši rezultati su pokazali da se srednji IIEF skor statistički značajno menjao tokom perioda praćenja što je dovelo do razvoja značajne ED. Takođe, naše istraživanje je prikazalo da je negativan efekat ADT na EF u odnosu na RRP statistički značajno veći sa trendom pogoršanja EF tokom perioda praćenja jer je samo 13/30 (43%) ispitanika ostalo u kategoriji $IIEF > 17$, a kod RRP je ta vrednost bila veća (54,5%). U nama dostupnoj literaturi ima svega nekoliko studija koje su analizirale primarno lečenje lokalizovanog KP ADT i uglavnom su bile zasnovane na proceni ukupnog i karcinom specifičnog preživljavanja i ni u jednoj od studija nije analizirana EF ili disfunkcija sa korišćenjem IIEF upitnika za procenu (281).

Studije koje su analizirale QoL kod primene ADT su se prevashodno odnosile na pacijente sa lokalno uznapredovalim ili uznapredovalim (T3-T4) KP i uglavnom su analizirale seksualnu funkciju koja podrazumeva jedan širu dimenziju korišćenjem različitih upitnika sa više domena (282). Uloga androgena u održavanju erektilne funkcije kod muškaraca dobro je ilustrovana studijama sprovedenim na hipogonadnim muškarcima (283).

Nekoliko studija je pokazalo da je hipogonadizam povezan sa padom EF što je dokazano korišćenjem IIEF (283, 284). U studiji koju su sprovedeli Kratzik i saradnici na 675 radnika starosti od 45-60 godina, testirali su njihovu EF i nivoe testosterona u serumu (285). Teški

slučajevi ED (IIEF-5 \leq 7) bili su značajno povezani sa smanjenjem ukupnog testosterona i slobodnog testosterona. Pojedinci sa niskim slobodnim testosteronom (\leq 1 ng ml⁻¹) imali su tri puta veći rizik od teške ED u poređenju sa muškarcima sa slobodnim testosteronom većim od 1 ngml⁻¹, čak i nakon prilagođavanja starosti i indeksa telesne mase (285). Nasuprot tome, pokazalo se da suplementacija androgena poboljšava EF kod hipogonadnih muškaraca (284). Znanje pacijenata o štetnim efektima ADT na seksualnu funkciju kao i o njihovom lečenju je slabo (282). Osim gubitka libida, javljaju se i gubitak volumena penisa i fibroza, ali se onu mogu popraviti održavanjem seksualne aktivnosti (286).

Primene ADT u trajanju dužem od tri meseca, pokazalo se da dovodi do smanjenja učestalosti noćne tumescencije penisa, stepena rigidnosti, trajanja i volumena erekcija (287), a sve to dovodi do remećenja QoL (274). Svakako, naši rezultati predstavljaju osnovu za eventualna buduća istraživanja kao i dobrobit prilikom donošenja odluke za izbor metode lečenja od strane pacijenta. U periodu praćenja grupa nakon primene zračne terapije od 12. do 24. meseca, naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u srednjem IIEF skoru između RRP i zračne terapije, i ako je vrednost ovog skora sve vreme praćenja bio nešto viši kod ispitanika koji su bili zračeni. Slične rezultate našim objavio je i Putora sa saradnicima (274). Rezultati svakog od modaliteta lečenja (RP, BT i zračna terapija) koji su analizirani u ovoj studiji su prikazali udruženost sa poremećajem EF. Nakon BT skor EF je bio viši u odnosu na RP i zračenje, a zračenje je rezultiralo višim skorom u odnosu na RP (274). U kategoriji pacijenata koji nisu ili su imali umerenu ED (IIEF \geq 17), nakon zračne terapije imali su veći prosečan IIEF skor za 6,9 poena u odnosu na operisane. U kategoriji pacijenata sa IIEF $<$ 17, razlika u srednjim IIEF skorovima između RP i zračne terapije je bila 1,8 poena (274). Poređenjem kategorija IIEF $<$ 17 i IIEF $>$ 17, naši rezultati nisu pokazali značajne razlike između grupa od 12. do 24. meseca. Delimično neslaganje u rezultatima u odnosu na poređenu studiju možemo opravdati značajno višim prosečnim vrednostima PSA u našem istraživanju u grupi sa zračnom terapijom (20 vs 4,9 ng/ml) i zato što mi nismo verifikovali KP u T1 kliničkom ili patološkom stadijumu, a u navedenoj studiji on je činio oko 50% zastupljenosti. Još nekolicina studija je prikazale rezultate u kojima je prikazan negativan efekat na EF kao i de novo ED nakon primene zračne terapije, ali su za analizu rezultata korišćeni drugi upitnici, pa bi komparacija naših rezultata sa njihovim bila nedovoljno relevantna.

U svrhu procene QoL kod pacijenata nakon RRP i H + Z terapije korišćen je EPIC upitnik. Obzirom da smo u predhodnom delu analize rezultata obradili skoro sve funkcionalne ishode korišćernih modaliteta lečenja u prikazanom istraživanju, u daljem tekstu ćemo izložiti

naša najbitnija zapažanja koja su imala uticaj na QoL ispitanika a kao posledicu lečenja KP. EPIC upitnik ispituje 4 domena QoL kroz kod pacijenata koji se leče od KP. Većina studija koje se bave analizom QoL kod pacijenata sa KP prati pacijente koji su bili na hirurškom i radiološkom lečenju. U nama dostupnoj literaturi našli smo svega nekoliko studija koje su analizirale QoL ili neke od domena u QoL kod pacijenata koji su bili na primarnoj hormonoterapiji sa lokalizovanom bolešću, pa će u daljem tekstu o njima biti reči. Analizirajući rezultate EPIC upitnika koji se odnose na ukupan urinarni skor kod ove dve grupe ispitanika utvrđeno je da se oni značajno razlikuju u periodu praćenja od 12 meseci i ako su te razlike u broju poena na početku i kraju praćenja skoro iste. Rezultati koji se odnose na UIO su pokazali da se u grupi na ADT ovaj skor povećao minimalno za svega 2 poena ali je i ta razlika pokazala značajnost. U grupi RRP, UIO skor je uz izvesne oscilacije tokom praćenja (pad skora u trećem mesecu) bio isti kao i pre početka terapije. Chein i saradnici su prikazali gotovo identične rezultate našim u studiji u kojoj su analizirali EPIC kod pacijenata sa KP koji su primarno lečeni RRP, ADT, spoljašnjom zračnom terapijom, BT ili aktivnim praćenjem (288).

Njihovi rezultati nisu pokazali bilo kakvu značajnost u promeni subskorova za UIO i inkontinenciju kod pacijenata na ADT, a kod RRP, UIO je pokazao pad u prvom mesecu i nakon 6 meseci i na dalje povratak na bazičnu vrednost. Pak i saradnici su takođe prikazali slične rezultate našim posle RR i u dimenziji UIO i u dimenziji inkontinencije (289).

Takođe je i Namiki sa saradnicima pokazao da je skor UIO takođe imao inicijalni pad prosečnih vrednosti da bi se nakon svakog merenja povećavao i na kraju studije je prosečna vrednost ovog skora bila približna bazičnoj (290). Značajno poboljšanje UIO skora kod gotovo 73,9% pacijenata nakon RP koji su inicijalno imali manji skor od 100 poena prikazali su u svojim rezultatima Barocas i saradnici (291). Mišljenja smo da je ovo odstupanje od naših rezultata verovatno posledica značajno nižeg srednjeg bazičnog UIO skora u ovoj studiju u odnosu na naš rezultat (83,2 vs. 98,1), a takođe skidanjem prostate kod RRP otklanja se faktor opstrukcije a samim tim se smanjuju i simptomi iritacije (291).

Analiza rezultata skora urinarne inkontinencije u našem istraživanju je pokazala da prosečne vrednosti ovog skora u periodu praćenja od 12 meseci drastično variraju u RRP grupi što je i očekivano, pa je u odnosu na grupu sa ADT QoL značajno lošiji u ovoj grupi. U prvom tromesečju postoji značajan pad prosečne vrednosti ovog skora jer je i QoL u ovom periodu nakon operacije, pogotovu kada je u pitanju ova dimenzija QoL daleko lošiji. Već nakon trećeg meseca imamo porast ovog skora sa trendom porasta do 12. meseca ali značajnije niže u odnosu na bazičnu vrednost. Pak i saradnici su prikazali gotovo identične rezultate našim prateći ovaj

skor u 1., 3., 6., i 12 mesecu (289). U odnosu na naše rezultate prosečna vrednost ovog skora kroz vreme je bila značajno niža ali sa istim trendom što možemo opravdati značajno nižim prosečnim bazičnim vrednostima ovog skora u odnosu na naš rezultat (99,2 vs. 83,5). Takođe i u studiji Chiena sa saradnicima su prikazani slični rezultati našim sa malim odstupanjima koji su takođe bili posledica u razlikama srednjih bazičnih skorova za inkontinenciju (99,2 vs. 86,6) (288).

U drugoj grupi ispitanika na ADT uz minimalne beznačajne oscilacije u periodu praćenja srednje vrednosti skora urinarne inkontinencije su ostale iste kao i pre početka lečenja što znači da u pogledu ove dimenzije, lečenje ADT nema uticaja na QoL. Chien i saradnicu su u svojoj studiji zaključili da ADT je jedina metoda lečenja u odnosu na sve druge koje se primenjuju u lečenju lokalizovanog KP koja nema uticaja na urinarnu inkontinenciju u periodu praćenja do 24 meseca (288). Studije koje su analizirale urinarni domen sa subskorovima UIO i inkontinencije uglavnom nisu prikazivale rezultate za urinarnu funkciju i urinarne smetnje. Analizirajući rezultate srednjih skorova urinarne funkcije utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa u periodu praćenja i da je varijabilitet ovog skora veći u RRP grupi. Naime prosečne vrednosti ovog skora prate trend skora urinarne inkontinencije, pa je to osnovni uzrok poremećaja urinarne funkcije. Ovo potvrđuje da pacijenti nakon operacije imaju osećaj smanjenja (gubitka) QoL kada je u pitanju urinarna funkcija, ali se isti brzo oporavlja i već nakon godinu dana oni ocenjuju urinarnu funkciju približno kao i pre operacije. U grupi pacijenata na ADT postojale su minimalne oscilacije u srednjim skorovima urinarne funkcije ali su bile beznačajne. Slične rezultate našim ima studija Huanga sa saradnicima. na kraju praćenja od dve godine oni su prikazali najveći pad u srednjim vrednostima skora urinarne funkcije u odnosu na zračnu terapiju i ADT (292).

Analiza rezultata skora urinarnih smetnji u grupi na ADT u periodu praćenja nije pokazala nikakve razlike u odnosu na bazičnu vrednost, a u grupi sa RRP bilo je oscilacija sa statistički značajnim padom skora u 3. mesecu koji se nakon 12 meseci vratio na bazičnu vrednost. Rezultati drugih studija su prikazali pad u skorovima urinarnih smetnji nakon 12 meseci od RRP, ali i vraćanja na bazični nivo nakon 24 meseca (292, 293). I ako se ADT ne smatra standardom za lečenje lokalizovanog KP, analizom QoL i HRQoL ispitanika kroz urinarni domen i napred navedene urinarne dimenzije, bili smo iznenađeni suptilnim ali uočljivim poboljšanjem urinarne funkcije i smanjenjem urinarnih smetnji. Prema našim saznanjima, etiologija ovog smanjenja je nepoznata, pa je dalje istraživanje opravdano da bi se istražila ova hipoteza.

Analizom seksualne dimenzije u sklopu EPIC upitnika naši rezultati su pokazali najveći pad HRQoL u domenu seksualne funkcije, a samim tim i ukupnog seksualnog skora. Pacijenti koji su operisani ova funkcija je bila više pogođena obzirom da se radi o mlađim pacijentima koji su još uvek seksualno aktivni. Veliki pad primećen je nakon tri meseca u obe grupe ispitanika. U grupi sa RRP nakon tri meseca, prosečan skor seksualne funkcije se smanji oko četiri puta u 3. mesecu praćenja i pokazao blagi oporavak do 12 meseca ali još uvek daleko niži od bazične vrednosti. Ispitanici na ADT imali su inicijalno manji pad u prosečnom skoru seksualne funkcije u odnosu na RRP (14 vs. 33 poena), ali taj trend u opadanju skora se nastavio u periodu praćenja do 12. meseca bez tendencije porasta u bilo kom od vremenskih interavala. Ovakva zapažanja nakon RP izneli su i Pak i saradnici koji su prikazali takođe blagi porast ovog skora od 3. do 12. meseca (289), Huang i saradnici od 12. do 24. meseca (292) i Rice sa saradnicima u 6., 9., i 12. mesecu od RP (294). Rezultate slične našim za seksualnu funkciju u toku primene ADT prikazali su Chien i saradnici koji su i do 12. i do 24. meseca praćenja verifikovali trend opadanja vrednosti srednjeg skora seksualne funkcije (288).

Za razliku od seksualne funkcije, ispitanici obe grupe ocenjivali su QoL kao solidan kada su u pitanju seksualne smetnje. Naši rezultati skorova za seksualne smetnje nisu pratili trend smanjenja seksualne funkcije, čak se u grupi nakon RRP nisu promenili u odnosu na bazičnu vrednost i ako je bilo varijacija u periodu praćenja, a u grupi na ADT su blago opadali do 12 meseca sa prosečnom razlikom od svega 8 poena (58 vs. 50). Huang i saradnici su prikazali rezultate slične našim i nakon primene ADT i nakon RP, a takođe su i oni verifikovali blagi oporavak seksualnih smetnji nakon 12 meseci kod operisanih RP (292). Pak i saradnici su takođe prikazali skoro tri puta veći skor seksualnih smetnji nakon 12 meseci od RR ali je taj skor preoperativno bio duplo viši od skora seksualne funkcije pa je i to jedan od razloga za ovakav rezultat (289). Mišljenja smo da dobije rezultati seksualnih smetnji nam pružaju indirektno dokaze koji sugerišu da iako je ED uobičajena u toku lečenja, izgleda da se pacijenti prilagođavaju ovim promenama. Činjenica je da je onkološki ishod lečenja naših ispitanika bio primarni cilj a ne seksualna funkcija pa se i to može smatrati opravdanjem sa ovakav doživljaj QoL. Prosečne vrednosti skora crevne funkcije bile su gotovo identične tokom celokupnog vremena praćenja sa minimalnim oscilacijama u proseku za menja od jednog poena. Chien i saradnici su takođe prikazali minimalna odstupanja u srednjim vrednostima crevnog skora u trećem mesecu i u grupi nakon RRP i u grupi sa ADT, ali su se skorovi nakon 3-6 meseci vratili na bazični nivo (288). Male oscilacije ali beznačajne u skorovima urinarnih funkcije i urinarnih smetnji Slične rezultate izneo je i Huang sa saradnicima. I drugi istraživači

ukazuju da su crevne tegobe jedan od skorova, bilo da se radi o RP ili nekom od konzervativnih tretmana, nije pokazao varijacije niti promenu u vremenu. Ovako mali varijabilitet kroz vreme čini QoL zadovoljavajućim kada je ova dimenzija u pitanju.

Naši rezultati su pokazali da se prosečan hormon skor nije menjao u periodu praćenja kod ispitanika nakon RRP kao ni skor hormonskih smetnji. Male varijacije su verifikovane u skorovima hormonske funkcije. Gore navedeno ide u prilog da ova dimenzija HRQoL nije imala ni negativan ni pozitivan uticaj na QoL. Studija koju se objavio Rice sa saradnicima je prikazala mali pad skorova i u domenu hormonske funkcije i u domenu hormonskih smetnji sa trendom opadanja u 3., 6., i 9., mesecu i porastom skorova ali bez vraćanja na bazičnu vrednost u 12. mesecu (294). Pak i saradnici su u periodu praćenja od 12 meseci nakon RP, kao i u našem istraživanju prikazali mali ali statistički značajan porast u srednjem skorovima hormonske funkcije (2 poena) i mali ali statistički značajan pad u srednjem skorovima hormonskih smetnji (289). Autori ove studije nisu dali objašnjenje dobijenog rezultata. Svakako da porast ovog skora ide u pravcu poboljšanja QoL vezano za ovu dimenziju. Mi pretpostavljamo da je razlog ovakvom rezultatu što su se ispitanici nakon operacije osećali zdravijim, manje depresivnim, imali su više energije, a bili su i mlađi i verovatno sa beznačajnim komorbiditetom. Chien je sa saradnicima takođe prikazao malo smanjenje ukupnog hormon skora kod RRP, laparoskopske RP, BT, spoljašnje zračne terapije i aktivnog praćenja nakon mesec dana od lečenja i bez daljeg smanjenja ovog skora (288). Takođe, ovi autori su prikazali i veliko i značajno smanjenje u skorovima hormonskim domenima, odnosno u skorovima hormonske funkcije i hormonskih smetnji kod pacijenata koji su bili na ADT. U prilagođenom modelu procenjena je prosečna razlika od 14,2 poena u srednjoj vrednosti hormon skora u odnosu na druge prikazane terapijske procedure (288).

I naši rezultati su slično navedenim prikazali značajno smanjenje srednjih vrednosti skorova i hormonske funkcije i hormonskih smetnji nakon 12 meseci u odnosu na bazičnu vrednost, što ide u prilog značajno negativnijem uticaju na QoL ispitanika na ADT. Negativan uticaj na QoL ovih pacijenata je svakako i posledica pada nivoa testosterona, smanjenja libida i drugih komplikacija i neželjenih efekata koji se javljaju u sklopu hormonoterapije a koje mi nismo zasebno analizirali u ovom istraživanju. Sekundarni cilj našeg istraživanja je bio da prikazemo uticaj spoljašnje zračne terapije koja je usledila nakon završetka ADT u trajanju od 12 meseci na QoL ovih ispitanika pa ćemo u daljem izlaganju interpretirati najbitnija zapažanja. U literaturnim podacima nismo naišli na rezultate studija koje su prospektivno analizirale QoL kod pacijenata sa lokalizovanim KP koji su bili na primarnoj ADT u trajanju od 12 meseci i

nakon toga na zračnoj terapiji. Ovo je donekle i očekivano jer ne postoje jake preporuke za lečenje lokalizovanog KP ADT u trajanju od 12 meseci. Postoji nekoliko studija koje su prikazale rezultate primene neodjuvantne ADT ali bez preciznih podataka u dužini trajanja ove terapije pre sprovođenja zračne terapije pa smo sa njima i pokušali na najbolji način da kompariramo naše rezultate. Takođe postoji i nekoliko studija koje su analizirale primenu ADT, RRP i spoljašnje zračne terapije kao primarne metode lečenja kod lokalizovanog KP.

Naši rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u peridu praćenja od 12. do 24. meseca između grupa u svim tačkama praćenja što je i očekivano, jer smo u grupi RRP nastavili praćenje, a u drugoj H + Z grupi je primenjena zračna terapija. Nakon 24 meseca u RRP grupi nismo uočili nikakvu značajnu razliku u srednjim vrednostima ukupnog urinarnog skora, skorova urinarne funkcije i smetnji i skorova urinarne inkontinencije i UIO u odnosu na rezultate u 12. mesecu, pa su i u odnosu na bazičnu vrednost zadržali razliku koja je postojala nakon 12 meseci.

Namiki i saradnici su u studiji sličnoj našoj prikazali gotovo iste rezultate nakon RRP (290). Obzirom da je srednji skor urinarne inkontinencije ostao statistički značajno niže u odnosu na bazičnu vrednost, on je najviše i uticao na pogoršanje QoL ovih pacijenata. Ovakva zapažanja i rezultate prikazali su i Chien i saradnici. U njihovom istraživanju nakon 24 meseca od RP, srednji skor urinarne inkontinencije je bio značajno niži u odnosu na bazičnu vrednost i kod operisanih otvorenom tehnikom i operisanih laparoskopskom RP (288). Takođe, rezultati skora urinarne funkcije su pratili trend skora urinarne inkontinencije pa je i ovaj skor ostao niži u odnosu na bazičnu vrednost ali ne statistički značajno. Takve rezultate prikazali su Namiki i saradnici koji su pokazali da je 88% mlađih muškaraca nakon 24 meseca povratilo skor urinarne funkcije na bazični nivo a ostalih 12% nije što je bilo posledica inkontinencije (295). Interesantna zapažanja izneli su i Punnen i saradnici. U periodu praćenja od 10 godina nakon RRP kod lokalizovanog KP, rezultati skorova urinarne funkcije i urinarnih smetnji nakon godinu dana pa na dalje su ostali po tipu platoa (296).

Nakon primene spoljašnje zračne terapije u grupi H + Z th naši rezultati su pokazali da se srednje vrednosti ukupnog urinarnog skora, skorova urinarne funkcije i urinarnih smetnji nisu značajno promenili u odnosu na bazičnu vrednost kao i na vrednost u 12. mesecu. Najznačajniji pad urinarnih skorova verifikovan je u 3. mesecu od zračenja a nakon toga u 6. i do 12. meseca vrednosti skorova su vratili na bazični nivo. Slične rezultate za urinarnu funkciju i urinarne smetnje prikazali su Rice i saradnici (294). Njihovi rezultati za urinarnu funkciju i urinarne smetnje su prikazali značajan pad skorova u 3. mesecu u proseku za 10 poena i nakon

toga trend porasta ovih vrednosti u 6., 9., i 12. mesecu. skor urinarnih smetnji se je ostao značajno niži u odnosu na bazični, a vrednost skora urinarne funkcije se približio bazičnoj vrednosti. Postojeća razlika u odnosu na naše rezultate može biti opravdana primarno nižim bazičnim vrednostima urinarnih skorova u navedenoj studiji i postojanju malog procenta pacijenata u T3 i T4 stadijumu bolesti što kod nas to nije verifikovano. Takođe, Namiki i saradnici su prikazali u svojoj studiji korišćenjem UCLA-PCI upitnik koji je ekvivalent EPIC upitniku, da se skorovi urinarne funkcije i urinarnih smetnji nakon 12 meseci od terapije vraćaju na bazičnu vrednost (290). Tranzitorne promene u skorovima UIO i urinarne inkontinencije sa vraćanjem na bazični nivo, prikazali su i drugi autori u svojim istraživanjima (290, 294, 297). Prema EPIC rezultatima, koji predstavljaju HRQoL specifičan za bolest svi urinarni skorovi nakon RRP su se vratili na bazični nivo čak i sa malim poboljšanjem osim skora urinarne inkontinencije. Takođe, svi urinarni skorovi kao i ukupan skor u grupi H + Z th su dostigli bazičnu vrednost nakon 12 odnosno 24 meseca.

Naši rezultati su pokazali da RRP nije imala uticaja na QoL ispitanika ni nakon 12 ni nakon 24 meseca u domenu crevne funkcije jer se srednje vrednosti skora crevne funkcije i skora crevnih smetnji nisu menjala u periodu praćenja u odnosu na bazičnu vrednost. Ovakva zapažanje kao i rezultate prikazale su i druge studije (290, 294, 297). Autori jedne studije su čak prikazali i ako ne značajno ipak minimalno poboljšanje nakon 12 meseci praćenja, što smo i mi zapazili u našim rezultatima (294). Rezultati skorova crevne funkcije i crevnih smetnji kao i efekat uobičajenih potreba koje potiču od digestivnog trakta na QoL su pokazali značajan pad u trećem mesecu nakon zračenja posebno nakon 3. meseca. Od 6. do 12. meseca ovi skorovi su pokazali tendenciju porasta i nakon 12 meseci se nisu značajno razlikovali u odnosu na bazičnu vrednost i ako su u proseku svi skorovi bili niži za 4 poena ali su imali veću standardnu devijaciju. Nekoliko studija je objavilo rezultate slične našim. Huang i saradnici su u periodu praćenja od 4. godine prikazali slabije pogoršanje skorova crevne funkcije i crevnih smetnji u toku 1. godine praćenja sa povratkom vrednosti na bazične unutar 4. godine (292). Donovan i saradnici su slično našim rezultatima prikazali pad svih crevnih skorova u 6. mesecu sa trendom vraćanja prema bazičnoj vrednosti u 12. mesecu i u daljem periodu praćenja (297). Takođe, rezultati ovih autora su potvrdili da je procenat muškaraca koji su prijavili krvavu stolicu od 2. godine pa na dalje u periodu praćenja od 6 godina bio značajno veći kod zračenih pacijenata nego kod operisanih. I Rice i saradnici su prikazali rezultate u kojima je zabeležen najveći pad crevnih skorova kod pacijenata na radioterapiji sa neodjuvantnom ADT u 3. mesecu, sa trendom porasta skorova u 6., 9. i 12 mesecu (294). U istoj studiji nakon 12 meseci prosečan

skor crevne funkcije je bio manji za 8 poena u odnosu na bazični, a skor crevnih smetnji za 6 poena u odnosu na bazičnu vrednost. Mala razlika u odnosu na rezultate iz našeg istraživanja se može opravdati primarno većim srednjim skorovima koji su prikazani u našim rezultatima, za crevnu funkciju (99,4 vs. 92,2) i crevne smetnje (98,7 vs. 92,1). Komparirajući ove skorove između RP i zračne terapije, Namiki i saradnici su zaključili da su skorovi oba crevna domena u grupi na zračnoj terapiji imala tendenciju opadanja tokom vremena ali bez statističke značajnosti (290). Obzirom da su napred navedene studije pokazale i udaljene rezultate posledica zračne terapije na QoL bolesnika sa KP, mi se po tom pitanju ne možemo izjasniti.

U periodu praćenja do 24. meseca, naši rezultati su pokazali da RRP nema uticaja na ukupan hormon skor i skor hormonskih smetnji operisanih, dok su rezultati srednjeg skora hormonske funkcije pokazali minimalni porast, u proseku za 3 poena i time prikazali pozitivan efekat na QoL u smislu poboljšanja ovog skora. Rezultati svega nekoliko studija koje su analizirale QoL nakon RP, kroz domen hormonske funkcije korišćenjem EPIC ili EPIC 26 upitnika, nisu dokazali da postoji uticaj operativnog lečenja na ovaj domen QoL (288, 291, 298). Mišljenja smo, da je ovo naše minimalno povećanje skora hormonske funkcije posledica normalnog funkcionisanja u svakodnevnom životu, obavljanja svakodnevnih aktivnosti (obzirom da se radi o mlađim muškarcima koji su operisani) i dobrog zdravlja nakon operativnog lečenja, kao i zadovoljstva koje može biti posledica daljeg praćenja bez dodatnih metoda lečenja u datom momentu.

Nakon sprovođenja zračne terapije u drugoj grupi ispitanika naši rezultati su pokazali da nije došlo do značajne promene srednjih vrednosti hormon skora, skorova hormonske funkcije i hormonskih smetnji nakon 24 meseca praćenja u odnosu na bazičnu vrednost pre terapije. Iz naših rezultata smo uočili da se vrednosti ovih skorova nakon pada do 12. meseca u toku trajanja ADT polako vraćaju prema bazičnoj vrednosti. U studiji sličnoj našoj, kod pacijenata koji su bili primarno na ADT pre zračenja, rezultati su pokazali pad srednjih skorova hormonske funkcije i hormonskih smetnji u 3. mesecu od zračenja i 6. sa trendom zadržavanja tih vrednosti u 9. i 12. mesecu (294), što nije bilo u skladu sa našim rezultatima. Ova razlika u skorovima može da proističe iz bazično niže srednje vrednosti skora hormonske funkcije navedene studije u odnosu na naše istraživanje (92,7 vs. 88,2), a drugi razlog je verovatno posledica nedefinisanog trajanja dužine neodjuvantne ADT pre sprovođenja zračne (prosečno trajanje od 4-28 meseci) što je određeno kliničkim parametrima i procenom stanja bolesti pre lečenja. Interesantne rezultate izneli su Gay i saradnici, komparirajući spoljašnju zračnu terapiju sa i bez neodjuvantne ADT koja je ordinirana u proseku od 3-12 meseci u periodu

praćenja od 24 meseca (299). Oni su zaključili da ispitanici koji su predhodno primali ADT nisu imali pogoršanje HRQoL jer nisu verifikovali promene u skorovima odgovora na pitanja vezana za hormonsku funkciju i hormonske smetnje a odnosila su se na pojavu talasa vrućine, osetljivost/uvećanje grudi, pojavu depresije, nedostatku energije i promene u telesnoj težini (299). Sa druge strane, neke studije su prikazale pad napred navedenih skorova i pogoršanje QoL nakon zračne terapije sa ADT, a neke su prikazale pad srednjih hormon skorova za vreme praćenja nakon zračne terapije bez primene bilo kakve hormonske terapije (288, 291, 298).

U periodu od 12. do 24 meseca praćenja naši rezultati su pokazali značajnu razliku u srednjim skorovima seksualne funkcije i seksualnih smetnji između ispitivanih grupa kao i negativan uticaj na QoL ovih ispitanika koji je bio izraženiji nakon RRP. U grupi RRP srednji skor seksualne funkcije u periodu od 12. do 24. meseca je pokazao trend malog poboljšanja, a skor seksualnih smetnji se nije menjao i do kraja praćenja nije bio statistički značajno različit u odnosu na vrednost pre operacije i u odnosu na vrednost u 12. mesecu. Slične rezultate našim prikazali su i Chien i saradnici (288). Oni su pratili HRQoL više modaliteta lečenja lokalizovanog KP i njihovi rezultati su prikazali pad skorova seksualne funkcije u svim modalitetima lečenja (RRP, laparoskopska RP, BT, Spoljašnja zračna terapija, primarna ADT, aktivno praćenje), stin što je najveći pad ovog skora verifikovan nakon RRP posle 12 i posle 24 meseca i sa najvećim odstupanjem u odnosu na skor grupe na aktivnom praćenju, prosečno za 37 poena (288). Huang i saradnici su takođe prikazali značajno pogoršanje skora seksualne funkcije kod ispitanika na različitim modalitetima lečenja lokalizovanog KP, ali statistički najveće pogoršanje su verifikovali nakon RRP posle 12 meseci i minimalno poboljšanje između 12. i 24. meseca što su prikazali i naši rezultati (292). U navedenoj studiji rezultati skorova seksualnih smetnji su bili u padu prvih 12 meseci i približno isti među grupama, a jasan porast ovih skorova verifikovan je u periodu od 12. do 24. meseca, sa trendom daljeg rasta do 48. meseca (292). I Barocas i saradnici su izneli slične zaključke našim, vezane za uticaj seksualnog domena na QoL nakon RP i spoljašnje zračne terapije u periodu praćenja od 3 godine (291). Još jedno istraživanje slično našem objavili su Namiki i saradnici koristeći UCLA-PCI iz koga je proistekao EPIC, za procenu HRQoL pacijenata sa KP lečenih RP i zračnom terapijom (290). Rezultati ove studije prikazali su značajniji pad srednjeg skora seksualne funkcije nakon RP u odnosu na spoljašnju zračnu terapiju sa tendencijom blagog porasta u periodu od 12-24 meseca što smo i mi verifikovali. Takođe prikazali su i pad srednjeg skora seksualnih smetnji kod RP ali kod zračne terapije ovaj skor se nije promenio u odnosu na bazičnu vrednost. Suprotno ovome naši rezultati nisu pokazali pad u srednjoj vrednosti skora seksualnih smetnji ni nakon 12, ni nakon 24 meseca od RRP. Mišljenja smo da su ove

suprotnosti posledica prosečno starije populacije pacijenata u navedenoj studiji u odnosu na našu (72,4 vs. 64,3) i postojanje oko 10% pacijenata u T3 stadijumu koji u našem istraživanju nije verifikovan. Drugi razlog je činjenica što se seksualna funkcija nije smatrala primarnom kod naših bolesnika zbog okolnosti u kojima žive i prevashodnog fokusiranja na onkološki ishod lečenja.

U drugoj grupi ispitanika nakon ADT i zračne terapije i analize uticaja na HRQoL u seksualnom domenu, naši rezultati su pokazali značajan pad vrednosti svih skorova u odnosu na bazičnu vrednost nakon 12, odnosno 24 meseca praćenja. U odnosu na RRP grupu nakon 12 meseci od zračenja nije bilo značajne razlike u vrednostima srednjim skorova u domenu seksualne funkcije i ako je verifikovana razlika od 5 poena. Najveći i najznačajniji pad vrednosti svih srednjih skorova verifikovan je u 3. mesecu nakon zračenja, sa trendom blagog porasta ovih vrednosti do 12. meseca. Slične rezultate našim prikazali su i Rice i saradnici (294). Nakon sprovođenja spoljašnje zračne terapije u grupi pacijenata na predhodnoj ADT, njihovi rezultati su pokazali značajan pad srednjeg skora seksualne funkcije u 3. mesecu sa trendom opadanja do 12. meseca (294). Obzirom da su naši rezultati prikazali trend porasta ovog skora u odnosu na 3. mesec, to je suprotno od rezultata u navedenoj studiji. Razlog ovog neslaganja može biti posledica različitosti u dužini predhodno primane ADT u navedenoj studiji u odnosu na našu (4-28 meseci vs. 12 meseci), kao i verifikaciji T3 stadijuma kod jednog broja bolesnika koji mi nismo imali u našem istraživanju. Takođe, rezultati ove studije su pokazali značajan pad vrednosti srednjeg skora seksualnih smetnji u 3. mesecu posle zračenja koja se nije menjala u daljem toku praćenja što je potvrđeno i u našim rezultatima.

Još jednu studiju sličnu našoj sa kojom smo mogli da uporedimo rezultate objavili su Namiki i saradnici u kojoj su pratili HRQoL pacijenata sa KP nakon RP i spoljašnje zračne terapije (290). Njihovi rezultati su prikazali pad srednje vrednosti skora seksualne funkcije u 3. i 6. mesecu koji je do 12. meseca ostao stabilan, što su prikazali i naši rezultati, a nakon praćenja do 24 meseca, ovaj skor je pokazao blagi porast. Suprotno našim rezultatima, srednja vrednost skora seksualnih smetnji se nije menjala u periodu praćenja do 12 meseci. Mišljenja smo da je različitost u analiziranim rezultatima verovatno posledica značajno veće prosečne starosti pacijenata u navedenoj studiji u odnosu na našu (75,0 vs. 67,3) kao i postojanje jednog broja pacijenata sa T3 stadijumom bolesti koji kod nas nije postojao. Još jednu jako interesantnu studiju i rezultate objavili su Gay i saradnici, koristeći kraću formu EPIC upitnika za procenu HRQoL kod pacijenata sa KP koji su bili na primarnoj zračnoj terapiji i neoadjuvantnoj ADT u trajanju do 6 meseci pre zračne terapije (299). Analizirajući srednje

skorove svakog od pitanja iz domena seksualne funkcije, njihovi rezultati su prikazali značajne padove vrednosti u vremenskim interervalima praćenja do šest meseci bez dalje značajne promene u 12. i 24. mesecu. Na osnovu svojih rezultata su zaključili da pacijenti koji su primarno bili na ADT pre zračne terapije u poređenju sa onima koji nisu primali ADT, imali su lošiji HRQoL, mereno kroz sposobnost postizanja orgazma, kvaliteta erekcije i sposobnošću seksualnog funkcionisanja. Međutim, nisu našli razliku u sposobnosti postizanja erekcije, učestalosti erekcije i ukupnoj seksualnoj funkciji. Mi nismo analizirali pojedinačno skorove odgovora koji se odnose na seksualnu funkciju, ali su naši rezultati kao i u navedenoj studiji pokazali pad skora seksualne funkcije. Shodno gore navedenom, pre ordiniranja ADT i spoljašnje zračne terapije pacijentima kojima je potrebna, mišljenja smo da je potrebno dati savet pacijentima i ukazati na sve pozitivne i negativne efekte ADT i spoljašnje zračne terapije u skladu sa HRQoL.

Naši rezultati su analizom vrednosti rezidualnog urina nakon primenjenih metoda lečenja prikazali odlične funkcionalne izhode i nakon RRP i nakon ADT sa zračnom terapijom. Naši rezultati su pokazali nakon 12 meseci praćenja statistički značajano smanjenje broja ispitanika (sa 14,1 na 1,6% nakon RRP i sa 9,4 na 1,6% nakon ADT), koji su pre početka lečenja imali rezidualni volumen od 50-100 ml i od 100-200 ml, a samim tim i pozitivan funkcionalni ishod primenjenih metoda lečenja. Nakon 24 meseca nije bilo ispitanika koji su imali rezidualni urin. Nakon RRP ovakav funkcionalan ishod je očekivan prevashodno zbog uklanjanja same prostate koja je po prirodi najčešći uzrok opstrukcije. Naše rezultate o pozitivnom uticaju ADT na smanjenje volumena rezidualnog urina potvrdio je i Sood sa saradnicima (300). Naime, autori ove studije su analizirali uticaj ADT kod pacijenata sa KP i sa rezidualnim volumenom urina ≥ 200 ml, i došli do zaključka da nakon 3. meseca od ADT kod većine pacijenata dolazi do značajnog smanjenja zapremine prostate, volumena rezidualnog urina, smanjenja IPSS skora i povećanja maksimalnog protoka urina (300).

Da spoljašnja zračna terapija pozitivno utiče na smanjenje rezidualnog volumena urina potvrdili su i Orio i saradnici koji su pratili nedeljno postojeći volumen rezidualnog urina kod pacijenata sa lokalizovanim KP (301). Rezultati ove studije su prikazali da se najveće smanjenje rezidualnog volumena urina dešava između 1. i 3. nedelje od terapije i to isključivo kod pacijenata sa rezidualnim volumenom ≥ 40 ml, što su i naši rezultati donekle to potvrdili.

Nakon 12 meseci praćenja, naši rezultati su pokazali značajno bolji onkološki ishod lečenja nakon RRP u odnosu na ADT, a u daljem toku praćenja do 24. meseca i nakon primene spoljašnje zračne terapije u drugoj grupi ispitanika nije uočena razlika u onkološkom ishodu.

Ovakav ishod je donekle i očekivan obzirom da su prosečne vrednosti PSA u grupi na ADT bile statistički značajno veće pre početka lečenja. O ukupnom i karcinom specifičnom preživljavanju, kao i o preživljavanju bez progresije ili biohemijskog recidiva bolesti mi se ne moćemo izjasniti na osnovu našeg istraživanja, pa su zato potrebna dalja praćenja u dužim vremenskim intervalima.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih u ovom istraživanju može se zaključiti sledeće:

- RRP je efikasna metoda lečenja karcinoma prostate sa relativno malim brojem intraoperativnih, ranih i kasnih hirurških komplikacija.
- RRP i hormono terapija kao primarne metode lečenja nemetastatskog karcinoma prostate dovode do smanjenja LUTS, poboljšanja kvaliteta mokrenja i kvalitet života povezanog sa ovim simptomima.
- RRP dovodi do teške ED osim u slučajevima kada se izvodi hirurška tehnika sa poštedom neurovaskularnog snopa.
- Primarna hormono terapija tokom primene ima negativan uticaj na EF i konstantno dovodi do povećanja broja pacijenata sa erektilnom disfunkcijom.
- Najveći uticaj na urinarnu kontinenciju ima RRP u prva tri meseca od operativnog zahvata sa trendom oporavka tokom vremena, a trajno tešku inkontinenciju ima mali broj pacijenata.
- Primarna hormonoterapija terapija ne dovodi do pojave urinarne inkontinencije.
- Najveći pad HRQoL je u domenu seksualne funkcije bez obzira na metodu lečenja, ali značajnije nakon RRP nego nakon hormonoterapije. Domen seksualnih smetnji nema uticaja na HRQoL.
- Najveći pad u HRQoL u domenu urinarne funkcije postoji nakon RRP i on je posledica posoperativne urinarne inkontinencije, a hormonoterapija nema negativan uticaj na HRQoL u domenu urinarne funkcije.
- RRP i hormonoterapija nemaju uticaja na HRQoL u domenu crevne funkcije i crevnih smetnji.
- Najveći pad u HRQoL u domenu hormonske funkcije i hormonskih smetnji postoji nakon ADT, a RRP nema uticaja na HRQoL u ovom domenu.
- Nakon 24 meseca od RRP nema razlike u: kvalitetu mokrenja, LUTS, QoL povezanog sa urinarnim simptomima, ED i inkontinenciji u odnosu na 12. mesec od RRP.
- Nakon 24 meseca od RRP nema promena u HRQoL u odnosu na 12. mesec od RRP ni u jednom od domena.
- Nakon ADT i primene spoljašnje zračne terapije postoji dodatni pad u HRQoL u domenu i seksualne funkcije i seksualnih smetnji.
- Nakon 24 meseca ne postoji razlika u HRQoL u domenu seksualne funkcije između RRP i H + Z terapije.

- Nakon ADT i primene spoljašnje zračne terapije ne postoji pad u HRQoL u domenu urinarne funkcije, urinarnih smetnji niti urinarne inkontinencije.
- Između RRP i H + Z terapije nakon 24 meseca postoji razlika u HRQoL u svim urinarnim domenima.
- Najveći pad u HRQoL u domenu crevne funkcije i crevnih smetnji postoji nakon 3. meseca od zračenja, ali nakon 12. meseci od zračenja uticaj na HRQoL ne postoji.
- Između RRP i H + Z terapije nakon 24 meseca ne postoji razlika u HRQoL u svim crevnim domenima.
- Najveći porast u HRQoL u domenu hormonske funkcije i hormonskih smetnji postoji nakon 12 meseci od zračenja i ne postoji razlika u HRQoL u odnosu na pre početka lečenja.
- Između RRP i H + Z terapije nakon 24 meseca ne postoji razlika u HRQoL u svim hormonskim domenima.
- Između RRP i H + Z terapije nakon ni nakon 12, ni nakon 24 meseca ne postoji razlika u volumenu rezidualnog urina.
- Između RRP i H + Z terapije postoji značajna razlika u ishodu lečenja nakon 12 meseci, a nakon 24 meseca ta razlika ne postoji.
- Svaki od primenjenih modaliteta lečenja je povezan sa različitim obrascima promene u domenima QoL koji se odnose na urinarnu, seksualnu, crevnu i hormonsku funkciju i ove promene utiču na zadovoljstvo pacijenta.

8. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
2. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task, Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120-34.
3. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2020;77:38-52.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
5. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
6. Li J, Djenaba JA, Soman A, Rim SH, Master VA. Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001-2007. *Prostate Cancer.* 2012;2012:691380.
7. Nikolić J, Mičić S. Tumori urogenitalnih organa. Karcinomi prostate-savremena shvatanja. Institut za Urologiju i nefrologiju, Urološka klinika Beograd 2005; 59-129.
8. Bosch JL, Hop WC, Niemer AQ, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH. Parameters of prostate volume and shape in a community based population of men 55 to 74 years old. *J Urol.* 1994;152:1501-5.
9. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol.* 1991;20(4):261-8.
10. Mc Neal. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol.* 1972;107:1008-16.
11. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem.* 1990;194:755-63.

12. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loor R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(10):3166-70.
13. Yousef GM, Diamandis EP. An overview of the kallikrein gene families in humans and other species: Emerging candidate tumour markers. *Clin Biochem*. 2003;36:443-52.
14. Goustin AS, Leof EB, Shipley GD, Moses HL. Growth factors and cancer. *Cancer Res* 1986;46:1015-29.
15. Cunha, GR, Ricke W, Thomson A, Marker PC, Risbridger G, Hayward S, et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;92:221-36.
16. Kurita T, Wang YZ, Donjacour AA, Zhao C, Lydon JP, O'Malley BW et al. Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system. *Cell Death Differ*. 2001;8:192-200.
17. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, Mendonca BB, Imperato-McGinley J, Griffin JE, et al. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest*. 1992;90:799-809.
18. De Lignieres B. Transdermal dihydrotestosterone treatment of "andropause". *Ann Med*. 1993;25(3):235-41.
19. Shah MG, Sheth AR. Similarities in the modulation of pituitary and prostatic FSH by inhibin and related peptides. *Prostate*. 1991;18(1):1-8.
20. Costello LC, Franklin RB. Effect of prolactin on the prostate. *Prostate*. 1994;24(3):162-6.
21. Centenera M, Harris JM, Tilley WD. The contribution of different androgen receptor domains to receptor dimerization and signaling. *Mol Endocrinol*. 2008;22:2373-82.
22. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Bellin M, Mari M, Torta M et al. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88(11):2590-7.
23. Singh P, Uzgare A, Litvinov I, Denmeade SR, Isaacs JT. Combinatorial androgen receptor targeted therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:653-66.

24. Chodak GW, Kranc DM, Puy LA, Takeda H, Johnson K, Chang C. Nuclear localization of androgen receptor in heterogeneous samples of normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *J Urol.* 1992;147:798-803.
25. Kambhampati S, Ray G, Sengupta K, Reddy VP, Banerjee SK, Van Veldhuizen PJ. Growth factors involved in prostate carcinogenesis. *Front Biosci.* 2005;10:1355-67.
26. Sherwood ER, Fong CJ, Lee C, Kozlowski JM. Basic fibroblast growth factor: a potential mediator of stromal growth in the human prostate. *Endocrinology.* 1992;130:2955-63.
27. Turkeri LN, Sakr WA, Wykes SM, Grignon DJ, Pontes JE, Macoska JA. Comparative analysis of epidermal growth factor receptor gene expression and protein product in benign, premalignant, and malignant prostate tissue. *Prostate.* 1994;25:199-205.
28. Scher HI, Sarkis A, Reuter V, Cohen D, Netto G, Petrylak D, et al. Changing pattern of expression of the epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alpha in the progression of prostatic neoplasms. *Clin Cancer Res.* 1995;1:545-50.
29. Acevedo VD, Gangula RD, Freeman KW, Li R, Zhang Y, Wang F, et al. Inducible FGFR-1 activation leads to irreversible prostate adenocarcinoma and an epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Cell.* 2007;12:559-71.
30. Konig A, Menzel T, Lynen S, Wrazel L, Rosen A, Al-Katib A, et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) upregulates the expression of bcl-2 in B cell chronic lymphocytic leukemia cell lines resulting in delaying apoptosis. *Leukemia.* 1997;11:258-65.
31. Adhami VM, Afaq F, Mukhtar H. Insulin-like growth factor-I axis as a pathway for cancer chemoprevention. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5611-4.
32. Ibrahim YH, Yee D. Insulin like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:261-9.
33. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci.* 1997; 6:929-55.
34. Adler HL, McCurdy MA, Kattan MW, Timme TL, Scardino PT, Thompson TC. Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol.* 1999;161:182-7.

35. Dijkman GA, Debruyne FM. Epidemiology of prostate cancer. *Eur. Urol.* 1996;30(3): 281-95.
36. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
37. Scher H, Issac J, Zelefsky M. Prostate cancer. In: Abeloff M, Armitage J, Licher A, editors. *Clinical oncology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
38. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA.* 1997;278(15):1251-5.
39. Easton D, Thompson D, McGuffog L, Haites N, Schofield A, Scott RJ, et al. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6.
40. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, Huang L, Miesfeldt S, Montie JE, et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(13):955-9.
41. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993;150(3):797-802.
42. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(41):1473-80.
43. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
44. O'Malley RL, Taneja SS. Obesity and prostate cancer. *Can J Urol.* 2006;13 Suppl 2:11-7.
45. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(8):557-63.
46. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1118-26.
47. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm TE, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 1997;71(4):545-51.

48. Bylund A, Zhang JX, Bergh A, Damber JE, Widmark A, Johansson A, et al. Rye bran and soy protein delay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice. *Prostate*. 2000;42(4):304-14.
49. Taylor P, Parnes H, Lippman S. Science peels the onion of selenium effects on prostate carcinogenesis (editorial). *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:645-7.
50. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:381-406.
51. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, Ankerst DP, Penson DF, Goodman PJ, et al.: Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol*. 2005; 174 (3):877-81.
52. Weinberg R.A. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular basis of multistep carcinogenes. *Canc.Res*. 1989;49:3713-21.
53. Visakorpi T. The molecular genetics of prostate cancer. *Urology*. 2003;62(5 Suppl 1):3-10.
54. Elo JP, Visakopri T. Molecular genetics of prostate cancer. *Ann Me*. 2001;33:130-41.
55. Jenkins RB, Qian J, Lieber MM, Bostwick DG. Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 1997;57(3):524-31.
56. Lippman SM, Hong WK. Cancer prevention science and practice. *Cancer Res*. 2002;62:5119-25.
57. Humphrey PA, Walther PJ. Adenocarcinoma of the prostate. Tissue sampling considerations. *Am J Clin Pathol*. 1993;99:746-59.
58. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol*. 1995;26:223-9.
59. Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PG, et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(5):554-61.

60. Kruslin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Cupić H, Belicza M, et al. Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact? *Virchows Arch.* 2003;443(4):524-7.
61. Tolonen TT, Kujala PM, Tammela TLJ, Tuominen VJ, Isola JJ, Visakorpi T. Overall and worst Gleason scores are equally good predictors of prostate cancer progression. *BMC Urol.* 2011;11:21-5.
62. Filipović S, Stanojević Z, Vrbić S, Pejčić I. Osnovi kliničke onkologije. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu: Grafika galeb Niš; 2009.
63. Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:119-50.
64. Grignon DJ. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol.* 2004;17(3):316-27.
65. Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI. Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy: a study of 47 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:468-72.
66. Ulamec M, Tomas D, Ensinger C, Cupic H, Belicza M, Mikuz G, et al. Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2007;60(10):1098-101.
67. Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1316-21.
68. Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1039-46.
69. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J, van der Kwast TH, Srigley JR. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(6):684-93.
70. Williamson SR, Zhang S, Yao JL, Huang J, Lopez-Beltran A, Shen S, et al. ERG/TMPRSS2 rearrangement is shared by concurrent prostatic adenocarcinoma and prostatic small cell carcinoma and absent in small cell carcinoma of the urinary bladder: evidence supporting monoclonal origin. *Mod Pathol.* 2011;24(8):1120-27.
71. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:65-71.

72. Liedberg F, Chebil G, Mansson W. Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7:383-90.
73. Davidsson S, Fiorentino M, Andrén O, Fang F, Mucci LA, Varenhorst E, et al. Inflammation, focal atrophic lesions, and prostatic intraepithelial neoplasia with respect to risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:2280-7.
74. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol.* 1993;24:298-310.
75. Epstein JI. Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2009;454(1):1-16.
76. Montironi R, Mazzucchelli R, Santinelli A, Scarpelli M, Beltran AL, Bostwick DG. Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies: pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Hum Pathol.* 2005;36(6):646-54.
77. Davidson D, Bostwick DG, Quian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsy. *J Urol.* 1995;154:1295-9.
78. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, Maksem J, Humphrey P, van der Kwast H, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. *Hum Pathol.* 1993;24:819-23.
79. Doll JA, Zhu X, Furman J, Kaleem Z, Torres C, Humphrey PA, et al. Genetic analysis of prostatic atypical adenomatous hyperplasia (adenosis). *Am J Pathol.* 1999;155(3):967-71.
80. Tomas D, Kruslin B, Rogatsch H, Schafer G, Belicza M, Mikuz G. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. *Eur Urol.* 2007;51:98-103.
81. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphological transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2000;56:828-32.
82. Bakshi NA, Pandya S, Schervish EW, Wojno KJ. Morphologic features and clinical significance of post-atrophic hyperplasia in biopsy specimens of prostate. *Mod Pathol.* 2002;15:154.

83. Rubin MA, De Marzo AM. Molecular genetics of human prostate cancer. *Mod Pathol.* 2004;17:380-8.
84. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306.
85. Cerović S, Brajušković G. Četrdeset godina primene Gleason gradusa u dijagnostici i lečenju karcinoma prostate. *Vojnosanit Pregl.* 2006; 63(12):1049-53.
86. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
87. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011;185(3):869-75.
88. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111:58-64.
89. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010;183(2):433-40.
90. Egevad L, Norlen BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU Int.* 2001;88:716-21.
91. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch.* 2006; 449(6):622-7.
92. Marković S.V. Karcinom prostate. Beograd: Velarta; 2007.
93. Edge SB, Byrd DR, Comptom CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Prostate. In: *AJCC cancer staging.* 7th ed. New York: Springer; 2010; p. 525-38.
94. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2009; p. 243-8.
95. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, ISUP Prostate Cancer Group et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol.* 2011;24:16-25.

96. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB.; for Members of the Cancer Committee CoAP. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1568-76.
97. Magi-Galluzzi C, Evans A, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol.* 2011;24(1):26-38.
98. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(3):303-17.
99. Berney D, Wheeler T, Grignon D, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol.* 2011;24(1):39-47.
100. Buschemeyer WC 3rd, Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK, Kane CJ, et al. Is a positive bladder neck margin truly a T4 lesion in the prostate specific antigen era? Results from the SEARCH database. *J Urol.* 2008;179:124-9.
101. Chuang AY, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1201-6.
102. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005;216:34-63.
103. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP): consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol.* 2011;24(1):48-57.
104. D'Amico A.V, Whittington R, Malkowicz S.B, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for localised prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969-74.

105. Nguyen CT, Yu C, Moussa A, Kattan MW, Jones JS. Performance of prostate cancer prevention trial risk calculator in a contemporary cohort screened for prostate cancer and diagnosed by extended prostate biopsy. *J Urol*. 2010;183:529.
106. Rider J.L, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in nationwide population-based study. *Eur Urol*. 2013;63:88-96.
107. Bastian P.J, Mangold J.A, Epstein J.I, Partin A.W. Characteristic of insignificant clinically T1C prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004;101:2001-5.
108. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010;58:831-5.
109. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008;112:1650-9.
110. Guess HA. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):152-8.
111. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
112. Young JM, Muscatello DJ, Ward E. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int*. 2000;85(9): 1037-48.
113. Mercadante S, Vitrano V, Catania V. Sexual issues in early and late stage cancer: a review. *Support Care Cancer*. 2010;18(6):659-65.
114. Han M, Brannigan RE, Antenor JAV, Roehl KA, Catalona WJ. Association of hemospermia with prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(6 Pt 1):2189-92.
115. Carter HB, Allaf ME, Partin AW. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2912-31.

116. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
117. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol*. 1999;161:835-9.
118. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
119. Elgamal AA, VanPoppel HP, Van de Vorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable, invisible stage T1c prostate cancer: Characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. *J Urol*. 1997;170:609-15.
120. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
121. Payne H, Cornford P. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011;29:593-601.
122. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283-90.
123. Alibhai SM, Krahn MD, Fleshner NE, Cohen MM, Tomlinson GA, Naglie G. The association between patient age and prostate cancer stage and grade at diagnosis. *BJU Int*. 2004;94:303-6.
124. Rice K, Hudak J, Peay K, Elsamanoudi S, Travis J, Lockhart R, et al. Comprehensive quality-of-life outcomes in the setting of a multidisciplinary, equal access prostate cancer clinic. *Urology*. 2010;76:1231-8.
125. Parekh DJ, Ankerst DP, Higgins BA. External validation of the prostate cancer prevention trial risk calculator in a screened population. *Urology*. 2006;68:1152-5.
126. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schroder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180(1):150-4.

127. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol.* 2008;54(5):976-7.
128. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate specific antigen doubling time. *Eur Urol.* 2008;54(2):291-300.
129. Djavan B, Kazzazi A, Dulabon L, Dulabon, Margreiter M, Farr A, et al. Diagnostic strategies for prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;10:26-37.
130. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA.* 1998 20;279(19):1542-7.
131. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011;60:214-22.
132. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold L, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology.* 2007;69(4):714-20.
133. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Colombel M Rodriguez-Lafrasse C, Decaussin-Petrucci M, Ruffion A. Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality. *J Urol.* 2011;185:1234-9.
134. Steuber T, O'Brien MF, Lilja H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. *Eur Urol.* 2008;54:31-40.
135. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology.* 1989;170(3Pt1):609-15.
136. Gomella LG, El-Gabry EA, Strup SE, Halpern, E. Ultrasound contrast agents for prostate imaging and biopsy. *Urol Oncol.* 2001;6:189-92.
137. Amiel GE, Slawin KM. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. *Urol Clin North Am.* 2006;33:329-37.

138. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11:134-8.
139. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79-85.
140. Reynard J, Brewster S, Biers S. *Oxford Handbook of Urology.* 3rd edition. Oxford University Press; 2013
141. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005;174:1256-60.
142. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouviere O, Wiegand T. Members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on prostate cancer In EAU Guidelines, edition presented at the 30th EAU Annual Congress, Madrid 2015.
143. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387-95.
144. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:197-206.
145. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59: 962-77.
146. Hoeks CM, Hambroek T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, et al. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology.* 2013;266(1):207-17.
147. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterizing cancer within the prostate? *Eur Urol.* 2006;50(6):1163.
148. McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Br J Radiol.* 2012;85(1012):390-4.

149. Roobol MJ., Kranse R., Bangma CH., van Leenders AG., Blijenberg BG., Van Schaik RH., et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2013;64(4): 530-9.
150. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):853-60.
151. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2013;63(1):101-7.
152. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-31.
153. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008;102(1):10-4.
154. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203-13.
155. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-17.
156. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2007;69(6):1170-5.
157. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005;95(6):751-6.
158. Joniau S, Hsu CY, Gontero P, Spahn M, Van Poppel H. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46:164-71.

159. Joniau S, Spahn M, Briganti A, Gandaglia G, Tombal B, Tosco L. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(2): 319-25.
160. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-7.
161. Loppenberg B, Noldus J, Holz A, Palisaar RJ. Reporting complications after open radical retropubic prostatectomy using the Martin criteria. *J Urol.* 2010;184(3):944-8.
162. McLaren RH, Barrett DM, Zincke H. Rectal injury occurring at radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: etiology and treatment. *Urology.* 1993;42(4):401-5.
163. Rabbani F, Yunis L.H, Nogueira L, Vora K.C, Eastham J.A, Guillonneau B, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;57:371-86.
164. Constantinides C.A, Tyrirtzis S.I, Skolarikos A, Liatsikos E, Zervas A, Deliveliotis C. Short- and long-term complications of open radical prostatectomy according to the Clavien classification system. *BJU Int.* 2008;103:336-40.
165. Ku J, Krahn M, Trachtenberg J, Nesbitt M, Kalnin R, Lockwood G, et al. Changes in health utilities and health-related quality of life over 12 months following radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J.* 2009;3:445-52.
166. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2005;48:938-45.
167. Webb DR, Sethi K, Gee K. An analysis of the causes of bladder neck contracture after open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2009;103(7):957-63.
168. Taneja S. Complications of urologic surgery. 4th edition. Saunders Elsevier; 2010.
169. Rabbani F, Yunis LH, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, Guillonneau B, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;57:371-86.

170. Carlson S, Nilsson A.E, Schumacher C.M, Jonsson N.M, Voltz S.D, Steineck G, et al. Surgery- related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the karolinska University Hospital, Sweden. *Urology* 2010;75:1092-99.
171. Loppenberg B, Noldus J, Holz A, Palisaar RJ. Reporting complications after open radical retropubic prostatectomy using the Martin criteria. *J Urol.* 2010;184(3):944-8.
172. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(2):107-18.
173. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 2000;56(6):1021-4.
174. Mcleod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* 2003;61(2 Suppl 1):3-7.
175. Miyamoto H, Yeh S, Lardy H, Messing E, Chang C. Delta 5-androstenediol is a natural hormone with androgenic activity in human prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(19):11083-8.
176. Oh WK. The evolving role of oestrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 2002;1(2):81-9.
177. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(11):1531-8.
178. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002;167(4):1670-4.
179. Iverson P, Melezinek I, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int.* 2001;87:47-56.

180. Seaman HE, Langley SE, Farmer RD, de Vries CS. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int.* 2007;99(6):1398-403.
181. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol.* 2000;164(5):1579-82.
182. Isbarn H, Gibod-Boccon L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol.* 2009;55:62-75.
183. Barry MJ, Delorenzo MA, Walker Corkery ES, Lucas FL, Wennberg DC. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate-specific antigen testing: a population-based cohort study. *BJU Int.* 2006;98:973-8.
184. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:981-9.
185. Graff JN, Mori M, Li H, Garzotto M, Penson D, Potosky AL, Beer TM. Predictors of overall and cancer-free survival of patients with localized prostate cancer treated with primary androgen suppression therapy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol.* 2007;177:1307-12.
186. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int.* 2010;105(8):1074-81.
187. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53(5):941-9.
188. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(1):11-25.

189. Fizazi K. Who should receive androgen deprivation therapy? *Eur Urol.* 2012; 62(6):973-8.
190. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996; 334(13):835-40.
191. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med.* 1998;46(12):1569-85.
192. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology (Williston Park).* 1990;4(5):29-69.
193. Pequeno NPF, Cabral NLA, Marchioni DM, Lima SCVC, Lyra CO. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):208.
194. Karimi M, Brazier J, Paisley S. How do individuals value health states? A qualitative investigation. *Soc Sci Med.* 2017;172:80-88.
195. Noronha DD, Martins AM, Dias Ddos S, Silveira MF, De Paula AM, Haikal DS. Factors in adult health-related quality of life: a population-based study. *Cien Saude Colet.* 2016;21(2):463-74.
196. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2319-29.
197. Pak S, Kim M, Ahn H. Changes in health-related quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer: A longitudinal cohort study in Korea. *Investig Clin Urol.* 2018;59(5):313-20.
198. Hamdy FC, Donovan JL. Patient-reported outcomes following treatment for localized prostate cancer: helping decision making for patients and their physicians. *JAMA.* 2017;(317):1121-23.
199. Zeliadt SB, Moinpour CM, Blough DK, Penson DF, Hall IJ, Smith JL, et al. Preliminary treatment considerations among men with newly diagnosed prostate cancer. *Am J Manag Care* 2010;16:121-30.
200. Heidenreich A. Guidelines and counselling for treatment options in the management of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2007;(175):131-62.

201. Schmidt S, Garin O, Pardo Y, Valderas JM, Alonso J, Rebollo P, et al. . Assessing quality of life in patients with prostate cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments. *Q. Life Res.* 2014;(23):2169-81.
202. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care.* 1998;36(7):1002-12.
203. Chung KJ, Kim JJ, Lim SH, Kim TH, Han DH, Lee SW. Development and validation of the korean version of expanded prostate cancer index composite: questionnaire assessing health-related quality of life after prostate cancer treatment. *Korean J Urol.* 2010;51(9):601-12.
204. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology.* 2000;56(6):899-905.
205. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
206. Mikuš M, Ćorić M, Matak L, Škegro B, Vujić G, Banović V. Validation of the UDI-6 and the ICIQ-UI SF - Croatian version. *Int Urogynecol J.* 2020;31(12):2625-30.
207. Walsh (Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
208. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
209. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology.* 2000;56(6):899-905.
210. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52.

211. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
212. Cetin K, Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Markus R, Carducci MA. Recent time trends in the epidemiology of stage IV prostate cancer in the United States: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Urology.* 2010;75(6):1396-404.
213. Iwamoto H, Izumi K, Shimada T, Kano H, Kadomoto S, Makino T, et al. Androgen receptor signaling-targeted therapy and taxane chemotherapy induce visceral metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Prostate.* 2021;81(1):72-80.
214. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):199-214.
215. Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering Prostate Cancer Mortality - The Future of PSA Screening. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1557-63.
216. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1117-23.
217. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol.* 2013;63(1):88-96.
218. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. 2021;2:185-97.
219. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62.
220. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-34.
221. Gunner C, Gulamhusein A, Rosario DJ. The modern role of androgen deprivation therapy in the management of localised and locally advanced prostate cancer. *J Clin Urol.* 2016;9(2 Suppl):24-9.

222. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2005;103(8):1615-24.
223. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer*. *JAMA*. 2008;300(2):173-81.
224. Huang W, Zhang Y, Shen BH, Wang S, Meng HZ, Jin XD. Outcomes of health-related quality of life after open, laparoscopic, or robot-assisted radical prostatectomy in China. *Cancer Manag Res*. 2019;11:899-907.
225. Haidl F, Al-Monajjed R. Prostatakarzinom – chirurgische Komplikationen [Prostate cancer: surgical complications]. *Aktuelle Urol*. 2020;51(5):469-74.
226. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*. 2014;93(4):373-83.
227. Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC, Jonsson MN, Volz DS, Steineck G, et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University hospital, Sweden. *Urology*. 2010;75(5):1092-7.
228. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomized controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016;388(10049):1057-66.
229. Cheng WM, Lin TP, Lin CC, Huang EY, Chung HJ, Kuo JY, et al. Standardized report for early complications of radical prostatectomy. *J Chin Med Assoc*. 2014;77(5):234-41.
230. Lenart S, Berger I, Böhler J, Böhm R, Gutjahr G, Hartig N, et al. Ideal timing of indwelling catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy with a running barbed suture technique: a prospective analysis of 425 consecutive patients. *World J Urol*. 2020;38(9):2177-83.

231. Wang R, Wood DP Jr, Hollenbeck BK, Li AY, He C, Montie JE, et al. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenoses. *Urology*. 2012;79(2):449-57.
232. Thomas C, Ziewers S, Thomas A, Dotzauer R, Bartsch G, Haferkamp A, et al. Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(4):633-40.
233. Slova D, Lepor H. The short-term and long-term effects of radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2007;178(6):2397-401.
234. Namiki S, Ishidoya S, Saito S, Satoh M, Tochigi T, Ioritani N, et al. Natural history of voiding function after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2006;68(1):142-7.
235. Bayoud Y, de la Taille A, Ouzzane A, Ploussard G, Allory Y, Yiou R, et al. International Prostate Symptom Score is a predictive factor of lower urinary tract symptoms after radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2015;22(3):283-7.
236. Papadopoulos G, Fragkoulis C, Stasinopoulos K, Stathouros G, Glykas I, Theocharis G, et al. Does radical prostatectomy result in lower urinary tract symptom improvement in high-risk and locally advanced prostate cancer? A Single-center experience. *Urologia*. 2021;88(2):110-14.
237. Matsubara A, Yasumoto H, Teishima J, Seki M, Mita K, Hasegawa Y, et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol*. 2006;13(8):1098-102.
238. Porena M, Mearini E, Mearini L, Vianello A, Giannantoni A. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. *Eur Urol*. 2007;52(1):38-45.
239. Peyronnet B, Brucker BM. Management of Overactive Bladder Symptoms After Radical Prostatectomy. *Curr Urol Rep*. 2018;19(12):95.
240. Schwartz EJ, Lepor H. Radical retropubic prostatectomy reduces symptom scores and improves quality of life in men with moderate and severe lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 1999;161(4):1185-8.
241. Ahn T, Roberts MJ, Strahan A, Malone G, Paterdis J, Wood G, et al. Improved lower urinary tract symptoms after robot-assisted radical prostatectomy: implications for

- survivorship, treatment selection and patient counselling. *BJU Int.* 2019;123 Suppl 5:47-53.
242. Inoue S, Hayashi T, Teishima J, Matsubara A. Comparative analysis of robot-assisted, laparoscopic, and open radical prostatectomy regarding lower urinary tract symptoms: A longitudinal study. *Urol Sci.* 2020;31(1):21-7.
243. Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev.* 2005;26(3):361-79.
244. Washino S, Hirai M, Saito K, Kobayashi Y, Arai Y, Miyagawa T. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Volume Reduction and Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Prostate Cancer. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018;10(1):57-63.
245. Choi H, Chung H, Park JY, Lee JG, Bae JH. The Influence of Androgen Deprivation Therapy on Prostate Size and Voiding Symptoms in Prostate Cancer Patients in Korea. *Int Neurourol J.* 2016;20(4):342-8.
246. Sun S, Bai Y, Yang H, Yang HW. Investigation on lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly patients with prostate cancer (PC) received endocrine therapy. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;60(3):535-7.
247. Russo A, Castiglione F, Salonia A, Benigni F, Rigatti P, Montorsi F, et al. Effects of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix on normal micturition and prostaglandin E(2)-induced detrusor overactivity in conscious female rats. *Eur Urol.* 2011;59:868-74.
248. Bahk JY, Kim MO, Park MS, Lee HY, Lee JH, Chung BC, et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor in bladder cancer epithelia and GnRH effect on bladder cancer cell proliferation. *Urol Int.* 2008;80:431-8.
249. Rick FG, Schally AV, Block NL, Halmos G, Perez R, Fernandez JB, et al. LHRH antagonist Cetrorelix reduces prostate size and gene expression of proinflammatory cytokines and growth factors in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2011;71:736-47.
250. Malik R, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1080-6.

251. Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE, Oh JH, Munck af Rosenschöld P, Kollmeier M, et al. Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol*. 2013;64(6):931-8.
252. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):614-23
253. Chin S, Hayden AJ, Gebiski V, Cross S, Turner SL. Long Term Patient Reported Urinary Function Following External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(7):421-8.
254. Burden HP, Evans S, Jones R, Graham J, Persad R. Acute urinary morbidity during 3D conformal radiotherapy for localised prostate cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2009;2:62-6. koji su se postepeno popravljali unutar 1-2 godine (14, 16).
255. Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(2):168-74.
256. Bosch R, McCloskey K, Bahl A, Arlandis S, Ockrim J, Weiss J, et al. Can radiation-induced lower urinary tract disease be ameliorated in patients treated for pelvic organ cancer: ICI-RS 2019? *Neurourol Urodyn*. 2020;39 Suppl 3(Suppl 3):S148-S155.
257. Bernard S, Ouellet MP, Moffet H, Roy JS, Dumoulin C. Effects of radiation therapy on the structure and function of the pelvic floor muscles of patients with cancer in the pelvic area: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2016;10(2):351-62.
258. Ouanes Y, Hermi A, Chaker K, Bibi M, Daly KM, Nouira Y. Impact of Urinary Incontinence on the Quality of Life After Open Retropubic Radical Prostatectomy. *Cureus*. 2022;14(8):e28106.
259. Machioka K, Kadono Y, Naito R, Nakashima K, Iijima M, Kawaguchi S, et al. Evaluating urinary incontinence before and after radical prostatectomy using the international consultation on incontinence questionnaire-short form. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):726-33.

260. Magheli A, Busch J, Leva N, et al. Comparison of surgical technique (open vs. laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy. *BMC Urol.* 2014;14:18.
261. Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B, Moniz RR, Chauhan S, Orvieto MA, et al. Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: report applying a standardized grading system. *Eur Urol.* 2010;57(6):945-52.
262. Vickers AJ, Bianco FJ, Gonen M, Cronin AM, Eastham JA, Schrag D, et al. Effects of pathologic stage on the learning curve for radical prostatectomy: evidence that recurrence in organ-confined cancer is largely related to inadequate surgical technique. *Eur Urol.* 2008;53(5):960-6.
263. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):433-77.
264. John H, Sullivan MP, Bangerter U, Hauri D, Yalla SV. Effect of radical prostatectomy on sensory threshold and pressure transmission. *J Urol.* 2000;163(6):1761-6.
265. Rehder P, Staudacher NM, Schachtner J, Berger ME, Schillfahrt F, Hauser V, et al. Hypothesis That Urethral Bulb (Corpus Spongiosum) Plays an Active Role in Male Urinary Continence. *Adv Urol.* 2016;2016:6054730.
266. Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Impact of Pelvic Anatomical Changes Caused by Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3050.
267. Kadono Y, Ueno S, Kadomoto S, Iwamoto H, Takezawa Y, Nakashima K, et al. Use of preoperative factors including urodynamic evaluations and nerve-sparing status for predicting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy: Nerve-sparing technique contributes to the reduction of postprostatectomy incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(8):1034-9.
268. Rahnama'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, Tutolo M, Hüscher T. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg.* 2021;8:647656.
269. Yang TK, Wu CC, Chang CH, Muo CH, Huang CY, Chung CJ. Subsequent risk of acute urinary retention and androgen deprivation therapy in patients with prostate

- cancer: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(7):e18842.
270. Li JR, Wang SS, Lin CH, DE Groat WC, Cheng CL. Positive Association of Male Overactive Bladder Symptoms and Androgen Deprivation: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Anticancer Res*. 2019;39(1):305-11.
271. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hanks GE. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 1996; 48(1):95-9.
272. Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):197-201.
273. Huang W, Zhang Y, Shen BH, Wang S, Meng HZ, Jin XD. Outcomes of health-related quality of life after open, laparoscopic, or robot-assisted radical prostatectomy in China. *Cancer Manag Res*. 2019;11:899-907.
274. Putora PM, Engeler D, Haile SR, et al. Erectile function following brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(3):182-9.
275. Nason GJ, O'Kelly F, White S, Dunne E, Smyth GP, Power RE. Patient reported functional outcomes following robotic-assisted (RARP), laparoscopic (LRP), and open radical prostatectomies (ORP). *Ir J Med Sci*. 2017;186(4):835-40.
276. Pompe RS, Tian Z, Preisser F, Tennstedt P, Beyer B, Michl U, et al. Short- and Long-term Functional Outcomes and Quality of Life after Radical Prostatectomy: Patient-reported Outcomes from a Tertiary High-volume Center. *Eur Urol Focus*. 2017;3(6): 615-20.
277. Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M, et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. *J Sex Med*. 2010;7(7):2521-31.
278. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, De Gobbi A, Cavalleri S, et al. Preoperative criteria to select patients for bilateral nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2010;7(2 Pt 1):839-45.

279. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol.* 2012;62(2):261-72.
280. Gandaglia G, Lista G, Fossati N, Suardi N, Gallina A, Moschini M, et al. Non-surgically related causes of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):185-90.
281. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med.* 2014;174(9):1460-7.
282. Corona, G., Filippi, S., Comelio, P. et al. Sexual function in men undergoing androgen deprivation therapy. *Int J Impot Res.* 2021;33:439-47.
283. Mazzola CR, Mulhall JP. Impact of androgen deprivation therapy on sexual function. *Asian J Androl.* 2012;14(2):198-203.
284. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Testosterone and erectile function: an unresolved enigma. *Eur Urol.* 2007;52(1):26-8.
285. Kratzik CW, Schatzl G, Lunglmayr G, Rücklinger E, Huber J. The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol.* 2005;174(1):240-3.
286. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 5(Suppl 5):S37-S43.
287. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol.* 1999;6(1):19-23.
288. Chien GW, Slezak JM, Harrison TN, Jung H, Gelfond JS, Zheng C, et al. Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population. *BJU Int.* 2017;120(4):520-9.
289. Pak S, Kim M, Ahn H. Changes in health-related quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer: A longitudinal cohort study in Korea. *Investig Clin Urol.* 2018;59(5):313-20.

290. Namiki S, Ishidoya S, Kawamura S, Tochigi T, Arai Y. Quality of life among elderly men treated for prostate cancer with either radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(3):379-86.
291. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD, et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*. 2017; 317(11):1126-40.
292. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. *J Urol*. 2010;183(6):2206-12.
293. Namiki S, Satoh T, Baba S, Ishiyama H, Hayakawa K, Saito S, Arai Y. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer: a prospective longitudinal study. *Urology*. 2006;68(6):1230-6.
294. Rice K, Hudak J, Peay K, Elsamanoudi S, Travis J, Lockhart R, et al. Comprehensive quality-of-life outcomes in the setting of a multidisciplinary, equal access prostate cancer clinic. *Urology*. 2010;76(5):1231-8.
295. Namiki S, Ishidoya S, Ito A, et al. Quality of life after radical prostatectomy in Japanese men: a 5-Year follow up study. *Int J Urol*. 2009;16(1):75-81.
296. Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol*. 2015;68(4):600-8.
297. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1425-37.
298. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250-61.
299. Gay HA, Sanda MG, Liu J, Wu N, Hamstra DA, Wei JT, et al. External Beam Radiation Therapy or Brachytherapy With or Without Short-course Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy: Results of a Multicenter, Prospective Study of Quality of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):304-17.

300. Sood R, Singh RK, Goel H, Manasa T, Khattar N, Tripathi MC. Can androgen-deprivation therapy obviate the need of channel transurethral resection of the prostate in advanced prostate cancer with urinary retention? A prospective study. *Arab J Urol.* 2017;15(4):339-46.
301. Orio PF 3rd, Merrick GS, Allen ZA, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, et al. External beam radiation results in minimal changes in post void residual urine volumes during the treatment of clinically localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2009;4:26.

9. PRILOZI

9.1. Prilog 1.

Međunarodni upitnik za bodovno vrednovanje simptoma BHP (IPSS) i ocenu kvaliteta života

Skor čine sedam pitanja u vezi sa tegobama pri mokrenju u poslednjih mesec dana.

Ime bolesnika datum	Nijednom	Manje od 1 u 5 slučajeva	Manje od polovine slučajeva	Okolo polovine slučajeva	Više od polovine slučajeva	Skoro uvek
1. Koliko često ste imali osećaj da se niste potpuno izmokrili, nakon mokrenja?	0	1	2	3	4	5
2. Koliko često ste morali ponovo da mokrite za manje od dva sata posle poslednjeg mokrenja?	0	1	2	3	4	5
3. Koliko puta ste imali isprekidan mlaz mokrenja?	0	1	2	3	4	5
4. Koliko često ste imali poteškoća da odložite mokrenje?	0	1	2	3	4	5
5. Koliko često ste imali slab mlaz prilikom mokrenja?	0	1	2	3	4	5
6. Koliko često ste morali da se naprežete ili napinjete da bi ste započeli mokrenje?	0	1	2	3	4	5
	Nijednom	Jednom	Dva puta	Tri puta	Četiri puta	Pet ili više puta
7. Koliko puta ste morali da ustajete noću radi mokrenja?	0	1	2	3	4	5

Ukupan I-PSS skor: S =

Kvalitet života kao posledica urinarnih simptoma

Kako biste se osećali kada bi Vaši sadašnji problemi sa mokrenjem ostali isti do kraja života?						
Odlično	Zadovoljan	Uglavnom zadovoljan	Sredina	Uglavnom nezadovoljan	Nezadovoljan	Očajan
0	1	2	3	4	5	6

Procenjeni indeks kvaliteta života: I =

9.2. Prilog 2.

Internacionalni Indeks Eretilne Funkcije (IIEF) - Upitnik - kratka forma

Ime i prezime:		Starost:			Datum:	
Tokom poslednjih mesec dana:						
1. Kako biste ocenili svoje samopuzdanje u pogledu postizanja i održavanja erekcije?	Vrlo nisko 1	Nisko 2	Srednje 3	Visoko 4	Vrlo visoko 5	
2. Prilikom postizanja erekcije seksualnom stimulacijom, koliko je često erekcija bila dovoljna za penetraciju?	Skoro nikada ili nikada 1	Nekoliko puta 2	Ponekad (polovina puta) 3	Uglavnom (više od polovine) 4	Skoro uvek ili uvek 5	
3. Za vreme seksualnog odnosa, koliko često se erekcija održavala i nakon penetracije?	Skoro nikada ili nikada 1	Nekoliko puta 2	Ponekad (polovina puta) 3	Uglavnom (više od polovine) 4	Skoro uvek ili uvek 5	
4. Za vreme seksualnog odnosa, koliko je bilo teško da održite erekciju do kraja odnosa?	Izuzetno teško 1	Vrlo teško 2	Teško 3	Srednje teško 4	Lako 5	
5. Prilikom pokušaja stupanja u seksualni odnos, koliko često je to bilo zadovoljavajuće za vas?	Skoro nikada ili nikada 1	Nekoliko puta 2	Ponekad (polovina puta) 3	Uglavnom (više od polovine) 4	Skoro uvek ili uvek 5	

Ukupan skor: _____

1-7: Teška ED

8-11: Umerena ED

12-16: Blaga do umerena ED

17-21: Blaga ED

22-25: Bez ED

9.3. Prilog 3.

Upitnik Međunarodnog društva za inkontinenciju ICIQ-UI SF - kratka forma

Evidencioni broj _____		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>								
		Dan	Mesec	Godina								
Bili bi zahvalni ako biste mogli da odgovorite na niže navedena pitanja razmišljajući o tome kakve ste tegobe imali u predhodne četiri nedelje												
1. Molimo upišite datum rođenja:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>								
		DAN	MESEC	GODINA								
2. Vaš pol:		Ženski <input type="checkbox"/> Muški <input type="checkbox"/>										
3. Koliko često imate problem nezadržavanja mokraće? (obeležite jedno polje)												
nikada	jednom nedeljno ili ređe	dva ili tri puta nedeljno	otprilike jednom dnevno	više puta dnevno	stalno							
0	1	2	3	4	5							
4. Koja količina mokraće prema vašem mišljenju Vam uobičajeno curi (bez obzira da li nosite zaštitne uloške)? (obeležite jedno polje)												
ništa	mala količina	umerena količina	velika količina									
0	2	4	6									
5. U kojoj meri nezadržavanje mokraće utiče na Vaš svakodnevni život? Molimo zaokružite broj između 0 (ne utiče) i 10 (utiče u velikoj meri)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
ne utiče											značajno	
6. U kojoj situaciji ne zadržavate mokraću? (možete obeležiti i više polja)												
nikada-nema nezadržavanja mokraće				<input type="checkbox"/>								
pre odlaska u toalet				<input type="checkbox"/>								
pri kašljanju i kihanju				<input type="checkbox"/>								
tokom spavanja				<input type="checkbox"/>								
tokom fizičke aktivnosti /vežbanja				<input type="checkbox"/>								
nakon što završim mokrenje i obučem se				<input type="checkbox"/>								
nedefinisano				<input type="checkbox"/>								
uvek				<input type="checkbox"/>								

Pojašnjenje rezultata Zbir bodova

Nema inkontinencije 0 / Sve veće ili jednako 1 smatra se urinarnom inkontinencijom / Blaga inkontinencija 1-5 / Umerena inkontinencija 6-12 / Teška inkontinencija 13-18 / Vrlo teška inkontinencija 19-21.

9.4. Prilog 4.

EPIC

The Expanded Prostate Cancer Index Composite

Ovaj upitnik je dizajniran za merenje kvaliteta života pacijenata obolelih od karcinoma prostate. Molimo Vas da na pitanja odgovorite u potpunosti i iskreno, kako bismo imali što tačnije istraživanje.

U skladu sa lekarskom etikom I zakonom o tajnosti informacija Vaši podaci će biti tajni i upotrebljeni samo za ovo istraživanje.

Današnji datum (uneti datum kada je pregled obavljen):

Dan _____ Mesec _____ Godina _____

Ime i prezime (opcionalno): _____

Datum rođenja (opcionalno): Dan _____ Mesec _____ Godina _____

FUNKCIJA URINARNOG SISTEMA

Obuhvata pitanja o navikama mokrenja. Obratiti pažnju samo na **PROTEKLE 4 NEDELJE**.

1. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali nevoljni gubitak mokraće?

Više od jednom na dan.....	1		
Oko jednom na dan.....	2		
Više od jednom nedeljno.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	23/
Oko jednom nedeljno.....	4		
Retko ili nikada.....	5		

2. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** mokrili krv?

Više od jednom na dan.....	1		
Oko jednom na dan.....	2		
Više od jednom nedeljno.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	24/
Oko jednom nedeljno.....	4		
Retko ili nikada.....	5		

3. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali bolove ili peckanje u toku mokrenja?

Više od jednom na dan.....	1		
Oko jednom na dan.....	2		
Više od jednom nedeljno.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	25/
Oko jednom nedeljno.....	4		
Retko ili nikada.....	5		

4. Kakva vam je kontrola mokrenja u **protekle 4 nedelje**?

Bez kontrole mokrenja.....	1		
Često kapljanje nakon mokrenja.....	2	(Zaokružiti jedan broj)	26/
Povremeno kapljanje nakon mokrenja...	3		
Potpuna kontrola mokrenja.....	4		

5. Koliko ste u **protekle 4 nedelje** koristili uložaka ili pelena zbog curenja urina na dan?

Nijedan.....	0		
1 na dan.....	1	(Zaokružiti jedan broj)	27/
2 na dan.....	2		
3 ili više na dan.....	3		

6. Koliki su, ako su bili, u **protekle 4 nedelje** navedeni problemi?

(Zaokružiti jedan broj u svakoj liniji)	bez problema	jako mali problemi	mali problemi	umereni problemi	veliki problemi	
a. Kapljanje ili curenje mokraćne.....	0	1	2	3	4	28/
b. Bolovi ili peckanje u toku mokrenja.....	0	1	2	3	4	29/
c. Krvarenje u mokraći.....	0	1	2	3	4	30/
d. Slab mlaz urina ili nepotpuno izmokravanje.....	0	1	2	3	4	31/
e. Noćno mokrenje.....	0	1	2	3	4	32/
f. Potreba za čestim mokrenjem preko dana...	0	1	2	3	4	33/

7. Kakva je bila funkcija Vašeg urinarnog sistema u protekle 4 nedelje?

Bez problema.....	1		
Jako mali problem.....	2		
Mali problem.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	34/
Umereni problem.....	4		
Veliki problem.....	5		

FUNKCIJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Sledeća pitanja su oko crevnih navika i stomačnih bolova.

Uzeti u obzir samo **PROTEKLE 4 NEDELJE**.

8. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali lažne pozive na defekaciju?

- | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-----|
| Više od jednom na dan..... | 1 | | |
| Oko jednom na dan..... | 2 | | |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 42/ |
| Oko jednom nedeljno..... | 4 | | |
| Retko ili nikada..... | 5 | | |

9. Koliko često ste imali nekontrolisano curenje stolice?

- | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-----|
| Više od jednom na dan..... | 1 | | |
| Oko jednom na dan..... | 2 | | |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 43/ |
| Oko jednom nedeljno..... | 4 | | |
| Retko ili nikada..... | 5 | | |

10. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali stolicu koja je bila neformirana ili tečna?

- | | | | |
|--------------------|---|-------------------------|-----|
| Nikada..... | 1 | | |
| Retko..... | 2 | | |
| Oko pola puta..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 44/ |
| Često..... | 4 | | |
| Uvek..... | 5 | | |

11. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali krvavu stolicu?

- | | | | |
|--------------------|---|-------------------------|-----|
| Nikada..... | 1 | | |
| Retko..... | 2 | (Zaokružiti jedan broj) | 45/ |
| Oko pola puta..... | 3 | | |
| Često..... | 4 | | |

12. Koliko često ste imali u **protekle 4 nedelje** bolne crevne peristaltike?

Nikada.....	1		
Retko.....	2		
Oko pola puta.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	46/
Često.....	4		
Uvek.....	5		

13. Koliko puta ste u toku dana osećali crevnu peristaltiku u **protekle 4 nedelje**?

Dve ili manje.....	1		
Tri ili četiri.....	2	(Zaokružiti jedan broj)	47/
Pet ili više.....	3		

14. Koliko ste često u **protekle 4 nedelje** imali grčeve u truhu, karlici ili rektumu?

Više od jednom na dan.....	1		
Oko jednom na dan.....	2		
Više od jednom nedeljno.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	48/
Oko jednom nedeljno.....	4		
Retko ili nijednom.....	5		

15. Koliki su, ako su bili, u **protekle 4 nedelje** navedeni problemi?

(Zaokružiti jedan broj u svakoj liniji)	bez problema	jako mali problemi	mali problemi	umereni problemi	veliki problemi	
a. Pojava crevne peristaltike.....	0	1	2	3	4	49/
b. Učestala crevna peristaltika.....	0	1	2	3	4	50/
c. Vodenaste stolice.....	0	1	2	3	4	51/
d. Nekonrolisani gubitak stolice.....	0	1	2	3	4	52/
e. Krvave stolice.....	0	1	2	3	4	53/
f. Stomačni/karlični/rektalni bolovi.....	0	1	2	3	4	54/

16. Koliki su u **protekle 4 nedelje** bili Vaši problemi gastrointestinalnog sistema?

Bez problema.....	1		
Jako mali problem.....	2		
Mali problem.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	55/
Umereni problem.....	4		
Veliki problem.....	5		

SEKSUALNA FUNKCIJA

Sledeća pitanja su oko trenutne seksualne funkcije i seksualnog zadovoljstva. Mnoga pitanja su jako lična, ali će nam pomoći da razumemo stanje sa kojim ste suočeni svaki dan.

Zapamtite, ova pitanja su **POTPUNO POVERLJIVA**. Odgovorite iskreno na period od **PROTEKLE 4 NEDELJE**.

17. Kako biste ocenili sledeće navode u **protekle 4 nedelje**?

(Zaokružiti jedan broj u svakoj liniji)	Jako slaba ili nikakva	slaba	dovoljna	dobra	Vrlo dobra	
a. Nivo Vaše seksualne potrebe?.....	1	2	3	4	5	56/
b. Mogućnost postizanja erekcije?.....	1	2	3	4	5	57/
c. Mogućnost postizanja vrhunca (orgazma)?.....	1	2	3	4	5	58/

18. Kako biste opisali uobičajeni **KVALITET** Vaših erekcija u **protekle 4 nedelje**?

Nijedna.....	1					
Nije dovoljno jaka za seksualnu aktivnost.....	2					
Dovoljno jaka samo za masturbaciju.....	3				(Zaokružiti jedan broj)	59/
Dovoljno jaka za polno opštenje.....	4					

19. Kako biste opisali **UČESTALOST** Vaših erekcija u **protekle 4 nedelje**?

NIKADA nisam imao erekciju kada sam želeo.....	1					
Imao sam erekciju manje od pola nego što sam želeo.....	2					
Imao sam erekciju oko pola puta kada sam želeo.....	3				(Zaokružiti jedan broj)	60/
Imao sam erekciju više od pola puta kada sam je želeo....	4					
Imao sam erekciju kad god sam poželeo.....	5					

20. Koliko puta ste se probudili ujutro ili u toku noći sa erekcijom u **protekle 4 nedelje**?

Nikada.....	1					
Manje od jednom nedeljno.....	2					
Oko jednom nedeljno.....	3				(Zaokružiti jedan broj)	61/
Nekoliko puta u toku nedelje.....	4					
Svaki dan.....	5					

21. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali bilo kakve seksualne aktivnosti?

Nijednu.....	1		
Manje od jedne nedeljno.....	2		
Oko jedna nedeljno.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	62/
Nekoliko puta u toku nedelje.....	4		
Svaki dan.....	5		

22. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali polno odnos?

Nijedan.....	1		
Manje od jednog nedeljno.....	2		
Oko jednom nedeljno.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	63/
Nekoliko puta u toku nedelje.....	4		
Svaki dan.....	5		

23. Kako biste ocenili Vaše mogućnosti seksualnog života u **protekle 4 nedelje**?

Jako slabe.....	1		
Slabe.....	2		
Dovoljne.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	64/
Dobre.....	4		
Vrlo dobre.....	5		

24. Koliki su, ako su bili, u **protekle 4 nedelje** navedeni problemi?

(Zaokružiti jedan broj u svakoj liniji)	bez problema	jako mali problemi	mali problemi	umereni problemi	veliki problemi	
a. Nivo Vaše seksualne želje.....	0	1	2	3	4	65/
b. Mogućnost da postignete erekciju.....	0	1	2	3	4	66/
c. Mogućnost da dostignete orgazam.....	0	1	2	3	4	67/

25. Koliki su u **protekle 4 nedelje** bili Vaši problemi seksualne funkcije ili nedostataka seksualne funkcije?

Bez problema.....	1		
Jako mali problem.....	2		
Mali problem.....	3	(Zaokružiti jedan broj)	68/
Umereni problem.....	4		
Veliki problem.....	5		

HORMONSKI STATUS

Sledeća pitanja se odnose na Vašu hormonsku funkciju.
Obratite pažnju na **PROTEKLE 4 NEDELJE**.

26. Koliko ste u **protekle 4 nedelje** imali talase vrućine?

- | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-----|
| Više od jednom na dan..... | 1 | | |
| Oko jednom na dan..... | 2 | | |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 69/ |
| Oko jednom nedeljno..... | 4 | | |
| Retko ili nikada..... | 5 | | |

27. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali osetljivost grudi?

- | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-----|
| Više od jednom na dan..... | 1 | | |
| Oko jednom na dan..... | 2 | | |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 70/ |
| Oko jednom nedeljno..... | 4 | | |
| Retko ili nikada..... | 5 | | |

28. Koliko često ste se u **protekle 4 nedelje** osećali depresivno?

- | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-----|
| Više od jednom na dan..... | 1 | | |
| Oko jednom na dan..... | 2 | | |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 71/ |
| Oko jednom nedeljno..... | 4 | | |
| Retko ili nikada..... | 5 | | |

29. Koliko često ste u **protekle 4 nedelje** imali osećaj nedostatka energije?

- | | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|-----|
| Više od jednom na dan..... | 1 | | |
| Oko jednom na dan..... | 2 | | |
| Više od jednom nedeljno..... | 3 | (Zaokružiti jedan broj) | 72/ |
| Oko jednom nedeljno..... | 4 | | |
| Retko ili nikada..... | 5 | | |

30. Koliku ste primetili promenu u telesnoj težini u **protekle 4 nedelje**?

Dobili 5 kg ili više.....	1				
Dobili manje od 5 kg.....	2				
Bez promena u težini.....	3	(Zaokružiti jedan broj)			73/
Izgubili manje od 5 kg.....	4				
Izgubili 5 kg ili više.....	5				

31. Koliki su, ako su bili, u **protekle 4 nedelje** navedeni problemi?

(Zaokružiti jedan broj u svakoj liniji)	bez problema	jako mali problemi	mali problemi	umereni problemi	veliki problemi	
a. Talasi vrućine.....	0	1	2	3	4	74/
b. Osetljivost grudi/uvećanj.....	0	1	2	3	4	75/
c. Gubitak malja po telu.....	0	1	2	3	4	76/
d. Osećaj depresivnosti.....	0	1	2	3	4	77/
e. Nedostatak energije.....	0	1	2	3	4	78/
f. Promene u telesnoj težini.....	0	1	2	3	4	79/

Sveukupno zadovoljstvo

32. Sveukupno, kako ste zadovoljni lečenjem i tretmanom Vaše bolesti?

Izuzetno nezadovoljan.....	1				
Nezadovoljan.....	2				
Nisam siguran.....	3	(Zaokružiti jedan broj)			80/
Zadovoljan.....	4				
Izuzetno zadovoljan.....	5				

NAJLEPŠE HVALA!!

10. BIOGRAFIJA AUTORA

Doktor Ljubomir Dinić rođen je 27.06.1972. godine u Nišu. Osnovnu i srednju školu završio je u Nišu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Nišu upisao je 1991-1992 godine, a isti završio u roku sa prosečnom ocenom 9,32.

Specijalizaciju iz urologije upisao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1999. godine, a nakon dve godine specijalizaciju nastavlja na Medicinskom fakultetu u Nišu. Septembra 2000. godine zapošljava se na Urološku kliniku Kliničkog Centra Niš gde i danas radi. Specijalistički ispit iz urologije položio je 2006. godine i stekao naziv specijaliste urologije. Magistarski rad iz oblasti opšta hirurgija odbranio je 2008. godine. Iste godine postaje stalni član tima za transplantaciju bubrega Kliničkog Centra u Nišu, a od 2011. postaje član tima za eksplantaciju organa pri Institutu za Biomedicinu Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Uže specijalističke studije iz onkologije upisao je 2009. godine, a 2015. godine odbranio je uže specijalistički rad i stekao stručni naziv urolog subspecijalista onkolog. Odlukom Nastavno Naučnog Veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 2009. godine verifikovan je za stručnog saradnika za kliničko praktičnu nastavu na predmetu Hirurgija, a od novembra 2012. godine radio je kao klinički asistent na istom predmetu. Septembra 2012. godine pokrenuo je postupak za izradu doktorske disertacije iz oblasti urologije. Aprila 2018. godine izabran je u zvanje stručnog saradnika - asistenta na predmetu Hirurgija, a 2021. godine je reizabran u isto zvanje. Autor je i koautor više stručnih i naučnih publikacija objavljenih u stranim i domaćim referentnim časopisima. Član je Evropskog Udruženja Urologa i Urološke sekcije Srpskog Lekarskog Društva. Oženjen je, otac dvoje dece.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**АНАЛИЗА И УПОРЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА БОЛЕСНИКА СА
НЕМЕТАСТАТСКИМ КАРЦИНОМОМ ПРОСТАТЕ КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ
РАДИКАЛНОМ ПРОСТАТЕКТОМИЈОМ И ХОРМОНОТЕРАПИЈОМ**

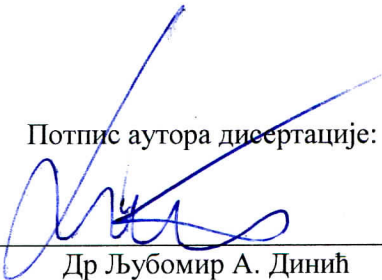
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Љубомир А. Динић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

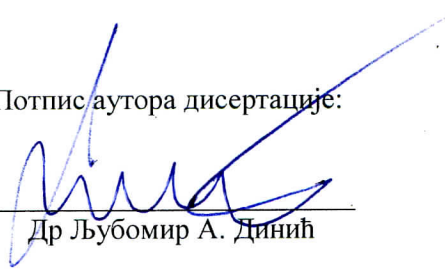
Наслов дисертације:

**АНАЛИЗА И УПОРЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА БОЛЕСНИКА СА
НЕМЕТАСТАТСКИМ КАРЦИНОМОМ ПРОСТАТЕ КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ
РАДИКАЛНОМ ПРОСТАТЕКТОМИЈОМ И ХОРМОНОТЕРАПИЈОМ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Љубомир А. Динић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

АНАЛИЗА И УПОРЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА БОЛЕСНИКА СА НЕМЕТАСТАТСКИМ КАРЦИНОМОМ ПРОСТАТЕ КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ РАДИКАЛНОМ ПРОСТАТЕКТОМИЈОМ И ХОРМОНОТЕРАПИЈОМ

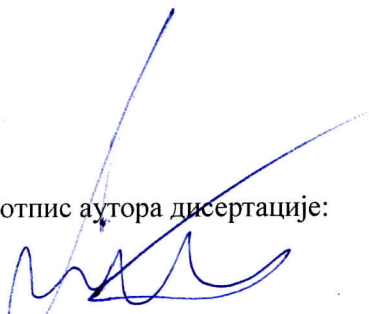
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Љубомир А. Динић